


ÉTAT DES
CONNAISSANCES

Chimioembolisation des métastases
hépatiques non résécables selon
l'origine primaire et chimio perfusion
du cancer pancréatique avancé

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)



Chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables selon l'origine primaire et chimio perfusion du cancer pancréatique avancé

Rédigé par
Dominique Arsenault, Ph. D. et
Julie Lessard, Ph. D.

Avec la collaboration de
D^r Jean-François Ouellet

Coordination scientifique
Jim Boulanger

Sous la direction de
Michèle de Guise



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Dominique Arsenault, Ph. D.

Julie Lessard, Ph. D.

Collaboration

Jean-François Ouellet, M.D.

Direction

Michèle de Guise, M.D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Conseiller médical

Bernard Lespérance, M.D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Révision Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-77860-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables selon l'origine primaire et chimio perfusion du cancer pancréatique avancé. Note informative rédigée par Dominique Arsenault et Julie Lessard. Québec, Qc : INESSS; 2017. 65p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes employés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Jeffrey Barkun, chirurgien hépato-biliaire et pancréatique, Hôpital Royal Victoria, CUSM

D^r Benoit Gallix, radiologiste diagnostique, Université McGill

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

D^r Réal Lapointe, chirurgien hépato-biliaire et pancréatique, Hôpital Saint-Luc, CHUM

D^r Louis Bouchard, radiologiste, radiologie interventionnelle et vasculaire, CHUM

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

D^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur scientifique, Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, médecin-conseil de l'Unité d'évaluation en cancérologie (INESSS)

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

D^r François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Déclaration de conflit d'intérêts

Aucun conflit à déclarer en lien avec le sujet traité.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES.....	V
INTRODUCTION.....	1
1 QUESTIONS D'ÉVALUATION.....	3
2 DESCRIPTION DES INTERVENTIONS.....	4
2.1 Techniques d'embolisation des métastases hépatiques non résécables	4
2.1.1 Embolisation transartérielle.....	4
2.1.2 Chimioembolisation transartérielle	4
2.1.3 Radioembolisation	4
2.1.4 Agents thérapeutiques.....	5
2.1.5 Effets secondaires possibles des thérapies d'embolisation.....	5
3 MÉTHODE	6
4 MÉTASTASES HÉPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE.....	7
4.1 Résultats.....	7
4.1.1 Littérature répertoriée.....	7
4.1.2 Efficacité.....	8
4.1.3 Innocuité	11
4.1.4 Indications de traitement.....	15
4.1 Discussion.....	15
4.1.1 Facteurs qui influent sur la survie ou l'efficacité du traitement.....	15
4.1.2 Synthèse.....	17
4.2 Conclusion.....	18
5 MÉTASTASES HÉPATIQUES D'ORIGINE NEUROENDOCRINE.....	19
5.1 Résultats.....	20
5.1.1 Littérature répertoriée.....	20
5.1.2 Efficacité.....	20
5.1.3 Innocuité	21
5.1.4 Indications de traitement.....	23
5.1 Discussion.....	24
5.1.1 Facteurs qui influent sur la survie ou l'efficacité du traitement.....	25
5.1.2 Synthèse.....	25
5.2 Conclusion.....	26

6	CHIMIOEMBOLISATION DE MÉTASTASES HÉPATIQUES NON RÉSECABLES D'ORIGINES DIVERSES	27
6.1	Résultats	27
6.1.1	Uvée	27
6.1.2	Sein	28
6.1.3	Tumeur stromale gastro-intestinale	31
6.1.4	Mélanome cutané	33
6.1.5	Thyroïde	34
6.1.6	Sarcome	34
6.1.7	Ovaires	34
6.1.8	Rein	35
6.2	Discussion	35
6.2.1	Facteurs qui influent sur la survie ou l'efficacité du traitement	35
6.2.2	Synthèse	36
6.3	Conclusion	37
7	CHIMIOPERFUSION DES CANCERS PANCRÉATIQUES AVANCÉS	38
7.1	Résultats	38
7.2	Conclusion	38
	CONCLUSION GÉNÉRALE	39
	ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	41
	ANNEXE B LITTÉRATURE EXCLUE	42
	ANNEXE C LITTÉRATURE RÉPERTORIÉE	44
	ANNEXE D ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES SÉLECTIONNÉES	50
	RÉFÉRENCES	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de survie au cancer – cancer primaire colorectal	8
Tableau 2 : Durée de survie globale et sans progression – cancer primaire colorectal	9
Tableau 3 : Taux de réponse tumorale [Martin <i>et al.</i> , 2015] – cancer primaire colorectal.....	10
Tableau 4 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire colorectal	10
Tableau 5 : Résumé des revues systématiques quant à l’efficacité de la chimioembolisation – cancer primaire colorectal	11
Tableau 6 : Syndrome post-embolisation – cancer primaire colorectal	12
Tableau 7 : Toxicité hématologique – cancer primaire colorectal.....	12
Tableau 8 : Fonction hépatique – cancer primaire colorectal	13
Tableau 9 : Effets secondaires – cancer primaire colorectal	14
Tableau 10 : Lignes directrices sur la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d’origine colorectale	15
Tableau 11 : Taux de survie au cancer* – tumeurs neuroendocrines	20
Tableau 12 : Durée de survie globale et sans progression – tumeurs neuroendocrines.....	21
Tableau 13 : Taux de réponse tumorale – tumeurs neuroendocrines	21
Tableau 14 : Syndrome post-embolisation – tumeurs neuroendocrines	22
Tableau 15 : Lignes directrices sur la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d’origine neuroendocrine	23
Tableau 16 : Comparaison de l’embolisation et de la chimioembolisation pour les métastases provenant de cancers primaires d’origine neuroendocrine	24
Tableau 17 : Durée de survie globale et survie sans progression – cancer primaire de l’uvée.....	27
Tableau 18 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire de l’uvée	28
Tableau 19 : Taux de survie – cancer primaire du sein.....	29
Tableau 20 : Durée de survie globale et sans progression – cancer primaire du sein.....	29
Tableau 21 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire du sein.....	30
Tableau 22 : Prévalence d’effets secondaires dans les études ayant comparé la chimioembolisation (avec ou sans chimiothérapie systémique) à la chimiothérapie systémique – cancer primaire du sein.....	30
Tableau 23 : Comparaison groupe chimioembolisation et groupe témoin [Cao <i>et al.</i> , 2012] – tumeurs stromales gastro-intestinales	32
Tableau B-1 : Publications exclues portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d’un cancer colorectal	42
Tableau B-2 : Publications exclues portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines.....	42
Tableau C-1. Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d’un cancer colorectal.....	44

Tableau C-2 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines	46
Tableau C-3 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire de l'uvée	48
Tableau C-4 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire du sein	49
Tableau D-1 : Qualité méthodologique des méta-analyses avec la grille R-AMSTAR.....	50
Tableau D-2 : Qualité méthodologique des essais cliniques <i>randomisés</i> avec la grille CASP	51
Tableau D-3 : Qualité méthodologique des études observationnelle avec la grille CASP	52

RÉSUMÉ

Contexte

La présence de métastases hépatiques est un facteur de mauvais pronostic pour la survie des patients atteints d'un cancer. Plusieurs cancers peuvent faire des métastases au foie. Pour certains types de cancer (principalement les cancers colorectaux et les tumeurs neuroendocrines), il y a indication de procéder à une résection à visée curative lorsque les métastases sont résécables avec marges saines. Pour la plupart des autres sites tumoraux, ou lorsque les métastases ne sont pas résécables, un traitement à visée palliative sera proposé.

Pour certains types de cancer, une thérapie par embolisation peut être envisagée. L'embolisation est assurée par l'insertion de particules solides dans l'artère responsable de l'irrigation d'une tumeur ou d'une région du foie. Cette procédure peut être effectuée conjointement avec la libération d'agents chimiothérapeutiques (chimioembolisation) ou avec des billes qui permettent l'élution lente de la chimiothérapie (DEB-TACE). Des microsphères radioactives peuvent aussi être employées (radioembolisation). Une technique d'ablation au laser, non disponible au Québec, est également proposée dans d'autres pays.

Certaines études tendent à suggérer que les traitements de chimioembolisation pourraient être bénéfiques pour le traitement de métastases hépatiques provenant de cancer colorectal, de tumeurs neuroendocrines ou de cancers de diverses origines. Au Québec, l'usage de la chimioembolisation a été recommandé comme standard de soins pour le traitement à visée palliative des carcinomes hépatocellulaires ou dans certains cas particuliers, par exemple les patients en attente d'une greffe hépatique.

Par contre, les métastases hépatiques ne sont pas une indication reconnue pour un traitement à visée palliative par chimioembolisation. Ainsi, vu l'absence d'indication de ce type de traitement au Québec, des patients ont recours à la chimioembolisation à l'extérieur du pays, plus précisément en Allemagne, et cela à leurs frais, pour le traitement de métastases hépatiques non résécables. Certains patients auraient également reçu des traitements de chimio perfusion pour traiter un cancer pancréatique avancé.

Des demandes ont été faites au MSSS pour rendre disponible ce traitement même si son efficacité et son innocuité sont controversées. Ainsi, la Direction générale de cancérologie a mandaté l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la thérapie par chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine et d'autres origines et celles de la chimio perfusion du cancer du pancréas avancé dans un contexte de soins palliatifs.

Méthode

Une recherche dans les bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library a été réalisée. Les publications devaient porter sur l'efficacité et l'innocuité des thérapies ciblées sur les pathologies d'intérêt en comparaison avec la chimiothérapie systémique. Plus précisément, les paramètres d'efficacité évalués étaient la survie globale, la survie sans progression tumorale et le taux de réponse tumorale, alors que ceux de l'innocuité étaient les complications liées au traitement, le soulagement des symptômes, la qualité de vie et le nombre des décès liés au traitement.

Résultats

L'efficacité de la chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale n'est pas démontrée. Deux essais cliniques *randomisés* ont été répertoriés sur le sujet. L'une montre un avantage significatif à l'utilisation de la chimioembolisation en termes de survie globale et de survie sans progression et l'autre étude n'a pas observé de différence significative à propos de la survie sans progression [Martin *et al.*, 2015; Fiorentini *et al.*, 2012]. Aucune étude comparative n'a été répertoriée concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine. Les résultats de survie et de réponse tumorale ont été variables entre les études observationnelles, et aucune conclusion ne peut être apportée. Malgré la faiblesse des preuves scientifiques rapportées par la littérature, certains organismes d'experts considèrent la chimioembolisation pour le traitement des métastases hépatiques d'origine neuroendocrine (p. ex. le syndrome carcinoïde) à des fins palliatives chez les patients pour qui la chirurgie n'est pas possible. Par contre, des études comparatives ne démontrent aucun avantage à choisir la chimioembolisation par rapport à l'embolisation transartérielle sans agent chimiothérapeutique pour le traitement de métastases hépatiques d'origine neuroendocrine [Pericleous *et al.*, 2016; Fiore *et al.*, 2014].

Les résultats de quelques études comparatives suggèrent un avantage de la chimioembolisation en comparaison avec la chimiothérapie quant au taux de survie et à la durée de survie dans un contexte de métastases hépatiques d'origines diverses. Par contre, le faible nombre d'études et l'absence de valeur statistique ne permettent pas de conclure à un avantage de la chimioembolisation sur les thérapies actuellement appliquées.

L'ensemble de la littérature, indépendamment de l'origine des métastases hépatiques non résécables, rapporte la présence d'un syndrome post-embolisation qui comprend des nausées, des vomissements et de la fatigue. Ce syndrome a été généralement bien toléré par les patients et il n'a pas été source de complications majeures. Un faible taux de mortalité a été rapporté à la suite de la chimioembolisation de métastases hépatiques d'origine colorectale, neuroendocrine, de la thyroïde et gastro-intestinales.

L'absence de comparaison, l'hétérogénéité méthodologique des études et les différents contextes rendent impossible l'intégration des résultats. Plusieurs facteurs variables entre les études ont influé sur la survie et l'efficacité du traitement. Des caractéristiques liées aux patients telles que le volume hépatique tumoral, la présence de métastases extrahépatiques et l'expression différentielle de certains oncogènes ont contribué à la variabilité des résultats. Des facteurs méthodologiques tels que l'agent chimiothérapeutique utilisé, le dosage, le nombre de procédures de chimioembolisation par patient ainsi que les traitements antérieurs sont également source de variabilité.

Malgré des résultats qui proposent que la chimioembolisation peut être employée comme traitement à visée palliative pour les patients réfractaires aux thérapies de chimiothérapie systémique, les preuves scientifiques disponibles actuellement ne permettent pas de reconnaître la valeur thérapeutique de la chimioembolisation. Des traitements par embolisation ou chimioembolisation de métastases provenant de tumeurs neuroendocrines se retrouvent dans certains guides de pratique malgré un faible niveau de preuve. Les effets de la chimioembolisation sur la survie des patients et les complications devraient être évalués dans des études comparatives *randomisées* d'envergure.

SUMMARY

Chemoembolization for unresectable liver metastases according to the primary origin and chemoperfusion for advanced pancreatic cancer

Background

The presence of liver metastases is a poor prognostic factor in cancer survival. Several types of cancer can metastasize to the liver. For some of them (mainly colorectal cancer and neuroendocrine tumours), curative resection is indicated if the metastases are resectable with negative margins. For most other tumour sites, or when the metastases are not resectable, palliative treatment is proposed.

Embolization therapy can be considered for certain types of cancer. Embolization is performed by introducing solid particles into the artery irrigating a tumour or a region of the liver. This procedure can be performed in combination with the release of chemotherapeutic agents (chemoembolization) or with beads that permit the slow elution of chemotherapeutic agents (drug-eluting bead transarterial chemoembolization, or DEB-TACE). Radioactive microspheres can be used as well (radioembolization). A laser ablation technique, which is not available in Québec, is another option in other countries.

Some studies tend to suggest that chemoembolization treatments might be beneficial in the treatment of liver metastases from colorectal cancer, neuroendocrine tumors or cancers of various other origins. In Québec, the use of chemoembolization has been recommended as the standard of care for the palliative treatment of hepatocellular carcinoma. However, liver metastases are not a recognized indication for palliative treatment with chemoembolization. Therefore, given that there is no indication for this type of treatment in Québec, patients seek, at their own expense, chemoembolization outside the country, specifically, in Germany, for the treatment of unresectable liver metastases. As well, some patients have reportedly received chemoperfusion treatments for advanced pancreatic cancer.

Requests have been made to the MSSS to make this treatment available, even if its efficacy and safety are the subject of debate. Therefore, the Direction générale de cancérologie asked the Unité d'évaluation en cancérologie of the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to evaluate the efficacy and safety of chemoembolization therapy for unresectable liver metastases of colorectal, neuroendocrine and other origins, and those of chemoperfusion for advanced pancreatic cancer in a palliative care context.

Method

We conducted a search in the PubMed, Embase and Cochrane Library databases. Publications had to concern the efficacy and safety of the therapies of interest in the diseases in question in comparison with systemic chemotherapy. More specifically, the efficacy endpoints were overall survival, tumour progression-free survival and tumour response rate, while the safety endpoints were treatment-related complications, symptomatic relief, quality of life, and the number of treatment-related deaths.

Results

The efficacy of chemoembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases has not been demonstrated. Two randomized trials on this topic were identified. One found that

chemoembolization conferred a significant benefit in terms of overall survival and progression-free survival. The other did not observe a significant difference with regard to progression-free survival [Martin et al., 2015; Fiorentini et al., 2012]. No comparative study of chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases was identified. The survival and tumour response results vary from one observational study to another, so no conclusions can be provided. Despite the weakness of the scientific evidence reported in the literature, certain expert organizations consider chemoembolization for the palliative treatment of neuroendocrine liver metastases (e.g., carcinoid syndrome) in patients in whom surgery is not an option. On the other hand, comparative studies do not show any advantage in choosing chemoembolization over transarterial embolization without chemotherapeutic agents for the treatment of neuroendocrine liver metastases [Pericleous et al., 2016; Fiore et al., 2014].

The results of a few comparative studies suggest that chemoembolization offers an advantage over chemotherapy in terms of the survival rate and the duration of survival in the context of liver metastases of various origins. However, because of the small number of studies and the absence of statistical values, it cannot be concluded that chemoembolization offers an advantage over the therapies currently in use.

Overall, the literature reports the occurrence – regardless of the origin of unresectable liver metastases – of a postembolization syndrome characterized by nausea, vomiting and fatigue. This syndrome was generally well tolerated by patients and was not a source of major complications. A low mortality rate after chemoembolization for liver metastases of colorectal, neuroendocrine, thyroid and gastrointestinal origin has been reported.

Because of the absence of comparisons, the studies methodological heterogeneity, and the different contexts, the results cannot be integrated. Several factors, which varied from study to study, influenced survival and the treatment's efficacy. Patient characteristics, such as liver tumour volume, the presence of extrahepatic metastases, and the differential expression of certain oncogenes, contributed to the variability of the results. Methodological factors, such as the chemotherapeutic agent used, the dosage, the number of chemoembolization procedures per patient, and previous treatments, were also a source of variability.

Despite the results suggesting that chemoembolization can be used as palliative therapy in patients who are refractory to systemic chemotherapy, the therapeutic value of chemoembolization cannot be recognized on the basis of the currently available scientific evidence. Embolization or chemoembolization treatments for metastases from neuroendocrine tumours are mentioned in certain practice guidelines, despite the low level of evidence. The impact of chemoembolization on patient survival and the complications should be evaluated in large, randomized comparative studies.

SIGLES ET ACRONYMES

ACR	American College of Radiology
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ALK	Phosphatase alcaline
ALT	Alanine aminotransférase
AST	Aspartate aminotransférase
Bev	Bévacizumab
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Program</i>
CD117	<i>Cluster of differentiation 117</i> (marqueur de surface cellulaire des cellules souches hématopoïétiques)
CE	Chimioembolisation
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CH	Chimiothérapie hépatique
CS	Contrôle des symptômes
CT	Chimiothérapie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DEB	<i>Drug-eluting beads</i>
DEBIRI	<i>Drug-eluting beads loaded with irinotecan</i>
DEB-TACE	<i>Drug-eluting beads transarterial chemoembolisation</i>
DGC	Direction générale de cancérologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Essai clinique <i>randomisé</i>
EM	Embolisation hépatique
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
FOLFIRI	Acide folinique (leucovorin), 5-fluorouracile et irinotécan
FOLFOX	Acide folinique (leucovorin), 5-fluorouracile et oxaliplatine
HACE	<i>hepatic arterial chemoembolization</i> (chimioembolisation de l'artère hépatique)
HR	<i>Hazard ratio</i>
INAHTH	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase

KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LITT	<i>Laser-induced thermotherapy</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NANETS	North American Neuroendocrine Tumor Society
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guidelines Clearinghouse
npNET	<i>Non pancreatic neuroendocrine tumor</i>
p53	TP53 - protéine tumorale 53
pNET	<i>Pancreatic neuroendocrine tumor</i>
PVA	<i>Polyvinyl alcohol</i> (alcool polyvinylique)
R-AMSTAR	<i>Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RFA	<i>Radiofrequency ablation</i>
SIR	Society of Interventional Radiology
SNFGE	Société nationale française de gastro-entérologie
TACE	<i>Transarterial chemoembolization</i> (chimioembolisation transartérielle)
TAE	<i>Trans-arterial embolization</i> (embolisation transartérielle)
TF	Test d'évaluation des fonctions du foie
UEC	Unité d'évaluation en cancérologie
MWA	<i>Microwave ablation</i>

INTRODUCTION

Les métastases hépatiques proviennent d'un cancer touchant un autre organe et qui se sont propagées au foie. Elles sont différentes d'un cancer ayant débuté au foie (appelé cancer du foie primaire ou carcinome hépatocellulaire) et elles sont également plus courantes [ACR, 2015]. Certains types de cancer sont plus susceptibles de se propager au foie (colorectal, poumon, sein, pancréas, estomac, mélanome, neuroendocrine). Parmi ceux-ci, le cancer colorectal et les cancers neuroendocriniens sont ceux qui ont le plus fort taux de métastases hépatiques. Plus de 50 % des patients atteints de ce type de cancer vont développer des métastases au foie au cours de leur maladie [FCF, 2015; Goodman *et al.*, 2014; Touzios *et al.*, 2005; Hemminki et Li, 2001].

La présence de métastases au foie, indépendamment du site primaire, est considérée comme un facteur de mauvais pronostic pour la survie [Maxwell *et al.*, 2016; Fiorentini *et al.*, 2015]. Plusieurs cancers, du système digestif ou autres, peuvent se propager au foie sous la forme de métastases hépatiques. Pour certains types de cancer (principalement les cancers colorectaux et les tumeurs neuroendocrines), il y a indication de procéder à une résection à visée curative lorsque les métastases sont résécables en marges saines [NCCN, 2016a; 2015]. Pour la plupart des autres sites tumoraux ou lorsque les métastases ne sont pas résécables, un traitement à visée palliative sera proposé. Les taux d'incidence et de survie à cinq ans sont variables en fonction du cancer et du traitement appliqué.

Dans la majorité des cas, les métastases hépatiques ne sont pas résécables. Le traitement de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, plus fréquentes, sera à visée palliative et aura pour objectif de limiter la progression tumorale ou de soulager les symptômes [Narayanan *et al.*, 2013; Fiorentini *et al.*, 2007].

Une thérapie par embolisation peut être envisagée pour le traitement à visée palliative de certains cancers. Cette thérapie vise à bloquer l'apport sanguin de la tumeur par l'insertion de particules solides dans l'artère responsable de son irrigation [Brown *et al.*, 2009]. L'embolisation peut être réalisée conjointement avec la libération d'agents de chimiothérapie dans l'artère tumorale (chimioembolisation). Des billes permettant une élution lente de la chimiothérapie peuvent être employées (DEB-TACE), tandis que la radioembolisation utilise des billes radioactives. Un petit nombre d'études laissent envisager que le traitement par chimioembolisation pourrait être bénéfique pour les patients dans les cas de métastases au foie provenant d'un cancer colorectal ou d'une tumeur neuroendocrine [Kennedy *et al.*, 2015; Miura et Gamblin, 2015]. La chimioembolisation est aussi envisagée par certains groupes comme une avenue possible dans le traitement à visée palliative des métastases hépatiques d'origine non colorectale et non neuroendocrine (appelées dans ce document métastases hépatiques d'autres origines) [Vogl *et al.*, 2012b; Duan *et al.*, 2011].

Une évaluation de la pertinence de l'application de la thérapie d'embolisation dans le contexte des soins palliatifs de cancers primaires hépatiques ou de carcinomes hépatocellulaires, publiée en 2013 par le CEPO, a recommandé l'usage de la chimioembolisation comme standard de soins palliatifs [CEPO, 2013]. Ainsi, quelques centres au Québec offrent ce traitement à visée palliative aux patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire. Par contre, au Québec tout comme dans la plupart des pays, les métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine ou d'autres origines ne sont pas une indication clairement établie pour un

traitement à visée palliative par chimioembolisation [NCCN, 2016c; NCCN, 2016b; NCCN, 2016a; Kennedy *et al.*, 2015; Brown *et al.*, 2012].

Problématique et contexte de la demande

Depuis quelque temps, des patients québécois ont recours à la chimioembolisation pour le traitement de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine ou d'autres origines. Ils reçoivent cependant ce traitement à leur frais à l'extérieur du pays, plus précisément en Allemagne.

Selon l'information reçue par le ministère de la Santé et des Services sociaux, certains patients auraient aussi reçu des traitements de chimioperfusion pour un cancer pancréatique avancé. Cette thérapie aurait été élaborée par le Dr Thomas Vogl, en Allemagne, et elle ne semble pas être pratiquée ailleurs dans le monde.

D'autres patients auraient également été traités pour des métastases hépatiques, en complément ou non à la chimioembolisation, par thermoablation au laser (*Laser-induced thermotherapy*, LITT) sans que la supériorité de ce traitement soit démontrée par rapport à la thermoablation par radiofréquence (RFA - *radiofrequency ablation*) ou par micro-ondes (MWA - *microwave ablation*). Cette dernière technique est appliquée par les radiologistes et chirurgiens québécois depuis de nombreuses années, entre autre dans le cas de chirurgies pour réséquer des métastases plus isolées du parenchyme hépatique afin de compléter la résection¹. De plus, le laser utilisé à l'étranger n'étant pas homologué par Santé Canada, son usage ne peut pas être accepté au Québec et ailleurs au pays.

En espérant la guérison, des patients se rendent en Allemagne, à leur frais, pour subir des traitements onéreux dont l'efficacité et l'innocuité demeurent non reconnues. Des demandes ont été présentées au MSSS pour rendre disponibles les traitements en question dans le réseau de santé du Québec, mais des doutes subsistent à propos de la qualité et de la standardisation de ces traitements. En effet, l'efficacité et l'innocuité des traitements proposés pour les indications visées ne semblent pas démontrées.

La Direction générale de cancérologie a mandaté l'Unité d'évaluation en cancérologie de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la thérapie par chimioembolisation de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine et d'autres origines dans un contexte de soins palliatifs. La chimioperfusion dans les cas de cancer primaire du pancréas avancé sera aussi évaluée.

¹ Information provenant du milieu clinique québécois.

1 QUESTIONS D'ÉVALUATION

La requête du MSSS a permis de décliner la problématique en deux questions d'évaluation, et les thérapies visées par la requête – chimioembolisation de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine et d'autres origines et chimioperfusion dans les cas de cancer pancréatique avancé – seront évaluées distinctement en fonction de la technique appliquée. La chimioembolisation de métastases hépatiques sera évaluée en fonction du site tumoral primaire.

-Quelle est l'efficacité et l'innocuité de la chimioembolisation pour le traitement à visée palliative de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, neuroendocrine ou d'autres origines, en comparaison avec la chimiothérapie systémique?

-Y a-t-il une indication pour la chimioperfusion dans les cas de cancer pancréatique localement avancé?

2 DESCRIPTION DES INTERVENTIONS

2.1 Techniques d'embolisation des métastases hépatiques non résécables

Les traitements par embolisation exploitent le fait que le foie normal est irrigué par l'artère hépatique (25 %) et la veine porte (75 %) [Tsochatzis *et al.*, 2014]. Lorsqu'il y a présence d'une tumeur hépatique, celle-ci est approvisionnée à 90 % par le sang de l'artère hépatique [Wallace *et al.*, 1990]. Cette caractéristique unique favorise l'application de la thérapie transartérielle. L'objectif du traitement est d'obstruer l'artère hépatique qui irrigue la tumeur, la privant ainsi d'une grande source de nutriments et favorisant ainsi sa nécrose.

2.1.1 Embolisation transartérielle

L'embolisation transartérielle (*transarterial embolization* ou TAE) est une angiographie suprasélective de l'artère hépatique nourricière de la métastase suivie d'une embolisation obstructive de cette artère par différents types de particules. Ainsi, un cathéter est inséré dans l'artère par une petite incision et dirigé vers le haut dans l'artère hépatique. Lorsque le cathéter est en place, les particules sont injectées dans l'artère pour l'obstruer [SCC, 2017].

2.1.2 Chimioembolisation transartérielle

La chimioembolisation transartérielle (*transarterial chemoembolization* ou TACE) se définit comme l'administration sélective de chimiothérapie normalement combinée à l'embolisation de la vascularisation de la tumeur [Bruix *et al.*, 2004; Llovet et Bruix, 2003; Llovet *et al.*, 2002]. Ce traitement induit une ischémie sélective et il a un effet chimiothérapeutique localisé. Le plus souvent, cette procédure utilise des billes qui libèrent un médicament de chimiothérapie à la suite de l'embolisation (DEB-TACE). La TACE peut également être effectuée en donnant une chimiothérapie directement par le cathéter installé dans l'artère hépatique et en procédant à l'embolisation par la suite [SCC, 2017].

2.1.2.1 DEB-TACE

La procédure DEB-TACE est un système d'administration de médicament qui combine l'embolisation locale avec la libération de la chimiothérapie dans les tissus adjacents [Tsochatzis *et al.*, 2014; Brown *et al.*, 2012]. Les billes sont constituées de polymère biocompatible tel l'alcool polyvinylique (PVA), un hydrogel sulfoné qui permet la liaison de la chimiothérapie [Steinmuller *et al.*, 2008].

2.1.3 Radioembolisation²

La radioembolisation combine l'embolisation à la radiothérapie. Cette procédure est basée sur l'injection de microsphères qui contiennent un isotope radioactif (yttrium - 90) dans l'artère hépatique. Une fois injectées, les microsphères se logent dans les vaisseaux sanguins à proximité

² Le présent document ne vise pas l'évaluation de la radioembolisation pour le traitement palliatif des métastases hépatiques.

de la tumeur où elles émettent de la radiation au site tumoral pendant plusieurs jours. La radiation a un faible rayon d'action, et ses effets sont principalement limités au site de la tumeur. Ce traitement permet d'atteindre une radiation locale jusqu'à dix fois plus intense au sein de la tumeur par rapport au tissu hépatique avoisinant [Elias *et al.*, 2016].

On considère que la radioembolisation est une technique prometteuse dans les cas de métastases hépatiques d'origine colorectale. Elle a d'ailleurs été évaluée, ou est en cours d'évaluation, dans des essais *randomisés* pour le traitement palliatif des métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal [Nicolay *et al.*, 2009]. L'essai SIRFLOX, qui a comparé des traitements de chimiothérapie (n = 263) à des traitements de chimiothérapie combinés à de la radioembolisation (n = 267), a montré une augmentation significative de la survie médiane sans progression au niveau du foie avec la radioembolisation (12,6 mois vs 20,5 mois; p = 0,002), mais sans différence significative sur la survie médiane sans progression indépendamment du site (10,2 mois vs 10,7 mois; p = 0,43) [Van Hazel *et al.*, 2016]. L'essai FOXFIRE, une étude *randomisée* d'envergure, n'a pas encore publié ses résultats [Dutton *et al.*, 2014].

L'essai de Hendlisz et ses collaborateurs (n = 44) [2010] a montré une amélioration significative de la survie médiane sans progression tumorale au foie avec le traitement combiné chimiothérapie et radioembolisation comparativement à la chimiothérapie seule (2,1 mois vs 5,5, mois; p = 0,003). Il n'y a pas eu de différence significative concernant la survie globale médiane (7,3 mois vs 10,0 mois; p = 0,80) [Hendlisz *et al.*, 2010].

2.1.4 Agents thérapeutiques

Plusieurs agents ont été utilisés pour la chimioembolisation. Ceux qui ont été les plus étudiés sont le cisplatine, la doxorubicine, la mitomycine, l'épirubicine, le carboplatine et l'irinotécan. Le choix du médicament est fait par une équipe multidisciplinaire selon l'origine de la tumeur primaire et les pratiques locales [Pavel *et al.*, 2012].

2.1.5 Effets secondaires possibles des thérapies d'embolisation

Les effets secondaires possibles à la suite de l'embolisation (syndrome post-embolisation) comprennent des douleurs abdominales, de la fièvre, des nausées, des infections et des abcès au foie ainsi que l'inflammation de la vésicule biliaire. Il y a également un risque de défaillance de la fonction hépatique parce que le tissu hépatique sain peut être affecté, le risque étant plus élevé si l'embolisation touche une artère principale. Une autre complication, d'ordre vasculaire, est le risque de thrombose artérielle hépatique [Xing *et al.*, 2014].

3 MÉTHODE

L'évaluation de la chimioembolisation des métastases hépatiques non résecables a été réalisée séparément selon le site de la tumeur primaire d'où proviennent les métastases au foie, soit d'origine colorectale, neuroendocrine ou d'autres origines – mélanome de l'uvée, cancer du sein, gastro-intestinal, mélanome cutané, cancer de la thyroïde, sarcome, tumeurs aux ovaires, aux reins. L'évaluation de la chimio perfusion dans les cas de cancer pancréatique avancé a aussi été réalisée séparément.

Une recherche dans les bases de données MEDLINE (par le moteur de recherche PubMed), Embase et Cochrane Library a été réalisée en vue d'évaluer les questions d'efficacité et d'innocuité relatives à la chimioembolisation des métastases hépatiques d'origine colorectale, neuroendocrine et d'autres origines et celles de la chimio perfusion du cancer pancréatique avancé. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. La stratégie de recherche complète est présentée dans l'[annexe A](#) du présent document. Des mises à jour manuelle ont été réalisées jusqu'en mai 2016. Des résumés de conférences de sociétés scientifiques de renommée internationale ont été recherchés.

Les mots clés suivants ont été employés seuls ou en combinaison :

-pour la chimioembolisation : *chemoembolization, transarterial chemoembolization (TACE), hepatic arterial chemoembolization (HACE), drug-eluting bead (DEB), DC Bead loaded with irinotecan (DEBIRI), laser-induced thermotherapy (LITT), laser ablation, non resectable liver (or hepatic) metastases, colorectal or ovarian or breast or neuroendocrine or melanoma or uvea or gastric carcinoma liver (or hepatic) metastases.*

-pour la chimio perfusion : *chemoperfusion, perfusion, pancreatic cancer, pancreas cancer.*

Les publications devaient porter sur l'efficacité et l'innocuité des thérapies ciblées sur les pathologies d'intérêt en comparaison avec la chimiothérapie systémique. Plus précisément, les paramètres d'efficacité évalués ont été la survie globale, la survie sans progression tumorale et le taux de réponse tumorale, alors que ceux de l'innocuité étaient les complications liées au traitement, le soulagement des symptômes, la qualité de vie et les décès liés au traitement.

Les publications dont le contenu n'a pas été jugé pertinent ont été exclues, de même que les séries de cas pour lesquelles moins de 20 patients avaient été recrutés, sauf si c'était les seules publications disponibles. Les séries de cas qui présentaient des traitements de chimioembolisation jumelés à d'autres traitements ont été exclues.

Les sites de l'INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) et du NGC (National Guidelines Clearinghouse) ont été consultés en vue de repérer des rapports d'évaluation en appliquant les critères de recherche mentionnés au début de cette section.

La qualité méthodologique des revues systématiques a été évaluée à l'aide de la grille d'évaluation R-AMSTAR (*Revised – Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*) [Shea *et al.*, 2007], celle des essais cliniques *randomisés* (ECR) avec la grille CASP (*Critical Appraisal Skills Program*) et les études observationnelles ont été jugées selon les critères d'évaluation de la grille CASP pour les études de cohorte. L'évaluation des études est présentée en [annexe D](#).

4 MÉTASTASES HÉPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE

Selon la Société canadienne du cancer, au Québec, le cancer colorectal est la deuxième principale cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme [SCC, 2015]. On a estimé en 2015 que 6 600 Québécois ont reçu un diagnostic de cancer colorectal et que 2 450 en sont décédés, ce qui représente 12 % de tous les décès par cancer en 2015. Un des défis majeurs dans le traitement du cancer colorectal est l'éradication des métastases hépatiques qui se développeront chez 45 % des patients atteints d'un carcinome colorectal [Figueras *et al.*, 2007]. Parmi ces patients, on estime à 70 % les cas de métastases hépatiques non résécables et à 25 % le taux de survie à 5 ans [Abdalla *et al.*, 2004; Choti *et al.*, 2002].

La chimiothérapie employée pour traiter les métastases hépatiques d'origine colorectale non résécables combine le 5-fluorouracile avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan et des anticorps monoclonaux (bévacizumab panitumumab, cetuximab); elle permet l'obtention d'un taux de réponse supérieur à 50 % et une durée médiane de survie d'approximativement 30 mois [Adam *et al.*, 2015]. L'objectif de ce traitement est de diminuer la taille des tumeurs secondaires et parfois de favoriser la chirurgie. Plusieurs patients n'y seront toutefois pas admissibles et d'autres techniques de soins à visée curative ou à visée palliative devront être envisagées.

Un certain nombre d'études indiquent que le traitement par chimioembolisation pourrait être bénéfique pour les patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale. Au Québec, si l'indication était reconnue et si les données étaient probantes en faveur de ce traitement, certains établissements seraient en mesure de prodiguer la chimioembolisation pour le traitement des métastases hépatiques à visée palliative. C'est pourquoi une revue des meilleures preuves scientifiques disponibles quant à l'efficacité et à l'innocuité de la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale a été réalisée.

4.1 Résultats

4.1.1 Littérature répertoriée

La recherche de la littérature a permis de sélectionner deux essais cliniques *randomisés* (ECR), seize séries de cas (six prospectives, cinq rétrospectives et cinq où le devis n'était pas précisé) et trois revues systématiques. Les publications exclues sont présentées à l'[annexe B](#) (tableau B-1). Un sommaire des principales caractéristiques des publications retenues est présenté à l'[annexe C](#) (tableau C-1).

L'ECR de Martin et ses collaborateurs [2015] a comparé deux groupes de patients qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie au préalable. Les patients (n = 69) ont été aléatoirement placés dans le groupe traitement (chimioembolisation, n = 40) ou le groupe témoin (n = 30). Les patients du groupe traitement avaient des grades ECOG³ (Eastern Cooperative Oncology Group) significativement supérieurs à ceux des patients du groupe témoin (p = 0,04) et davantage de patients présentaient des métastases extrahépatiques (p = 0,05) en comparaison avec ceux du groupe témoin [Martin *et al.*, 2015]. Chaque groupe de patients recevait des traitements de

³ Échelle de performance ECOG sur une échelle de 0 à 5 où 0 correspond à un patient entièrement actif, tel qu'avant la maladie, disponible à : <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

chimiothérapie selon le protocole modifié FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine). Les patients du groupe témoin pouvaient recevoir une thérapie ciblée, soit avec le bévécizumab (anticorps monoclonal), à la discrétion du médecin. Les patients du groupe traitement recevaient, quant à eux, un traitement de chimioembolisation avec l'irinotécan (DEBIRI), en plus du protocole de chimiothérapie FOLFOX.

Dans l'ECR de Fiorentini et ses collaborateurs [2012], les patients (n = 70) étaient aléatoirement placés dans le groupe du protocole de chimiothérapie au FOLFIRI (n = 35, leucovorin, irinotécan et 5-fluorouracile) ou dans le groupe chimioembolisation (n = 35, DEBIRI) [Fiorentini *et al.*, 2012].

Dans les séries de cas, la chimioembolisation était souvent tentée après un échec de la chimiothérapie, et les patients ont présenté des métastases extrahépatiques selon la majorité des études. Différents agents thérapeutiques ont été utilisés selon les études, voire au sein d'une même étude ([annexe C](#), tableau C-1).

4.1.2 Efficacité

Quelques études ont évalué le taux de survie des patients à différents moments dans le temps. Un essai *randomisé*, celle de Fiorentini et ses collaborateurs [2012], a comparé la chimioembolisation des métastases hépatiques provenant de cancers colorectaux à un traitement de chimiothérapie au FOLFIRI. Le taux de survie des patients deux et trois ans après les traitements était supérieur chez les patients ayant reçu la chimioembolisation (tableau 1). Les auteurs n'ont toutefois pas mentionné de valeur de p pour cette comparaison, mais ils ont rapporté que la réponse du patient au traitement était associée à la survie (p = 0,015) [Fiorentini *et al.*, 2012]. Les taux de survie étaient variables dans les quatre séries de cas ayant rapporté cette variable (tableau 1).

Tableau 1 : Taux de survie au cancer – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Taux de survie %		
			1 an	2 ans	3 ans
ECR					
Fiorentini <i>et al.</i>, 2012^a	DEBIRI	35		56	15 ^b
	FOLFIRI	35		32	0 ^b
Séries de cas					
Gruber-Rouh <i>et al.</i>, 2014	CE	564	62	28	7
Albert <i>et al.</i>, 2011	CE	121	36	13	4
Martin <i>et al.</i>, 2011	CE	55	75	n.d.	n.d.
Vogl <i>et al.</i>, 2009a	CE	462	62	28	n.d.

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : Protocole de chimiothérapie au FOLFIRI

^apas de statistique ayant comparé les deux traitements; ^bsuivi de 50 mois

Les deux ECR ont rapporté des données en termes de durée de la survie globale ou sans progression (tableau 2). Martin et ses collaborateurs [2015] ont noté une durée de survie sans progression légèrement supérieure, mais non significative, chez les patients qui avaient reçu le DEBIRI en comparaison avec le traitement sans chimioembolisation [Martin *et al.*, 2015].

Dans l'étude de Fiorentini et ses collaborateurs [2012], qui a comparé la chimioembolisation à la chimiothérapie systémique, le traitement par chimioembolisation (DEBIRI) a augmenté significativement la durée de survie globale (p = 0,031) et la survie sans progression (p = 0,006) chez les patients de ce groupe (tableau 2). Toutefois, les auteurs ont signalé qu'il y avait eu

progression tumorale extrahépatique chez tous les patients (durée médiane de 13 mois chez les patients du groupe chimioembolisation comparativement à 9 mois pour les patients du groupe chimiothérapie, valeur de p non significative) [Fiorentini *et al.*, 2012].

La durée de survie globale et sans progression dans les séries de cas a été variable (tableau 2). Quelques-unes de ces études ont procédé à des analyses statistiques afin de documenter des facteurs pouvant être associés à une meilleure survie. Dans l'étude de Gruber-Rouh et ses collaborateurs [2014], il a été mentionné que la réponse tumorale des patients à la chimioembolisation, calculée à partir de l'imagerie par résonance magnétique et des critères RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*), était significativement et positivement associée à la durée de survie (p = 0,015) [Gruber-Rouh *et al.*, 2014].

Huppert et ses collaborateurs [2014] (n = 29 patients ayant reçu un traitement de chimioembolisation) ont séparé la durée de survie globale en fonction de l'atteinte du foie et ils ont noté que la survie était significativement améliorée chez les patients pour lesquels l'atteinte du foie était inférieure à 25 % (21 mois) par rapport à ceux dont le foie était touché à plus de 50 % (5 mois) (p < 0,005). La durée médiane associée à la progression tumorale était aussi significativement supérieure dans les cas où le foie était atteint à moins de 25 %. Tous les patients étaient décédés à la fin de cette étude, après 1 à 54 mois de suivi [Huppert *et al.*, 2014].

Dans l'étude de Sanz-Altamira et ses collaborateurs [1997], les auteurs ont rapporté que le statut ECOG était significativement associé à la durée de survie médiane. En effet, les patients avec un statut ECOG de 0 et 1 ont eu une survie médiane de 24 mois comparativement à une survie de 3 mois pour les patients avec ECOG de 2 (p < 0,01) [Sanz-Altamira *et al.*, 1997]. De plus, les patients présentant des métastases uniquement au foie ont eu une survie globale supérieure de 14 mois par rapport à ceux avec métastases extrahépatiques (3 mois, p < 0,02) [Sanz-Altamira *et al.*, 1997].

Tableau 2 : Durée de survie globale et sans progression – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Survie globale*		Survie sans progression*		Suivi*
Martin <i>et al.</i> , 2015	FOLFOX-DEBIRI	40			15	p = 0,18	24
	FOLFOX	30			12		
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012	DEBIRI	35	22	p = 0,031	7	p = 0,006	50
	FOLFIRI	35	15		4		
Stutz <i>et al.</i> , 2015	DEBIRI	27	5,4		n.d.		n.d.
Gruber-Rouh <i>et al.</i> , 2014	CE	564	14,3		n.d.		n.d.
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24	21,1		5,7		n.d.
Narayanan <i>et al.</i> , 2013	CE	28	13,3		4,0		6,9
Albert <i>et al.</i> , 2011	CE	121	9		n.d.		n.d.
Aliberti <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	82	25		8		29
Martin <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	55	19		11		n.d.
Martin <i>et al.</i> , 2009c	DEBIRI	55	247 jours		n.d.		18
Vogl <i>et al.</i> , 2009a	CE	62	14		n.d.		n.d.
Tellez <i>et al.</i> , 1998	CE	30	8,6		n.d.		n.d.
Sanz-Altamira <i>et al.</i> , 1997	CE	40	10		n.d.		n.d.

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique; *valeur médiane en mois; CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; n.d.: non disponible

Martin et ses collaborateurs [2015] ont évalué la régression de la taille de la tumeur à la suite des traitements, soit le traitement combiné FOLFOX-DEBIRI et le traitement FOLFOX seul. Les auteurs ont noté une diminution significativement plus importante de la taille de la tumeur si les

patients avaient été traités avec la chimioembolisation et la chimiothérapie systémique (diminution de 35 %) comparativement au traitement de chimiothérapie seul pour lequel une diminution de 16 % de la taille de la tumeur a été rapportée ($p = 0,05$) [Martin *et al.*, 2015]. Le tableau 3 présente la réponse tumorale globale, qui inclut les réponses complètes et partielles à 2, 4 et 6 mois. Les taux ont été significativement supérieurs à la suite du traitement combiné FOLFOX-DEBIRI.

Tableau 3 : Taux de réponse tumorale [Martin *et al.*, 2015] – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Taux de réponse tumorale globale %		
			2 mois	4 mois	6 mois
Martin <i>et al.</i> , 2015	FOLFOX-DEBIRI	70	78	95	76
	FOLFOX		54	70	60
			$p = 0,02$	$p = 0,03$	$p = 0,05$

DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique

L'étude de Fiorentini et ses collaborateurs [2012] de même que plusieurs séries de cas ont employé les critères RECIST pour évaluer la réponse tumorale selon que les patients avaient présenté une réponse complète ou partielle, si leur état était demeuré stable ou si la tumeur avait progressé. Dans l'étude *randomisée*, le traitement par chimioembolisation a donné un meilleur taux de réponse complète et partielle (combinée) que la chimiothérapie seule et moins de réponses stables ou de progression (valeur de p non mentionnée) (tableau 4) [Fiorentini *et al.*, 2012]. Les séries de cas présentent des taux variables difficiles à évaluer d'une étude à l'autre. Certains auteurs ont mentionné qu'une réponse partielle pouvait parfois avoir été suffisante pour procéder à une résection des métastases hépatiques [Gruber-Rouh *et al.*, 2014; Vogl *et al.*, 2012a].

Tableau 4 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Taux de réponse tumorale %			
			Complète	Partielle	Stable	Progression
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012 ^a	DEBIRI	35	68,8		11,4	20
	FOLFIRI	35	20		34,3	45,7
Huppert <i>et al.</i> , 2014	CE 3 mois	29	0	0	86	14
	CE 6 mois	25	0	0	48	52
	CE 12 mois	12	0	0	8	92
Gruber-Rouh <i>et al.</i> , 2014	CE	564	0	16,7	48,2	35,1
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24	0	50	41,7	8,3
Narayanan <i>et al.</i> , 2013	CE	28	15	30	20	35
Vogl <i>et al.</i> , 2012a	CE seul	224	0	31,25	68,75	0
Ghanaati <i>et al.</i> , 2012	CE	45	33	16	51	0
Albert <i>et al.</i> , 2011	CE	121	0	2	41	57
Martin <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI 3 mois	55	12	53	30	5
	DEBIRI 6 mois	55	12	38	34	15
	DEBIRI 12 mois	55	15	25	42	18
Martin <i>et al.</i> , 2009c	CE 3 mois	55	5,5	7,3	60	27,3
	CE 6 mois	46	4,35	4,35	58,7	32,6
	CE 12 mois	26	3,85	7,7	84,6	3,85
Vogl <i>et al.</i> , 2009a	CE	463	0	14,7	48,2	37,1

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique

^apas de statistique ayant comparé les 2 traitements

Trois revues systématiques ont également été répertoriées concernant l'efficacité de la chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale [Richardson *et al.*, 2013; Belinson *et al.*, 2012; Riemsma *et al.*, 2012]. L'étude de Richardson et ses collaborateurs [2013] incluait six études dont deux ont été exclues du présent document en raison de la faiblesse de leur échantillon (n = 10 et n = 11) [Martin *et al.*, 2012b; Eichler *et al.*, 2012] et quatre ont été retenues [Martin *et al.*, 2012b; Vogl *et al.*, 2012a; Fiorentini *et al.*, 2012; Aliberti *et al.*, 2011]. Les résultats sont présentés dans le tableau 5. Les auteurs ont conclu que, pour les patients avec des métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale, le DEBIRI représente une option de traitement efficace et sécuritaire par rapport à la chimiothérapie systémique.

La revue systématique du groupe Cochrane [Riemsma *et al.*, 2012] a indiqué une seule étude comparative portant sur un groupe traité par chimioembolisation (n = 22) et un groupe témoin (n = 20) [Hunt *et al.*, 1990]. Les résultats de la revue systématique sont présentés au tableau 5. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucun avantage en termes de survie et de diminution des récidives extrahépatiques lorsque la TACE était comparée aux soins palliatifs, c'est-à-dire à l'absence de traitement, sauf pour le traitement des symptômes de la maladie au besoin. C'est pourquoi ils ne recommandent pas la chimioembolisation hors d'un contexte d'essai clinique randomisé.

La revue systématique de l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [Belinson *et al.*, 2012] incluait cinq études dont quatre ont été présentées dans le présent document [Albert *et al.*, 2011; Aliberti *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2011; Fiorentini *et al.*, 2007] et une a été rejetée [Hong *et al.*, 2009]. Les résultats de la revue sont présentés au tableau 5. Les auteurs ont déterminé que le niveau de la preuve était insuffisant pour conclure à des avantages en termes de survie, d'amélioration de la qualité de vie et à une diminution des effets secondaires à la suite d'un traitement par chimioembolisation.

Tableau 5 : Résumé des revues systématiques quant à l'efficacité de la chimioembolisation – cancer primaire colorectal

Revue	Taux de survie (%)	Taux de réponse tumorale (%)	Durée de survie globale (mois)
Richardson <i>et al.</i>, 2013		Complète : 13 % Partielle : 38 % Stable : 29-35 % Progression : 15 – 24 %	15,2 - 25
Riemsma <i>et al.</i>, 2012	CE : 86 % mortalité CTL : 95 % mortalité		CE : 7 CTL : 7,9 Pas de valeur p
Belinson <i>et al.</i>, 2012	5 ans : 6 %		19 - 27

CE: chimioembolisation, CTL: groupe contrôle

4.1.3 Innocuité

L'innocuité a été évaluée principalement par la prévalence d'effets secondaires catégorisés en grades 0 à 4 selon les critères CTCAE (*Cancer Therapy Evaluation Program's Common Terminology Criteria for Adverse Event*). Les effets secondaires les plus fréquemment mentionnés dans les études ont été classés en quelques sous-catégories, soit ceux associés au syndrome post-embolisation, ceux associés à de la toxicité hématologique, ceux associés à de la toxicité hépatique et les autres effets.

La majorité des études mentionnent la présence d'un syndrome post-embolisation,

habituellement de bas grade et qui s'étend sur quelques jours [Aliberti *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2011; Vogl *et al.*, 2009a; Tellez *et al.*, 1998]. Ce syndrome comprend différents symptômes dont des nausées, des vomissements, de la douleur, de la fièvre et de la fatigue. La prévalence de ces symptômes est indiquée au tableau 6. Fiorentini et ses collaborateurs [2012], qui ont procédé à l'étude comparant la chimiothérapie et la chimioembolisation, ont obtenu une prévalence supérieure concernant la douleur et la fièvre à la suite de la chimioembolisation par rapport à la chimiothérapie systémique, mais ils n'ont pas fourni de données statistiques à l'appui de cette observation [Fiorentini *et al.*, 2012]. Dans les séries de cas, la prévalence des effets secondaires associés au syndrome post-embolisation est variable (tableau 6).

Tableau 6 : Syndrome post-embolisation – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Prévalence des effets secondaires (%)				
			Nausée	Vomissement	Fatigue/ Asthénie	Douleur	Fièvre
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012	DEBIRI	35		25	20	30	15
	FOLFIRI	35		25	50	0	3
Stutz <i>et al.</i> , 2015	DEBIRI	27	29,6	22,2	33,3	59,3	
Huppert <i>et al.</i> , 2014	CE	29	100			100	
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24	45,8	50	50	45,8	29,2
Narayanan <i>et al.</i> , 2013	CE	28	82,1				
Albert <i>et al.</i> , 2011	CE	121	36	25	24	82	13 (G4 : 1)
Aliberti <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	30	27			40	80
Martin <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	55	6	4		2	
Martin <i>et al.</i> , 2009b	DEBIRI	55	7,3	5,5			
Fiorentini <i>et al.</i> , 2007	DEBIRI	20	100	100		50	100
Tellez <i>et al.</i> , 1998	CE	30	83			100	83

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique

Quelques études ont fait état d'effets secondaires associés à de la toxicité hématologique. Dans l'ECR de Fiorentini et ses collaborateurs [2012], une différence significative a été notée à propos de la prévalence de la neutropénie qui s'est avérée de grade élevé et qui a été significativement supérieure dans le groupe de patients ayant reçu la chimiothérapie systémique comparativement au groupe de patients traités par la chimioembolisation [Fiorentini *et al.*, 2012]. Deux séries de cas ont rapporté la prévalence de la thrombocytopénie et de l'anémie qui ont atteint un niveau de sévérité de grade 3 chez certains patients (tableau 7).

Tableau 7 : Toxicité hématologique – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Prévalence des effets secondaires (%)		
			Thrombocytopénie	Neutropénie	Anémie
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012	DEBIRI	35		G ≥ 3 : 4	5
	FOLFIRI	35		G ≥ 3 : 44 ^a	35
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24	66,7 G3 : 12,5		16,7
Tellez <i>et al.</i> , 1998	CE	30	G1-2 : 46,7 G3-4 : 13,3		G1-2 : 86,2 G3 : 13,8

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique

^ap < 0,0001

Dans l'essai clinique de Martin et ses collaborateurs [2015], on a observé de la neutropénie, des douleurs abdominales et de l'hypertension de grades 3 et 4 chez 46 % (18/30) des patients du groupe de traitement FOLFOX comparativement à 54 % (32/40) dans le groupe de patients FOLFOX-DEBIRI. Les auteurs ont rapporté 57 événements dits sérieux dans le groupe FOLFOX-DEBIRI comparativement à 15 dans le groupe FOLFOX ($p = 0,03$). Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes concernant la toxicité hématologique ($p = 0,14$), les problèmes cardiaques (p indiqué comme non significatif) et les problèmes gastro-intestinaux ($p = 0,12$) [Martin *et al.*, 2015].

L'évaluation de la fonction hépatique est reflétée, entre autres, par la mesure des enzymes hépatiques et de la bilirubine. L'élévation des marqueurs s'est avérée significativement plus importante à la suite du traitement de chimioembolisation par rapport au traitement de chimiothérapie systémique d'après l'étude de Fiorentini et ses collaborateurs [2012] (tableau 10). Cinq séries de cas ont aussi rapporté la prévalence de ces mesures associées à la fonction hépatique. Dans la plupart des séries de cas, des événements de grade 3, qui constituent des effets secondaires importants, ont été répertoriés (tableau 8).

Tableau 8 : Fonction hépatique – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Prévalence des effets secondaires (%)			
			Enzymes hépatiques élevées		Bilirubine élevée	Dysfonction hépatique
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012	DEBIRI	35	58		18	
	FOLFIRI	35	8 ^a		1 ^b	
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24	AST G3 : 33,3	ALT G3 : 12,5	87,5	
Albert <i>et al.</i> , 2011	CE	121	AST 7 (G4 : 1%)	ALK 19	1	
Aliberti <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	30	70			
Martin <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	55				6 (sévère : 3)*
Martin <i>et al.</i> , 2009b	DEBIRI	55				7,3 (G ≥ 3)

AST : aspartate aminotransférase; ALT : alanine aminotransférase; ALK : phosphatase alcaline; CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique
^a $p < 0,0001$ entre les 2 traitements, ^b $p < 0,00002$

Plusieurs autres effets secondaires sont susceptibles de survenir à la suite des traitements de chimioembolisation. Dans l'essai de Fiorentini et ses collaborateurs [2012], les autres effets mentionnés ont été plus importants à la suite de la chimiothérapie, dont la survenue d'une mucite, avec une différence statistiquement significative de la prévalence entre les deux traitements ($p < 0,00002$) [Fiorentini *et al.*, 2012]. Quelques complications de grade 3 ou plus ont été observées, dont des cholécystites. Dans l'étude de Sanz-Altamira et ses collaborateurs [1997], une ablation de la vésicule biliaire, devenue nécrotique à la suite du traitement, a dû être pratiquée chez un patient [Sanz-Altamira *et al.*, 1997]. Par ailleurs, selon cette étude, un patient a eu un choc septique et un autre une péritonite [Sanz-Altamira *et al.*, 1997]. Martin et ses collaborateurs [2015] ont dû interrompre l'étude pour quinze patients sous traitement de FOLFOX seul et pour huit patients sous traitement FOLFOX-DEBIRI pour cause d'effets secondaires sérieux [Martin *et al.*, 2015]. Le tableau 9 résume la prévalence de certains effets secondaires répertoriés.

Tableau 9 : Effets secondaires – cancer primaire colorectal

Étude	Traitement	n	Prévalence des effets secondaires (%)							
			Ascite	Allergie	Infection	Douleurs sévères	Diarrhée	Gastrite	Cholécystite	Mucite
Fiorentini <i>et al.</i> , 2012	DEBIRI	35					2			1
	FOLFIRI	35					35			20 ^a
Stutz <i>et al.</i> , 2015	DEBIRI	27	22,2	3,7*	3,7*	18,5*				
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	CE	24					8,2		G3 : 4,2	
Tellez <i>et al.</i> , 1998	CE	30					31	17		
Martin <i>et al.</i> , 2011	DEBIRI	55						1 Sévère : 1	1 Sévère : 1	
Sanz-Altamira <i>et al.</i> , 1997	CE	40	15							

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan; FOLFIRI : traitement de chimiothérapie systémique
^a p < 0,00002, *nécessitant une hospitalisation

Deux études ont évalué la qualité de vie des patients selon l'échelle d'évaluation Edmonton⁴, dont l'étude *randomisée* de Fiorentini et ses collaborateurs [2012]. Une amélioration de la qualité de vie d'une durée de huit mois a été notée par les patients qui avaient reçu la chimioembolisation contre trois mois chez ceux soumis à une chimiothérapie systémique (p = 0,00002) [Fiorentini *et al.*, 2012]. Dans l'étude d'Aliberti et ses collaborateurs [2011], 75 des 82 patients ont noté une amélioration de leur qualité de vie après la chimioembolisation, pour une durée de 32 semaines.

Finalement, le décès peut survenir des suites d'un traitement. Trois études ont mentionné ne pas avoir constaté de décès dans le mois suivant le traitement [Huppert *et al.*, 2014; Martin *et al.*, 2011; Tellez *et al.*, 1998]. Selon l'étude de Sanz-Altamira et ses collaborateurs [1997], trois décès sont survenus dans le mois suivant le traitement de chimioembolisation, mais la progression tumorale expliquerait ces événements.

Les trois revues systématiques répertoriées [Richardson *et al.*, 2013; Belinson *et al.*, 2012; Riemsma *et al.*, 2012] indiquent des effets secondaires à la suite de la procédure de chimioembolisation. L'étude de l'AHRQ a révélé que 3 % des patients souffraient d'insuffisance hépatique et que les niveaux de la bilirubine étaient augmentés chez 50 % d'entre eux. Un niveau élevé de phosphatase alcaline chez 19 % des patients et un taux élevé de bilirubine chez 1 % d'entre eux ont également été rapportés [Belinson *et al.*, 2012]. Il est toutefois difficile d'en saisir l'impact clinique pour les patients. Les auteurs de la revue du groupe Cochrane mentionnent que, d'après leur étude répertoriée, 82 % des patients souffraient d'un syndrome post-embolisation [Riemsma *et al.*, 2012], syndrome également signalé dans la revue systématique de

⁴ Le système d'évaluation des symptômes d'Edmonton est une méthode pour l'évaluation des patients en soins palliatifs [Bruera *et al.*, 1991].

Richardson et ses collaborateurs [Richardson *et al.*, 2013].

4.1.4 Indications de traitement

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Society of Interventional Radiology (SIR) et l’American College of Radiology (ACR) ont publié des lignes directrices ou des recommandations concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d’origine colorectale. Chacun de ces organismes a des réserves concernant l’utilisation de la chimioembolisation dans ce contexte et ils indiquent la nécessité d’études supplémentaires pour valider la technique (tableau 10).

Tableau 10 : Lignes directrices sur la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d’origine colorectale

Organisme	Lignes directrices
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)- Cancer du colon [NCCN, 2016a]	Les preuves sont insuffisantes et il y a un manque de consensus concernant l’utilisation des thérapies d’embolisation artérielle pour le traitement des métastases hépatiques d’origine colorectale. Une recommandation de catégorie 3 ^a est considérée pour ce traitement dans un contexte de métastases hépatiques d’origine colorectale.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)- Cancer du rectum [NCCN, 2016c]	Les preuves sont insuffisantes et il y a un manque de consensus concernant l’utilisation des thérapies d’embolisation artérielle pour le traitement des métastases hépatiques d’origine colorectale. Une recommandation de catégorie 3 est considérée pour ce traitement dans un contexte de métastases hépatiques d’origine colorectale.
American College of Radiology (ACR) [ACR, 2015]	Cette procédure peut être utile pour faire régresser la tumeur et permettre des traitements plus définitifs. La chimioembolisation traditionnelle n’est pas bien établie pour cette indication, mais la DEBIRI montre des résultats encourageants et est présentement à l’étude (cancer du côlon) (catégorisé 6 ^b).
American College of Radiology (ACR) [Goodman <i>et al.</i>, 2014]	L’utilisation de la chimioembolisation peut améliorer le pronostic des patients (tumeur primaire rectale) (catégorie 1 ^b).
Society of Interventional Radiology (SIR) [Brown <i>et al.</i>, 2012]	La chimioembolisation peut atténuer les symptômes et elle est généralement utilisée à la suite d’un traitement systémique. Une étude a indiqué que la survie des patients a été améliorée s’ils avaient eu au préalable des thérapies de première ou de deuxième intention plutôt que des thérapies de troisième intention ou plus. La validation de la technique est en cours.

^a catégorie 3 : basé sur n’importe quel niveau de preuve; il y a un désaccord majeur sur la validité de l’intervention.

^b catégories 1, 2, 3 : normalement pas approprié; catégories 4, 5, 6 : peut être approprié; catégories 7, 8, 9 : normalement approprié.

4.1 Discussion

Le traitement par chimioembolisation de métastases hépatiques d’origine colorectale a été évalué dans deux études cliniques *randomisées*, l’une comparant la chimioembolisation à la chimiothérapie seule (n = 70) [Fiorentini *et al.*, 2012] et l’autre comparant la chimioembolisation à un traitement combiné chimiothérapie et chimioembolisation (n = 69) [Martin *et al.*, 2015]. Seize séries de cas ont aussi été rapportées.

4.1.1 Facteurs qui influent sur la survie ou l’efficacité du traitement

Une partie de la variabilité des résultats peut s’expliquer par des caractéristiques liées aux patients. Huppert et ses collaborateurs [2014] ont montré que la proportion du parenchyme

hépatique atteint par la tumeur influe sur l'efficacité de la chimioembolisation et significativement sur la durée médiane de la survie. La survie a été significativement prolongée lorsque moins de 25 % du parenchyme hépatique était atteint ($p = 0,005$) [Huppert *et al.*, 2014]. Seulement six études, y compris les études *randomisées*, indiquent que la majorité des patients recrutés avaient moins de 25 % à 30 % du foie atteint par la tumeur [Martin *et al.*, 2015; Nishiofuku *et al.*, 2013; Fiorentini *et al.*, 2012; Ghanaati *et al.*, 2012; Martin *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2009c].

La chimioembolisation étant un traitement localisé, la présence de métastases extrahépatiques, non ciblées par la procédure, influe également sur la durée de survie globale des patients. Sanz-Altamira et ses collaborateurs [1997] ont démontré que la présence de métastases extrahépatiques diminuait significativement la survie globale ($p = 0,02$). Parmi les études répertoriées, dix regroupaient des patients avec des métastases extrahépatiques dans une proportion variant entre 31 % et 55 %, lorsqu'indiquée. Dans l'étude de Martin et ses collaborateurs [2015], les patients traité par chimioembolisation avaient significativement plus de métastases extrahépatiques par rapport à ceux du groupe témoin ($p = 0,046$).

Les patients avec un indice de performance ECOG entre 0 et 1 avaient une survie significativement prolongée comparativement aux patients avec un indice de performance ECOG de 2 ($p < 0,01$) [Sanz-Altamira *et al.*, 1997]. Parmi les études sélectionnées, sept ont inclus des patients avec un indice de performance ECOG de 2 dans une proportion variant entre 8 % et 29 % lorsqu'indiquée [Martin *et al.*, 2015; Stutz *et al.*, 2015; Nishiofuku *et al.*, 2013; Aliberti *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2009c; Tellez *et al.*, 1998]. Dans l'essai *randomisé* de Martin et ses collaborateurs [2015], les patients traités par chimioembolisation avaient un indice de performance ECOG significativement plus élevé, donc en moins bonne condition que ceux du groupe témoin, ce qui a pu induire un biais dans la comparaison des deux groupes ($p = 0,042$).

Fiorentini et ses collaborateurs [2012] ont démontré une association entre l'expression de la forme mutée de l'oncogène KRAS⁵ dans les tumeurs des patients traités par chimioembolisation et la survie. L'expression de la forme mutée de KRAS a réduit de 7 mois la survie en comparaison avec les patients dont la tumeur exprimait la forme sauvage [Fiorentini *et al.*, 2012]. Dans l'étude de Martin et ses collaborateurs [2015], l'expression de l'oncogène KRAS muté était significativement plus élevée dans le groupe traité par chimioembolisation que dans le groupe témoin ($p = 0,05$). Une seule autre étude a évalué l'expression de KRAS, mais les auteurs ont indiqué que celui-ci n'avait été évalué que chez 40 % des patients et n'influaient pas sur le taux de réponse et la survie (pas de valeur de p) [Nishiofuku *et al.*, 2013]. Le statut KRAS influe sur l'efficacité de la chimiothérapie, et certaines, dont les thérapies anti-EGFR, sont inefficaces lorsque le gène KRAS est muté [Tan et Du, 2012; Lièvre *et al.*, 2006]. La diminution de l'espérance de vie chez les patients dont le gène KRAS est muté pourrait être le résultat d'une chimiothérapie non adaptée et inefficace dans ces cohortes de patients et non de la procédure de chimioembolisation elle-même. Plusieurs études ont décrit les traitements prescrits aux patients avant la procédure de chimioembolisation, et ceux-ci sont variables d'une étude à l'autre et même au sein d'une même étude. Cela pourrait influencer sur les données relatives à la survie à la suite de la procédure de chimioembolisation.

Plusieurs facteurs d'hétérogénéité sont également liés à la technique de la procédure elle-même.

⁵ Le nom du gène humain KRAS est KRAS proto-oncogène GTPase. C'est un homologue du gène « Kirsten rat sarcoma viral oncogene » de la famille des gènes ras. Il code pour une protéine de la superfamille des petites GTPases. Définition tirée de Gene, KRAS proto-oncogene, GTPase [Homo sapiens (human)], disponible à : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3845>.

L'agent thérapeutique utilisé lors de la chimioembolisation n'était pas uniforme d'une étude à l'autre. La technologie DEBIRI a été employée dans neuf études, mais avec des dosages variables. D'autres groupes ont utilisé la mitomycine, la gemcitabine, le cisplatine et la doxorubicine, seuls ou en combinaison, avec des dosages variables, ce qui rend impossible la comparaison de l'efficacité d'un traitement selon les études. Seule l'étude *randomisée* de Martin et ses collaborateurs [2015] a comparé l'efficacité du traitement DEBIRI conjugué à la chimiothérapie systémique par rapport à ce même traitement prescrit seul. Par contre, certains patients ont reçu une thérapie ciblée avec le bévécizumab, ce qui a pu potentiellement améliorer leur pronostic [Martin *et al.*, 2015]. Le nombre médian de procédures de chimioembolisation (entre 1 et 4), le type de billes (DC Beads et HepaSphere™) ainsi que la taille des billes ont aussi été variables entre les études et laissés à la discrétion du clinicien. Par contre, Bhutiani et ses collaborateurs [2015] n'ont trouvé aucune association entre la taille des billes et la survie ($p = 0,19$). La nature des traitements précédant la chimioembolisation et le moment de l'intervention ont été variables. Certaines études ont indiqué que le traitement de chimioembolisation était prescrit soit après une chimiothérapie systémique, parfois non décrite, ou après l'échec d'une chimiothérapie de première, deuxième ou troisième intention. Cette variabilité thérapeutique, qui se traduit par des cohortes hétérogènes de patients susceptibles de répondre différemment aux traitements, rend difficile la comparaison des résultats selon les études.

Il faut finalement ajouter la faiblesse méthodologique comme source de variabilité entre les études. Par ailleurs, 11 des 16 séries de cas regroupaient moins de 100 patients (n entre 20 et 55). Étant donné l'absence de groupe témoin dans les séries de cas répertoriées, il est difficile de conclure à un avantage, tant sur l'efficacité que sur l'innocuité, de l'emploi de la chimioembolisation par rapport aux traitements traditionnels.

4.1.2 Synthèse

En résumé, l'efficacité de la chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale reste à être démontrée. Deux essais *randomisés* avec des comparaisons de traitements différents portant sur un nombre limité de patients ont été répertoriés, et les résultats sur la survie globale et sans progression sont variables. Seule l'étude de Fiorentini [2012] a noté une amélioration significative de la survie globale et sans progression ainsi qu'une augmentation du taux de survie, mais les schémas thérapeutiques dans les deux groupes ne permettent pas une comparaison valable [Fiorentini *et al.*, 2012]. Globalement, les résultats des essais randomisés et des séries de cas suggèrent que les traitements par chimioembolisation sont associés à une durée médiane de survie comprise entre 5 et 25 mois. Ces données sont semblables aux résultats obtenus avec les chimiothérapies systémiques administrées actuellement dans les cas de métastases hépatiques d'origine colorectale. La plupart des auteurs rapportent la présence d'un syndrome post-embolisation, généralement bien toléré par les patients.

L'absence de comparaison et l'hétérogénéité méthodologique reflétée dans les études rendent impossible l'intégration des résultats. D'ailleurs, les organismes qui ont publié des recommandations concernant l'emploi de la chimioembolisation dans ce contexte considèrent que le niveau de preuve n'est pas suffisant. Davantage d'études *randomisées* incluant un grand nombre de patients sont nécessaires pour évaluer les avantages de la chimioembolisation comparativement à la chimiothérapie systémique dans les cas de métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale. Ces études devront tenir compte de la proportion du foie qui est atteinte, de la présence de métastases extrahépatiques, de l'expression de l'oncogène KRAS

et de la composition de la thérapie adjuvante, lorsque présente.

4.2 Conclusion

L'évaluation de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale :

- Les données probantes disponibles concernant l'efficacité de la chimioembolisation en termes de survie et l'innocuité sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander ce traitement comparativement à la chimiothérapie systémique;
- Les meilleures données scientifiques disponibles ne permettent pas de conclure à un avantage provenant de l'ajout des traitements de chimioembolisation comparativement aux traitements actuels;
- L'ensemble des organismes répertoriés ont des réserves concernant l'emploi de la chimioembolisation dans ce contexte et ils indiquent la nécessité d'études supplémentaires pour valider la procédure (tableau 10).

5 MÉTASTASES HÉPATIQUES D'ORIGINE NEUROENDOCRINE

Les tumeurs neuroendocrines représentent un groupe hétérogène de néoplasies avec des caractéristiques morphologiques et biologiques distinctes. L'origine la plus courante de ces tumeurs est le tractus gastro-intestinal ou le système broncho-pulmonaire. L'incidence globale des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques est estimée entre 5 et 7 cas par 100 000 par année; il s'agit de la deuxième histologie néoplasique du système digestif le plus fréquemment observé [Fraenkel *et al.*, 2014; Yao *et al.*, 2008]. Les carcinomes neuroendocriniens peuvent être indolents et ne pas se manifester durant des années (tumeurs stables et sans croissance pendant plusieurs années) et croître selon un parcours non linéaire.

Plusieurs des patients présentent des métastases au moment du diagnostic [Bax *et al.*, 1996]. Le foie est le principal organe touché par la dissémination de la tumeur primaire, et les métastases hépatiques sont la principale cause de décès en raison d'une insuffisance hépatique consécutive au remplacement du parenchyme hépatique par les métastases [Berge et Linell, 1976]. Entre 46 % et 93 % des patients atteints de cette pathologie vont développer des métastases au foie [Touzios *et al.*, 2005; Hemminki et Li, 2001]. Bien que cette maladie soit incurable, la survie à long terme reste possible avec une thérapie ciblant le foie et visant la palliation des symptômes de même que l'amélioration de la qualité de vie [Ramage et Davies, 2003].

Le traitement de première intention des métastases hépatiques est la chirurgie curative ou palliative. Malheureusement, seulement 10 % à 20 % des patients sont admissibles à la résection chirurgicale, d'où l'importance de trouver d'autres modalités thérapeutiques efficaces. Pour les patients avec des métastases hépatiques non résécables, la chimiothérapie systémique, le traitement avec des analogues de la somatostatine, des thérapies ciblées, la cryothérapie, l'ablation par radiofréquence, l'injection percutanée d'alcool et la transplantation hépatique sont des avenues thérapeutiques possibles afin de contrôler la croissance tumorale et de soulager les symptômes [Sutcliffe *et al.*, 2004].

D'autres techniques localisées et peu invasives sont également envisagées au lieu de la chirurgie. Ces techniques incluent l'embolisation et la chimioembolisation transartérielle utilisant la doxorubicine ou l'épirubicine directement au site tumoral. Un certain nombre d'études laissent envisager que la chimioembolisation pourrait être bénéfique pour les patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine. Par contre, l'efficacité de cette technique n'est pas établie, et la littérature scientifique sur le sujet est limitée. Une revue exhaustive des meilleures preuves scientifiques disponibles quant à l'efficacité et à l'innocuité de la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine a donc été réalisée.

5.1 Résultats

5.1.1 Littérature répertoriée

La recherche de littérature a permis de repérer 11 séries de cas rétrospectives et 1 série de cas prospective satisfaisant aux critères déterminés. Aucune étude comparative n'a été répertoriée. Un sommaire des principales caractéristiques des publications retenues est présenté à l'[annexe C](#) (tableau C-2). Les publications exclues sont présentées à l'[annexe B](#) (tableau B-2).

5.1.2 Efficacité

Quelques séries de cas, toutes rétrospectives, ont rapporté le taux de survie à différentes périodes dans le temps depuis le premier traitement de chimioembolisation ou depuis le diagnostic initial (tableau 11). Ces taux, très variables entre les études, ont été évalués jusqu'à cinq et dix ans dans certaines études.

Tableau 11 : Taux de survie au cancer* – tumeurs neuroendocrines

Étude	Traitement	n	Taux de survie %					
			6 mois	1 an	2 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Dong et Carr, 2011	CE	123				59	36	20
Vogl et al., 2009b*	CE	18		94,4	77,8	72	11,11	
-Survie groupe 1 ^a		30		100	90	80	46,67	
Bloomston et al., 2007	CE	122			58	28	8	
-Survie sans progression					18	3	0	
Marrache et al., 2007	CE	67			66		50	
Kress et al., 2003*	CE	26					48	

ce : chimioembolisation

*depuis le premier traitement de chimioembolisation, sauf Vogl et al., 2009b et Kress et al., 2003. ^aGroupe 1 : mitomycine; ^bGroupe 2 : mitomycine et gemcitabine

En termes de durée de la survie globale et sans progression, plusieurs études ont rapporté des valeurs médianes (tableau 12). Dans certaines études, il y avait comparaison des groupes de patients de manière à évaluer la présence de caractéristiques particulières de nature à prolonger ou non la survie. Par exemple, dans l'étude de Shirley et ses collaborateurs [2015], les auteurs ont rapporté que les patients ayant une atteinte du lobe caudé du foie (segment I) avaient une survie de 45,6 mois comparativement à 87,1 mois si la lésion était située ailleurs dans le foie ($p = 0,031$), ce qui suggère que le traitement de chimioembolisation n'avait pas la même efficacité pour cette région du foie. Dans cette étude, un âge supérieur à 50 ans, le pourcentage d'atteinte du foie et la présence d'une maladie extrahépatique étaient aussi des indicateurs de mauvais pronostic ($p < 0,001$ pour l'âge et l'atteinte du foie, et de 0,004 pour la maladie extrahépatique) [Shirley et al., 2015]. Dans l'étude d'Arrese et ses collaborateurs [2013], la présence de métastases extrahépatiques était associée à une moins longue survie comparativement aux patients sans métastases extrahépatiques (28 mois contre 62 mois, $p = 0,001$). Toutefois, les auteurs ont noté une durée de survie médiane sans progression comparable, peu importe la présence ou non de métastases extrahépatiques (16 mois) [Arrese et al., 2013].

Dans l'étude de Hur et ses collaborateurs [2013], les patients étaient séparés selon qu'ils étaient atteints d'une tumeur neuroendocrine pancréatique ou non pancréatique, ce qui n'a pas influé significativement sur la durée de survie globale et sans progression (valeurs présentées au tableau 12 pour la cohorte complète). La présence de métastases extrahépatiques a aussi été,

dans cette étude, associée à une diminution du temps de survie ($p < 0,001$) [Hur *et al.*, 2013].

Tableau 12 : Durée de survie globale et sans progression – tumeurs neuroendocrines

Étude	Traitement	n	Survie globale*	Survie sans progression*	Suivi*	
Hur <i>et al.</i> , 2013	CE	46	38,6	16,2		
Li <i>et al.</i> , 2012	CE	26	41,8			
Vogl <i>et al.</i> , 2009a	CE	-groupe 1 ^a	18	38,7	10,2	
-groupe 2 ^b		30	57,1	16,4		
De Baere <i>et al.</i> , 2008	DEBIRI	20		15	15	
Bloomston <i>et al.</i> , 2007	CE	122	33,3	10	21,5	
Marrache <i>et al.</i> , 2007	CE	67	61	14,5		
Kress <i>et al.</i> , 2003	CE	26	13,5			
Kim <i>et al.</i> , 1999	CE	30	15			
Therasse <i>et al.</i> , 1993	CE	23	24			

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan

*valeur médiane en mois; ^aGroupe 1 : mitomycine; ^bGroupe 2 : mitomycine et gemcitabine; CE : chimioembolisation; DEB-CE : chimioembolisation avec billes de doxorubicine; Étude de Vogl *et al.*, 2009 : valeur médiane depuis le diagnostic

Du point de vue du taux de réponse tumorale, évalué principalement à l'aide des critères RECIST, des résultats variables ont aussi été obtenus selon les études (tableau 13). Pour Shirley et ses collaborateurs [2015], les patients avec lésions du lobe caudé du foie ont eu une moins bonne réponse à la chimioembolisation, avec un taux de réponse radiologique de 12,3 % comparativement à un taux de 82 % pour les patients présentant des lésions ailleurs dans le foie. Dans l'étude d'Arrese et ses collaborateurs [2013], les taux de réponse radiologique à la suite de la chimioembolisation étaient similaires selon que les patients avaient présenté des métastases extrahépatiques (76 %) ou non (79 %).

Tableau 13 : Taux de réponse tumorale – tumeurs neuroendocrines

Étude	Traitement (critère)	n	Taux de réponse tumorale %				
			Complète	Partielle	Stable	Progression	
Li <i>et al.</i> , 2012	CE (RECIST-6 mois)	26	3,3	33	53,5	10,2	
Dong et Carr, 2011	CE	123	0	62	24	14	
Vogl <i>et al.</i> , 2009b	CE	-Groupe 1	18	0	11,1	50	38,9
-Groupe 2		30	0	23	54	23	
De Baere <i>et al.</i> , 2008	DEBIRI (RECIST-3 mois)	20		80	15	5	
Bloomston <i>et al.</i> , 2007	CE (pancréatine sérique)	122	15	64	10	11	
Marrache <i>et al.</i> , 2007	CE (RECIST)	67	1	36	36	27	
Kim <i>et al.</i> , 1999	CE	30	0	60 ^b	23	17	

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan

^b23 % réponse mineure et 37 % réponse partielle

5.1.3 Innocuité

Deux études ont mentionné n'avoir observé que des complications mineures à la suite de traitements de chimioembolisation [Li *et al.*, 2012; Vogl *et al.*, 2009b]. Plusieurs études ont aussi mentionné qu'un syndrome post-embolisation a été une complication commune chez les

patients, sans cependant indiquer précisément le taux de prévalence des symptômes associés à ce syndrome tels que la fatigue, la douleur, les nausées et les vomissements [Arrese *et al.*, 2013; Bloomston *et al.*, 2007; Marrache *et al.*, 2007]. D'autres études ont toutefois précisé le taux de prévalence pour certains symptômes (tableau 14). Pour Arrese et ses collaborateurs [2013], ce syndrome, qui comportait de la douleur, de la fatigue et une augmentation transitoire des transaminases hépatiques, bien que commun chez les patients, n'était pas considéré comme une complication. Dans l'étude de Dong et Carr [2011], en plus de la douleur rapportée (tableau 14), 30 % des patients ont eu de la diarrhée et 22 % une perte de poids. Pour De Baere et ses collaborateurs [2008], 67 % des traitements de chimioembolisation ont donné lieu à un syndrome post-embolisation de moins de 7 jours, 22 % de plus de 7 jours et 11 % des traitements n'ont donné lieu à aucun symptôme.

Tableau 14 : Syndrome post-embolisation – tumeurs neuroendocrines

Étude	Traitement	n	Prévalence des effets secondaires (%)			
			Nausée	Vomissement	Douleur	Fièvre
Dong et Carr, 2011	CE	123			44	
De Baere <i>et al.</i> , 2008	DEBIRI	20	61	3	29	36
Vogl <i>et al.</i>, 2009b						
-Groupe 1 ^a	CE	18		27,8	11,1	
-Groupe 2 ^b		30		16,7	10	
Kim <i>et al.</i> , 1999	CE	30	100	100	100	100
Ruszniewski <i>et al.</i> , 1993	CE	23	19	19	50	23

CE : chimioembolisation; DEBIRI : chimioembolisation avec billes d'irinotécan

^aGroupe 1 : mitomycine; ^bGroupe 2 : mitomycine et gemcitabine

Diverses autres complications sont survenues de manière relativement isolée d'après l'une ou l'autre des études répertoriées. Par exemple, Arrese et ses collaborateurs [2013] ont mentionné un taux de complications de 15 % dont les plus communes ont été de l'arythmie cardiaque, un abcès intrahépatique et de l'hypertension, alors que ce taux a atteint 23 % selon l'étude de Bloomston et ses collaborateurs [2007], qui a aussi observé la présence d'arythmie cardiaque en plus d'encéphalopathie transitoire et de crise carcinoïde. Dans l'étude de Marrache et ses collaborateurs [2007], on indique que certains patients ont eu un choc vagal, une crise carcinoïde, une insuffisance hépatique, une embolie pulmonaire, une ascite, une neutropénie, une angine ou un abcès au foie. Kress et ses collaborateurs [2003] ont mentionné la prévalence de complications majeures chez 5 patients sur les 26 de leur cohorte (insuffisance rénale aiguë ou chronique, hypotension et insuffisance hépatique). L'étude de Kim et ses collaborateurs [1999] a noté des complications chez 5 patients sur 30, comprenant, entre autres, un choc septique, un saignement gastro-intestinal, un syndrome hépatorénal ayant mené au décès, une cholécystite et un iléus adynamique prolongé. Finalement, l'étude de Ruszniewski et ses collaborateurs [1993] a rapporté un ulcère peptidique saignant, une insuffisance rénale et une douleur sévère lors de la chimioembolisation.

Trois études ont mentionné la survenue d'événements de mortalité qui ont été possiblement associés au traitement. Arrese et ses collaborateurs [2013] ont noté un taux de 4 % de mortalité (8 / 192), dont 7 patients décédés d'insuffisance hépatique et 1 d'un infarctus du myocarde. Dans l'étude de Bloomston et ses collaborateurs [2007], un taux de mortalité de 4,9 % a été enregistré à la suite de la procédure. Ainsi, dans cette étude, 6 patients sont décédés, dont 3 de l'insuffisance de plusieurs systèmes, 1 d'une cholécystite gangréneuse, 1 d'un infarctus et 1 d'une crise carcinoïde. Les auteurs ont signalé que les décès étaient survenus chez des patients qui avaient un niveau de pancréastatine élevé avant la chimioembolisation [Bloomston *et al.*,

2007]. Pour Kress et ses collaborateurs [2003], c'est un taux de 7,7 % de mortalité qui a été observé dans les 30 jours suivant la chimioembolisation, dont 2 décès causés par une insuffisance hépatique possiblement liée à la chimioembolisation. Trois études ont clairement mentionné qu'aucun décès lié à la chimioembolisation n'était survenu au cours de leur recherche [Marrache *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 1999; Therasse *et al.*, 1993].

5.1.4 Indications de traitement

Certains organismes ont publié des lignes directrices concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résecables d'origine neuroendocrine. L'ensemble de ces organismes mentionnent que la chimioembolisation peut être considérée dans ce contexte, malgré un faible niveau de preuve. Des études supplémentaires sont nécessaires pour augmenter le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la technique. Le tableau 15 présente un sommaire de leurs recommandations.

Tableau 15 : Lignes directrices sur la chimioembolisation des métastases hépatiques non résecables d'origine neuroendocrine

Organisme	Lignes directrices
Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE), [Cadiot <i>et al.</i>, 2016] (mise à jour le 10 mars 2016)	Pour les métastases non progressives et non symptomatiques (envahissement hépatique < 25-50 %, absence de métastases osseuses, Ki67 < 10 %) ou les métastases progressives ou symptomatiques (malgré le traitement symptomatique ou envahissement hépatique > 50 % ou métastases osseuses ou Ki67 > 10 %) Traitement en deuxième ligne : embolisation ou chimioembolisation dans centre spécialisé si maladie prépondérante au foie (niveau de la recommandation : grade B). L'existence de métastases extrahépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais elles ne sont pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation (<i>avis d'experts</i>).
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Tumeurs neuroendocrines [NCCN, 2015]	Pour les métastases hépatiques non résecables d'origine neuroendocrine, l'embolisation artérielle, la chimioembolisation ou la radioembolisation sont recommandées (catégorie 2B ^a).
NET-Liver-Metastases Consensus Conference [Kennedy <i>et al.</i>, 2015]	Recommande que des études comparatives soient conduites afin de déterminer si les thérapies d'embolisation (chimioembolisation) offrent un avantage en termes de survie et de qualité de vie.
American College of Radiology (ACR) [ACR, 2015]	Pour le traitement des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines, l'embolisation transartérielle et la chimioembolisation sont considérées comme un traitement normalement approprié.
North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) [Kunz <i>et al.</i>, 2013]	Considérer l'utilisation de l'embolisation, la chimioembolisation ou la radioembolisation lorsque les métastases hépatiques sont prédominantes. Ces techniques devraient être employées lors d'essais cliniques afin d'obtenir un meilleur niveau de preuve (catégorie 8)
European Society of Medical Oncology (ESMO) [Oberg <i>et al.</i>, 2012]	L'embolisation ou la chimioembolisation sélective de l'artère hépatique peuvent être appliquées dans le traitement des métastases hépatiques de tous les types de tumeurs neuroendocrines G1/G2 (avec certaines contre-indications). À défaut d'essais <i>randomisés</i> , on ne sait pas si la chimioembolisation est préférable à l'embolisation (III, B)
European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [Pavel <i>et al.</i>, 2012]	L'embolisation transartérielle ou la chimioembolisation peuvent être utilisées pour traiter les métastases hépatiques des patients pour qui la chirurgie n'est pas possible indépendamment de l'origine de la tumeur primaire. Ces modalités seraient efficaces pour le contrôle des symptômes et de la croissance tumorale.

^a catégorie 2B : basé sur un niveau de preuve faible; il y a un consensus sur le fait que l'intervention est appropriée;

^b catégories 1, 2, 3 : normalement pas approprié; catégories 4, 5, 6 : peut être approprié; catégories 7, 8, 9 : normalement approprié.

Comme le mentionne le tableau 15, l'embolisation seule et la chimioembolisation sont considérées par les différents groupes d'experts comme un traitement valable dans le cas de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines. L'embolisation et la chimioembolisation de ces métastases sont pratiquées au Québec depuis plusieurs années⁶. Certains auteurs ont toutefois remis en question la valeur ajoutée de la chimioembolisation par rapport à l'embolisation seule dans ces cas. Sept études répertoriées ont évalué ces deux techniques (tableau C-2B).

Les résultats relatifs à l'efficacité de la chimioembolisation et de l'embolisation seule suggèrent que la chimioembolisation n'apporte pas d'avantage significatif en termes de survie globale et de survie sans progression (tableau 16). De manière générale, aucune différence significative entre les données de survie globale ou de survie sans progression n'a été observée dans l'une ou l'autre des études. Dans trois études, le nombre médian de mois de survie sans progression était en faveur de l'embolisation, mais de manière non significative [Pericleous *et al.*, 2016; Fiore *et al.*, 2014; Maire *et al.*, 2012]. L'étude de Gupta et ses collaborateurs [2005] a rapporté que l'embolisation entraînait une meilleure réponse radiologique que la chimioembolisation ($p = 0,004$).

Six études ont évalué les complications associées aux deux techniques d'embolisation. Elles ont mentionné, dans tous les cas, qu'il n'y a pas eu de différence significative entre les deux traitements pour ce qui est des taux d'effets indésirables ou de mortalité liée au traitement [Chen *et al.*, 2017; Pericleous *et al.*, 2016; Fiore *et al.*, 2014; Maire *et al.*, 2012; Pitt *et al.*, 2008; Ruutiainen *et al.*, 2007].

Tableau 16 : Comparaison de l'embolisation et de la chimioembolisation pour les métastases provenant de cancers primaires d'origine neuroendocrine

Étude	Traitement	N	Survie globale	Survie sans progression
Chen <i>et al.</i> , 2017	EM	41	HR : 0,98 [IC 95 % 0,40 – 2,41] $p = 0,96$	HR : 0,73 [IC 95 % 0,38 – 1,41] $p = 0,35$
	CE	50		
Pericleous <i>et al.</i> , 2016	EM ou CE	50	EM : 65 mois ^a CE : 28 mois ^a , $p = 0,21$	EM : 19 mois ^a CE : 10 mois ^a , $p = 0,19$
	EM CE	17 13		EM : 60 mois ^a [IC 95 % 46,1 – 73,8] CE : 36 mois ^a [IC 95 % 15,3 – 56,6], $p = n.s.$
Maire <i>et al.</i> , 2012	EM	14	À 2 ans : EM : 100 % CE : 80,2 %; $p = 0,16$	À 2 ans : EM : 44 % CE : 38,5 %; $p = 0,90$
	CE	12		
Pitt <i>et al.</i> , 2008	EM	51	EM : 25,7 mois ^a CE : 25,5 mois ^a ; $p = 0,79$	
	CE	49		
Ruutiainen <i>et al.</i> , 2007	EM	23	À 3 ans : EM : 46 % CE : 67 %; $p = 0,18^b$	À 3 ans : EM : 35 % CE : 0 %; $p = 0,16^b$
	CE	44		

EM : embolisation; CE : chimioembolisation; HR : *Hazard ratio*; n.d. : non disponible; n.s. : non significatif.

^a valeur médiane; ^b Les valeurs de p présentées font état de la comparaison entre les techniques considérant des valeurs de survie globale à 1, 3 et 5 ans et de survie sans progression à 1, 2 et 3 ans. Seules les valeurs à 3 ans sont présentées dans ce tableau.

5.2 Discussion

Une littérature limitée à treize séries de cas portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques d'origine neuroendocrines a été recensée. Aucune étude comparative n'a été repérée.

⁶. Information provenant du milieu clinique québécois.

5.2.1 Facteurs qui influent sur la survie ou l'efficacité du traitement

Plusieurs caractéristiques liées aux patients ont possiblement contribué à la variabilité des résultats. Les tumeurs neuroendocrines étant un groupe hétérogène de néoplasmes, l'origine des métastases hépatiques est relativement variable et a pu influencer sur le pronostic des patients. Dans les études répertoriées, la majorité des tumeurs étaient d'origine gastro-intestinale, provenant principalement du petit intestin, ou pancréatique.

L'efficacité de la chimioembolisation est également tributaire du volume hépatique tumoral. Chez la majorité des patients, la proportion du foie atteinte était de moins de 50 %, mais certaines études ont inclus des patients avec plus de 75 % du parenchyme hépatique envahi par les tumeurs, diminuant ainsi le pronostic de succès de la chimioembolisation et son incidence sur la survie. Shirley et ses collaborateurs [2015] ont également rapporté que la région du foie touchée par les métastases influait sur la durée de la survie des patients ($p = 0,031$).

La présence de métastases extrahépatiques a des conséquences directes sur la survie des patients. Six études ont inclus des patients avec des métastases extrahépatiques. Plusieurs études ont mentionné que la présence de métastases extrahépatiques n'influait pas sur le taux de réponse tumorale, mais qu'elle diminuait la durée médiane de la survie ($p = 0,001$) [Shirley *et al.*, 2015; Arrese *et al.*, 2013; Hur *et al.*, 2013].

Les traitements antérieurs prescrits aux patients avant la procédure de chimioembolisation ont été variables d'une étude à l'autre, exerçant ainsi une influence sur les données de survie post-chimioembolisation. La résection de la tumeur primaire, pratiquée chez quelques patients admissibles, peut aussi avoir eu une incidence sur la survie ($p < 0,001$) [Shirley *et al.*, 2015].

L'hétérogénéité des résultats est également attribuable à la technique de la procédure appliquée et aux agents thérapeutiques employés lors de la chimioembolisation ainsi qu'à leur dosage, ce qui rend impossible la comparaison de l'efficacité de la chimioembolisation entre les études. Le nombre de procédures de chimioembolisation pratiquées sur le patient est un facteur important dans l'évaluation de l'efficacité de la méthode. Ce nombre a varié entre 1,2 et 10,1, en moyenne, par patient.

Outre les critères d'inclusion ou d'exclusion des patients et la technique de procédure appliquée, la faiblesse méthodologique doit être considérée. Seulement 3 des études répertoriées regroupaient plus de 100 patients (n entre 122 et 192). De plus, toutes les études sont observationnelles et sans groupe comparatif, ce qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement de chimioembolisation en comparaison avec un traitement de référence.

5.2.2 Synthèse

L'efficacité de la chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine n'est pas établie, et les caractéristiques de la maladie compliquent l'évaluation du traitement. Aucune étude comparative n'a été répertoriée sur le sujet. Les résultats sur la survie et la réponse tumorale fournis par les études observationnelles sont variables. L'ensemble des études font état d'un syndrome post-embolisation à la suite de la procédure; celui-ci est généralement bien toléré par les patients. Par contre, quelques études ont rapporté un nombre limité de décès des suites du traitement. Les déficiences méthodologiques et techniques empêchent cependant d'évaluer de façon efficiente l'efficacité et l'innocuité de la chimioembolisation dans ce contexte. Des études comparatives *randomisées* supplémentaires et uniformisées sont essentielles pour conclure à la validité de la

chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine.

Malgré la faiblesse des preuves rapportées par la littérature, certains organismes d'experts considèrent la chimioembolisation pour le traitement des métastases hépatiques d'origine neuroendocrine à des fins palliatives pour les patients chez qui la chirurgie n'est pas possible indépendamment de l'origine de la tumeur primaire. D'autres considèrent le niveau de preuve scientifique comme insuffisant et recommandent l'emploi de la technique dans le cadre d'études cliniques. Il est important de mentionner que l'embolisation seule est reconnue pour le traitement des métastases hépatiques d'origine neuroendocrine, malgré un faible niveau de preuve. Des études comparatives n'ont toutefois démontré aucun avantage à faire de la chimioembolisation par rapport à l'embolisation en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité du traitement [Pericleous *et al.*, 2016; Fiore *et al.*, 2014]. Cette acceptation des thérapies d'embolisation, malgré un faible niveau de preuve, repose, entre autres, sur le fait que dans le cas des métastases provenant de tumeurs neuroendocrines, l'évolution hépatique est isolée et longue et qu'une seule ligne de traitement systémique efficace est disponible. De plus, ces patients sont souvent très symptomatiques. Par comparaison, les cas de métastases provenant de tumeurs colorectales présentent une évolution extrahépatique généralement systématique et relativement rapide dont le traitement systémique se décline en plusieurs lignes de traitement.

5.3 Conclusion

L'évaluation de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine :

- Les données probantes disponibles concernant l'efficacité de la chimioembolisation en termes de survie et d'innocuité sont insuffisantes pour recommander ce traitement comparativement aux traitements systémiques à visée palliative;
- La chimioembolisation ne montre pas d'avantages additionnels à ceux de l'embolisation seule pour le traitement de métastases hépatiques provenant des tumeurs neuroendocrines;
- Malgré la faiblesse des preuves scientifiques, qui s'avèrent très difficiles à obtenir pour ces tumeurs rares, l'embolisation seule ou la chimioembolisation sont considérées par différents groupes d'experts comme un traitement valable dans le cas de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines, soit en traitement de deuxième ligne, soit chez les patients symptomatiques mal contrôlés ou non contrôlés par les analogues de la somatostatine.

6 CHIMIOEMBOLISATION DE MÉTASTASES HÉPATIQUES NON RÉSECABLES D'ORIGINES DIVERSES

6.1 Résultats

6.1.1 Uvée

Six publications portant sur des traitements de chimioembolisation de métastases hépatiques provenant de mélanomes de l'uvée ont été retenues (tableau C-3). Parmi celles-ci, une seule étude comparative a été repérée, celle de Bedikian et ses collaborateurs [1995]. Un sommaire des principales caractéristiques des publications retenues est présenté à l'[annexe C](#) (tableau C-3).

Seulement quelques-unes des études sélectionnées ont indiqué le taux de survie. L'étude de Schuster et ses collaborateurs a mentionné un taux de survie à 1 an de 15 %. Bedikian et ses collaborateurs [1995] ont rapporté des taux de survie à 1, 2 et 3 ans, de 22,5 %, 5 % et 2 %, mais ces taux ne faisaient pas de distinction entre les groupes de patients et les traitements reçus. La durée de survie médiane a toutefois été notée dans quelques études (tableau 17). Edelhauser et ses collaborateurs [2012] ont mentionné qu'une dose totale élevée de l'agent utilisé, la fotémustine, était significativement associée à une durée de survie supérieure ($p = 0,036$). L'étude de Gupta et ses collaborateurs [2010] a montré, entre autres, une association significative entre le niveau d'atteinte hépatique et la durée de survie globale et sans progression ($p < 0,0001$ et $p = 0,0021$) et entre le nombre de traitements de chimioembolisation et la durée de survie globale et sans progression ($p = 0,0046$ et $p = 0,035$).

Tableau 17 : Durée de survie globale et survie sans progression – cancer primaire de l'uvée

Études	Traitement	n	Survie globale*	Survie sans progression*
Edelhauser <i>et al.</i> , 2012	CE	21	28,7	7,3
Gupta <i>et al.</i> , 2010	CE	105	6,7	3,8
Schuster <i>et al.</i> , 2010	CE	25	5,0	3,0
Patel <i>et al.</i> , 2005	CE	24	5,2	
Bedikian <i>et al.</i> , 1995	CE, CT, CH, EM, CS	201	7	
Mavligit <i>et al.</i> , 1988	CE	30	11,0	

*valeur médiane en mois après le premier traitement de chimioembolisation (sauf si indication); CE : chimioembolisation; CH : chimiothérapie hépatique; CT : chimiothérapie systémique; CS : contrôle des symptômes; EM : embolisation hépatique;

Les taux de réponse complète observés ont été très faibles, voire nuls, pour les cinq études qui ont évalué ce paramètre (tableau 18). Dans la seule étude qui a comparé la chimioembolisation à différents traitements à visée palliative des métastases hépatiques provenant d'un mélanome de l'uvée, seul un cas de réponse partielle a été noté sur les 99 patients traités avec une chimiothérapie systémique en première ligne alors que, sur 44 patients ayant reçu un traitement de chimioembolisation en première ligne, 16 ont présenté une réponse partielle, soit une proportion de 36 % [Bedikian *et al.*, 1995]. Malgré ce taux de réponse en faveur de la chimioembolisation, la différence dans la durée de survie médiane a été non significative entre les deux options de traitement, soit de six mois pour la chimioembolisation et de cinq mois pour

la chimiothérapie systémique ($p = 0,2$). Les auteurs ont toutefois mentionné que les patients qui avaient répondu favorablement à la chimioembolisation avaient vu leur durée médiane de survie prolongée à 14,5 mois en comparaison avec les patients qui n'avaient pas répondu à la chimioembolisation (survie médiane : 5 mois, $p = 0,003$) ou avec ceux qui avaient reçu de la chimiothérapie (survie médiane : 5 mois, $p = 0,003$) [Bedikian *et al.*, 1995].

Tableau 18 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire de l'uvée

Études	Traitement	n	Taux de réponse tumorale globale % (n)			
			Complète	Partielle	Stable	Progression
Edelhauser <i>et al.</i> , 2012	CE	21	0	14 (3)	29 (6)	57 (12)
Gupta <i>et al.</i> , 2010	CE	105	0	27 (29)	65 (68)	8 (8)
Schuster <i>et al.</i> , 2010	CE	25	0	16 (4)	56 (14)	28 (7)
Patel <i>et al.</i> , 2005	CE	24	4,2 (1)	16,6 (4)	54,2 (13)	25 (6)
Mavligit <i>et al.</i> , 1988	CE	30	3,3 (1)	66,7 (20)	0	30 (9)

CE : chimioembolisation

En termes d'innocuité, quatre études ont mentionné la présence d'un syndrome post-embolisation de bas grade comprenant des symptômes tels que de la fièvre, des douleurs abdominales et des nausées. Dans l'étude d'Edelhauser et ses collaborateurs [2012], 12 patients sur 21 ont eu des symptômes légers et aucun des patients n'a ressenti des effets importants des suites de la chimioembolisation. L'étude de Schuster et ses collaborateurs [2010] a fait état de complications post-embolisation de grades 1 et 2 pour 19 patients sur 25, de grade 3 pour 6 patients et d'aucune complication de grade 4. Patel et ses collaborateurs [2005] ont noté des symptômes de grades 1 et 2 chez 7 patients (sur 24) et des symptômes de grades 3 et 4 chez 8 patients. Les symptômes de grade 3 sont survenus majoritairement chez des patients dont le foie était atteint à plus de 50 % [Patel *et al.*, 2005]. Finalement, tous les patients de l'étude de Mavligit et ses collaborateurs [1988] ont souffert de douleurs, de nausées et de vomissements.

Davantage de complications importantes ont été observées selon l'étude de Gupta et ses collaborateurs [2010] qui ont relevé des complications à la suite de 14 % des procédures de chimioembolisation (38 procédures sur 265, touchant 32 patients). De ce nombre, cinq patients sont décédés dans le mois suivant le traitement, d'une insuffisance hépatique et rénale ($n = 2$), d'état septique et d'insuffisance respiratoire ($n = 2$) ou d'un infarctus ($n = 1$). Les auteurs ont mentionné que les patients avec une atteinte hépatique de plus de 75 % avaient eu significativement plus de complications associées au traitement (64 % de complications comparativement à 22 % si moins de 75 % du foie atteint, $p = 0,0059$) [Gupta *et al.*, 2010].

Indications de traitement

Aucun guide de pratique et aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un mélanome de l'uvée.

6.1.2 Sein

Un total de six publications ont fait état de la chimioembolisation pour le traitement à visée palliative de métastases hépatiques provenant d'un cancer du sein. De ce nombre, deux publications ont comparé la chimioembolisation à la chimiothérapie systémique. Les quatre autres études sont des séries de cas. Un sommaire des publications retenues est présenté à l'[annexe C](#) (tableau C-4).

Du point de vue de l'efficacité, les deux études comparatives ont présenté des taux de survie

relative à 1, 2 et 3 ans (tableau 19) qui se sont révélés supérieurs dans les cas où les patientes recevaient un traitement de chimioembolisation (conjoint ou non à la chimiothérapie), mais seule l'étude de Duan et ses collaborateurs [2011] a fourni une valeur de p.

Tableau 19 : Taux de survie – cancer primaire du sein

Étude	Technique	N	Taux de survie % (n)			Valeur de p
			1 an	2 ans	3 ans	
Duan <i>et al.</i>, 2011	CE + CT	44	76,2	66,7	47,6	0,027
	CT	43	48,1	29,6	7,4	
Li <i>et al.</i>, 2005	CE	28	63,0	30,4	13,0	
	CT	20	33,9	11,3	0	
Vogl <i>et al.</i>, 2010	CE	208	69	40	33	s.o.

CE : chimioembolisation transartérielle; CT : chimiothérapie; s.o. : sans objet

Les autres études ont répertorié la durée de survie médiane des patientes. Dans l'étude comparative de Li et ses collaborateurs [2005], les auteurs ont rapporté une durée de survie médiane de 28 mois à la suite de la chimioembolisation ($\pm 2,77$ mois) par rapport à une durée de 18 mois ($\pm 1,83$ mois) pour les patientes qui avaient reçu une chimiothérapie systémique (valeur de p non mentionnée). Une durée de survie globale médiane variant de 10,2 à 47 mois a été rapportée dans les séries de cas (tableau 20) [Eichler *et al.*, 2013; Martin *et al.*, 2012b; Vogl *et al.*, 2011; Vogl *et al.*, 2010]. Des données sur la survie sans progression ont été relevées par deux études (tableau 20).

Tableau 20 : Durée de survie globale et sans progression – cancer primaire du sein

Étude	Traitement	n	Survie globale*	Survie sans progression*
Eichler <i>et al.</i>, 2013	CE	41	10,2	3,3
Martin <i>et al.</i>, 2012b	CE-DEB	40	47	26
Vogl <i>et al.</i>, 2011	CE + Laser	161	32,5	
Vogl <i>et al.</i>, 2010	CE	208	18,5	

CE : chimioembolisation transartérielle; CE-DEB : *doxorubicin-loaded drug-eluting beads*; chimioembolisation-CT : chimiothérapie

*valeur médiane en mois

Les six études ont noté le taux de réponse tumorale. Les deux études comparatives ont rapporté un taux de réponse globale (complète et partielle) significativement supérieur lorsque la chimioembolisation était utilisée en comparaison avec la chimiothérapie systémique. Ainsi, dans l'étude de Duan et ses collaborateurs [2011], la combinaison de la chimioembolisation et de la chimiothérapie a donné lieu à un taux de réponse de 59,1 % comparativement à un taux de 34,9 % pour la chimiothérapie seule ($p < 0,05$). L'étude de Li et ses collaborateurs [2005] a rapporté un taux de réponse de 35,7 % pour la chimioembolisation seule et de 10,0 % pour la chimiothérapie seule ($p < 0,05$). Le tableau 21 résume les taux de réponse complète, partielle, stable ou avec progression rapportés dans les différentes études.

Tableau 21 : Taux de réponse tumorale – cancer primaire du sein

Étude	Traitement	n	Taux de réponse tumorale % (n)			
			Complète	Partielle	Stable	Progression
Duan <i>et al.</i> , 2011	CE + CT	44	31,8 (14)	27,3 (12)	25,0 (11)	15,9 (7)
	CT	43	20,9 (9)	14,0 (6)	34,9 (15)	30,2 (13)
Li <i>et al.</i> , 2005	CE	28	7,1 (2)	28,6 (8)	46,4 (13)	17,9 (5)
	CT	20	0 (0)	10,0 (2)	35 (7)	55 (11)
Eichler <i>et al.</i> , 2013	CE	41		7,3 (3)	39,0 (16)	53,7 (22)
Martin <i>et al.</i> , 2012b	CE-DEB	40	7,5 (3 ^a)	50,0 (20 ^a)	32,5 (13 ^a)	10,0 (4 ^a)
Vogl <i>et al.</i> , 2011	CE (avant laser*)	161		57,1 (92)	42,9 (69)	
	CE + Laser		38,5 (62)	5,0 (8)	12,4 (20)	44,1 (71)
Vogl <i>et al.</i> , 2010	CE	208		13 (27)	50,5 (105)	36,5 (76)

*Vogl et ses collaborateurs ont procédé à une sélection des patientes qui devaient avoir une réponse suffisamment bonne avant le traitement au laser; ^avaleurs rapportées à 3 mois de suivi; valeurs en gras : résultats significatifs

En termes d'innocuité du traitement de chimioembolisation, deux études ont rapporté chacune une complication liée à l'embolisation extrahépatique ayant donné lieu à des effets plus importants, dont un cas où la patiente a dû subir une chirurgie de la vésicule biliaire [Eichler *et al.*, 2013; Martin *et al.*, 2012b]. Duan et ses collaborateurs de même que Vogl et ses collaborateurs ont mentionné ne pas avoir observé de complications majeures liées aux traitements [Duan *et al.*, 2011; Vogl *et al.*, 2011].

Par ailleurs, les six études ont énuméré les principaux effets secondaires observés chez les patientes et leur prévalence à la suite des traitements. Les études n'ont pas relevé de complications majeures des suites de la chimioembolisation, les effets secondaires étant principalement de la fièvre et des problèmes gastro-intestinaux (nausées, vomissements). Les deux études comparatives ont rapporté la prévalence de leucopénie, de thrombocytopénie, de problèmes gastro-intestinaux et d'insuffisance hépatique (tableau 22). Dans l'étude de Li et ses collaborateurs [2005], qui a comparé la chimioembolisation seule à la chimiothérapie systémique seule, les effets rapportés étaient moindres pour la chimioembolisation, à l'exception de la dysfonction hépatique.

Tableau 22 : Prévalence d'effets secondaires dans les études ayant comparé la chimioembolisation (avec ou sans chimiothérapie systémique) à la chimiothérapie systémique – cancer primaire du sein

Étude	Traitement	n	Leucopénie (%)	Thrombocytopénie (%)	Problèmes gastro-intestinaux (%)	Dysfonction hépatique (%)
Duan <i>et al.</i> , 2011*	CE + CT	44	38,6	9,1	4,5	11,4
	CT	43	46,5	14,0	2,3	9,3
Li <i>et al.</i> , 2005*	CE	28	10,7	7,1	3,5	17,9
	CT	20	30,0	20,0	15,0	10,0

CE : chimioembolisation; CT : chimiothérapie; *Les études n'ont pas fourni de valeur statistique dans la comparaison des taux de prévalence.

Indications de traitement

La Society of Interventional Radiology a indiqué dans un guide de pratique clinique qu'un traitement par chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer du sein semblait avoir été bénéfique quant au taux de survie selon quelques études non comparatives. Par contre, les données prospectives et *randomisées* ne sont pas disponibles. La SIR a mentionné que la chimioembolisation pouvait être une indication dans les cas d'atteinte hépatique

dominante avec une préservation adéquate de la fonction hépatique [Brown *et al.*, 2012]. Aucun autre guide de pratique et aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer du sein.

6.1.3 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

Trois publications à devis rétrospectif, dont une comparative et deux séries de cas, ont fait état de traitements de chimioembolisation de métastases hépatiques d'origines diverses provenant d'un cancer gastro-intestinal. Comme le pronostic et le traitement sont variables en fonction de l'origine, ces études ont très peu de valeur clinique, mais elles sont tout de même répertoriées. De plus, le faible nombre de patients ayant participé à ces études diminue la portée des résultats.

L'étude rétrospective de Cao et ses collaborateurs [2012] a comparé un groupe de patients ayant reçu de la chimioembolisation avec la doxorubicine pour le traitement à visée palliative de métastases hépatiques provenant de tumeurs stromales gastro-intestinales (CD117+) à un groupe témoin qui avait reçu des traitements avec des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ou le meilleur traitement à visée palliative disponible. Les patients du groupe chimioembolisation ont aussi reçu des traitements avec des ITK ou un traitement à visée palliative [Cao *et al.*, 2012].

Dans le groupe de chimioembolisation, 54,5 % des patients ont présenté une réponse tumorale partielle, 22,7 % une réponse stable et 22,7 % une progression tumorale. Les données sur l'efficacité qui ont comparé les patients du groupe chimioembolisation (et traitement aux ITK) et le groupe témoin (traitement aux ITK) sont présentées au tableau 23. L'ajout d'un traitement de chimioembolisation aux ITK a donné lieu à un meilleur taux de contrôle de la maladie et, de manière significative, à de meilleurs taux de survie médiane sans progression et globale [Cao *et al.*, 2012].

Des effets secondaires de bas grade ont été observés et bien tolérés dans les deux groupes. La chimioembolisation a toutefois augmenté significativement le taux de certains effets secondaires (fièvre, niveau anormal d'ALT – alanine aminotransférase – et nausée) en comparaison avec le groupe témoin (tableau 23-B). Les patients du groupe témoin ont présenté significativement plus d'anémie que ceux du groupe chimioembolisation [Cao *et al.*, 2012].

Tableau 23 : Comparaison groupe chimioembolisation et groupe témoin [Cao *et al.*, 2012] – tumeurs stromales gastro-intestinales

Paramètre	Prévalence (%)		Valeur de p
	Groupe chimioembolisation (n = 22)	Groupe témoin (n = 38)	
A) Efficacité			
Taux de contrôle de la maladie (%)	77,3	39,5	
Survie médiane sans progression (en semaine)	30,0	12,9	0,0001
Survie médiane globale (en semaine)	68,5	25,7	0,0001
B) Effets secondaires (tous les grades)			
Fièvre	90,9	13,2	0,0001
Fatigue	72,7	73,7	0,936
Niveau d'ALT anormal	72,7	15,8	0,0001
Nausée	63,6	36,8	0,045
Ascite	22,7	26,3	0,757
Diarrhée	18,2	13,2	0,712
Hémorragie	8,3	10,5	0,700
Neutropénie	54,4	42,1	0,352
Anémie	31,8	63,2	0,019
Thrombocytopénie	31,8	26,3	0,649

ALT : alanine aminotransférase; valeurs en gras : résultats significatifs

Des analyses statistiques ont aussi montré que le risque de mortalité était significativement diminué de 53,7 % chez les patients qui ne présentaient pas de métastases extrahépatiques (HR : 0,463, p = 0,007) et de 58,5 % chez ceux ayant reçu un traitement de chimioembolisation (HR : 0,415; p = 0,005) [Cao *et al.*, 2012].

Vogl et ses collaborateurs [2013] ont publié les résultats obtenus sur une série rétrospective de 56 patients ayant reçu de la chimioembolisation avec soit la mitomycine seule, la mitomycine et la gemcitabine ou la mitomycine, la gemcitabine et le cisplatine. Considérant tous les agents chimiothérapeutiques confondus, 1,8 % des patients ont présenté une réponse complète (n = 1), 1,8 % une réponse partielle, 51,8 % une stabilité et 44,6 % une progression tumorale. Les taux de survie ont été de 58 %, 38 % et 23 % à 1, 2 et 3 ans. Les auteurs ont noté une durée de survie médiane de 13 mois, mais ils ont précisé que le traitement avec les trois agents de chimiothérapie avait prolongé la survie médiane de manière significative (p = 0,045). Celle-ci a été de 6 mois, 8,1 mois et 15,3 mois pour les groupes traités respectivement avec 1, 2 ou 3 agents thérapeutiques. Concernant les effets secondaires, il a été souligné qu'aucun décès n'était survenu des suites de la chimioembolisation qui a été bien tolérée et avec un faible taux de morbidité [Vogl *et al.*, 2013].

La dernière étude, une série rétrospective, a décrit les résultats de la chimioembolisation avec le cisplatine chez 110 patients atteints d'une tumeur primaire à l'estomac ou au petit intestin [Kobayashi *et al.*, 2006]. La réponse radiologique était disponible pour 85 patients. Elle a montré une réponse partielle chez 14 % des patients, une stabilité chez 74 % et une progression tumorale chez 12 % d'entre eux. La durée de survie médiane sans progression a été de 8,2 mois avec un taux de survie à 1, 2 et 3 ans de 31,2 %, 8,2 % et 5,4 % respectivement. La durée de survie médiane était significativement associée au nombre de lésions au foie, passant de

6,3 mois chez les patients avec plus de 5 lésions à 11 mois chez ceux avec 2 à 5 lésions et à 22 mois si une seule lésion était présente ($p < 0,0001$). La durée de survie globale médiane a été de 62 %, 32 % et 20 % à 1, 2 et 3 ans, avec une durée médiane de 17,2 mois. La présence de métastases extrahépatiques augmentait de 6 fois, et de manière significative, le risque de décès ($p < 0,0001$). La majorité des patients ont éprouvé un syndrome post-embolisation caractérisé par des douleurs abdominales, de la fièvre, des nausées et des vomissements. Par ailleurs, 12 % des procédures de chimioembolisation ont donné lieu à des effets allant de modérés à sévères, y compris le décès de trois patients au cours du mois suivant le traitement. De plus, 24 patients n'ont eu qu'un seul traitement en raison de la progression ou de la détérioration rapide de leur état, de leur décès ou du refus d'un second traitement [Kobayashi *et al.*, 2006].

Indications de traitement

La Society of Interventional Radiology a indiqué dans son guide de pratique clinique qu'un traitement de chimioembolisation de métastases hépatiques d'origine stromale gastro-intestinale semblait avoir été bénéfique sur la survie d'après quelques études non comparatives. Par contre, les données prospectives et *randomisées* concernant ces études ne sont pas disponibles. La SIR a mentionné que la chimioembolisation pouvait être une indication dans les cas d'atteinte hépatique dominante avec une préservation adéquate de la fonction hépatique [Brown *et al.*, 2012]. Aucun autre guide de pratique et aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant de tumeurs stromales gastro-intestinales.

6.1.4 Mélanome cutané

L'étude rétrospective d'Ahrar et ses collaborateurs [2011] est basée sur la chimioembolisation de métastases hépatiques chez 42 patients atteints d'un mélanome cutané. La réponse radiologique a été évaluée pour 36 d'entre eux; les autres patients sont décédés dans le mois suivant le premier traitement ($n = 3$), ont subi une détérioration rapide de leur état général ($n = 2$) ou ont présenté des métastases au cerveau en progression ($n = 1$). Chez les 36 patients évalués, 13,9 % ont eu une réponse partielle et 35 % une réponse mineure au traitement. Une stabilité a été observée chez 47,2 % des patients et une progression tumorale chez 13,9 % d'entre eux. La réponse au traitement a significativement influé sur la survie médiane qui a été supérieure (14,08 mois) chez les patients qui présentaient une réponse favorable comparativement à ceux dont la réponse était stable (7,4 mois) ou en progression (8,5 mois) (valeur de $p = 0,031$) [Ahrar *et al.*, 2011]. De plus, les auteurs ont noté que la présence de métastases extrahépatiques était associée à une survie moindre des patients ($p = 0,0037$). Des effets secondaires de modérés à sévères (bactériémie, abcès et insuffisance rénale) ont été observés chez 8 % des patients [Ahrar *et al.*, 2011].

Devaux et ses collaborateurs [2013] ont rapporté trois cas de patients dont les métastases hépatiques ont été traitées par chimioembolisation avec le cisplatine. Un patient a eu une réduction significative de la taille de ses lésions hépatiques suivie d'une progression, mais il est finalement décédé 34 mois après le traitement. Ce patient n'avait pas de métastases extrahépatiques contrairement aux deux autres patients qui sont décédés à quatre et douze mois suivant la chimioembolisation. Tous deux présentaient des métastases au foie et aux ganglions [Devaux *et al.*, 2013].

Indications de traitement

Aucun guide de pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un mélanome cutané.

6.1.5 Thyroïde

Deux publications ayant inclus moins de 20 patients ont évalué l'effet de la chimioembolisation sur des métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire de la thyroïde. L'étude de Fromigue et ses collaborateurs [2006] a recruté 12 patients atteints d'un carcinome thyroïdien pour chimioembolisation hépatique avec la doxorubicine. Dans cette cohorte, 42 % des patients ont eu une réponse partielle, 42 % ont présenté une stabilité et 16 % ont eu une progression tumorale. Tous les patients ont eu des symptômes généraux post-embolisation tels que des nausées, des vomissements, de la douleur abdominale et de la fièvre, et un patient a présenté de la toxicité de grade élevé, soit une nécrose tumorale majeure [Fromigue *et al.*, 2006].

Dans l'étude de Lorenz et ses collaborateurs [2005], 11 patients atteints d'un carcinome thyroïdien avec métastases au foie ont fait l'objet d'une étude prospective dans un protocole de chimioembolisation hépatique avec l'épirubicine. Un premier patient est décédé après un premier traitement de chimioembolisation et 3 autres patients après 6, 12 et 24 mois. Au total, 8 patients sur 10 ont eu des effets secondaires de grade 1 dont de la douleur, de la fatigue et de la diarrhée [Lorenz *et al.*, 2005].

Indications de traitement

Aucun guide de pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer de la thyroïde.

6.1.6 Sarcome

Chapiro et ses collaborateurs [2015a] ont publié une étude rétrospective sur une série de 30 patients qui pouvaient avoir eu, préalablement à la chimioembolisation, une chirurgie de la tumeur primaire, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie. En plus de la chimioembolisation, deux patients ont aussi reçu une radioembolisation. La survie globale médiane a été de 21,2 mois et la survie sans progression de 6,3 mois. Des effets secondaires de grades 1 et 2, tels que de la douleur, de la fatigue, des nausées, des vomissements, de l'œdème facial ou de la fièvre, ont été présents chez 45 % des patients. Aucun événement de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Dans une analyse univariée, le recours à un traitement de radiothérapie a été la seule variable associée à une meilleure survie [Chapiro *et al.*, 2015a].

Une seconde étude, celle de Rajan et ses collaborateurs [2001], a rapporté le traitement par chimioembolisation, avec cisplatine, doxorubicine et mitomycine, de métastases hépatiques chez 16 patients atteints d'un sarcome. Les auteurs ont noté une réponse tumorale partielle, une stabilité et une progression tumorale chez 13 %, 69 % et 19 % des patients respectivement. Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été de 67 %, 50 % et 40 %, avec une durée médiane de 13 mois [Rajan *et al.*, 2001].

Indications de traitement

Aucun guide de pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant de sarcomes.

6.1.7 Ovaires

À la lumière de la stratégie de recherche de la littérature, une seule étude a procédé à la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer des ovaires [Vogl *et al.*, 2012b]. Dans cette série de cas prospective (n = 65), les auteurs ont procédé à la chimioembolisation comme troisième ligne de traitement, après une absence de réponse des

patientes à la chimiothérapie, en séparant celles-ci en trois groupes selon l'agent utilisé pour la chimioembolisation (mitomycine seule n = 14, mitomycine et gemcitabine n = 26 et mitomycine, gemcitabine et cisplatine n = 25). Ils n'ont pas observé de différence quant à la survie entre ces trois groupes. La réponse tumorale a été partielle dans 16,9 % des cas (n = 11), stable dans 58,5 % des cas (n = 38) et en progression dans 24,6 % des cas (n = 16). Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 58 %, 19 % et 13 %, avec une durée de survie médiane de 14 mois. Dix patientes ont rapporté des effets secondaires tels que des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements dans les deux à sept jours après le traitement.

Indications de traitement

Aucun guide de pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer des ovaires.

6.1.8 Rein

L'étude de Nabil et ses collaborateurs [2008] est la seule repérée qui a eu recours à la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire du rein. La chimioembolisation avec la mitomycine a été employée chez 45 % des patients et la mitomycine en combinaison avec la gemcitabine a été utilisée chez 55 % des patients dans cette série de cas prospective (n = 22). Une réponse tumorale partielle a été notée chez 13,7 % d'entre eux alors que 59 % ont montré une stabilité de la tumeur et 27,3 % une progression tumorale. Après le début du traitement de chimioembolisation, la durée de survie médiane a été de 8,2 mois avec une probabilité de survie à 1 an de 31 %. Aucune complication majeure n'a été rapportée, et 10 patients sur les 22 ont souffert de nausées, de vomissements et de douleur [Nabil *et al.*, 2008].

Indications de traitement

Aucun guide de pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés concernant le traitement des métastases hépatiques provenant d'un cancer du rein.

6.2 Discussion

L'évaluation de métastases provenant de diverses origines a été réalisée en faisant une distinction relativement aux sites primaires, qui ne peuvent être comparés entre eux. Les études qui ont comparé différents cancers entre eux ont par ailleurs été exclues de l'analyse. Pour les métastases hépatiques primaires provenant d'un mélanome de l'uvée, 1 étude comparative et 5 séries de cas sont été repérées. Pour les métastases hépatiques provenant d'un cancer du sein, 2 études comparatives ont été trouvées et 4 séries de cas, alors que pour celles provenant de tumeurs stromales gastro-intestinales, 1 étude comparative et 2 séries de cas ont été considérées. Finalement des séries de cas avec de faibles nombres de patients ont été répertoriées concernant les métastases hépatiques provenant de mélanomes cutanés (2 séries), d'un cancer de la thyroïde (2 séries), d'un cancer du rein (1 série) et de l'ovaire (1 série).

6.2.1 Facteurs qui influent sur la survie ou l'efficacité du traitement

En plus du faible nombre d'études répertoriées (seulement trois comparatives) et du nombre limité de patients, certaines caractéristiques associées aux patients sont source de variabilité dans les résultats. La présence de métastases extrahépatiques chez les patients des cohortes avec un mélanome de l'uvée a été répertoriée dans 4 études dans des proportions variant entre

10 % et 44 %. Dans un contexte de cancer du sein, trois études ont inclus des patientes qui présentaient des métastases extrahépatiques. La présence de métastases extrahépatiques a augmenté le risque de décès de patients atteints d'un cancer gastro-intestinal ($p < 0,001$) [Vogl *et al.*, 2013].

Dans les cas de mélanome de l'uvée, la proportion du parenchyme hépatique atteinte par les tumeurs a influé sur la durée de la survie globale ($p < 0,0001$) et de la survie sans progression ($p = 0,0021$) [Gupta *et al.*, 2010]. Les patients avaient des atteintes variables selon les études, allant de 25 à 80 % [Edelhauser *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2010; Patel *et al.*, 2005]. Dans un contexte de cancer du sein, deux études ont indiqué que la proportion du parenchyme hépatique atteinte par les métastases était de moins de 25 % ou de moins de 70 % chez la majorité des patientes [Martin *et al.*, 2012b; Vogl *et al.*, 2011].

L'hétérogénéité des résultats des études est également attribuable aux traitements antérieurs prescrits aux patients (résection de la tumeur primaire, énucléation, mastectomie) en plus des schémas thérapeutiques variables (chimiothérapie de première, deuxième et troisième intention avec différents agents thérapeutiques), ce qui rend impossible la comparaison des études.

La technique de la procédure est également responsable de la grande variabilité des résultats. Dans un contexte de mélanome de l'uvée, une association entre le nombre de traitements par chimioembolisation et la survie globale ($p = 0,0046$) ou la survie sans progression ($p = 0,035$) des patients a été démontrée [Gupta *et al.*, 2010]. Quatre études ont fait mention du nombre de traitements prescrits par patient, qui se situait entre 2 et 3,29. Les agents thérapeutiques utilisés ont été variables entre les études, mais la cisplatine a été choisie majoritairement. La fotémustine a été associée à une survie supérieure ($p = 0,036$) selon l'étude d'Edelhauser et ses collaborateurs [Gupta, 2013; Edelhauser *et al.*, 2012; Schuster *et al.*, 2010]. Chez les patientes avec un cancer du sein, un cancer gastro-intestinal, un mélanome cutané, un cancer de la thyroïde, un sarcome, un cancer des ovaires et du rein, le nombre de traitements variait de 1 à 7 et les agents thérapeutiques utilisés entre les études ont été variables.

6.2.2 Synthèse

Globalement, l'efficacité de la chimioembolisation chez les patients atteints de métastases hépatiques d'origines diverses n'est pas établie. Les études ne peuvent pas comparer la chimioembolisation appliquée sur des métastases hépatiques provenant de différents sites primaires compte tenu des caractéristiques tumorales propres à chaque site, et cela sans compter les caractéristiques individuelles des patients qui peuvent aussi influencer sur le résultat de la thérapie. Les résultats des quelques études comparatives suggèrent un avantage de la chimioembolisation sur le taux de survie et la durée de la survie par rapport à la chimiothérapie, mais les valeurs statistiques sont parfois inexistantes. L'ensemble de la littérature indique la présence d'un syndrome post-embolisation qui est bien toléré par les patients. Le faible nombre d'études, l'absence d'étude comparative dans le contexte de certaines tumeurs primaires et le nombre limité de patients rendent impossible l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité de la chimioembolisation par rapport au traitement traditionnel. Des études comparatives *randomisées* supplémentaires sont essentielles afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement pour chacun des sites tumoraux primaires.

6.3 Conclusion

L'évaluation de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants concernant la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables d'origines diverses (mélanome de l'uvée, cancer du sein, cancer gastro-intestinal d'origine diverse [estomac, petit intestin], mélanome cutané, cancer de la thyroïde, sarcome, cancer des ovaires et du rein) :

- Les données probantes disponibles concernant l'efficacité de la chimioembolisation en termes de survie et d'innocuité sont insuffisantes pour recommander ce traitement comparativement à la chimiothérapie systémique; ils ne permettent pas de conclure à un avantage associé à l'ajout des traitements de chimioembolisation comparativement aux traitements actuels.
- Seule la Society of Interventional Radiology a indiqué que la chimioembolisation des métastases hépatiques d'origine mammaire ou provenant d'une tumeur stromale gastro-intestinale avait semblé bénéfique quant à la survie des patients d'après quelques études non comparatives. Pour les autres origines des métastases hépatiques, aucun guide pratique ou aucunes lignes directrices n'ont été répertoriés.

7 CHIMIOPERFUSION DES CANCERS PANCRÉATIQUES AVANCÉS

7.1 Résultats

Une recherche exhaustive des écrits a mené au repérage de seulement deux publications en allemand sur le sujet, qui ont été exclues en raison de la langue de publication [Vogl *et al.*, 2007; Vogl *et al.*, 2003]. Aucun article portant précisément sur la chimio perfusion pour le traitement de cancers pancréatiques avancés n'a été rapporté à ce jour dans une revue scientifique avec révision par un comité de pairs.

7.2 Conclusion

L'évaluation de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants concernant la chimio perfusion des cancers pancréatiques localement avancés :

- Aucune publication portant précisément sur la chimio perfusion dans les cas de cancer pancréatique localement avancé n'a été répertoriée dans des revues avec comité de lecture par les pairs. À défaut de données, il est impossible d'évaluer l'avantage associé à l'ajout de ce traitement par rapport au traitement actuel.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Les métastases hépatiques non résécables, qu'elles soient d'origine colorectale, neuroendocrine ou autre, sont signe de mauvais pronostic pour les patients atteints d'un cancer. Lorsqu'un traitement curatif (chirurgie, radiofréquence, etc.) n'est pas indiqué, des thérapies de chimiothérapie systémique à visée palliative sont employées. Dans certains cas de cancer hépatique, la thérapie par chimioembolisation peut être envisagée pour le traitement à visée palliative. Depuis quelques années, des études tentent de démontrer que les traitements de chimioembolisation pourraient être bénéfiques pour les patients dans les cas de métastases au foie provenant de cancers colorectaux, de tumeurs neuroendocrines ou d'origines diverses. L'objectif primaire de ces traitements est de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

La littérature actuelle démontre des résultats mitigés à cet égard. Les limites importantes de la littérature, principalement attribuables à la faible quantité d'études comparatives et aux résultats variables des études observationnelles, ne permettent pas de soutenir l'utilisation routinière de ce traitement, qui est actuellement expérimental, pour éradiquer les métastases hépatiques d'origine colorectale. Un degré considérable d'hétérogénéité est observable entre les différentes études, et leurs conclusions doivent être prises avec précaution. L'absence de protocole uniformisé est un point majeur, ce qui ne permet pas d'attribuer une valeur thérapeutique à la chimioembolisation des métastases hépatiques. La variabilité des techniques employées, qui évoluent avec le temps, rend les résultats des études difficiles à extrapoler à la pratique clinique actuelle. Les études sélectionnées n'ont pas toutes les mêmes critères d'inclusion, ce qui ajoute à la grande variabilité des résultats présentés. L'utilisation d'agents thérapeutiques variables, le nombre de procédures de chimioembolisation prescrites par patient en plus de la nature de la chimiothérapie qui a précédé le traitement sont source de variabilité et de discordance dans les conclusions des études. De plus, les barèmes qui encadrent les valeurs de laboratoire acceptables pour administrer le traitement semblent inexistantes. Il en est de même de la mise en place d'un protocole standardisé qui indiquerait le moment le plus approprié pour administrer le traitement. Plusieurs études ayant répertorié des patients avec des sites tumoraux différents, cela empêche l'élaboration de conclusions solides.

De plus, l'ensemble des études répertoriées traitant de l'efficacité de la chimioembolisation des métastases hépatiques non résécables ont évalué avec la méthode RECIST le taux de réponse tumorale à la suite des traitements [Martin *et al.*, 2015; Huppert *et al.*, 2014; Narayanan *et al.*, 2013; Nishiofuku *et al.*, 2013; Vogl *et al.*, 2012b; Fiorentini *et al.*, 2012; Albert *et al.*, 2011; Aliberti *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2011; Martin *et al.*, 2009a; Fiorentini *et al.*, 2007]. Ce mode d'évaluation par imagerie compte sur la mesure nette des lésions et fait l'hypothèse que l'évolution de ces lésions est le reflet de l'évolution de toutes les lésions au sein de l'organe entier [Eisenhauer *et al.*, 2009]. Bien que cette méthode soit employée pour la comparaison de thérapies systémiques, les traitements par embolisation, où l'organe reçoit des quantités variables d'agent thérapeutique, la rendent inappropriée. La manière d'appliquer les critères RECIST n'est pas établie lorsqu'un traitement embolique unilatéral résulte en une régression du côté traité, mais que la tumeur progresse du côté non traité. Il est établi et démontré dans la littérature que l'évaluation de la réponse radiologique par les critères RECIST n'est pas adéquate pour les thérapies ciblées et localisées de chimioembolisation [Tellez *et al.*, 1998; Venook et Warren, 1996].

La variabilité des taux de réponse selon les différentes études pourrait être causée par la difficulté d'évaluer la réponse au traitement avec la méthode RECIST dans le cas de thérapie ciblée comme la chimioembolisation [Martin *et al.*, 2015; Shirley *et al.*, 2015; Bloomston *et al.*, 2007]. Une méthode d'évaluation de la réponse tumorale au traitement, basée sur le rehaussement de la tumeur avec un agent de contraste, pourrait être plus appropriée [Kang *et al.*, 2012]. Aussi, une évaluation uniformisée entre les études est essentielle afin de juger de l'efficacité des traitements par chimioembolisation des métastases hépatiques.

L'ensemble de la littérature suggère que les traitements de chimioembolisation sont sécuritaires et bien tolérés par les patients. Les études rapportent principalement des symptômes associés à un syndrome de post-embolisation. Par contre, la disparité des techniques employées et l'étendue des traitements prescrits en fonction de la proportion du parenchyme hépatique atteint par les tumeurs résultent en des effets secondaires et toxiques diversifiés, ce qui rend difficile l'évaluation de l'innocuité de ce traitement.

À la lumière des résultats relatifs à l'efficacité de la chimioembolisation des métastases hépatiques, la qualité et les limites des études répertoriées imposent la prudence dans l'interprétation de leurs conclusions. Des études prospectives supplémentaires, comparatives et *randomisées*, de bonne qualité sont nécessaires afin d'évaluer le traitement de chimioembolisation par rapport aux traitements actuels dans un contexte de métastases hépatiques. Dans tous les cas, le recours à la thérapie par chimioembolisation, quelle que soit l'origine des métastases hépatiques, devrait être fait dans un contexte d'étude et selon les recommandations d'un comité multidisciplinaire où les avantages et les inconvénients d'un tel traitement pourraient être discutés selon la situation de chaque patient afin de permettre une thérapie personnalisée.

ANNEXE A

Stratégie de recherche documentaire

Chimioembolisation et chimioperfusion

Date de la recherche : 21 janvier 2016

Limites : anglais et français

PubMed (NLM)

- #1 "Chemoembolization, Therapeutic"[Majr] OR chemoemboli*[tiab] OR TACE[ti] OR HACE[ti] OR DEB-TACE[ti] OR DEBIRI[ti] OR (bead[tiab] AND irinotecan[tiab])
- #2 metastase*[tiab]
- #3 liver[tiab] OR hepat*[tiab]
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 chemoperfusion[tiab]
- #6 (guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR guidance[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR evidence base*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR (review[pt] AND medline[tiab] AND (cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR cinhal[tiab] OR psycinfo[tiab])) NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])
- #7 #5 AND #6
- #8 #4 AND #6
- #9 #7 OR #8

ANNEXE B

Littérature exclue

Tableau B-1 : Publications exclues portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal

Études	Type d'étude	Traitement	n	Notes
Fiorentini <i>et al.</i>, 2015	Rétrospective	CE (irinotécan) + cetuximab	40	2 traitements conjoints
Iezzi <i>et al.</i>, 2015	Prospective	DEBIRI (irinotécan) + capécitabine	20	2 traitements conjoints
Chapiro <i>et al.</i>, 2015b	Rétrospective	CE et radiothérapie	29	2 traitements conjoints
Martin <i>et al.</i>, 2012a	n.d.	FOLFOX + DEBIRI	11	Petit nombre de patients et 2 traitements conjoints
Martin <i>et al.</i>, 2009b	n.d.	DEBIRI	30	Même période de recrutement que Martin <i>et al.</i> 2011
Fiorentini <i>et al.</i>, 2008	n.d.	DEBIRI	20	Même article que Fiorentini 2007
You <i>et al.</i>, 2006	n.d.	CE + CT	40	2 traitements conjoints
Muller <i>et al.</i>, 2003	n.d.	CE + immunothérapie	66	2 traitements conjoints
Leichman <i>et al.</i>, 1999	n.d.	CE + CT	31	2 traitements conjoints

CE : chimioembolisation, CT chimiothérapie, DEBIRI : drug eluting beads loaded with irinotécan / chimioembolisation avec bille d'irinotécan, n.d. : non disponible

Tableau B-2 : Publications exclues portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines

Études	Type d'étude	Traitement	n	Notes
Joskin <i>et al.</i>, 2015	Rétrospective	CE	164	Évaluation de prédicteurs de nécrose du foie après CE
Christante <i>et al.</i>, 2008	Rétrospective	CE	77	2 traitements conjoints (chimioinfusion du foie)
Ho <i>et al.</i>, 2007	n.d.	CE + EM	46	2 traitements conjoints
Engelman <i>et al.</i>, 2014	Rétrospective	CE + EM + radiation	42	Traitements conjoints
Maire <i>et al.</i>, 2012	Prospective randomisée	CE et EM	26	2 traitements conjoints
Pitt <i>et al.</i>, 2008	Rétrospective	CE et EM	100	2 traitements conjoints
Ruszniewski et Malka, 2000	n.d.	CE	15	Petit nombre de patients
Ruutiainen <i>et al.</i>, 2007	n.d.	CE vs EM	67	CE vs EM

Whitney <i>et al.</i>, 2011	Prospective	CE + radiation	43	2 traitements conjoints
Yao <i>et al.</i>, 2001	Rétrospective	Résection hépatique vs CE	36	Résection hépatique vs CE

CE : chimioembolisation, EM : embolisation transartérielle, n.d. : non disponible

Annexe C

Littérature répertoriée

Tableau C-1. Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer colorectal

Études	Type d'étude	Traitement	n	Notes
Études comparatives et prospectives				
Martin <i>et al.</i>, 2015	Comparative Prospective Randomisée	FOLFOX ± Bev FOLFOX + DEBIRI	30 39	Avec ou sans métastases extrahépatiques Pas de chimiothérapie préalable
Fiorentini <i>et al.</i>, 2012	Comparative Prospective Randomisée	FOLFIRI DEBIRI	35 35	Moins de 50 % du foie atteint Échec à deux ou trois lignes de traitement
Série de cas				
Stutz <i>et al.</i>, 2015	Rétrospective	CE (irinotécan)	27	Avec ou sans métastases extrahépatiques Traitement de 3 ^e ligne
Bhutiani <i>et al.</i>, 2015	Prospective	DEBIRI ± irinotécan systémique	296	Comparaison des patients ± irinotécan systémique
Huppert <i>et al.</i>, 2014	Prospective	CE (irinotécan)	29	Échec chimiothérapie 1 ^{ère} ligne
Gruber-Rouh <i>et al.</i>, 2014	Rétrospective	CE (mitomycine, gemcitabine, irinotécan ou cisplatine selon patient)	564	Sans métastase extrahépatique
Nishiofuku <i>et al.</i>, 2013	Rétrospective	CE (cisplatine)	24	Avec ou sans métastases extrahépatiques Après échec FOLFOX
Narayanan <i>et al.</i>, 2013	Rétrospective	CE (irinotécan)	28	Avec ou sans métastases extrahépatiques
Vogl <i>et al.</i>, 2012a	n.d.	CE	224	Sans métastases extrahépatiques 3 Gr : mitomycine seule, mitomycine + gemcitabine ou mitomycine + irinotécan)
Ghanaati <i>et al.</i>, 2012	n.d.	CE (mitomycine et doxorubicine)	45	Échec chimiothérapie systémique
Albert <i>et al.</i>, 2011	Rétrospective	CE (cisplatine, doxorubicine et mitomycine)	121	Avec ou sans métastases extrahépatiques
Aliberti <i>et al.</i>, 2011	Prospective	DEBIRI	30	Échec à deux lignes de chimiothérapie

Martin <i>et al.</i>, 2011	Prospective	DEBIRI	55	Après chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne
Martin <i>et al.</i>, 2009c	Prospective	DEBIRI	55	Avec ou sans métastases extrahépatiques
Vogl <i>et al.</i>, 2009a	Prospective	CE (mitomycine ou mitomycine + gemcitabine ou mitomycine + irinotécan)	462	Sans métastase extrahépatique Échec chimiothérapie systémique
Fiorentini <i>et al.</i>, 2007	n.d.	DEBIRI	20	Patients ayant déjà reçus de la chimiothérapie
Tellez <i>et al.</i>, 1998	n.d.	CE (cisplatine, doxorubicine et mitomycine)	30	Échec à une ou plusieurs lignes de chimiothérapie
Sanz-Altamira <i>et al.</i>, 1997	n.d.	CE (5-Fluorouracile +mitomycine)	40	Avec ou sans métastases extrahépatiques Échec chimiothérapie
Reuves				
Richardson <i>et al.</i>, 2013	Revue systématique	DEBIRI	235	5 études observationnelles et 1 étude randomisée contrôlée
Riemsma <i>et al.</i>, 2012	Cochrane	CE Pas d'intervention ou placebo	61	1 étude randomisée contrôlée
Belinson <i>et al.</i>, 2012	AHRQ	CE et DEBIRI	262	2 études prospectives et 3 études rétrospectives

Bev : Bévazumab, CE : chimioembolisation, CT chimiothérapie, DEBIRI : drug eluting beads loaded with irinotécan / chimioembolisation avec bille d'irinotécan, n.d. : non disponible

Tableau C-2 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant de tumeurs neuroendocrines

A) Études portant sur la chimioembolisation				
Études	Type d'étude	Traitement	n	Notes
Série de cas				
Shirley <i>et al.</i> , 2015	Rétrospective	CE (doxorubicine, mitomycine, cisplatine)	86	Comparaison résultats selon zones de lésion du foie (lobe caudé n = 45)
Arrese <i>et al.</i> , 2013	Rétrospective	CE (doxorubicine, mitomycine, cisplatine)	192	Avec ou sans métastases extrahépatiques
Hur <i>et al.</i> , 2013	Rétrospective	CE	46	Comparaison npNET et pNET
Li <i>et al.</i> , 2012	Rétrospective	CE (doxorubicine, mitomycine, cisplatine)	26	Métastases de cancers des cellules des îlots Évaluation réponse par IRM
Dong et Carr, 2011	Rétrospective	CE (doxorubicine ou streptozotocine)	123	NET gastro-intestinaux
Vogl <i>et al.</i> , 2009b	Rétrospective	CE (mitomycine ou mitomycine + gemcitabine)	48	Groupe 1 : mitomycine (n = 18) Groupe 2 : mitomycine et gemcitabine (n = 30)
De Baere <i>et al.</i> , 2008	Rétrospective	CE (doxorubicine)	20	Tumeurs bien différenciées gastroentéropancréatique (GEP)
Bloomston <i>et al.</i> , 2007	Rétrospective	CE (doxorubicine, mitomycine, cisplatine)	122	Tumeurs carcinoïdes métastatiques
Marrache <i>et al.</i> , 2007	Rétrospective	CE (doxorubicine ou streptozotocine)	67	Identification de prédicteurs de la réponse, avec lésions extrahépatiques
Roche <i>et al.</i> , 2004	Rétrospective	CE (doxorubicine)	64	npNET et pNET
Kress <i>et al.</i> , 2003	Rétrospective	CE (doxorubicine)	26	Système de « score » maison
Kim <i>et al.</i> , 1999	n.d.	CE (cisplatine et doxorubicine) ou CE (5-fluorouracile et streptozotocine)	30	Tumeurs carcinoïdes ou cellules des îlots
Therasse <i>et al.</i> , 1993	n.d.	CE (doxorubicine)	23	Tumeurs carcinoïdes
Ruszniewski <i>et al.</i> , 1993	Prospective	CE (doxorubicine)	23	Tumeurs carcinoïdes et gastrinomes

B) Études ayant comparé la chimioembolisation à l'embolisation				
Chen <i>et al.</i> , 2017	Rétrospective	CE EM	50 41	Tumeurs pancréas, intestin, poumon
Pericleous <i>et al.</i> , 2016	Rétrospective	CE, EM ou les 2	50	67 embolisations
Fiore <i>et al.</i> , 2014	Rétrospective	CE EM	17 13	npNET et pNET
Maire <i>et al.</i> , 2012	Prospective	CE EM	12 14	Tumeurs mésentéron
Pitt <i>et al.</i> , 2008	Rétrospective	CE EM	49 51	n.d.
Ruutinen <i>et al.</i> , 2007	Rétrospective	CE EM	44 23	n.d.
Gupta <i>et al.</i> , 2005	Rétrospective	CE EM	49 74	Tumeurs carcinoïdes ou cellules des îlots

CE : chimioembolisation, CT chimiothérapie, DEBIRI : drug eluting beads loaded with irinotécan / chimioembolisation avec bille d'irinotécan, npNET : non pancreatic neuroendocrine tumor /tumeur neuroendocrine non pancréatique, pNET : pancreatic neuroendocrine tumor /tumeur neuroendocrine pancréatique

Tableau C-3 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire de l'ovée

Études	Type d'étude	Traitement	n	Caractéristiques des patients	Agents
Edelhauser <i>et al.</i>, 2012	Série de cas Rétrospective	CE	21	Deux patients avec métastases extrahépatiques	CE : Fotemustine
Gupta <i>et al.</i>, 2010	Série de cas Rétrospective	CE	125	Avec ou sans métastases extrahépatiques 105 patients avec réponses radiologiques	Cisplatine ou Cisplatine et paclitaxel ou Cisplatine et doxorubicine et mitomycine
Schuster <i>et al.</i>, 2010	Série de cas Rétrospective	CE	25	Avec ou sans métastases extrahépatiques	Fotemustine ou cisplatine
Patel <i>et al.</i>, 2005	Série de cas Prospective	CE	24	Avec ou sans métastases extrahépatiques	BCNU
Bedikian <i>et al.</i>, 1995	Comparative Rétrospective	CE CT EM CH CS	44 99 1 24 33	Traitement en 1 ^{ère} ligne et 2 ^e ligne, patients peuvent aussi avoir reçu CT	Cisplatine
Mavligit <i>et al.</i>, 1988	Série de cas Prospective	CE	30	n.d.	Cisplatine

CE : chimioembolisation, CH : chimiothérapie hépatique, CT : chimiothérapie systémique, EM : embolisation hépatique, CS : contrôle des symptômes, n.d. : non disponible.

Tableau C-4 : Publications portant sur la chimioembolisation de métastases hépatiques provenant d'un cancer primaire du sein

Études	Type d'étude	Traitement	n	Caractéristiques des patients	Agents
Duan <i>et al.</i>, 2011	Comparative rétrospective	CE + CT CT	44 43	Sans métastases extrahépatiques	CE : 5FU+ cisplatine+ doxorubine CT : anthracycline/taxane
Li <i>et al.</i>, 2005	Comparative rétrospective	CE CT	28 20	Avec ou sans métastases extrahépatiques	CE : 5FU+ cisplatine+ doxorubine CT : anthracycline et autres
Eichler <i>et al.</i>, 2013	Série de cas prospective	CE	43	Ayant déjà reçues de la CT	CE : gemcitabine
Martin <i>et al.</i>, 2012b	Série de cas prospective	CE-DEB	40	Majoritairement (62 %) moins de 25 % de foie atteint	CE : doxorubicine
Vogl <i>et al.</i>, 2011	Série de cas prospective	CE	161	Sélection patientes selon une réduction suffisante suite à CE pour laser	CE : mitomycine seule ou mitomycine et gemcitabine
Vogl <i>et al.</i>, 2010	Série de cas prospective	CE	208	Avec ou sans métastases extrahépatiques	CE : mitomycine seule ou mitomycine et gemcitabine ou gemcitabine seule

CE : chimioembolisation transartérielle, CE-DEB : doxorubicin-loaded drug-eluting beads, chimioembolisation-CT : chimiothérapie

Annexe D

Évaluation de la qualité des études sélectionnées

Tableau D-1 : Qualité méthodologique des méta-analyses avec la grille R-AMSTAR

Questions	Méta-analyses		
	Richardson <i>et al.</i> , 2013	Cochrane Riemsma <i>et al.</i> , 2012	AHRQ Belinson <i>et al.</i> , 2012
1-Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	3	3
2-La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4
3-La recherche documentaire est-elle exhaustive?	4	4	4
4-La nature de la publication était-elle un critère de sélection?	2	3	3
5-Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	2	3
6-Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	3	3
7-La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	2	4
8-La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	1	1	3
9-Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	0	1	2
10-La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	0	0	3
11-Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	0	3	3
Score total Score de qualité maximal : 44	21	26	35

Tableau D-2 : Qualité méthodologique des essais cliniques *randomisés* avec la grille CASP

Questions	Études	
	Martin <i>et al.</i> , 2015	Fiorentini <i>et al.</i> , 2012
1-L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	Oui	Oui
2-L'affectation des patients aux traitements s'est-elle faite de manière aléatoire?	Oui	Oui
3-Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	Non	Non
4-L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	Ne sais pas	Ne sais pas
5-Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	Non	Oui
6-Mise à part l'intervention à l'étude, les groupes sont-ils été traités de la même manière?	Non	Non
Évaluation de la qualité*	Faible	Moyenne

*Échelle d'évaluation de la qualité : 2 oui : faible; 3-4 oui : moyenne; 5 oui : bonne; 6 oui : excellente.

Tableau D-3 : Qualité méthodologique des études observationnelle avec la grille CASP

	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	La cohorte a-t-elle été recrutées d'une manière acceptable?	L'exposition et les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et dans leur analyse?	Évaluation de la qualité
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine colorectale				
Stutz <i>et al.</i> , 2015	Non	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Bhutiani <i>et al.</i> , 2015	Oui	Ne sais pas	Oui	Oui	Moyenne
Huppert <i>et al.</i> , 2014	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Gruber-Rouh <i>et al.</i> , 2014	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Nishiofuku <i>et al.</i> , 2013	Oui	Ne sais pas	Oui	Oui	Moyenne
Narayanan <i>et al.</i> , 2013	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Vogl <i>et al.</i> , 2012a	Non	-	-	-	Faible
Ghanaati <i>et al.</i> , 2012	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Albert <i>et al.</i> , 2011	Non	-	-	-	Faible
Aliberti <i>et al.</i> , 2011	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Martin <i>et al.</i> , 2011	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Martin <i>et al.</i> , 2009c	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Vogl <i>et al.</i> , 2009a	Non	-	-	-	Faible
Fiorentini <i>et al.</i> , 2007	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Tellez <i>et al.</i> , 1998	Non	-	-	-	Faible
Sanz-Altamira <i>et al.</i> , 1997	Non	Ne sais pas	Non	Oui	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine neuroendocrine				
Shirley <i>et al.</i> , 2015	Non	Oui	Non	Non	Moyenne
Arrese <i>et al.</i> , 2013	Non	Ne sais pas	Oui	Oui	Faible
Hur <i>et al.</i> , 2013	Oui	Ne sais pas	Oui	Oui	Moyenne
Li <i>et al.</i> , 2012	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Dong et Carr, 2011	Non	-	-	-	Faible

Vogl <i>et al.</i> , 2009b	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
De Baere <i>et al.</i> , 2008	Non	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Bloomston <i>et al.</i> , 2007	Non	Ne sais pas	Oui	Oui	Faible
Marrache <i>et al.</i> , 2007	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Roche <i>et al.</i> , 2004	Non	-	-	-	Faible
Kress <i>et al.</i> , 2003	Non	-	-	-	Faible
Kim <i>et al.</i> , 1999	Non	-	-	-	Faible
Therasse <i>et al.</i> , 1993	Non	-	-	-	Faible
Ruszniewski <i>et al.</i> , 1993	Non	-	-	-	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine du mélanome de l'uvéa				
Edelhauser <i>et al.</i> , 2012	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Gupta <i>et al.</i> , 2010	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Schuster <i>et al.</i> , 2010	Non	-	-	-	Faible
Patel <i>et al.</i> , 2005	Non	-	-	-	Faible
Bedikian <i>et al.</i> , 1995	Non	-	-	-	Faible
Mavligit <i>et al.</i> , 1988	Non	-	-	-	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine du cancer du sein				
Duan <i>et al.</i> , 2011	Oui	Ne sais pas	Oui	Oui	Moyenne
Li <i>et al.</i> , 2005	Non	-	-	-	Faible
Eichler <i>et al.</i> , 2013	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Martin <i>et al.</i> , 2012b	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Vogl <i>et al.</i> , 2011	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Vogl <i>et al.</i> , 2010	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine gastro-intestinale				
Vogl <i>et al.</i> , 2013	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Cao <i>et al.</i> , 2012	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Kobayashi <i>et al.</i> , 2006	Non	-	-	-	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine d'un mélanome cutané				
Ahrar <i>et al.</i> , 2011	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine de la thyroïde				
Fromigue <i>et al.</i> , 2006	Non	-	-	-	Faible
Lorenz <i>et al.</i> , 2005	Non	-	-	-	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine d'un sarcome				
Chapiro <i>et al.</i> , 2015a	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Moyenne
Rajan <i>et al.</i> , 2001	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine d'un cancer des ovaires				

Vogl <i>et al.</i> , 2012b	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible
Études	Métastases hépatiques non résécables d'origine d'un cancer du rein				
Nabil <i>et al.</i> , 2008	Oui	Ne sais pas	Oui	Non	Faible

*Échelle d'évaluation de la qualité : 2 oui : faible; 3-4 oui : moyenne; 5 oui : bonne; 6 oui : excellent

RÉFÉRENCES

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239(6):818-27.
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):729-41.
- Ahrar J, Gupta S, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. *Cancer Invest* 2011;29(1):49-55.
- Albert M, Kiefer MV, Sun W, Haller D, Fraker DL, Tuite CM, et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer* 2011;117(2):343-52.
- Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, Pommeri F, Tilli M, Dallara S, Benea G. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead(R), drug-eluting bead loaded with irinotecan: Results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011;31(12):4581-7.
- American College of Radiology (ACR). Radiologic management of hepatic malignancy. Reston, VA : ACR; 2015. Disponible à : <https://acsearch.acr.org/docs/69379/Narrative/>.
- Arrese D, McNally ME, Chokshi R, Feria-Arias E, Schmidt C, Klemanski D, et al. Extrahepatic disease should not preclude transarterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1114-20.
- Bax ND, Woods HF, Batchelor A, Jennings M. Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg* 1996;20(2):142-6.
- Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, Carrasco CH, Khorana S, Plager C, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: A review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995;76(9):1665-70.
- Belinson S, Chopra R, Yang Y, Shankaran V, Aronson N. Local hepatic therapies for metastases to the liver from unresectable colorectal cancer. Comparative Effectiveness Review No. 93. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2012. Disponible à : https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/359/1355/CER93_ColonCancer_Final_Report_20121207.pdf.
- Berge T et Linell F. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976;84(4):322-30.
- Bhutiani N, Akinwande O, Martin RC 2nd. Efficacy and toxicity of hepatic intra-arterial drug-eluting (irinotecan) bead (DEBIRI) therapy in irinotecan-refractory unresectable colorectal liver metastases. *World J Surg* 2015;40(5):1178-90.
- Bloomston M, Al-Saif O, Klemanski D, Pinzone JJ, Martin EW, Palmer B, et al. Hepatic artery chemoembolization in 122 patients with metastatic carcinoid tumor: Lessons learned. *J Gastrointest Surg* 2007;11(3):264-71.

- Brown DB, Nikolic B, Covey AM, Nutting CW, Saad WE, Salem R, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(3):287-94.
- Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SF, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: Standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(7 Suppl):S425-34.
- Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7(2):6-9.
- Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S179-88.
- Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, et al. 11. Tumeurs neuroendocrines digestives [site Web]. Paris, France : Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE); 2016. Disponible à : <http://www.snfge.org/content/11-tumeurs-neuroendocrines-digestives#anc3298>.
- Cao G, Li J, Shen L, Zhu X. Transcatheter arterial chemoembolization for gastrointestinal stromal tumors with liver metastases. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6134-40.
- Chapiro J, Duran R, Lin M, Mungo B, Schlachter T, Scherthaner R, et al. Transarterial chemoembolization in soft-tissue sarcoma metastases to the liver – The use of imaging biomarkers as predictors of patient survival. *Eur J Radiol* 2015a;84(3):424-30.
- Chapiro J, Duran R, Lin M, Scherthaner R, Lesage D, Wang Z, et al. Early survival prediction after intra-arterial therapies: A 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *Eur Radiol* 2015b;25(7):1993-2003.
- Chen JX, Rose S, White SB, El-Haddad G, Fidelman N, Yarmohammadi H, et al. Embolotherapy for neuroendocrine tumor liver metastases: Prognostic factors for hepatic progression-free survival and overall survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40(1):69-80.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759-66.
- Christante D, Pommier S, Givi B, Pommier R. Hepatic artery chemoembolization with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy. *Surgery* 2008;144(6):885-94.
- Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Évaluation des thérapies par embolisation transartérielle pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. Québec, Qc : Direction québécoise de cancérologie, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2013. Disponible à : [http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO_-_Embolisation_transarterielle_et_Carcinome_hepatocellulaire_\(2013-07-31\).pdf](http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/organisation/lutte-contre-le-cancer/documents/guides-cepo-pdf/CEPO_-_Embolisation_transarterielle_et_Carcinome_hepatocellulaire_(2013-07-31).pdf).
- De Baere T, Deschamps F, Teriitheau C, Rao P, Conengraph K, Schlumberger M, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated

- gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: Preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(6):855-61.
- Devaux S, Du Thanh A, Gallix B, Girard C, Dereure O, Guillot B. Hepatic transarterial chemoembolization (HACE) with cisplatin in liver metastases from cutaneous melanoma: A prospective study of three patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(2):e261-2.
- Dong XD et Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: A long-term follow-up in 123 patients. *Med Oncol* 2011;28(Suppl 1):S286-90.
- Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. Treatment outcome of patients with liver-only metastases from breast cancer after mastectomy: A retrospective analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137(9):1363-70.
- Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, Wasan HS, Sharma RA. FOXFIRE protocol: An open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497.
- Edelhauser G, Schicher N, Berzaczy D, Beitzke D, Hoeller C, Lammer J, Funovics M. Fotemustine chemoembolization of hepatic metastases from uveal melanoma: A retrospective single-center analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):1387-92.
- Eichler K, Jakobi S, Gruber-Rouh T, Hammerstingl R, Vogl TJ, Zangos S. Transarterial chemoembolisation (TACE) with gemcitabine: Phase II study in patients with liver metastases of breast cancer. *Eur J Radiol* 2013;82(12):e816-22.
- Eichler K, Zangos S, Mack MG, Hammerstingl R, Gruber-Rouh T, Gallus C, Vogl TJ. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int J Oncol* 2012;41(4):1213-20.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
- Elias D, Vigano L, Orsi F, Scorsetti M, Comito T, Lerut J, et al. New perspectives in the treatment of colorectal metastases. *Liver Cancer* 2016;6(1):90-8.
- Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG, Sharma N, Sun S, O'Dorisio TM, et al. Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution. *Pancreas* 2014;43(2):219-25.
- Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: A single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50(4):478-88.
- Fiore F, Del Prete M, Franco R, Marotta V, Ramundo V, Marciello F, et al. Transarterial embolization (TAE) is equally effective and slightly safer than transarterial chemoembolization (TACE) to manage liver metastases in neuroendocrine tumors. *Endocrine* 2014;47(1):177-82.

- Fiorentini G, Aliberti C, Sarti D, Coschiera P, Tilli M, Mulazzani L, et al. Locoregional therapy and systemic cetuximab to treat colorectal liver metastases. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(6):47-54.
- Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, 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(4):1387-95.
- Fiorentini G, Aliberti C, Benea G, Montagnani F, Mambrini A, Ballardini PL, Cantore M. TACE of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: Beneficial effect of palliative intra-arterial lidocaine and post-procedure supportive therapy on the control of side effects. *Hepatogastroenterology* 2008;55(88):2077-82.
- Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, Giovanis P. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: Results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2007;21(6):1085-91.
- Fondation canadienne du foie (FCF). Évaluation des fonctions du foie [site Web]. Markham, ON : FCF; 2015. Disponible à : <http://www.liver.ca/fr/liver-disease/diagnosing-liver-disease/liver-function-tests.aspx>.
- Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: A systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):R153-63.
- Fromigie J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(7):2496-9.
- Ghanaati H, Mohammadzadeh V, Mohammadzadeh A, Firouznia K, Mohammadzadeh M, Motevali M, et al. Efficacy of transarterial chemoembolization on lesion reduction in colorectal liver metastases. *Acta Med Iran* 2012;50(8):535-40.
- Goodman KA, Milgrom SA, Herman JM, Abdel-Wahab M, Azad N, Blackstock AW, et al. ACR Appropriateness Criteria® rectal cancer: Metastatic disease at presentation. *Oncology (Williston Park)* 2014;28(10):867-71, 76, 78.
- Gruber-Rouh T, Naguib NN, Eichler K, Ackermann H, Zangos S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: Long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer* 2014;134(5):1225-31.
- Gupta S. Intra-arterial liver-directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013;30(1):28-38.
- Gupta S, Bedikian AY, Ahrar J, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, et al. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: Response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2010;33(5):474-80.
- Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: Variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104(8):1590-602.

- Hemminki K et Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: A nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001;92(8):2204-10.
- Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, 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(23):3687-94.
- Ho AS, Picus J, Darcy MD, Tan B, Gould JE, Pilgram TK, Brown DB. Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(5):1201-7.
- Hong K, McBride JD, Georgiades CS, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR, Geschwind JF. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: Comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(3):360-7.
- Hunt TM, Flowerdew AD, Birch SJ, Williams JD, Mullee MA, Taylor I. Prospective randomized controlled trial of hepatic arterial embolization or infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and degradable starch microspheres for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1990;77(7):779-82.
- Huppert P, Wenzel T, Wietholtz H. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) of colorectal cancer liver metastases by irinotecan-eluting microspheres in a salvage patient population. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(1):154-64.
- Hur S, Chung JW, Kim HC, Oh DY, Lee SH, Bang YJ, Kim WH. Survival outcomes and prognostic factors of transcatheter arterial chemoembolization for hepatic neuroendocrine metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(7):947-56.
- Iezzi R, Marsico VA, Guerra A, Cerchiaro E, Cassano A, Basso M, et al. Trans-arterial chemoembolization with irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) and capecitabine in refractory liver prevalent colorectal metastases: A phase II single-center study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(6):1523-31.
- Joskin J, de Baere T, Auperin A, Tselikas L, Guiu B, Farouil G, et al. Predisposing factors of liver necrosis after transcatheter arterial chemoembolization in liver metastases from neuroendocrine tumor. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(2):372-80.
- Kang H, Lee HY, Lee KS, Kim JH. Imaging-based tumor treatment response evaluation: Review of conventional, new, and emerging concepts. *Korean J Radiol* 2012;13(4):371-90.
- Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): Guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17(1):29-37.
- Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH, Dumas P, Richli W, Lawrence D, et al. Selective hepatic arterial chemoembolization for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999;17(7):474-8.
- Kobayashi K, Gupta S, Trent JC, Vauthey JN, Krishnamurthy S, Ensor J, et al. Hepatic artery chemoembolization for 110 gastrointestinal stromal tumors: Response, survival, and prognostic factors. *Cancer* 2006;107(12):2833-41.

- Kress O, Wagner HJ, Wied M, Klose KJ, Arnold R, Alfke H. Transarterial chemoembolization of advanced liver metastases of neuroendocrine tumors—A retrospective single-center analysis. *Digestion* 2003;68(2-3):94-101.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42(4):557-77.
- Leichman CG, Jacobson JR, Modiano M, Daniels JR, Zalupski MM, Doroshow JH, et al. Hepatic chemoembolization combined with systemic infusion of 5-fluorouracil and bolus leucovorin for patients with metastatic colorectal carcinoma: A Southwest Oncology Group pilot trial. *Cancer* 1999;86(5):775-81.
- Li XP, Meng ZQ, Guo WJ, Li J. Treatment for liver metastases from breast cancer: Results and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2005;11(24):3782-7.
- Li Z, Bonekamp S, Halappa VG, Corona-Villalobos CP, Pawlik T, Bhagat N, et al. Islet cell liver metastases: Assessment of volumetric early response with functional MR imaging after transarterial chemoembolization. *Radiology* 2012;264(1):97-109.
- Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8):3992-5.
- Llovet JM et Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734-9.
- Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff K, et al. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138(6):986-93.
- Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: A prospective randomized study. *Neuroendocrinology* 2012;96(4):294-300.
- Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El Assoued Y, Couvelard A, O'Toole D, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;96(1):49-55.
- Martin RC 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* 2015;121(20):3649-58.
- Martin RC 2nd, Scoggins CR, Tomalty D, Schreeder M, Metzger T, Tatum C, Sharma V. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: Results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg* 2012a;16(8):1531-8.

- Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovic P, Derner M, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: Results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):192-8.
- Martin RC, Robbins K, Fages JF, Romero FD, Rustein L, Tomalty D, Monaco R. Optimal outcomes for liver-dominant metastatic breast cancer with transarterial chemoembolization with drug-eluting beads loaded with doxorubicin. *Breast Cancer Res Treat* 2012b;132(2):753-63.
- Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009a;208(5):842-52.
- Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Tatum C. Transarterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma with drugeluting beads, irinotecan (DEBIRI): Multi-institutional registry. *J Oncol* 2009b;2009:539795.
- Martin RC, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Bosnjakovic P, Padr R, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: An interim report. *World J Surg Oncol* 2009c;7:80.
- Mavligit GM, Charansangavej C, Carrasco CH, Patt YZ, Benjamin RS, Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA* 1988;260(7):974-6.
- Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery* 2016;159(1):320-35.
- Miura JT et Gamblin TC. Transarterial chemoembolization for primary liver malignancies and colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(1):149-66.
- Muller H, Nakchbandi V, Chatzisavvidis I, von Voigt C. Repetitive chemoembolization with melphalan plus intra-arterial immuno-chemotherapy within 5-fluorouracil and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as effective first- and second-line treatment of disseminated colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):1919-26.
- Nabil M, Gruber T, Yakoub D, Ackermann H, Zangos S, Vogl TJ. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from renal cell carcinoma: Local control and survival results. *Eur Radiol* 2008;18(7):1456-63.
- Narayanan G, Barbery K, Suthar R, Guerrero G, Arora G. Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013;33(5):2077-83.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colon cancer. Version 2.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016a. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Breast cancer. Version 1.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016b. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Rectal cancer. Version 1.2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2016c. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Neuroendocrines tumors. Version 1.2015 Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA : NCCN; 2015. Disponible à : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Nicolay NH, Berry DP, Sharma RA. Liver metastases from colorectal cancer: Radioembolization with systemic therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(12):687-97.
- Nishiofuku H, Tanaka T, Matsuoka M, Otsuji T, Anai H, Sueyoshi S, et al. Transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin powder mixed with degradable starch microspheres for colorectal liver metastases after FOLFOX failure: Results of a phase I/II study. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(1):56-65.
- Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii124-30.
- Patel K, Sullivan K, Berd D, Mastrangelo MJ, Shields CL, Shields JA, Sato T. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: Results of a phase II study. *Melanoma Res* 2005;15(4):297-304.
- Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):157-76.
- Pericleous M, Caplin ME, Tsochatzis E, Yu D, Morgan-Rowe L, Toumpanakis C. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: Efficacy and long-term outcomes. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12(1):61-9.
- Pitt SC, Knuth J, Keily JM, McDermott JC, Weber SM, Chen H, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: Chemo- or bland embolization? *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1951-60.
- Rajan DK, Soulen MC, Clark TW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB. Sarcomas metastatic to the liver: Response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(2):187-93.
- Ramage JK et Davies AH. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(4):483-6.
- Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: Systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(8):1209-17.
- Riemsma RP, Bala MM, Wolff R, Kleijnen J. Transarterial (chemo)embolisation versus no intervention or placebo intervention for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009498.
- Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2004;51(60):1751-6.

- Ruszniewski P et Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000;62(Suppl 1):79-83.
- Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71(8):2624-30.
- Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Trerotola SO. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(7):847-55.
- Sanz-Altamira PM, Spence LD, Huberman MS, Posner MR, Steele G Jr, Perry LJ, Stuart KE. Selective chemoembolization in the management of hepatic metastases in refractory colorectal carcinoma: A phase II trial. *Dis Colon Rectum* 1997;40(7):770-5.
- Schuster R, Lindner M, Wacker F, Krossin M, Bechrakis N, Foerster MH, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: Toxicity and outcome. *Melanoma Res* 2010;20(3):191-6.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Shirley LA, McNally M, Chokshi R, Jones N, Tassone P, Guy G, et al. Transarterial chemoembolization is ineffective for neuroendocrine tumors metastatic to the caudate lobe: A single institution review. *World J Surg Oncol* 2015;13:167.
- Société canadienne du cancer (SCC). Métastases hépatiques [site Web]. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/metastatic-cancer/liver-metastases/?region=qc>.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2015. Toronto, ON : SCC; 2015. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf?la=fr-CA> (consulté le 19 janvier 2016).
- Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: Foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):47-62.
- Stutz M, Mamo A, Valenti D, Hausvater A, Cabrera T, Metrakos P, et al. Real-life report on chemoembolization using DEBIRI for liver metastases from colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:715102.
- Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J, Rela M, Heaton N. Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 2004;187(1):39-46.
- Tan C et Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2012;18(37):5171-80.
- Tellez C, Benson AB 3rd, Lyster MT, Talamonti M, Shaw J, Braun MA, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature. *Cancer* 1998;82(7):1250-9.

- Therasse E, Breittmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189(2):541-7.
- Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241(5):776-85.
- Tsochatzis EA, Fatourou E, O'Beirne J, Meyer T, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization and bland embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(12):3069-77.
- Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15):1723-31.
- Venook AP et Warren RS. Regional chemotherapy approaches for primary and metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(2):411-27.
- Vogl TJ, Gruber-Rouh T, Eichler K, Nour-Eldin NE, Trojan J, Zangos S, Naguib NN. Repetitive transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from gastric cancer: Local control and survival results. *Eur J Radiol* 2013;82(2):258-63.
- Vogl TJ, Jost A, Nour-Eldin NA, Mack MG, Zangos S, Naguib NN. Repeated transarterial chemoembolisation using different chemotherapeutic drug combinations followed by MR-guided laser-induced thermotherapy in patients with liver metastases of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2012a;106(7):1274-9.
- Vogl TJ, Naguib NN, Lehnert T, Nour-Eldin NE, Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T. Initial experience with repetitive transarterial chemoembolization (TACE) as a third line treatment of ovarian cancer metastasis to the liver: Indications, outcomes and role in patient's management. *Gynecol Oncol* 2012b;124(2):225-9.
- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Mack MG, Zangos S, Abskharon JE, Jost A. Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):W66-72.
- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin NE, Eichler K, Zangos S, Gruber-Rouh T. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur Radiol* 2010;20(1):173-80.
- Vogl TJ, Gruber T, Balzer JO, Eichler K, Hammerstingl R, Zangos S. Repeated transarterial chemoembolization in the treatment of liver metastases of colorectal cancer: Prospective study. *Radiology* 2009a;250(1):281-9.
- Vogl TJ, Gruber T, Naguib NN, Hammerstingl R, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine tumors: Treatment with hepatic transarterial chemotherapy using two therapeutic protocols. *AJR Am J Roentgenol* 2009b;193(4):941-7.
- Vogl TJ, Zangos S, Heller M, Hammerstingl RM, Bocher E, Jacob U, Bauer RW. [Transarterial chemoperfusion with gemcitabine and mitomycin C in pancreatic carcinoma: Results in locally recurrent tumors and advanced tumor stages]. *Rofo* 2007;179(11):1181-8.

- Vogl TJ, Heller M, Zangos S, Schwarz W, Eichler K, Mack MG, et al. [Transarterial chemoperfusion of inoperable pancreas carcinoma and local recurrence]. *Rofo* 2003;175(5):695-704.
- Wallace S, Carrasco CH, Charnsangavej C, Richli WR, Wright K, Gianturco C. Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13(3):153-60.
- Whitney R, Valek V, Fages JF, Garcia A, Narayanan G, Tatum C, et al. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: A comparison of efficacy and cost. *Oncologist* 2011;16(5):594-601.
- Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver—An evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014;110(2):182-96.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
- Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001;130(4):677-85.
- You YT, Changchien CR, Huang JS, Ng KK. Combining systemic chemotherapy with chemoembolization in the treatment of unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(1):33-7.