

# Que peut-on attendre de la chimiothérapie intra-artérielle ?

## What can be expected from intra-arterial chemotherapy?

Michel DUCREUX

### Résumé

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) s'est développée à l'époque où les chimiothérapies par voie intraveineuse étaient d'efficacité modeste. Lors de ses premiers pas les modalités pratiques utilisées étaient une implantation chirurgicale du cathéter relié à une pompe de perfusion utilisant du FUDR. Cette modalité continue à être utilisée aux États-Unis, elle est relativement coûteuse, nécessitant l'implantation de la pompe (non prise en charge par l'assurance maladie) et l'utilisation du FUDR qui a montré une certaine efficacité mais expose en revanche à une toxicité en particulier biliaire. En parallèle il a été développé l'implantation de cathéters reliés à un accès sous-cutané. Cet accès sous-cutané permet le branchement à une seringue électrique de perfusion externe et ainsi l'utilisation de différentes molécules de chimiothérapie : le cinq fluorouracile, l'irinotécan, l'oxaliplatine, ou la mitomycine C. Les premiers cathéters reliés à cet accès sous-cutané étaient également posés par voie chirurgicale puis un modèle de cathéter a été mis à disposition des radiologues interventionnels. Ce cathéter d'origine japonaise relié à un accès sous-cutané dans la fosse iliaque permettait une implantation par les radiologues interventionnels dans d'excellentes conditions pour les patients et avec une très bonne fiabilité d'usage. Ce cathéter n'est plus disponible actuellement et les modalités d'utilisation de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique se font maintenant soit avec un cathéter de moins bonne qualité implanté par les radiologues interventionnels, qui n'est pas toujours très fiable soit par des séances itératives de pose de cathéter et l'administration courte d'une perfusion intra-artérielle.

En termes de résultat, en première ligne métastatique la CIAH était un peu plus efficace que les chimiothérapies intraveineuses des années 90 en termes de réponse objective sans avantage en termes de survie globale. L'utilisation d'oxaliplatine qui a permis d'obtenir dès la première étude une survie sans progression médiane de plus de 20 mois fait l'objet actuellement d'une évaluation dans le cadre d'un essai randomisé. Au-delà de la première ligne c'est surtout chez les patients nécessitant une intensification ou les maladies réfractaires à la chimiothérapie conventionnelle en nième ligne que la CIAH en particulier avec de l'oxaliplatine permet des réponses intéressantes soit en termes de stratégie thérapeutique permettant la résection seconde soit en termes de contrôle de la maladie chez les patients complètement réfractaires.

Une position potentielle de la CIAH est bien sûr l'utilisation après résection de métastases hépatiques. Là encore une méta-analyse des essais randomisés utilisant le FUDR n'a pas montré d'effet majeur bien qu'il existe une tendance positive. Des études en vraie vie plus récentes que ce soit avec la pompe implantable ou avec l'oxaliplatine et les cathéters implantés chirurgicalement ou radiologiquement ont montré un bénéfice en faveur de la chimiothérapie intra-artérielle. Surtout, un essai randomisé récent qui vient d'être publié (essai PACHA) qui a randomisé systématiquement l'administration intra-artérielle d'oxaliplatine en post-opératoire versus le FOLFOX en intraveineux. Cet essai s'est révélé positif en termes de survie sans récurrence hépatique, avec un effet à la limite de la significativité en termes de survie sans progression et de survie globale. Un essai randomisé de confirmation de plus grande taille (PACHA2) a été financé par la fondation ARCAD et devrait pouvoir répondre définitivement à la question de l'intérêt de la CIAH par oxaliplatine après résection complète de métastases hépatiques.

En conclusion, la CIAH est une technique d'administration de la chimiothérapie qui permet dans un certain nombre de situations de compléter la stratégie médicochirurgicale mise en œuvre soit pour contrôler plus longtemps la maladie chez les patients ayant des métastases hépatiques prédominantes soit pour permettre un taux de guérison supplémentaire chez des patients réséqués.

### Mots clés

- Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
- oxaliplatine
- métastases hépatiques

### Abstract

Intra-arterial hepatic chemotherapy (IAHC) was developed at a time when intravenous chemotherapy had only modest efficacy. Initially, the practical method involved surgical implantation of a catheter connected to a perfusion pump using FUDR. This method continues to be used in the United States; it is relatively expensive, requiring pump implantation (not

covered by health insurance) and the use of FUDR, which has shown some efficacy but also carries a risk of toxicity, particularly biliary toxicity. In parallel, the implantation of catheters connected via a subcutaneous access has been developed. This subcutaneous access allows connection to an external infusion pump, thus enabling the use of various chemotherapy drugs: 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, or mitomycin C. The first catheters connected to this subcutaneous access were also placed surgically, and later a catheter model was made available to interventional radiologists. This catheter, of Japanese origin, connected to a subcutaneous access in the iliac fossa, allowed interventional radiologists to implant it under excellent conditions for patients and with very high reliability. This catheter is no longer available, and hepatic IAHC is now administered either with a lower-quality catheter implanted by interventional radiologists, which is not always very reliable, or through repeated catheter insertion sessions and short-duration intra-arterial infusions.

In terms of outcomes, in first-line metastatic treatment, IAHC was slightly more effective than intravenous chemotherapies of the 1990s in terms of objective response, without any advantage in terms of overall survival. The use of oxaliplatin, which achieved a median progression-free survival of over 20 months in the first study, is currently being evaluated in a randomized trial. Beyond first-line treatment, IAHC, particularly with oxaliplatin, provides promising responses, especially in patients requiring intensification of their treatment or those with disease refractory to conventional chemotherapy in the nth line, either as a therapeutic strategy enabling secondary resection or in terms of disease control in completely refractory patients.

One potential use for IAHC is, of course, after resection of liver metastases. Here again, a meta-analysis of randomized trials using FUDR did not show a major effect, although a positive trend exists. More recent real-world studies, whether with the implantable pump or with oxaliplatin and surgically or radiologically implanted catheters, have shown a benefit in favor of intra-arterial chemotherapy. Most notably, a recently published randomized trial (the PACHA trial) systematically randomized postoperative intra-arterial administration of oxaliplatin versus intravenous FOLFOX. This trial proved positive in terms of liver recurrence-free survival, with a borderline significant effect in terms of progression-free survival and overall survival. A larger randomized confirmatory trial (PACHA2) was funded by the ARCAD Foundation and should be able to definitively answer the question of the benefit of IAHC with oxaliplatin after complete resection of liver metastases.

In conclusion, IAHC is a chemotherapy administration technique which, in a number of situations, complements the medical-surgical strategy of treatment of liver metastases of colorectal either to control the disease for longer or to allow an additional cure rate in resected patients.

#### Keywords

- Intra-arterial hepatic chemotherapy
- oxaliplatin
- liver metastases