

Traitements intra-artériels hépatique pour les Métastases Hépatiques des CCR (MH-CCR)

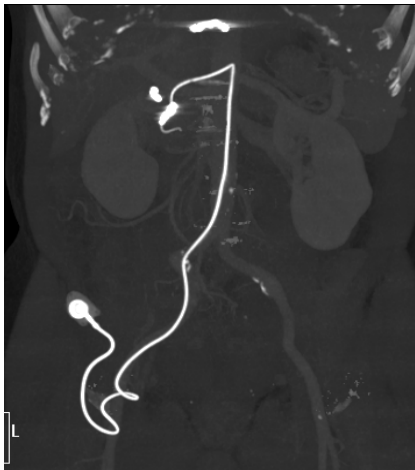
J TAIEB, O DUBREUIL, S PERNOT , Ph ROUGIER

UFR Paris V – U Paris Descartes

Oncologie Digestive HEGP

(Hôpital Européen Georges Pompidou)

75015 Paris



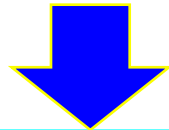
Les raisons de développer les TIAH

- **Les métastases hépatiques « isolées » au foie sont non résécables dans:**
 - **70% des cas**
- **La vascularisation des métastases > 5 mm est artérielle à 90%**
 - **Foie sain => vascularisation portale: 66% ; artérielle: 33%**
- **La perfusion artérielle augmente la concentration des antinéoplasiques au niveau des métastases (x 3 à 20 / iv).**
- **Les métastases «hypervascularisées» répondent mieux (RO > 50%) aux TIAH.**

Les TIAH pour métastases hépatiques des CCR

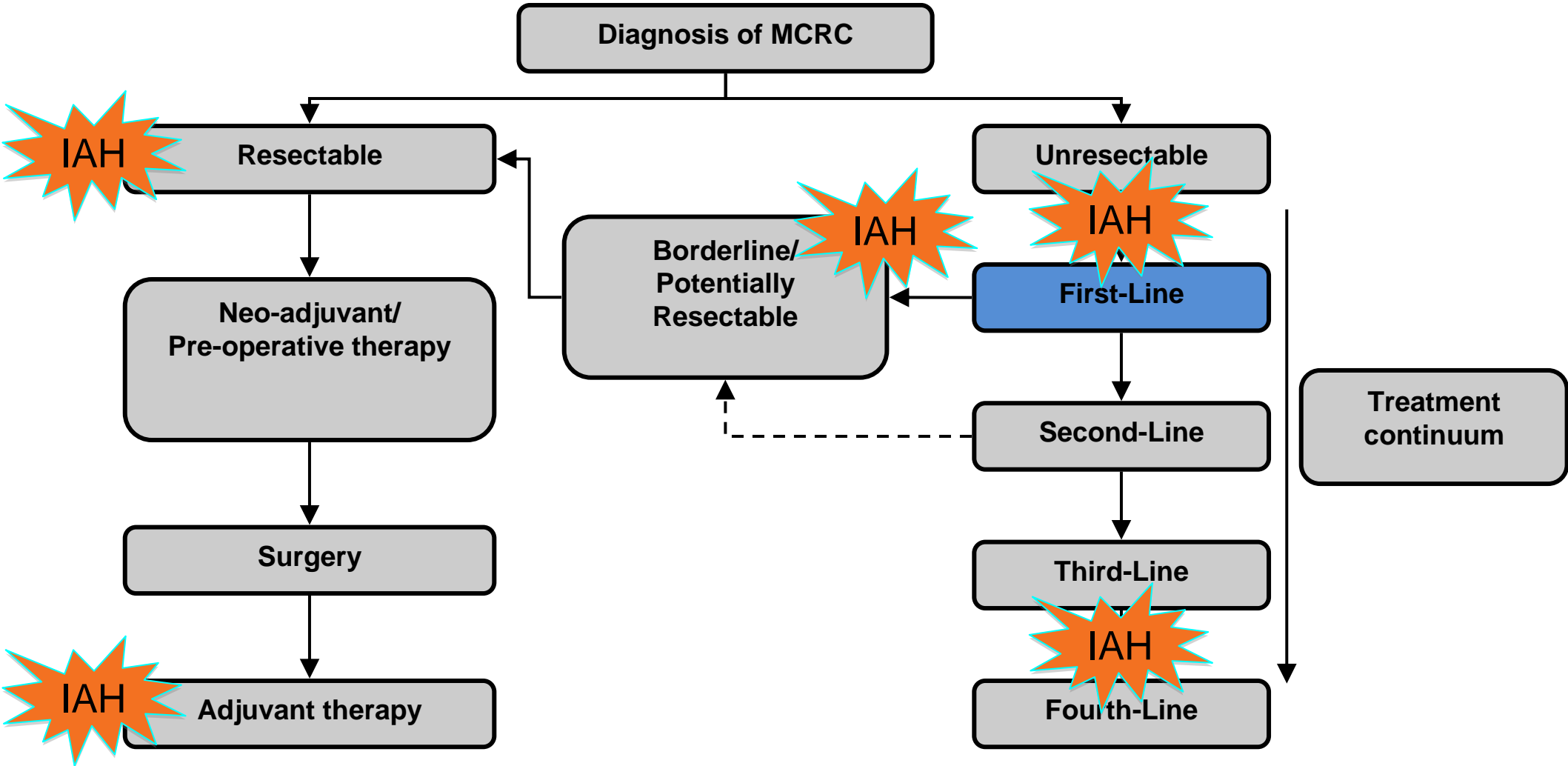
Indications classiques

- **Métastases hépatiques non résécables**
- **absence de métastases extra-hépatiques (ou minimales)**
- **Bilirubine normale**



10-15% des métastases hépatiques

Quand pourrait on utiliser les TIAH ?



Les situations et les objectifs sont différents

- **En situation néoadjuvante et adjuvante:**
 - Améliorer le taux de réponse/résécabilité secondaire
 - Améliorer la chirurgie carcinologique
 - Améliorer la survie à long terme
 - Préserver le foie restant
- **En situation palliative :**
 - Contrôler une maladie résistante
 - Intensification avant pause thérapeutique
 - SG et SSP
 - QoL

De Quels traitements IAH disposons nous?

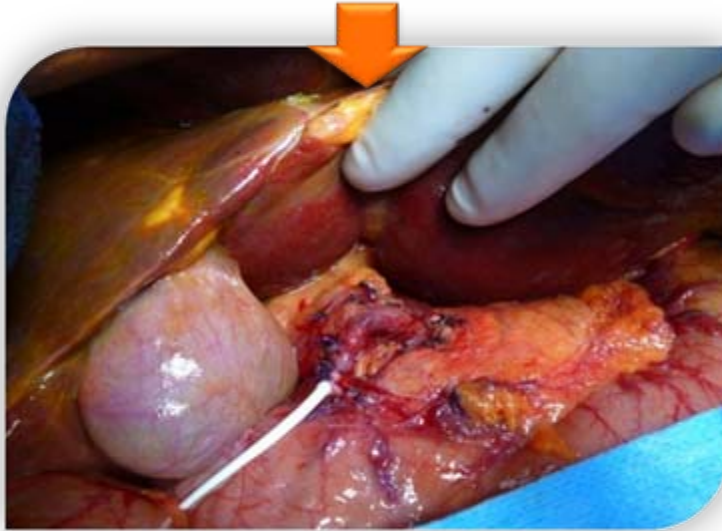
- **La chimiothérapie intra-artérielle hépatique**
- **La radio-embolisation hépatique à l'Y⁹⁰**
- **Les billes chargées à l'irinotecan DEBIRI**

De Quels traitements IAH disposons nous?

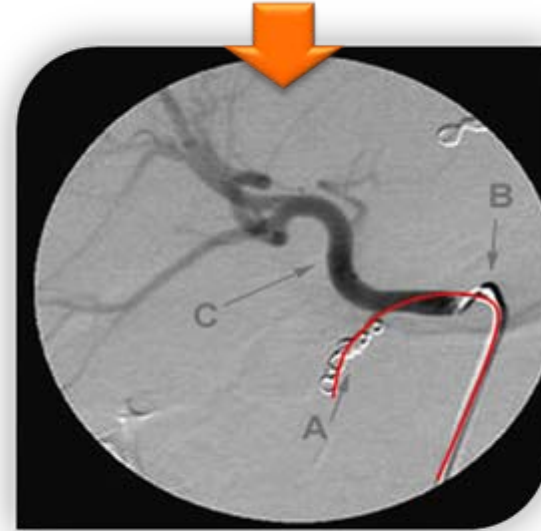
- **La chimiothérapie intra-artérielle hépatique**
- La radio-embolisation hépatique à l'Y⁹⁰
- Les billes chargées à l'irinotecan DEBIRI

CIAH : un mot de technique...

Chirurgicale



Percutanée



- Identification **variations anatomiques**
- **Ligature/embolisation** vaisseaux à destinée pyloro-duodénale,...
- Insertion **cathéter** IAH et **chambre** implantable
- **Contrôle** angio(scinti)graphique cathéter IAH (\pm désobstruction,...)

Principaux produits utilisés pour les CIAH

■ Produit idéal :

➤ Extraction hépatique élevée

+

➤ Forte clairance hépatique



Augmente l'exposition

Diminue la toxicité Gle

la CIAH ↗ ↗ Index thérapeutique +++

Principaux produits utilisés pour les CIAH

■ Produit idéal :

➤ Extraction hépatique élevée

+

➤ Forte clairance hépatique



Augmente l'exposition

Diminue la toxicité Gle

Exposition IA vs IV

➤ Pyrimidines fluorées
(5FU ; FUDR) : x 10 à 300

➤ THP-adriamycine : x 20

➤ Mitomycine C : x 6 à 8

➤ Cisplatine : x 4 à 7

➤ Oxaliplatine: x 5

la CIAH ↗ ↗ Index thérapeutique +++

CIAH des MH-CCR: « au temps du 5FU et du FUDR »

CIAH vs IV avant les chimiothérapies modernes

Phase III	Nb pts	TT	RO	Survie	p
Rougier (JCO 1992)	163	FUDR - IAH	49%	15m **	0,02
		5FU* - IV	13%	11m	

* Bras contrôle = traitement palliatif ou chimiothérapie IV (5FU bolus)

** 7% de survie à 5 ans

« proof of concept » = taux de RO # 50% ; X 3 par la voie IA / IV.

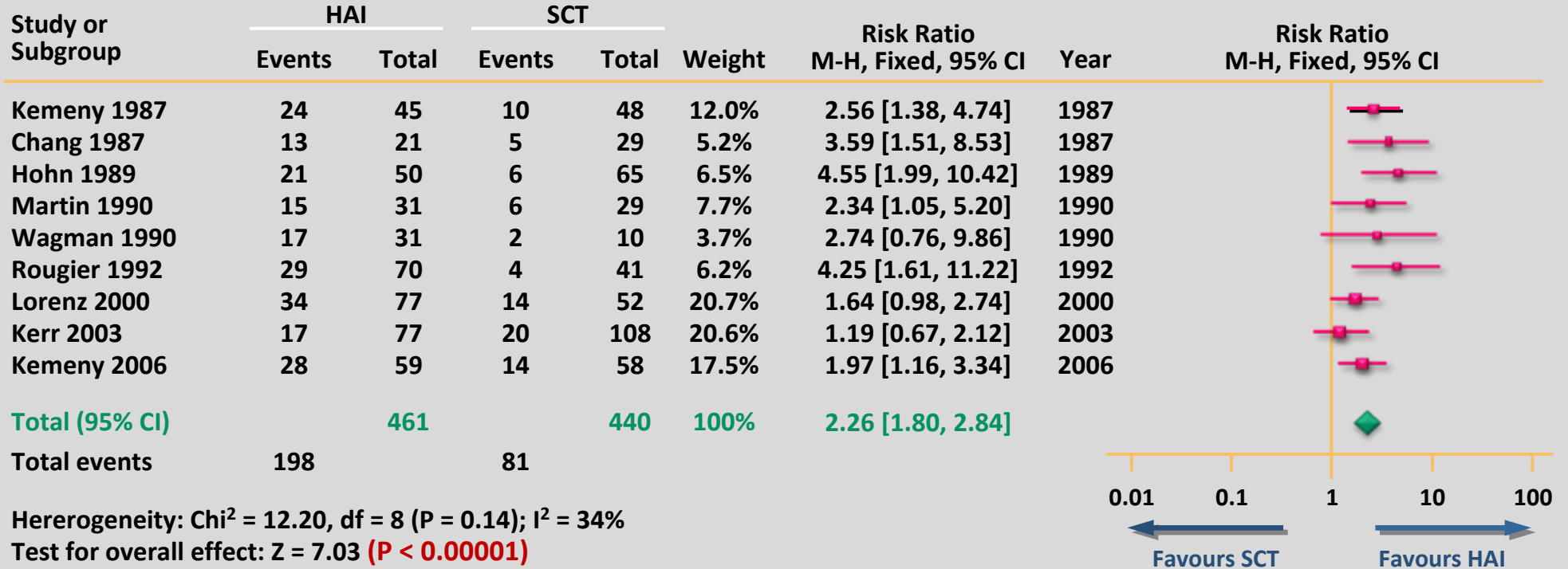
Toxicité: cholangite # 20% liée au FUDR en continu;
digestives: # 10% liées aux miss-perfusions.

CIAH palliative

Méta-analyse Cochrane 2009 (10 essais)

Forest plot of risk ratio for **tumor response** (all trials).

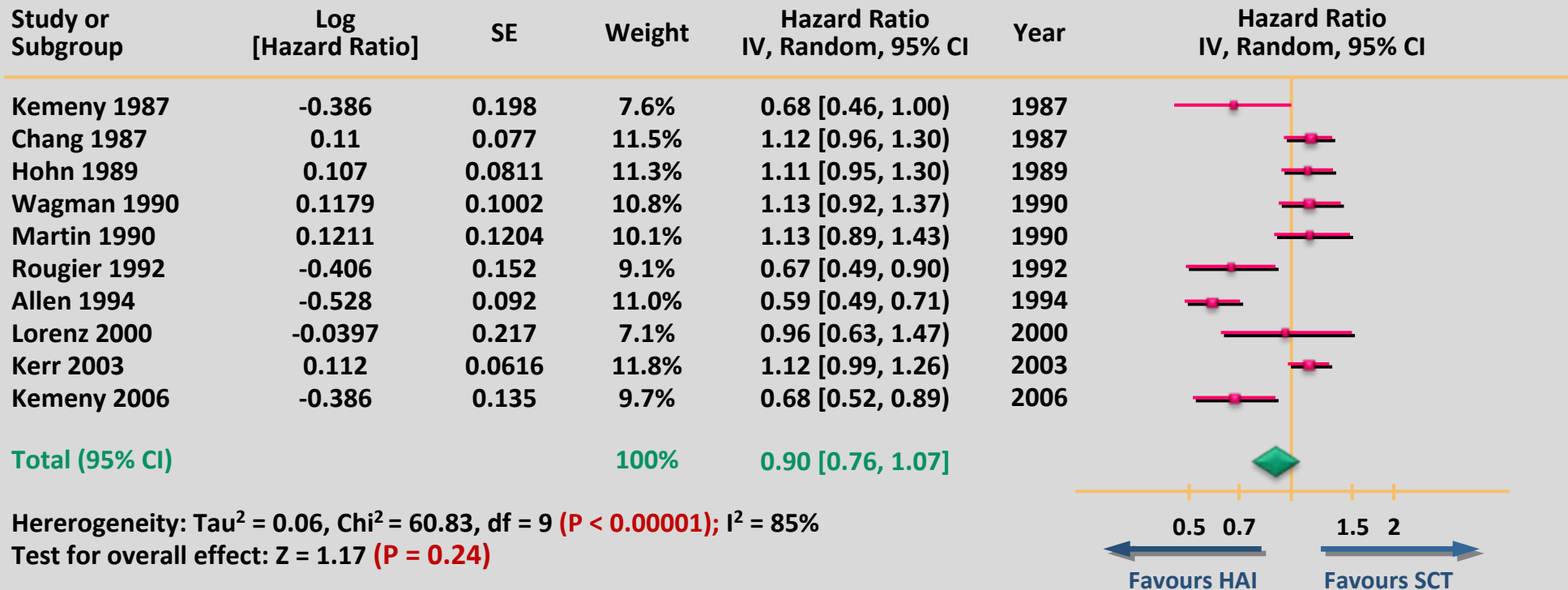
HAI : hepatic arterial infusion – SCT : systemic chemotherapy



ClAH palliative

Méta-analyse Cochrane 2009 (10 essais)

Forest plot of hazard ratio for **overall survival** (all trials).
 HAI : hepatic arterial infusion – SCT : systemic chemotherapy



CIAH des métastases hépatiques du cancer colorectal synthèse des études de CIAH « au temps du 5FU »

- **ESSAIS DE PHASE III : IA / IV**
 - Augmentation de la réponse tumorale: IA vs IV
 - Augmentation de la survie dans certaines études

- **Facteurs pronostiques: (Rougier 1992 ; Fallik 2002)**
 - EG < gr 2 0,006
 - Env.hépatique < 50% <0.00001
 - ACE < 100 ng/ml <0.0001
 - Phos. alc.<200 U/ml <0.0001
 - Perfusion adéquate 0.006
 - équipe "entraînées" <0,02

- **Permet des résections secondaires (conversion)**

Quid des CIAH « modernes » associées à des chimiothérapies iv efficaces

=> en 1^{ère} ligne

- Utilisant des chimios iv d ' efficacité démontrée
- Ou
- Utilisant des produits plus efficaces et synergiques du 5FU en intra artériels comme l'oxaliplatine

Secondary Resectability

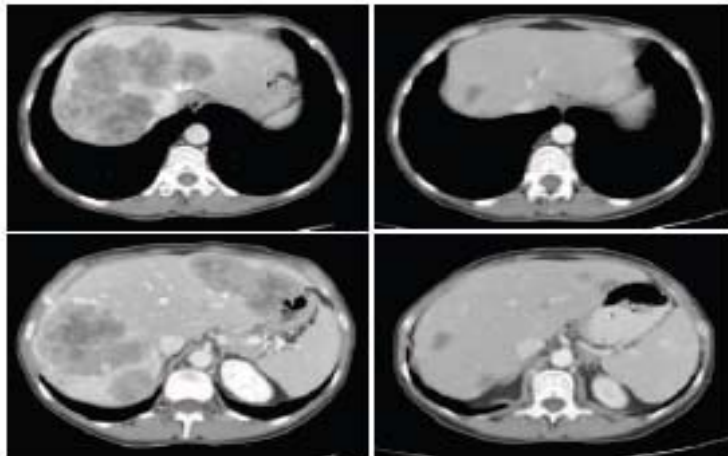
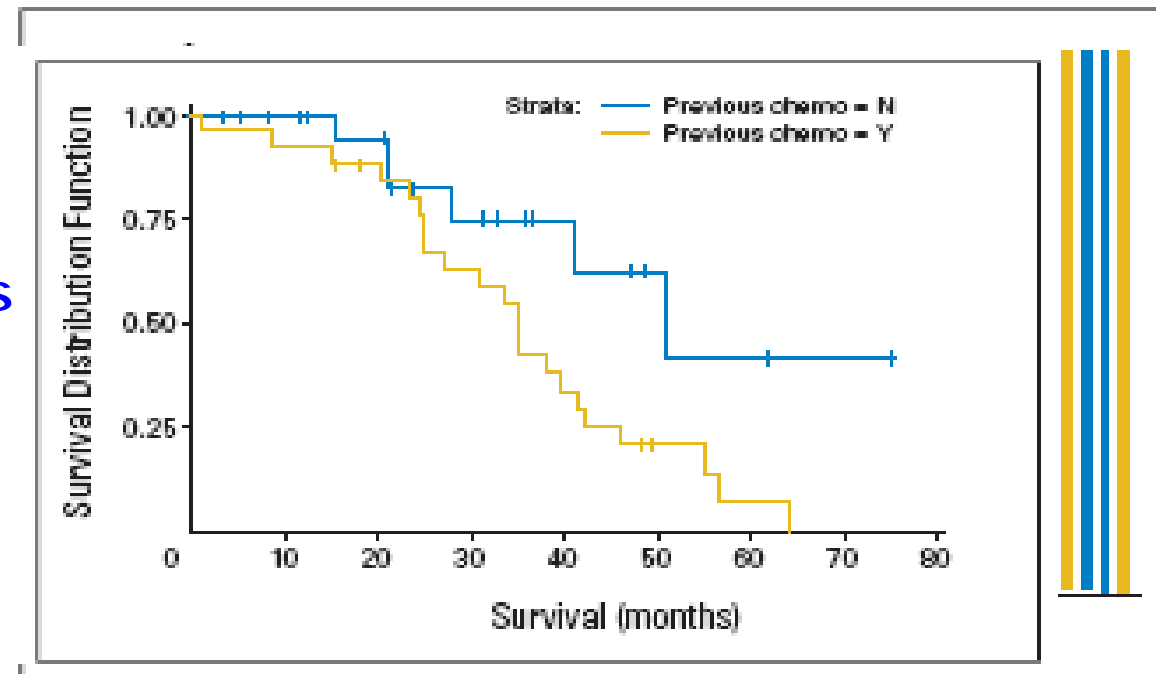
Experience MSK

IA FUDR + IV oxaliplatin + Irinotecan

Conversion to Resectability Using Hepatic Artery Infusion Plus Systemic Chemotherapy for the Treatment of Unresectable Liver Metastases From Colorectal Carcinoma

Nancy E. Kemeny, Fald D. Hitzel, Melendez, Marinela Capasa, Philip B. Fary, Yuman Fong, Lawrence H. Schwartz, William B. Jaruga, Dina Farel, and Michel D'Angelica

- 55 patients
- 49 IAHC
- IAHC FUDR + IV oxaliplatin et irinotecan
- 92% of responses
- 39% résections secondaires



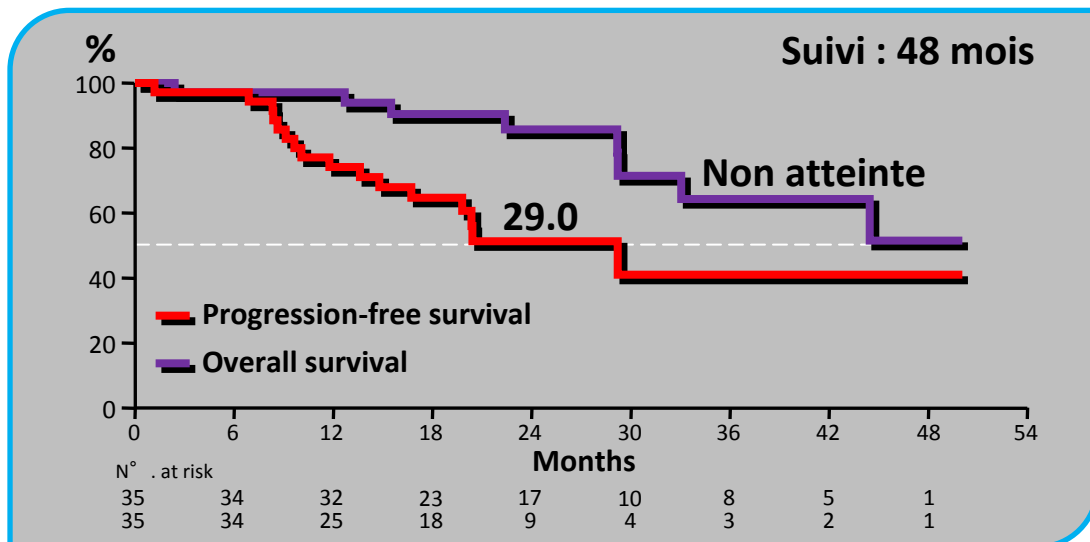
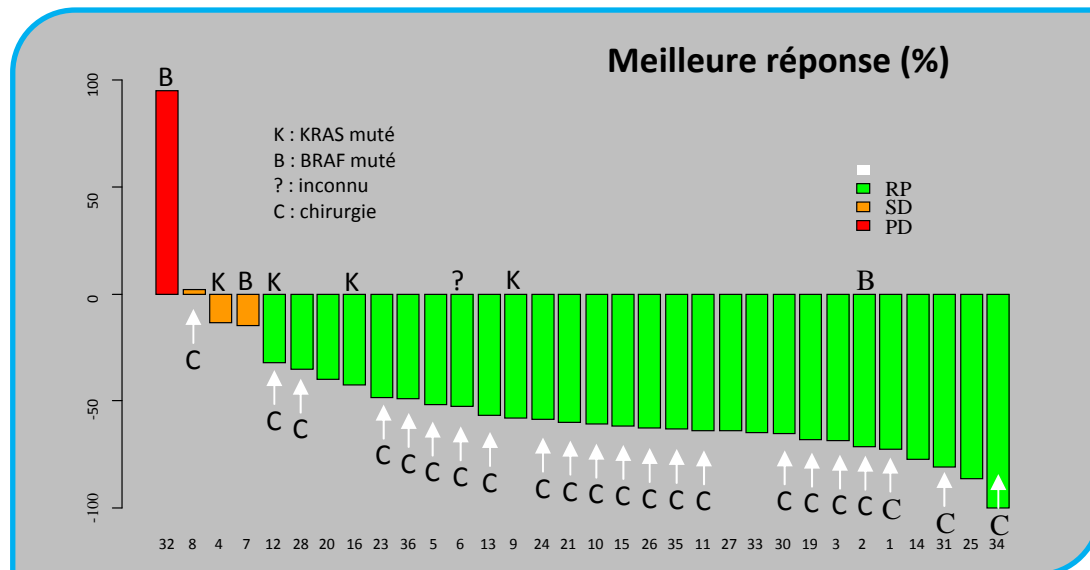
Baseline 3/14/05

Follow-up 12/2/05

CIAH palliative : essai CHOICE

Oxaliplatine IAH + LV5FU2-cetuximab IV 1^{ère} ligne

- Phase II CHOICE (8 centres)
- 35 patients, 1^{re} ligne
 - MHCR non résecables d'emblée
 - KRAS sauvage : 30/35 (86%)
- RO : **87% (RC : 3%)**
 - KRAS/BRAF^{WT} : 96%
- Contrôle : **97%**
 - KRAS/BRAF^{WT} : 100%
- Résection 2^{aire} : **66% (23/35)**



CIAH associées aux chimiothérapies iv efficaces => des taux de réponse très élevé en 1^{ère} ligne

<i>Auteur</i>	<i>CIAH</i>	<i>CT iv</i>	RO	<i>Résect. 2^{de}</i>
N Kemeny* N=49	FUDR	IRI-LOHP	92%	39%
D Malka** N= 36	LOHP	LV5FU2s + cetuximab	83%	48%



Les Limites de la CIAH des M hépatiques de CCR: ?

- **Toxicité hépatique** : surtout FUDR continu
- **Efficacité** : augmenté avec LOHP et CT iv
- **Progression extrahépatique**: diminuée par IA + IV
- **Expertise technique**: => apprentissage

CIAH = centres spécialisés

Conclusions 1 : pour le tt des métastases hépatiques (MH) des cancers colorectaux

- La CIAH est le plus efficace en terme de réponse:

90% en 1^{ère} ligne
60% en seconde ligne et plus

- Facilitant les résections secondaires et
- le contrôle prolongé des MH des CCR

CIAH adjuvante

- **Résection : seul traitement curatif... Mais récidence :**
 - > 50% dans les 2 premières années
 - Hépatique exclusive : 30-50%



**CIAH : concentrer chimiothérapie
sur LE site préférentiel de récidence**

CIAH adjuvante

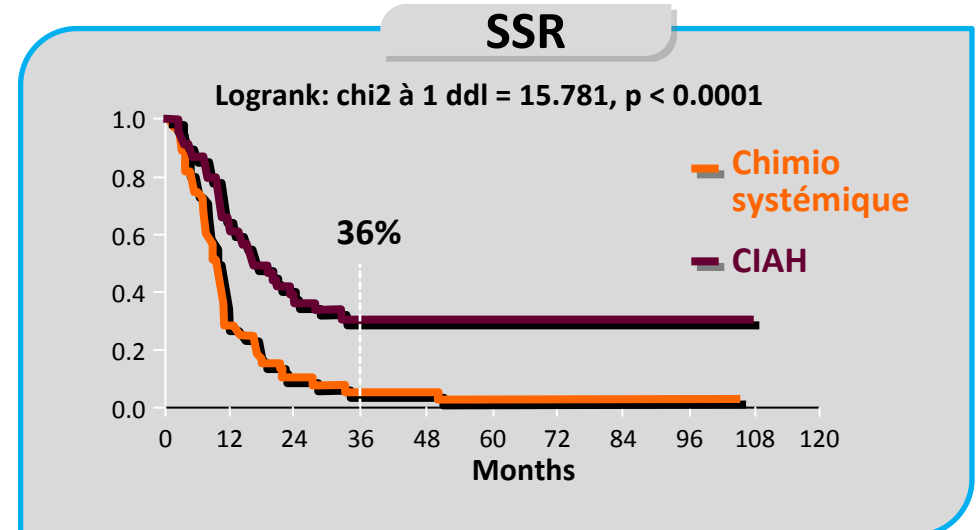
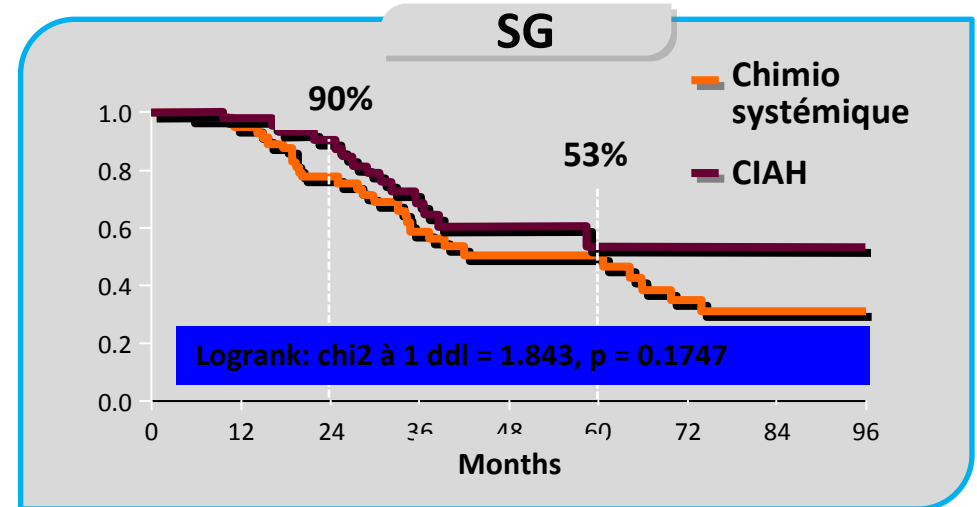
Méta-analyse Cochrane 2009 (n=7)

Auteurs	N	CIAH	CT contrôle	SSR hépatique	SSR	OS
Wagman 1990	91	FUDR	-	-	p = 0.03	NS
Lygidakis 1995	40	Carboplatine, 5FU, MMC, IFN	-	p < 0.001	p ≤ 0.001	11 vs 2 mois P ≤ 0.001
Lorenz 1998	226	5FU (+ 5FU IV)	-	21.6 vs 24.0 mois NS	14.2 vs 13.7 mois NS	34.5 vs 40.8 mois NS
Kemeny N 1999	156	FUDR (+ 5FU IV)	5FU IV	90% vs 60% à 2 ans p < 0.001	57% vs 42% à 2 ans p = 0.07	86% vs 72% à 2 ans 72.2 vs 62.2 mois p = 0.03
Tono 2000	19	5FU	-	-	78% vs 30% à 2 ans p = 0.045	78% vs 50% à 5 ans NS
Rudroff 1999	42	5FU + MMC	-	-	15% vs 23% à 5 ans NS	25% vs 31% à 5 ans NS
Kemeny M 2002	75	FUDR (+ 5FU IV)	-	67% vs 43% à 4 ans p = 0.03	46% vs 25% à 4 ans p = 0.04	64 vs 49 mois NS

CIAH adjuvante

Oxaliplatine IAH

- Base prospective IGR (2000-09)
- 98 patients
 - RO/SD sous CT préopératoire
 - ≥ 4 MHCR réséquées
 - ≥ 1 cure de CT adjuvante
- Traitement
 - Oxaliplatine IAH : n = 44
 - FOLFOX ou FOLFIRI IV : n = 54
- Suivi médian : 45 mois

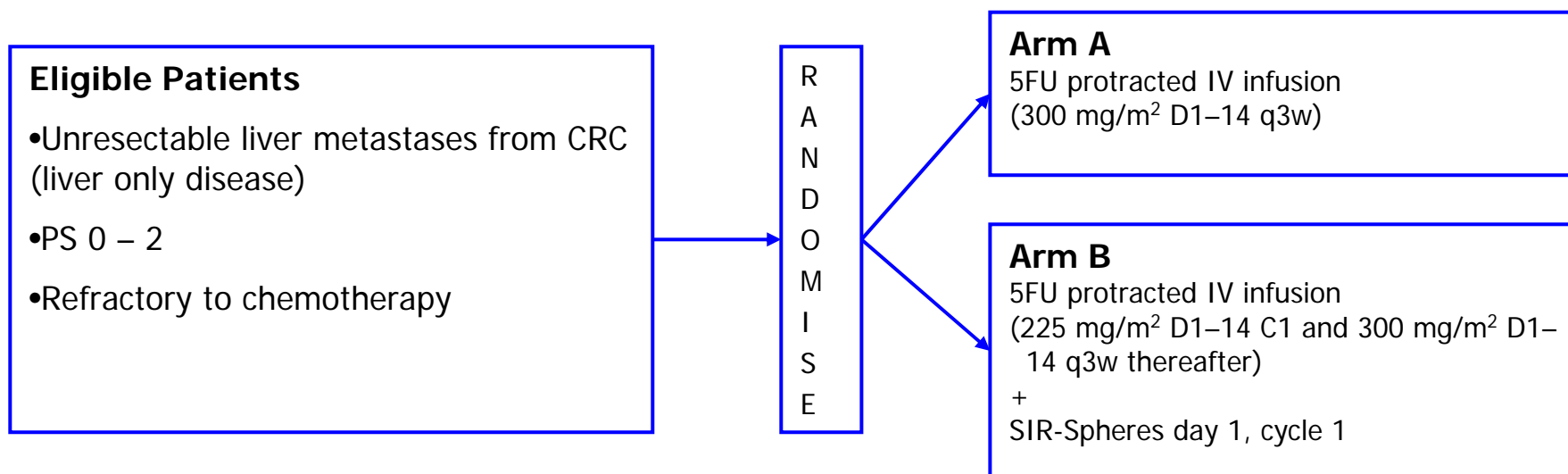


De Quels traitements IAH disposons nous?

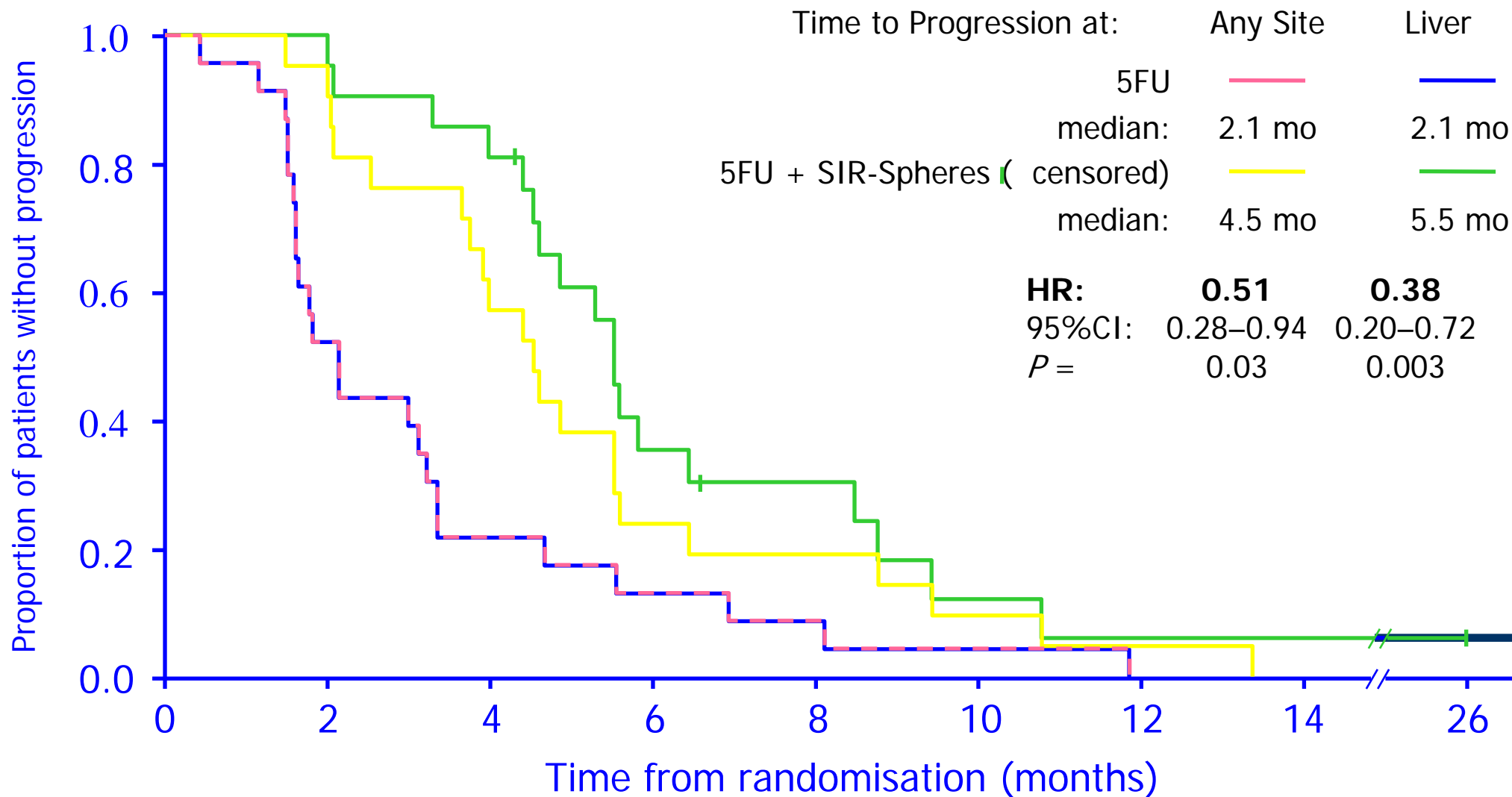
- La chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- **La radio-embolisation hépatique à l'Y⁹⁰**
- Les billes chargées à l'irinotecan DEBIRI

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

Alain Hendlisz, Marc Van den Eynde, Marc Peeters, Geert Maleux, Bieke Lambert, Jaarke Vannoote, Katrien De Keukeleire, Chris Verslype, Luc Defreyne, Eric Van Cutsem, Philippe Delatte, Thierry Delaunoit, Nicola Personeni, Marianne Paesmans, Jean-Luc Van Laethem, and Patrick Flamen



Hendlisz *et al*, JCO 2010



Journal of Surgical Oncology 2004;88:78–85

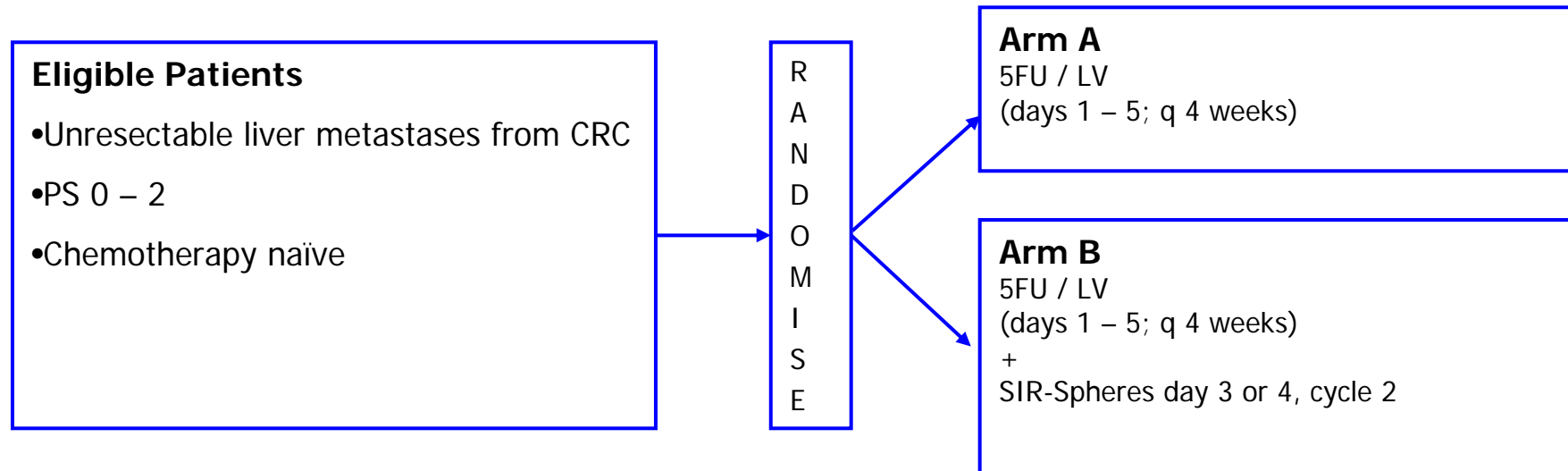
**Randomised Phase 2 Trial of SIR-Spheres[®]
Plus Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Versus
Fluorouracil/Leucovorin Chemotherapy Alone
in Advanced Colorectal Cancer**

GUY VAN HAZEL,^{1,2} ANTHONY BLACKWELL,³ JAMES ANDERSON,¹ DAVID PRICE,¹ PAUL MOROZ,¹
GEOFF BOWER,¹ GIUSEPPE CARDACI,¹ AND BRUCE GRAY^{1*}

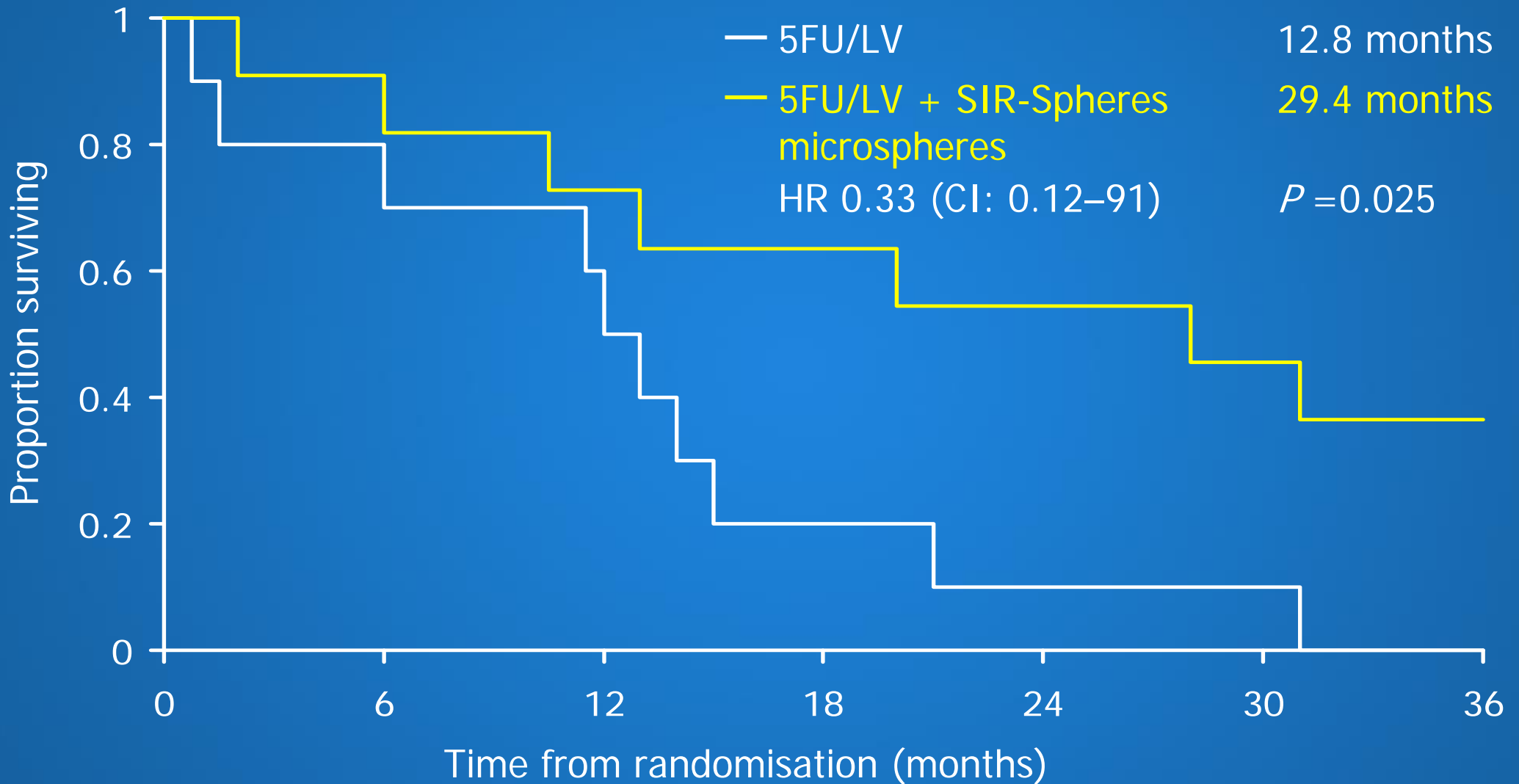
¹Mount Hospital, Western Australia, Australia

²Sir Charles Gairdner Hospital, Western Australia, Australia

³Greenslopes Hospital, Queensland, Australia



van Hazel *et al*, JSO 2004



Gray *et al*, Annals of Surgery 2001

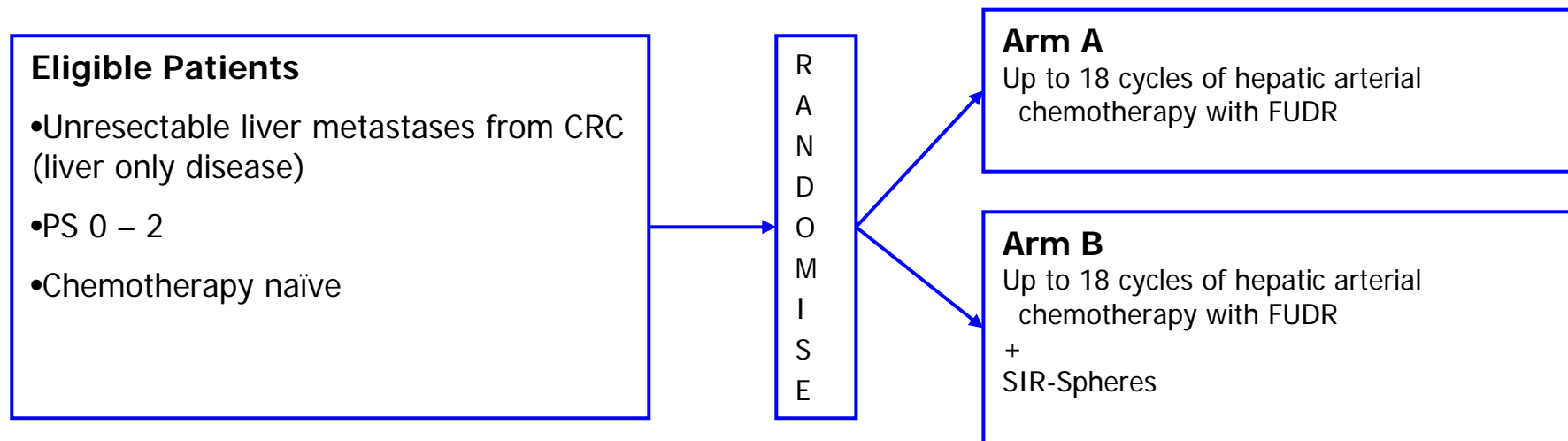
Annals of Oncology 12: 1711–1720, 2001.
© 2001 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands.

Original article

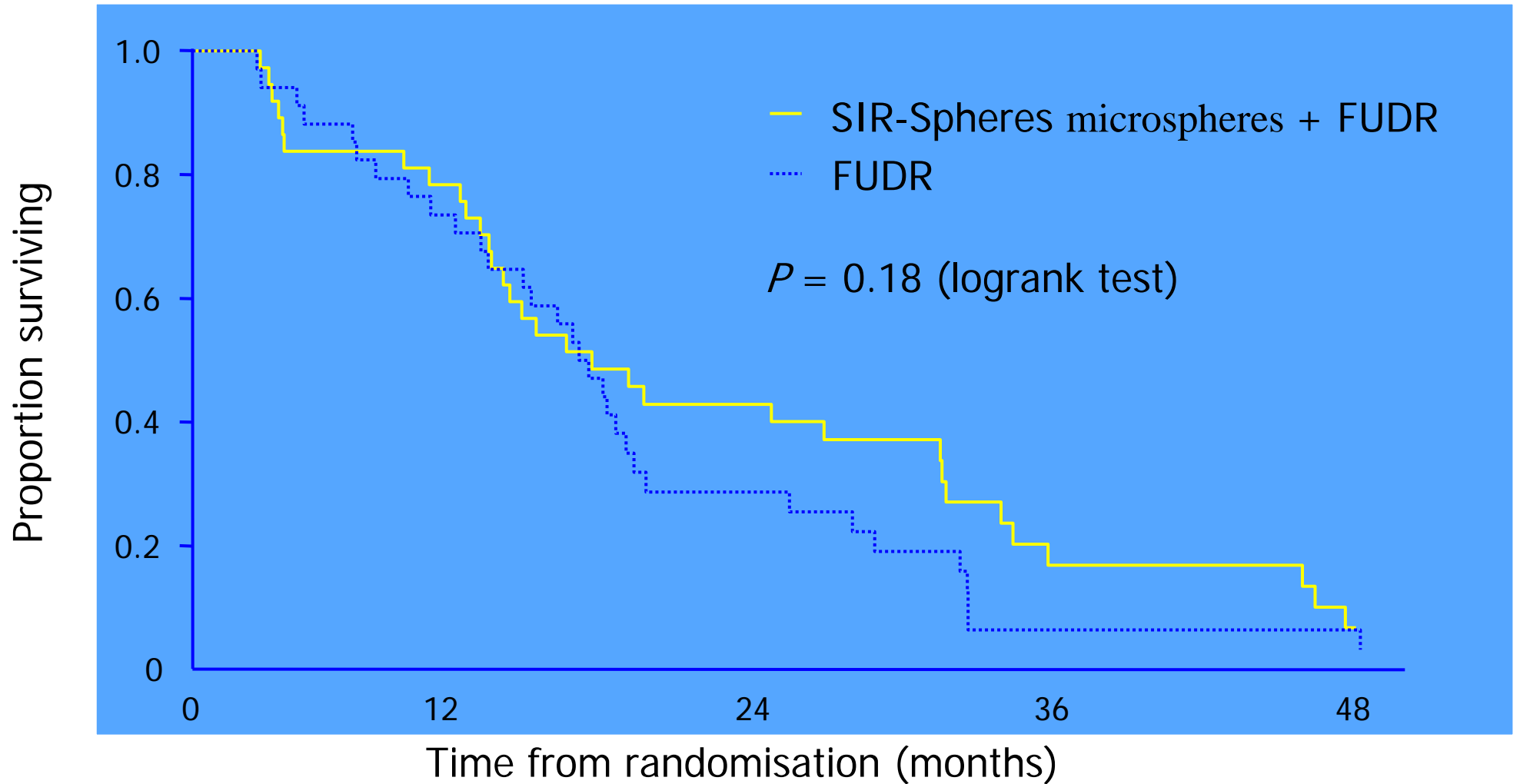
Randomised trial of SIR-Spheres[®] plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer

B. Gray, G. Van Hazel, M. Hope, M. Burton, P. Moroz, J. Anderson, V. GebSKI

Royal Perth Hospital, Sir Charles Gairdner Hospital, University of Western Australia, Australia



Gray *et al*, Annals of Surgery 2001



Trois essais randomisés publiés et trois en cours...

	RCT	Primary end-point	Hazard Ratio	P Value	N
1.	Hendlisz, 2010	TTLP: 2.1 vs. 5.5 mo	0.38	= 0.003	44
2.	Van Hazel, 2004	TTPD: 3.6 vs. 18.6 mo	not reported	< 0.0005	21
		OS: 12.8 vs. 29.4 mo ⁽¹⁾	0.33	= 0.025	
3.	Gray, 2001	TTLP: 9.7 vs. 15.9 mo	not reported	= 0.001	74
		OS: 15.9 vs. 17.0 mo ⁽¹⁾	1.41	= 0.18	

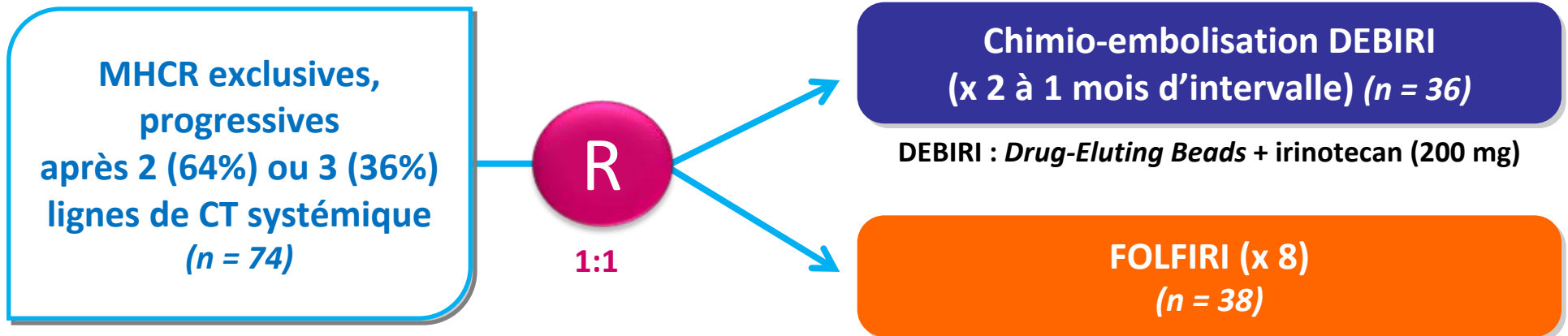
Note: (1) Overall survival was a secondary end-point

De Quels traitements IAH disposons nous?

- La chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- La radio-embolisation hépatique à l'Y⁹⁰
- **Les billes chargées à l'irinotecan DEBIRI**

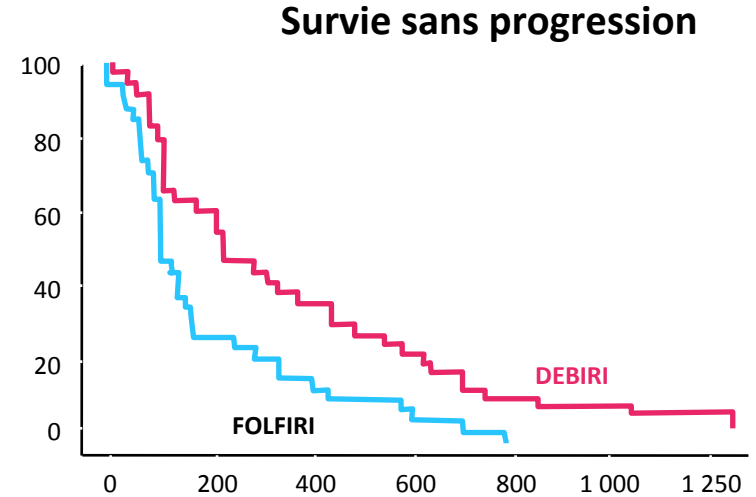
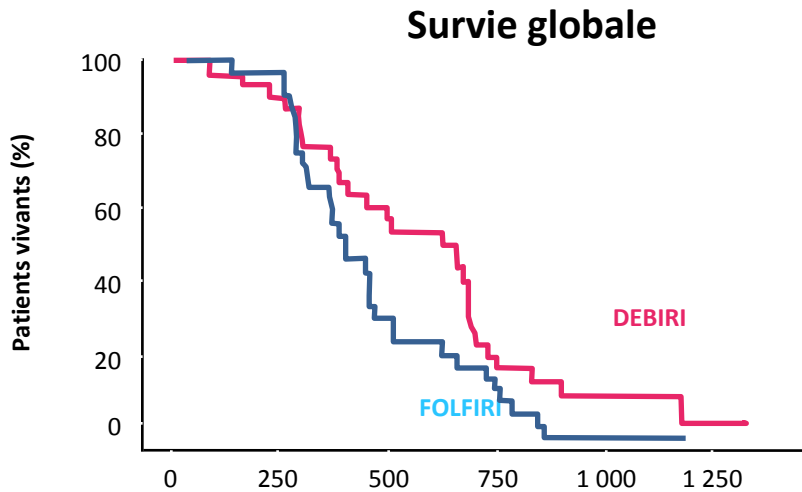
Chimio-embolisation IAH

Phase III randomisée italienne



- **Objectif principal : augmenter la SG médiane de 40% à 2 ans (HR : 0,72)**

DEBIRI



Bras	SG médiane (jours)	Taux de réponse (%)	SSP médiane (jours)	Toxicité aiguë (grade 2/3) [%]	Toxicité tardive (grade 2) [%]	Amélioration de la QdV*	Coût par patient (€)
DEBIRI (n = 36)	690	68	225	70	20	60	6 450 (x 2D)
FOLFIRI (n = 38)	482	18	94	25	80	22	10 250 (x 8CT)

→ **Traitement prometteur, pour les patients avec MH isolée ou pour ceux avec MH + métastases extra-hépatiques en association avec un traitement systémique**

Toxicités

Toxicity (all procedures)	70 DEBIRI	272 FOLFIRI
Pain	11 (31%)	0%
Vomiting & Nausea	10 (28%)	54 (20%)
Fever	7 (10%)	6 (2%)
Diarrhoea	2 (6%)	95 (35%)
Asthenia	9 (26%)	136 (50%)
Leukopenia	2 (6%)	95 (35%)
Anaemia	2 (6%)	95 (35%)
Alopecia	2 (6%)	68 (25%)

Expérience de l'HEGP:

DEBIRI chez 20 patients pré-traités

90% ayant déjà reçu de l'Irinotécan IV

Principales toxicités (n=20)

Nausées: 4

Vomissements: 4

Diarrhée: 2

Hépatalgies: 7

Ascite: 2

Pancréatite aigue nécrosante: 1

grade 4

Cholécystite: 2

grade 3

Efficacité à 3 mois

Réponse complète: 0%

Réponse partielle: 15,8%

Stabilité: 52,6%

Progression: 31,6%

Traitement faisable chez des patients lourdement pré-traités

Peu de toxicités sévères, aucun décès toxique

Efficacité encourageante

Conclusion

- **KTIAH, CIAH**

- **KTIAH : pose simple pour un chirurgien, courbe d'apprentissage pour RI**
- **CIAH : moins simple que CT IV**

- **Oxaliplatine IAH**

- **Mieux toléré, plus pratique et au moins aussi efficace que FUDR**
- **Un effet indésirable fréquent singulier : douleurs à la perfusion**
- **Adjuvant : ↗ RFS à confirmer par essai randomisé**
- **Palliatif :**
 - ▶ **Hautement efficace en 1^{re} ligne (FNLCC, CHOICE)**
 - ▶ **Efficace en 2^e ligne ou au delà, y compris après échec oxali IV**

Conclusion

- **Radio-embolisation, chimio-embolisation**
 - Efficace en 2^e ligne ou au-delà
 - 1^{ère} ligne ?
 - + chimiothérapie systémique ?

- **DEBIRI**
 - Efficace en 2^e ligne ou au-delà
 - 1^{ère} ligne ?
 - + chimiothérapie systémique ?

- **Et surtout**
 - Poursuivre l'évaluation de ces approches thérapeutiques par des essais randomisés de plus grande envergure