

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique : un apport important pour le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux

Hepatic arterial infusion: an important contribution to the treatment of liver metastases of colorectal cancers

S. Pernot¹, O. Pellerin², P. Rougier¹, J. Taieb¹

Les cancers colorectaux (CCR) se compliquent de métastases hépatiques (MH) limitées ou prédominantes au foie chez 30 à 60 % des patients, et sont rarement résecables d'emblée. Il y a donc une justification à intensifier les traitements locaux. La vascularisation des MH étant principalement artérielle, l'administration de chimiothérapie par voie intra-artérielle hépatique (CIAH) permet d'exposer préférentiellement les MH tout en épargnant le foie sain vascularisé à 60 % par la veine porte (1). De plus, la pharmacologie des antinéoplasiques à forte clairance hépatique plaide pour l'utilisation des CIAH, augmentant l'exposition des tumeurs en limitant l'exposition systémique (2, 3). Le développement de la CIAH a longtemps été limité par l'utilisation de la floxuridine (5-fluoro-2'-déoxyuridine [FUDR]). En effet, son efficacité a beaucoup été discutée. Une méta-analyse, réalisée à partir de 10 études de phase III, montrait un net bénéfice en termes de réponse objective (RO), mais sans amélioration significative de la survie (4). Toutefois, ces analyses étaient faites sur des études avec crossover souvent autorisés; de plus, une des causes d'échec de la CIAH était le développement de métastases extrahépatiques, alors que les associations CIAH + chimiothérapies par voie intraveineuse (i.v.) efficaces n'étaient pas encore utilisées.

patients dont le cancer a résisté à une ou plusieurs lignes de chimiothérapie i.v. (5) et de 62 % chez les patients dont la maladie a progressé sous oxaliplatine i.v. (tableau, p. 320) [6]; son administration IAH permet de diminuer sa toxicité neurologique. Actuellement, l'utilisation de polychimiothérapies i.v. plus efficaces associées à la CIAH a permis d'obtenir des résultats encore plus intéressants. Ainsi, l'association de CIAH avec FUDR et irinotécan + oxaliplatine i.v. a permis des taux de réponse de 90 % et des résections secondaires chez environ 50 % des patients (7), comme l'oxaliplatine IAH couplée au protocole acide folinique 5-fluoro-uracile (LV5-FU2)-cétuximab i.v. en première ligne chez les patients KRAS non muté (8). L'utilisation d'une trithérapie en CIAH (5-FU, irinotécan, oxaliplatine) combinée à du cetuximab i.v. chez des patients prétraités KRAS non muté a montré des taux de résection secondaire en deuxième et troisième-quatrième lignes de 46 et 20 % respectivement (9). Enfin, la CIAH multiplie par 6 la probabilité d'observer une réponse pathologique complète, qui est un facteur de survie prolongée (10, 11).

La CIAH a un vrai futur dans le CCR métastatique et reste d'actualité grâce à une utilisation optimisée et combinée aux traitements i.v.

L'oxaliplatine IAH couplée à des chimiothérapies i.v. a permis d'obtenir des taux de RO de 64 % chez les

Les complications de la CIAH sont devenues rares avec l'expérience des équipes

Des complications hépatiques des CIAH ont été rapportées avec la FUDR, en particulier la survenue de cholangites sclérosantes (12). Mais elles sont exceptionnelles avec les CIAH "discontinues" réalisées par accès implantable sous-cutané. Enfin, l'incidence des problèmes techniques liés à l'implantation

¹ Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris V.

² Service de radiologie interventionnelle, hôpital européen Georges-Pompidou, université Paris V.

Résumé

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) prend une place de plus en plus importante dans les stratégies thérapeutiques des patients ayant des métastases hépatiques non résecables limitées ou prédominantes au foie. L'utilisation de l'oxaliplatine et sa combinaison avec des polychimiothérapies systémiques ont permis de doubler les taux de réponse et d'augmenter les taux de résection secondaire et la survie des patients, et semblent également présenter un intérêt dans le traitement adjuvant des patients à haut risque de récurrence hépatique. Parallèlement, le développement des techniques radiologiques de pose et de corrections secondaires a permis de diminuer les complications de la CIAH. Bien que très hétérogènes, ces données incitent à mener des essais prospectifs pour valider les meilleures stratégies.

Mots-clés

Infusion artérielle hépatique
Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
Oxaliplatine
Cancers colorectaux
Métastases hépatiques

Tableau. Activité des traitements associant CIAH et chimiothérapie i.v. pour des métastases hépatiques de cancers colorectaux.

Auteurs	Produit administré en IAH	Association avec chimiothérapie i.v.	Patients (n)	Taux de réponse (%)	Résection/ablation complète (%)	Médiane SSP/TAP (mois)
Phase II						
Fallik, 2003 (3)	Pirarubicine	Fluoro-uracile/leucovorine	61	39	ND	18 11 (hépatique)
Boige, 2008 (6)	Oxaliplatine	Fluoro-uracile/leucovorine	39	62	18	7
Levi, 2014 (9)	Oxaliplatine + irinotécan + fluoro-uracile	Cétuximab	64	40,6	29,7	15,7 Survie : 35 mois après résection ; 17,5 mois sans résection
Phase II première ligne						
Kemeny, 2009 (7)	FUDR	Irinotécan + oxaliplatine	49	92	39	
Malka, 2010 (8)	LOHP	LV5-FU2s + cétuximab	36	83	48	

FUDR : floxuridine ; LV5-FU2s : acide folinique-5-fluoro-uracile simplifié ; SSP : survie sans progression ; TAP : temps jusqu'à progression ; ND : non disponible.

des cathéters artériels (obstructions du cathéter, thromboses ou dissections de l'artère hépatique, perfusions extrahépatiques responsables d'ulcérations gastroduodénales) a très nettement diminué avec la pose par voie radiologique percutanée fémorale des cathéters, associée à des contrôles réguliers de perméabilité autorisant les corrections secondaires de perfusions (techniques de désobstruction, repositionnement, redistribution artérielle, etc.), ce qui a permis une très nette amélioration de la durée de vie de ces cathéters (13, 14).

hépatique et de survie sans récurrence, mais sans augmentation significative de la survie globale, ce qui s'explique par l'utilisation dans ces essais de la FUDR en CIAH, sans chimiothérapie i.v. (15, 16). Cette diminution du taux des récurrences hépatiques a été confirmée par une étude rétrospective de plus de 900 patients où la CIAH après résection était un facteur pronostique majeur de moindre récurrence (17). La CIAH mérite d'être évaluée dans cette indication, et un essai thérapeutique est en préparation.

Place de la CIAH en néo-adjuvant ou adjuvant chez les patients ayant des MH résecables

La CIAH adjuvante a montré son efficacité dans 2 études randomisées en termes de contrôle local

Conclusion

La CIAH associée à une chimiothérapie i.v. efficace permet des taux de réponse et de survie très encourageants, et pourrait également, en adjuvant, améliorer la survie des patients après résection de MH. Cependant, les études sont très hétérogènes et peu comparables et incitent à mener des essais prospectifs pour valider les meilleurs schémas. ■

Références bibliographiques

1. Rougier P, Lasser P, Elias D. Bases rationnelles et résultats de la chimiothérapie intra-artérielle. *Ann Chir* 1988;42(9):639-46.
2. Kerr DJ, Los G. Pharmacokinetic principles of locoregional chemotherapy. *Cancer Surv* 1993;17:105-22.
3. Fallik D, Ychou M, Jacob J, Colin P, Seitz JF, Baulieux J et al. Hepatic arterial infusion using pirarubicin combined with

systemic chemotherapy: a phase II study in patients with nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003;14(6):856-63.

4. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from

colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007823.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Summary

Hepatic arterial infusion (HAI) have an emerging role in strategies of treatment for patients with limited or predominant unresectable liver metastases. Use of Oxaliplatin and its combination with systemic chemotherapy allowed to double the response rate, and increased rate of secondary resection and survival of patients, and could also be relevant in the adjuvant treatment of patients at high risk for hepatic recurrence. In parallel, development of radiological techniques has reduced complications CIAH. Although heterogeneous, these data are encouraging and should be confirmed in prospective studies.

Keywords

Hepatic arterial infusion
Transarterial-hepatic chemotherapy
Oxaliplatin
Colorectal cancers
Liver metastases

S. Pernot déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'écriture de cet article.