

La chimioembolisation pour le traitement des tumeurs primaires et des métastases hépatiques

Marie-Andrée Fournier^{1,2,3}, Pharm.D., M.Sc., Nathalie Letarte^{2,4,5}, B.Pharm., M.Sc, DESG, BCOP

¹ Au moment de la rédaction, candidate à la résidence spécialisée en oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada;

² Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal (Québec) Canada;

³ Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁴ Professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵ Cotitulaire de la Chaire Famille Sabourin en santé des femmes, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 26 février 2014; Accepté après révision par les pairs le 31 août 2014

Résumé

Objectif : Analyser les différentes modalités de la chimioembolisation, les indications de ce traitement ainsi que les grands principes qui sous-tendent son utilisation.

Sources de données : Les données proviennent d'une recherche menée sur PubMed ainsi qu'Embase à l'aide des termes « *chemoembolization* », « *hepatocellular cancer* », « *colorectal cancer* », « *melanoma* ». Le document du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie sur les thérapies transartérielles pour le traitement du carcinome hépatocellulaire en a également fourni ainsi que certaines références d'articles de revue. Certaines proviennent aussi de la consultation de quelques manuels de médecine générale et d'oncologie médicale.

Sélection des études et extraction des données : La majorité des données présentées proviennent de revues de traitements, de revues systématiques, de méta-analyses ou d'études cliniques.

Analyse des données : On appelle chimioembolisation l'administration de la chimiothérapie par voie transartérielle directement dans une branche de l'artère hépatique irriguant la tumeur, puis l'embolisation de celle-ci. La chimioembolisation est principalement utilisée en traitement palliatif pour certains patients sélectionnés présentant un carcinome hépatocellulaire. Certaines études montrent aussi son efficacité en traitement palliatif de métastases hépatiques du cancer colorectal, du mélanome uvéal ou de la tumeur neuroendocrine pancréatique.

Conclusion : La chimioembolisation demeure un traitement palliatif à visée restreinte, administré seulement dans quelques centres spécialisés au Québec. Le pharmacien a un rôle à jouer dans la préparation des médicaments et le suivi des patients traités.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire, chimioembolisation, métastase hépatique

Introduction

La chimioembolisation est une procédure spécialisée visant à traiter certaines tumeurs. Elle est majoritairement utilisée pour traiter les tumeurs d'origine hépatique.

Dans le but de mieux équiper les pharmaciens qui participent entre autres à la préparation des médicaments utilisés pour cette intervention et au suivi des patients, cet article reviendra tout d'abord sur quelques concepts afin de bien comprendre la chimioembolisation. Une description de la procédure et un examen plus ciblé des différents types de tumeurs hépatiques en fonction desquels la chimioembolisation a été étudiée seront ensuite présentés ainsi que les principales études associées à cette forme de traitement. Les données présentées ici sont issues de méta-analyses, de revues systématiques, d'études à répartitions aléatoires et de séries de cas.

Pathophysiologie du foie

Le foie – pathophysiologie

Le foie est un organe qui accomplit de multiples activités physiologiques. Il est impliqué dans le métabolisme du glucose, des protéines et des lipides, dans la synthèse de plusieurs protéines, comme celles qui sont associées à la coagulation, ainsi que dans le métabolisme et l'élimination de plusieurs substances, dont les médicaments¹. Le foie est un organe qui a la capacité de se régénérer. En effet, lorsqu'une partie du foie est retirée ou détruite, une hyperplasie compensatoire s'installe dans les segments restants pour préserver la fonction hépatique. Certains auteurs mentionnent que lors du retrait de 60 % d'un foie, les 40 % restant doublent de volume en un mois². Lors d'une procédure chirurgicale ou d'un traitement hépatique locorégional, il faut procéder à une évaluation du pourcentage du foie fonctionnel restant

afin d'éviter une insuffisance hépatique grave après l'intervention. Le seuil de fonctionnement acceptable du foie dépendra alors du degré de la maladie hépatique originelle du patient, y compris le degré de fibrose³.

Le foie tire surtout son apport sanguin de la veine porte, la plus grande partie du sang provenant du système digestif. Ceci explique en partie la propension des cancers digestifs à se propager vers le foie comme premier site métastatique. Le reste de l'apport sanguin hépatique provient de l'artère hépatique, qui apporte au foie du sang oxygéné. Lorsqu'une tumeur s'installe dans cet organe, l'équilibre sanguin veineux et artériel est perturbé. En effet, on a observé que les tumeurs hépatiques sont souvent davantage irriguées par le sang artériel en provenance de l'artère hépatique que par le sang veineux. Les thérapies d'embolisations décrites ci-dessous tirent avantage de ce phénomène⁴.

Les traitements hépatiques locorégionaux

Différentes modalités de traitement des tumeurs hépatiques ont été explorées. Les thérapies à visée curative comprennent la chirurgie, où un ou plusieurs segments du foie sont retirés, la transplantation, où la totalité du foie est remplacée par un nouveau foie, ainsi que les thérapies locorégionales d'ablation percutanée, qui comprennent la radiofréquence, l'ablation par micro-ondes, la cryothérapie ainsi que l'injection d'éthanol ou d'acide acétique. Ces dernières thérapies visent à détruire le parenchyme hépatique tumoral en utilisant de façon localisée et répétée soit la chaleur, soit le froid, soit la dénaturation des protéines par l'injection de substances chimiques⁵⁻⁷.

Les thérapies d'embolisation transartérielle

Les thérapies d'embolisation transartérielle exploitent le phénomène d'inversement de la source des apports sanguins hépatiques. En effet, le but de ces traitements est d'obstruer la branche de l'artère hépatique irrigant la ou les tumeurs. Si l'on bloque le sang artériel perfusant la tumeur, celle-ci se trouve privée d'une grande source de nutriments, et on aboutit à une nécrose. Il existe différentes modalités d'embolisation transartérielle, soit l'embolisation seule, la chimioembolisation, la chimioembolisation à l'aide de billes chargées en médicament et la radioembolisation.

L'embolisation seule est l'injection transartérielle d'agents qui bloquent le flot sanguin en amont de la tumeur. Les agents utilisés peuvent être des particules d'embolisation permettant une embolisation permanente ou un gel mousse à base, par exemple, de gélatine, avec lequel la circulation se rétablit environ deux semaines après l'intervention³. La chimioembolisation est l'utilisation de chimiothérapies injectées localement, en amont de la tumeur et avant l'embolisation de l'artère irriguant cette néoplasie. Une chimioembolisation peut aussi s'effectuer à l'aide de billes en alcool polyvinylique (PVA), telles les DC Beads^{MD}. L'agent de chimiothérapie se lie aux billes par une liaison ionique. L'injection intra-artérielle de ces billes libère ainsi la chimiothérapie de façon encore plus localisée tout en embolisant l'artère. Il y a donc diminution de l'exposition systémique à la chimiothérapie, qui se manifeste par une diminution de l'aire sous la courbe de l'agent utilisé et une augmentation du temps d'exposition de la tumeur au médicament⁸. Les effets secondaires systémiques de la

chimiothérapie sont ainsi réduits^{8,9}. La radioembolisation implique l'utilisation de billes liées à des particules radioactives, ce qui permet d'administrer la radiothérapie de façon localisée³.

Exécution de la chimioembolisation

La chimioembolisation hépatique est effectuée en radiologie. Un cathéter artériel est inséré par l'artère fémorale et acheminé à l'intérieur du foie en remontant le réseau artériel. Des techniques d'imagerie sériées permettent au radiologue d'intervention de placer précisément son cathéter en amont de la tumeur. La chimiothérapie est alors mélangée au Lipiodol^{MD}, un agent de contraste iodé. Ce mélange est ensuite lentement injecté manuellement par le cathéter. Le Lipiodol^{MD} permet à la fois de suivre le trajet de la chimiothérapie locale et d'en ralentir la diffusion par sa viscosité. Une fois la dose administrée, l'embolisation se fait soit par injection d'un gel-mousse soit par injection de particules d'embolisation. Une autre série d'images en temps réel permet au spécialiste de confirmer la diminution du flot sanguin près de la tumeur⁴⁻⁵. La chimioembolisation peut être répétée si on observe une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie sur les imageries de contrôle, habituellement réalisées quatre à six semaines après la procédure³.

Agents utilisés

De multiples agents ont été utilisés pour la chimioembolisation. Les agents le plus souvent étudiés sont le cisplatine, la doxorubicine, la mitomycine, l'épirubicine, le carboplatine ainsi que l'irinotécan. Aucune étude comparative permettant de déterminer l'agent le plus efficace n'a été répertoriée. Le choix se fait alors en équipe multidisciplinaire selon les pratiques locales. Lorsque les billes de PVA sont utilisées, la doxorubicine ou l'irinotécan sont les agents sélectionnés en raison des études dont ils ont fait l'objet.

Effets secondaires

À la suite d'une chimioembolisation, on s'attend à observer une augmentation rapide et significative des enzymes hépatiques, ce qui témoigne du dommage subi par le parenchyme tumoral

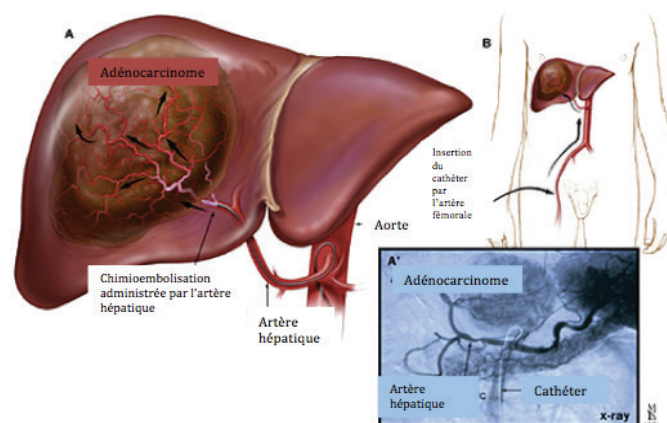


Figure 1. Schéma d'une chimioembolisation

L'autorisation de publier cette figure adaptée a été obtenue du site internet : <http://www.hopkinscoloncancercenter.org>¹⁰

A, B : Chimioembolisation hépatique. A' : angiogramme correspondant

Tableau I. Exemple de doses et d'agents utilisés pour la chimioembolisation^{3,11}

Agents	Doses
Cisplatine	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/kg • 10 mg – 70 mg
Doxorubicine	<ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/m² (ajustement selon bilirubine) • 50 – 75 mg • 50 – 75 mg/m² (sans ajustement selon la bilirubine)
Épirubicine	<ul style="list-style-type: none"> • 30 – 60 mg
Mitomycine + doxorubicine	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg + 50 mg • 10 mg + 30 mg
Mitomycine + doxorubicine + cisplatine	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mg + 30 mg + 100 mg • 8 mg + 50 mg + 100 mg • 10 mg + 50 mg + 100 mg
Cisplatine + dexaméthasone + morphine	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg/m² + 20 mg + 5 mg
Billes chargées en médicament :	
<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicine • Irinotécan 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 – 150 mg • 200 mg

et le parenchyme sain. Un syndrome post-embolisation décrit par de la fièvre, des nausées et des douleurs abdominales peut se manifester. Sa fréquence varie grandement selon les études et se situe entre 35 et 100 %¹². Il peut arriver qu'une insuffisance hépatique se développe après la chimioembolisation avec un risque de détérioration de la maladie hépatique avec l'apparition d'encéphalopathie et d'ascite. Certains patients peuvent aussi développer des infections ou des saignements gastro-intestinaux. La mortalité post-procédure est difficile à évaluer en raison de l'amélioration des techniques de manipulation. Dans le passé, on a rapporté un taux de mortalité situé entre 2 et 4 %³. L'alopécie et la myélosuppression varient aussi selon les agents et la technique utilisés.

Place des thérapies d'embolisation transartérielle dans l'arsenal thérapeutique

Le carcinome hépatocellulaire – incidence et présentation

Le cancer du foie se place en sixième position parmi les cancers dans le monde et il est la troisième cause de mortalité par cancer. Au Canada, ce type de cancer ne représentait que 1 % des diagnostics et des décès durant l'année 2013, soit environ 2 100 nouveaux cas et 1 000 décès en 2013⁹. Toutefois, sa fréquence est en augmentation constante depuis les années 1970. Le cancer du foie se subdivise en différents sous-types : le carcinome hépatocellulaire (CHC), qui est le plus fréquent et représente 71,9 % des diagnostics, le cholangiocarcinome, représentant environ 4,1 % des cas, et l'hépatoblastome, la tumeur hépatique la plus fréquente

chez les enfants, représentant 1,1 % des cas¹¹. Étant donné la fréquence plus élevée du CHC, il sera le seul à être abordé dans cet article.

Les symptômes du CHC sont généralement non spécifiques et comprennent des douleurs abdominales, une perte de poids ainsi qu'une satiété précoce. On peut parfois palper une masse abdominale. Les patients dont la maladie est plus avancée peuvent présenter des symptômes de maladie hépatique décompensée, tels que l'ascite, l'encéphalopathie, la jaunisse, des saignements de varices œsophagiennes, etc.^{3,5}. Il arrive rarement que certains patients présentent un syndrome paranéoplasique caractérisé par une hypoglycémie, une hypercalcémie, une érythrocytose ou des diarrhées importantes. Les facteurs de risque du CHC comprennent la cirrhose du foie associée aux hépatites virales B et C ou à la consommation d'alcool, la stéatose hépatique associée à l'obésité, au tabagisme et au diabète. Certaines maladies métaboliques, telles l'hémochromatose, les hépatites auto-immunes et la déficience en alpha-1-antitrypsine, peuvent aussi augmenter le risque de développement de ce cancer^{13,14}.

Traitements du CHC

La survie à cinq ans associée au CHC tous stades confondus est d'environ 20 %, mais lorsque le cancer est traité à des stades précoces, elle s'élève à 50 ou 70 %. Toutefois, seulement 30 à 40 % des patients se présentent avec une maladie précoce, où des traitements à visée curative définitive, telles la chirurgie ou la transplantation, peuvent être tentés¹⁵. Les autres patients sont dirigés vers les modalités de traitements palliatifs, comme les thérapies locorégionales ou le traitement systémique par le sorafénib, la seule molécule à avoir démontré un avantage en termes de survie dans le traitement palliatif du CHC^{3,13}. En effet, dans l'étude SHARP, la survie des patients présentant un CHC avancé, non admissible ou ayant progressé après une chirurgie ou un traitement locorégional, est passée de 7,9 mois dans le groupe placebo à 10,7 mois dans le groupe sorafénib (OR:0,69;IC 95 % 0,55–0,87, $p < 0,001$)¹⁶. Cet avantage en termes de survie a aussi été démontré dans une étude semblable réalisée dans la population asiatique¹⁷. Toutefois, l'utilisation du sorafénib dans cette indication n'est pas reconnue par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en raison du coût important du produit ainsi que du manque de données sur la qualité de vie des patients suivant cette thérapie¹⁸.

Thérapies locorégionales : radiofréquence

Les patients présentant une maladie moins avancée, mais non admissibles à une approche chirurgicale, peuvent bénéficier des thérapies locorégionales¹⁵. Une méta-analyse a démontré que l'ablation par radiofréquence serait plus efficace en termes de survie à trois ans que l'injection percutanée d'éthanol (OR:1,698;IC 95 % 1,206–2,391, $p = 0,002$). Il n'y aurait pas de différence quant au taux de réponse à un an. Seules quatre études ont été incluses dans cette méta-analyse, dont trois portant sur une population asiatique. L'hétérogénéité était significative pour le taux de réponse, mais négligeable pour l'analyse de la survie à trois ans¹⁹.

Thérapies locorégionales : chimioembolisation

La chimioembolisation fait partie des traitements palliatifs offerts à certains patients atteints de CHC¹¹. En effet, pour que ce traitement soit offert, les patients ne doivent pas être

admissibles à des thérapies potentiellement curatives, ils doivent avoir une fonction hépatique résiduelle adéquate, un bon état général et une maladie de stade intermédiaire, idéalement sans envahissement portal ou métastases. On trouvera à la figure 2 un exemple d'algorithme de traitement global du CHC. L'utilisation de l'embolisation et de la chimioembolisation est controversée. En effet, plusieurs études n'ont pas réussi à démontrer d'avantage sur le plan de la survie avec ce mode de traitement³. Llovet et coll. ont été les premiers, en 2002, à démontrer un avantage en termes de survie d'une chimioembolisation répétée avec la doxorubicine par comparaison avec les meilleurs soins de soutien offerts aux patients non admissibles aux traitements curatifs. Les patients traités par chimioembolisation connaissaient une diminution du risque de mortalité de 53 % (OR:0,47;IC 95 % 0,25–0,91, $p = 0,025$). Onze patients sur les 40 du groupe chimioembolisation ont présenté des effets secondaires, tels que la cholécystite, la leucopénie, la sténose biliaire ischémique, l'ischémie hépatique, la péritonite bactérienne spontanée, la bactériémie à *Staphylococcus aureus*, le choc septique, la dermatite allergique et l'alopécie sévère²⁰. C'est dans le but de diminuer les effets secondaires systémiques liés à la chimiothérapie que les billes chargées en médicament ont été étudiées. Lammer et coll. ont publié en 2010 l'étude PRECISION V, une étude de phase II multicentrique, internationale, à répartition aléatoire, en simple aveugle, évaluant l'efficacité et l'innocuité des DC Beads^{MD} chargées de doxorubicine comparativement à une chimioembolisation conventionnelle avec de la doxorubicine. L'objectif premier était l'évaluation du taux de réponse tumorale à six mois. Celui-ci n'était pas statistiquement supérieur avec les billes; 51,6 % dans le groupe billes *versus* 43,5 % dans le groupe chimioembolisation conventionnelle ($p = 0,11$ unilatéral). L'interprétation clinique du taux de réponse tumoral demeure ambiguë étant donné que ce taux n'a pas été clairement corrélé avec un avantage en termes de survie ou de qualité de vie du patient. Toutefois, des analyses supplémentaires post-hoc de sous-groupes préalablement spécifiés ont permis de démontrer que les patients présentant une maladie plus avancée (score Child-Pugh B, statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) = 1 ou maladie récurrente) avaient un meilleur taux de réponse et un meilleur contrôle de la maladie avec les billes (respectivement $p = 0,038$ et $p = 0,026$). Sur le plan de l'innocuité, à 30 jours après la procédure, les effets secondaires liés au traitement ne se sont pas révélés différents entre les groupes. Toutefois, d'autres analyses post-hoc ont démontré que les effets systémiques associés à la doxorubicine, telles l'alopécie, la décoloration de la peau, la mucosite et la myélosuppression, étaient moindres avec l'utilisation des billes chargées de médicament⁹. Une sous-analyse des effets indésirables mentionnés dans cette étude a aussi permis de mettre en évidence une diminution statistiquement significative de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) en faveur de l'utilisation des billes. En effet, la moyenne des changements entre les groupes par rapport à la valeur de base a révélé une légère différence de 4 % (IC 95 % 0,71–7,3, $p = 0,018$)²⁰. Dans le groupe billes, aucune différence sur la FEVG n'a été démontrée alors que dans le groupe chimioembolisation traditionnelle, la FEVG a diminué de façon statistiquement significative de -4,03 % (IC 95 % -7,8 à -0,02 $p = 0,038$)²¹. Il faut noter que 41 % des patients n'ont pu être inclus dans cette analyse en raison

de données manquantes, ce qui en limite encore une fois la validité externe. Une méta-analyse comparant l'utilisation des billes chargées de doxorubicine à la chimioembolisation conventionnelle n'a pas pu démontrer la supériorité des billes sur le plan de la réponse tumorale ni du taux de contrôle de la maladie. Il faut noter cependant que les auteurs ont pris en compte des études à répartition aléatoire et des études observationnelles, ce qui diminue la qualité méthodologique de leur méta-analyse. Ils concluent toutefois que l'utilisation des billes reste une méthode qui semble comparable à la chimioembolisation traditionnelle en termes d'efficacité²².

Une méta-analyse de la collaboration Cochrane publiée en 2011 n'a pas pu démontrer d'avantages en termes de survie des thérapies par embolisation transartérielle. Seule une tendance statistique a pu être dégagée des neuf études prises en compte (OR:0,81;IC 95 % 0,64–1,02, $p = 0,07$)²³. Malgré l'absence de preuve statistique incontestable, les experts s'entendent pour recommander la chimioembolisation comme pratique standard de traitement palliatif du CHC pour les patients admissibles à la suite de discussions en équipe multidisciplinaire. En effet, étant donné que la chimioembolisation est devenue un standard de pratique à l'échelle mondiale depuis la parution en 2002 de l'article démontrant un avantage pour la survie, il ne serait pas éthique de réaliser de grandes études à répartition aléatoire comparatives comportant un bras ne recevant aucun traitement actif³.

D'autres indications pour la chimioembolisation sont présentement en voie d'exploration. Par exemple, son association avec le sorafénib est actuellement à l'étude. La logique qui sous-tend cette combinaison est la suivante : après une chimioembolisation, l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) et l'angiogénèse sont plus élevées. Le sorafénib viendrait contrecarrer cet effet²³. Quarante-et-une études sont enregistrées sur le site www.clinicaltrials.gov lorsqu'on effectue une recherche avec les mots-clés « sorafenib » et « TACE ». Une méta-analyse de neuf études publiées, dont huit asiatiques, a démontré que la combinaison de la chimioembolisation et du sorafénib présentait un avantage pour la survie à six mois et à un an comparativement à la chimioembolisation seule (respectivement OR:0,24;IC 95 % 0,09–0,68, $p = 0,007$ et OR:0,35;IC95%0,21–0,56, $p < 0,0001$)²⁴. La chimioembolisation peut parfois être utilisée avant une greffe hépatique. Le but de la procédure est alors de diminuer la lésion pour que le patient puisse être admissible à une greffe ou de ralentir la progression dans l'attente d'un organe^{15,25}. L'ablation par radiofréquence peut aussi être combinée à la chimioembolisation, ce qui augmente le taux de survie sans récurrence à un et à trois ans, tel que le démontre une méta-analyse d'études asiatiques (respectivement OR:2,00;IC 95 % 1,26–3,18, $p = 0,003$ et OR:2,13;IC 95 % 1,41–3,20, $p < 0,001$)²⁶.

Les métastases hépatiques

Cancer colorectal

Le foie est le site métastatique de prédilection de plusieurs cancers. Le cancer colorectal en est un exemple fréquent. En effet, 50 % des patients atteints de ce type de cancer développeront des métastases hépatiques au cours de leur maladie, et 20 à 35 % de ceux-ci en développeront d'une

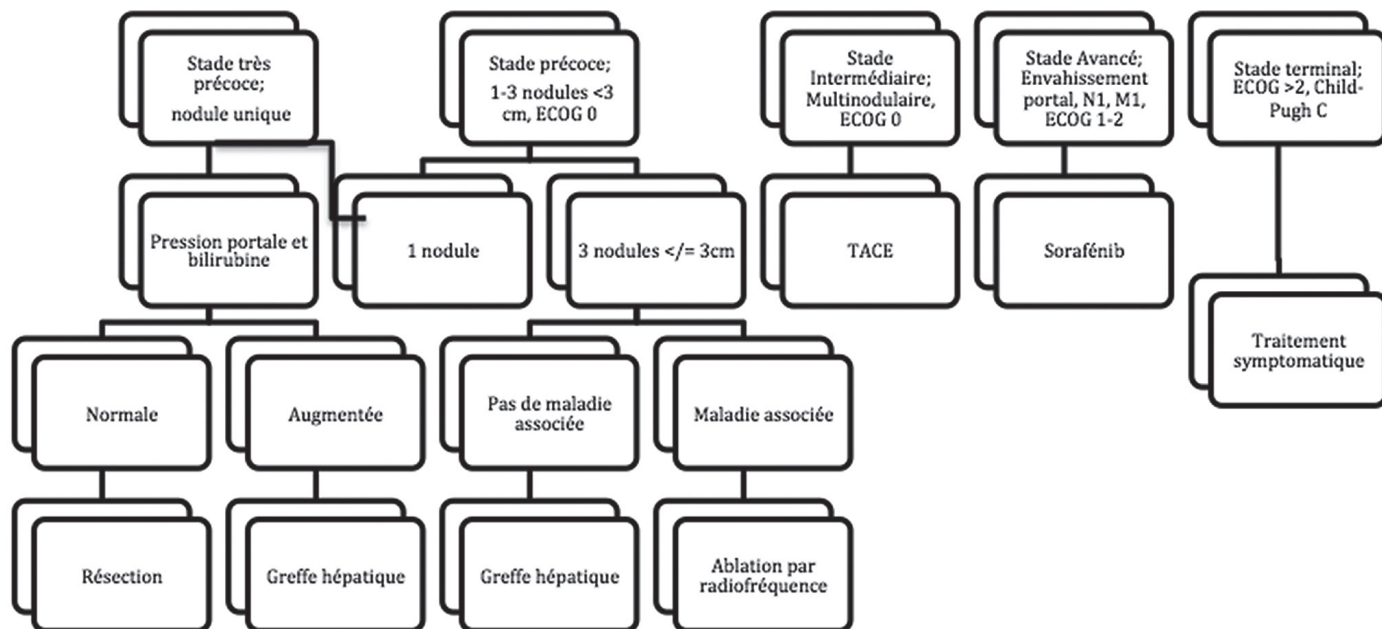


Figure 2. Exemple d'algorithme simplifié de prise en charge du carcinome hépatocellulaire

Algorithme adapté de Burak et coll²⁷ et de Boily et coll.³

ECOG : Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group

façon isolée sur ce site²⁸. Il est possible de réséquer ces métastases isolées, ce qui permet d'augmenter de 28 à 40 mois la survie médiane des patients présentant un cancer métastatique²⁸. L'anticipation de marges négatives à la résection et la conservation de tissu hépatique sain suffisant sont les principales indications des chirurgies hépatiques dues à un cancer colorectal. Environ 10 à 20 % des patients présentant des métastases hépatiques d'origine colorectale seraient admissibles à une chirurgie²⁸. D'autres approches ont donc été explorées afin d'augmenter le nombre de patients admissibles à un traitement curatif. La thermodestruction par radiofréquence, qui ne sera pas discutée ici, est utilisée lorsque les patients ne peuvent subir d'ablation chirurgicale²⁸.

La chimioembolisation a aussi été explorée pour le traitement des métastases hépatiques. Son indication ayant évolué avec le temps, il est difficile de déterminer sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique croissant du cancer colorectal. Une revue systématique de la collaboration Cochrane n'a déterminé qu'une seule étude à répartition aléatoire ayant évalué l'embolisation transartérielle comparativement à l'infusion transartérielle de chimiothérapie ou aux soins de soutien. Cette étude, publiée en 1990, n'a démontré aucun avantage de l'embolisation transartérielle sur le plan de la survie²⁹. Les auteurs de la revue systématique ont jugé qu'elle comportait un risque de biais élevé en raison d'un manque d'information sur la répartition des groupes et sur la façon dont l'insu avait été réalisé ainsi qu'en raison des résultats présentés qui semblaient avoir été sélectionnés. Une autre étude plus récente de phase III (Fiorentini et coll.) a comparé l'utilisation de billes chargées d'irinotécan (DEBIRI) à l'utilisation de FOLFIRI (une combinaison de chimiothérapie administrée par voie intraveineuse, comprenant de l'irinotécan, du fluorouracil et de l'acide folinique) pour des

patients présentant des métastases hépatiques d'origine colorectale n'occupant pas plus de 50 % du parenchyme hépatique, sans preuve radiologique de maladie extra-hépatique. Les 70 patients inclus dans l'analyse avaient tous reçu deux ou trois lignes de traitements auparavant. La survie globale était statistiquement supérieure dans le groupe DEBIRI (log-Rank $p = 0,031$) avec une survie médiane de 22 mois *versus* 15 mois dans le groupe FOLFIRI. Le nombre de patients ayant eu recours à d'autres traitements après la progression de la maladie était sensiblement le même dans les deux groupes : 19/35 dans le groupe DEBIRI *versus* 15/35 dans le groupe FOLFIRI³⁰.

Mélanome oculaire

Quelques séries de cas de traitement par chimioembolisation sont aussi décrites pour le traitement des métastases hépatiques d'un mélanome oculaire. En effet, dans ce type de mélanome, la dissémination de la maladie vise majoritairement le foie. Jusqu'à 95 % des patients présentant une maladie métastatique auront des métastases hépatiques, 60 à 80 % de ces patients ayant le foie comme seul site métastatique³¹. La survie de ces derniers demeure toutefois marginale avec une médiane de quatre à six mois et une survie à un an de 10 à 15 %. Jusqu'à présent, aucun régime de chimiothérapie systémique n'a démontré d'avantage sur le plan de la survie par comparaison avec les meilleurs soins de soutien. Il existe quelques groupes de patients traités par chimioembolisation, qui ont montré une survie médiane allant jusqu'à 11,5 et 21 mois³².

Autres tumeurs

Dans le cas des tumeurs neuroendocrines pancréatiques, la chimioembolisation peut permettre le contrôle des symptômes carcinoïdes associés aux métastases hépatiques³². Certains

cas d'utilisation de chimioembolisation ont aussi été décrits pour le traitement du cancer du sein métastatique³², de sarcomes et de cholangiocarcinomes¹¹.

Discussion

La chimioembolisation tient une place assez bien définie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire, malgré le peu d'études de très bonne qualité méthodologique disponibles ainsi que le nombre relativement faible de patients inclus dans ces études. Son accessibilité ne peut être généralisée à tous les centres d'oncologie. En effet, les patients visés nécessitent une évaluation multidisciplinaire à laquelle participent des hépatologues, des oncologues médicaux, des radiologistes d'intervention, des chirurgiens et d'autres intervenants. Il existe de plus une grande variabilité dans les techniques utilisées, qui évoluent avec le temps, ce qui rend les résultats des études difficilement extrapolables à une pratique contemporaine réelle. De plus, une quantité importante de résultats présentés dans la littérature médicale porte sur des patients asiatiques, étant donné l'incidence plus élevée de CHC dans cette population. Une incertitude demeure quant à l'extrapolation de ces résultats à une population caucasienne. Cette technique n'est donc présentement pratiquée au Québec que dans les grands centres universitaires. Le pharmacien est appelé à intervenir en premier dans la préparation de la chimioembolisation. Sa responsabilité consiste à valider le traitement, la dose ainsi que le mode de fabrication de la chimioembolisation. Les études révisées n'ayant pas toutes les mêmes critères d'inclusion, les barèmes encadrant les valeurs de laboratoire acceptables pour administrer le traitement semblent inexistantes. La norme générale s'appliquant à toute technique invasive de cathétérisation artérielle semble nécessiter un niveau plaquettaire supérieur à 50³³. Il est toutefois possible que certains praticiens soient à l'aise avec une valeur inférieure dans certaines situations cliniques particulières. Ensuite, c'est le jugement du professionnel qui est fortement mis à contribution pour évaluer la fonction rénale, hépatique et hématologique. En effet, plusieurs facteurs intrinsèques à la maladie peuvent être source de confusion sans pour autant aller jusqu'à motiver l'abandon de la chimiothérapie et de l'embolisation. Pour obtenir les éléments manquants,

il est donc important d'assurer un bon lien avec l'équipe médicale, puisque la validation du traitement se fait souvent sans contact direct avec le patient. Le pharmacien a aussi une responsabilité de formateur pour favoriser la sécurité des personnes qui manipuleront la chimiothérapie utilisée en radiologie. En effet, ce sont des techniciens en radiologie qui assistent généralement le radiologue pendant l'intervention, et non des infirmières. Ils sont donc parfois moins sensibilisés aux précautions à prendre pour manipuler les produits dangereux autres que les produits radioactifs.

Le pharmacien peut aussi intervenir dans le suivi des patients lorsque ceux-ci sont hospitalisés pour une courte durée. Il peut alors conseiller l'équipe sur la gestion de la douleur ou des nausées qui résultent de l'embolisation. La procédure peut aussi être réalisée en externe, mais il est alors plus difficile pour le pharmacien d'en assurer le suivi systématique.

Conclusion

La technique de chimioembolisation est en évolution constante tant du côté de la technique d'administration que du côté thérapeutique. En effet, différentes indications de traitement émergent avec différents agents et différentes modalités d'administration. Même si relativement peu de patients bénéficient de ce traitement à visée majoritairement palliative, puisqu'il n'est administré que dans quelques institutions, l'intervention du pharmacien est nécessaire.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Références

- Khalili M, Liao CE, Nguyen TT. Liver Disease. Dans : McPhee SJ, Hammer GD. Pathophysiology of Diseases: an introduction to clinical medicine. 6^e éd. New York: McGraw-Hill; 2010. [en ligne] <http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=339&Sectionid=42811314>. (site visité le 29 novembre 2013).
- Kumar V. Tissue renewal, regeneration, and repair. Dans : Saunders, ed. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8^e éd. Maryland Heights: Elsevier; 2009. [en ligne] <http://www.mdconsult.com/books/page.do?eid=4-u1.0-B978-1-4557-2613-4..00003-7&isbn=978-1-4557-2613-4&uniqlid=458626654-6#4-u1.0-B978-1-4557-2613-4..00003-7>. (site visité le 20 novembre 2013).
- Boily G, Chaudhury P, Couture F, Gervais N, Lacoursière L, Lapointe R et coll. pour le Comité d'évolution des pratiques en oncologie. Évaluation des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. [en ligne] http://www.geoq.info/pub/doc/cepo_tace_07-2013.pdf (site visité le 29 novembre 2013).
- Hoffmann R, Paprottka P, Jakobs TF, Trumm CG, Reiser MF. Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). *Abdom Imaging* 2011;36:671-6.
- Georgiades CS, Geschwind JF. Interventional Radiology. Dans : DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9^e éd. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins; 2011. [en ligne] http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.12.0b/ovidweb.cgi?&S=HHEMFJPJIGDDGBCJNCMKGEIBLNJMAA00&FTS+Content=S.sh.2.14.22%7c102%7c%2fbookdb%2f01451469%2f9th_Edition%2f3%2fPG%280%29&ReturnToBrowseBooks=Browse+Content%3dS.sh.2.14%7c0%7c102. (site visité le 11 novembre 2013).
- National Institute for Care and Excellence. Microwave ablation for the treatment of liver metastases. [en ligne] <http://publications.nice.org.uk/microwave-ablation-for-the-treatment-of-liver-metastases-ippg406/the-procedure> (site visité le 12 janvier 2014).
- National Institute for Care and Excellence. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. [en ligne] <http://publications.nice.org.uk/radiofrequency-ablation-of-hepatocellular-carcinoma-ippg2/the-procedure> (site visité le 29 novembre 2013).
- Martin R, Geller D, Espat J, Kooky D, Sellars M, Goldstein R et coll. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads in hepatocellular cancer: a systematic review. *Hepatology* 2012;59:255-60.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A et coll. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
- Johns Hopkins Medicine, Colorectal Cancer. Stage IV Liver Surgery. [en ligne] http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=F8D44AA8-C114-4C69-9A45-256284D9D0A9 (site visité le 22 février 2014).
- Brown DB, Geschwind JF, Soulen ML, Millward SF, Sacks D. Society of International Radiology position statement on chemoembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:217-23.
- Raoul JL, Sangro A, Forner V, Mazzaferro F, Piscaglia L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212-20.
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2013*. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2013.
- Fares N, Péron JM. Épidémiologie, histoire naturelle, et facteurs de risque du carcinome hépatocellulaire. *Rev Prat* 2013;63:216-7.
- Jelic S, Sotiropoulos GC; ESMO guidelines working group. Hepatocellular Carcinoma: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(suppl. 5):v59-64.
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et coll. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New Engl J Med* 2008;359:378-90.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et coll. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Extrait d'avis au ministre Nexavar ; Indication : Carcinome hépatocellulaire avancé. [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/activites/evaluation-des-medicaments/evaluation-des-medicaments/extrait-davis-au-ministre/nexavar-1.html> (site visité le 1^{er} décembre 2013).
- Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of the hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2011;7:463-75.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J et coll. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F et coll. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W562-70.
- Ga S, Yang Z, Zheng Z, Yao J, Deng M, Xie H et coll. Doxorubicin-eluting bead vs conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Hepatology* 2013;60:813-20.
- Oliveri R, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787.
- Fu QH, Zhang Q, Bai XL, Hu QD, Su W, Chen YW et coll. Sorafenib enhances effects of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:1429-40.
- Bouchard-Fortier A, Lapointe R, Perreault P, Bouchard L, Pomier-Layrargues G. Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation: a retrospective study. *Intern J Hepatol* 2011;974514:1-7.
- Liu Z, Goa F, Yang G, Singh S, Lu M, Zhang T et coll. Combination of radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an up-to-date meta-analysis. *Tumour Biol* 2014 (epub).
- Burak KW, Kneteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC): The Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010;24:643-50.
- Comité d'évolution des pratiques en oncologie. Guide d'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale. [en ligne] http://www.geoq.info/_membres2/doc/60.pdf (site visité le 11 novembre 2013).
- Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD009498.
- Florentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P et coll. 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.
- Pereira P, Odashiro A, Lim LA, Miyamoto C, Blanco P, Odashiro M et coll. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1669-82.
- Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013;266:407-30.
- Potet J, Weber-Donat G, Thome A, Valbousquet L, Peroux E, Konopacki J et coll. Prise en charge du risque hémodynamique au cours des actes de radiologie interventionnelle. *J Radiol* 2011;92:659-70.

Abstract

Objective: To identify the different chemoembolization methods, the indications for such treatment, and the main principles underlying its use.

Data sources: A search was conducted in PubMed and Embase using the keywords “chemoembolization,” “hepatocellular cancer,” “colorectal cancer” and “melanoma.” The CEPO document on transarterial therapies in the treatment of hepatocellular cancer was used, as well as references listed in review articles. General medicine and medical oncology textbooks were also consulted.

Study selection and data extraction: Most of the data presented are from treatment reviews, systematic reviews, meta-analyses and clinical studies.

Data analysis: Chemoembolization consists in administering chemotherapy via the transarterial route directly into a branch of the hepatic artery feeding the tumour and then embolizing this vessel. Chemoembolization is used mainly as palliative treatment in certain selected patients with hepatocellular cancer. Some studies have also shown its efficacy as palliative treatment for liver metastases from colorectal cancer, uveal melanoma or a pancreatic neuroendocrine tumour.

Conclusion: Chemoembolization is a palliative treatment with a narrow scope of application administered only at a few specialized centres in Quebec. The pharmacist has a role to play in preparation of the treatment and in monitoring these patients.

Key words: Chemoembolization, hepatocellular cancer, liver metastasis