

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 046/12

LA PRISE EN CHARGE DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/03/2012

PAR

M. BAGGAR SOUFIANE

Né le 31 Mars 1986 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Métastases hépatiques - Cancers colorectaux - Chirurgie - Destruction locale
Radiofréquence - Chimiothérapie

JURY

M. MAHMOUDI ABDELKRIM.....	PRESIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. CHOHO ABDELKRIM.....	RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Générale	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	} JUGES
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

LEXIQUE ET LISTE DES ABREVIATIONS :

18-FDG	: 18-Fluoro-Deoxy-Glucose.
ACE	: antigène carcino-embryonnaire.
AFC	: Association Française de Chirurgie.
ALAT	: alanine amino-transférase.
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
APC	: adenomatous polyposis coli.
ASAT	: aspartate amino-transférase.
CCR	: cancer colorectaux.
EORTC	: European Organization for research and treatment of cancer.
ETP	: L'échographie trans-pariétale.
FFCD	: Fédération française de cancérologie digestive.
GGT	: gamma-glutamyl transférase
HCC	: hépatocarcinome.
HNPCC	: hereditary non polyposis colorectal cancer.
IRM	: imagerie par résonance magnétique.
LDH	: lactate déshydrogénases.
MCT	: Microwave Coagulation Therapy.
MEH	: Métastases extra-hépatiques.
MH	: métastases hépatiques.
MHCCR	: métastases hépatiques des cancers colorectaux.
MHSCCR	: Métastases hépatiques synchrones d'un cancer colorectal.
MMP-7	: matrix metalloproteinase 7.
mTC-MIBI	: technétium méthoxyisobutylisonitrile.
OMS	: Classification OMS de l'état général :

- 0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 : Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.
- 2 : Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité <50 % de son temps.
- 3 : Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise >50 % du temps.
- 4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence.
- PAL : phosphatase alcaline.
- PC : produit de contraste.
- R0 : Résection dont les marges microscopiques ne sont pas envahies.
- R1 : si la tranche est envahie par des cellules tumorales à l'examen histologique.
- R2 : s'il y a un envahissement macroscopique de la tranche.
- RF : Radiofréquence.
- TDLMH : Traitements par destruction locale des métastases hépatiques.
- TDM : Tomodensitométrie.
- TEP : tomographie par émission de positons.
- TGF β : transforming growth factor β .
- TNCD : Thésaurus national de cancérologie digestive.
- UCPO : Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique.

PLAN

INTRODUCTION :	9
RAPPELS :	10
I. Système hépatique : Le foie.....	11
1. Anatomie	11
1.1 Description	11
1.2 Le système vasculaire hépatique.....	11
1.3 Segmentation de Couinaud	12
2. Physiologie	14
II. Les métastases hépatiques d'origine colorectale.....	15
1. Les carcinomes colorectaux à l'origine des métastases hépatiques	15
2. Les métastases hépatiques d'origine colorectale	17
2.1 Histoire naturelle des métastases hépatique (biologie)	17
2.2 Aspect macroscopique.....	19
2.3 Aspect microscopique	19
DIAGNOSTIC DES MHCCR :	21
I. Diagnostic positif	21
1. Circonstances de découverte.....	21
2. Manifestations cliniques.....	21
3. Examens complémentaires.....	22
3.1 Bilan biologique	22
3.1.1 Bilan hépatique	22
3.1.2 Les marqueurs tumoraux	22
3.2 Bilan morphologique	23
3.2.1 L'échographie trans-pariétale	23
3.2.2 La tomodensitométrie(TDM)	23

3.2.3 Imagerie par résonance magnétique.....	25
3.2.4 Tomographie par émission de positrons(TEP)	26
3.2.5 Laparoscopie	26
3.2.6 L'échographie per-opératoire.....	27
3.3 Autres	27
3.3.1 La biopsie hépatique percutanée échoguidée ou guidée par echo-laparoscopie	27
3.3.2 La radio-immunodétection au moyen d'anticorps monoclonaux.....	28
3.3.3 L'artériographie	28
II. Diagnostic différentiel.....	28
1. Kystes biliaires	28
2. Angiomes ou hémangiomes.....	29
3. Abscès hépatique	29
4. Kyste hydatique du foie	29
5. Autres tumeurs malignes du foie	29
6. Autres tumeurs bénignes	29
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	30
I. Bilan d'extension	30
II. Bilan d'opérabilité	32
III. logigramme	34
TRAITEMENT DES MHCCR	35
I. Les moyens thérapeutiques.....	35
A. La résection chirurgicale.....	35
1. Classification des hépatectomies.....	35
a. Hépatectomies typiques et atypiques.....	35

b. Dénomination anatomique des hépatectomies.....	37
c. Règles à respecter	38
2. critères de résécabilité.....	39
a. Evaluation technique de la résécabilité.....	40
a.1 méthodes	40
a.2 définition «technique» de la résécabilité	40
a.2.1 évaluation de la faisabilité anatomique de la résection	40
a.2.2 évaluation volumétrique et fonctionnelle	41
a.2.3 évaluation du risque opératoire.....	41
b. Critères carcinologiques de résécabilité.....	43
b.1 facteurs dépendant de la maladie initiale	43
b.2 facteurs en rapport avec la maladie hépatique.....	43
b.3 facteurs en relation avec la technique chirurgicale.....	43
b.4 facteurs dépendant de la maladie extra-hépatique.....	44
b.4.1 l'atteinte ganglionnaire pédiculaire ou cœliaque	44
b.4.2 autres localisations intra-abdominales.....	45
b.4.3 la maladie métastatique extra-abdominale	45
3. Technique chirurgicale	47
a. installation.....	47
b. voies d'abord.....	47
c. exploration abdominale.....	51
d. préparation du foie	51
e. échographie peropératoire	52
f. contrôle vasculaire.....	52
g. clampage vasculaire.....	52

h. section parenchymateuse.....	53
i. traitement de la tranche d'hépatectomie	54
j. curage ganglionnaire pédiculaire.....	54
k. drainage	54
B. Les traitements par destruction locale des métastases	
Hépatiques (TDLMH).....	55
1. L'ablation par radiofréquence	55
a. Principe.....	55
b. Technique.....	56
c. Procédure.....	58
d. Contre-indications.....	60
e. indications	61
f. complications	62
g. imagerie de suivi.....	65
2. Thermo-ablation par la cryothérapie	68
3. Photo-ablation interstitielle par laser	69
4. Thermo-ablation par les micro-ondes (MCT)	69
C. La chimiothérapie	70
1. Les chimiothérapies systémiques.....	71
2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique	76
3. La chimiothérapie intra-péritonéale.....	77
4. La chimiothérapie intra-portale	77
5. Chronochimiothérapie	78
D. L'embolisation portale.....	78
E. Autres moyens thérapeutiques.....	80
1. La chimio-embolisation.....	80

2. L'alcoolisation	80
3. La radiothérapie conventionnelle	80
4. La ligature de l'artère hépatique et désartérialisation	81
II. Les indications	82
A. Métastases hépatiques d'emblée résécables.....	82
B. Résection simultanée chez les patients présentant une tumeur primitive colorectale avec des métastases hépatiques synchrones	84
C. Patients présentant une récurrence hépatique après résection hépatique ..	85
D. Métastases hépatiques initialement non résécables rendues résécables	86
1. Les métastases hépatiques non résécables.....	86
2. La chimiothérapie d'induction.....	87
3. Les TDLMH.....	89
4. L'embolisation portale	90
5. Stratégies thérapeutiques	91
5.1. Patients présentant une métastase unique volumineuse dont la résection laisserait en place un volume de parenchyme fonctionnelle insuffisant	91
5.2. Patients présentant des métastases bilobaires	93
E. Place de la chimiothérapie.....	95
1. La chimiothérapie adjuvante	95
2. La chimiothérapie néo-adjuvante.....	96
3. La chimiothérapie palliative	98
SURVEILLANCE ET PRONOSTIC.....	100
I. Surveillance post-opératoire	100
1. Surveillance immédiate	100
2. Surveillance à long terme	100

II. Mortalité et morbidité	101
III. Facteurs pronostiques.....	104
Conclusion.....	111
Résumé	112
Bibliographie	115

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est le 4^{ème} cancer le plus fréquent au monde. En 2002, 1 025 152 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 528 978 décès lui ont été imputables.

En France, le nombre estimé de nouveaux cas de CCR en 2005 était de 37 413, répartis en 19 913 cas chez l'homme et 17 500 cas chez la femme. Il se situe au 3^{ème} rang des cancers, après les cancers de la prostate et du sein [1]. Cette incidence est stable depuis 1980. Dans 40% des cas, il touche le rectum et dans 60 % des cas le colon.

Dans 50 à 70% des cas, les patients atteints de cancers colorectaux vont développer des métastases hépatiques. Les métastases hépatiques de cancer colorectaux (MHCCR) sont la première cause de cancer du foie avec 16 000 nouveaux cas par an en France, devant les hépatocarcinomes (HCC), et l'ensemble des métastases hépatiques issues d'organes extérieurs. La fréquence d'incidence des MHCCR pose aujourd'hui un réel problème de santé publique sur le plan mondial et suscite un élan de recherche accru dans ce domaine. A l'heure actuelle, le traitement classique des MHCCR à visée curative est la chirurgie [2] mais seuls 5 à 20% des patients sont éligibles pour une résection hépatique [3].

Le défi actuel consiste à mettre au point des stratégies innovantes combinant la résection à d'autres techniques de destruction tumorale avec l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie, afin de rendre résécables des métastases qui initialement ne l'étaient pas.

RAPPELS

I. Système hépatique : Le foie

1. Anatomie

1.1 Description

Le foie est un organe abdominal situé sous le diaphragme et masquant l'estomac. C'est un organe de couleur violacée et à la texture modérément élastique qui mesure en moyenne, chez un individu adulte vivant, 30 centimètres en transverse et 15 centimètres d'avant en arrière, et qui pèse en moyenne 1,5 kilogrammes. Ses contours présentent plusieurs dépressions, notamment du fait de l'empreinte cardiaque, de la fossette cystique créée par la vésicule biliaire et de la cage thoracique [4].

1.2 Le système vasculaire hépatique

Le foie est un organe à la vascularisation très riche (60% de son poids est lié au sang qu'il contient). Il est irrigué par l'artère hépatique et situé entre deux systèmes veineux : le système porte et le système cave (figure 1). Le foie dispose donc d'un double apport sanguin : veineux et artériel. La veine porte transporte 75% du sang vers le foie et apporte du sang issu des intestins. Les 25% du débit sanguin restant proviennent de l'artère hépatique, une branche de l'aorte. L'oxygène est apporté depuis ces deux sources de manière équivalente.

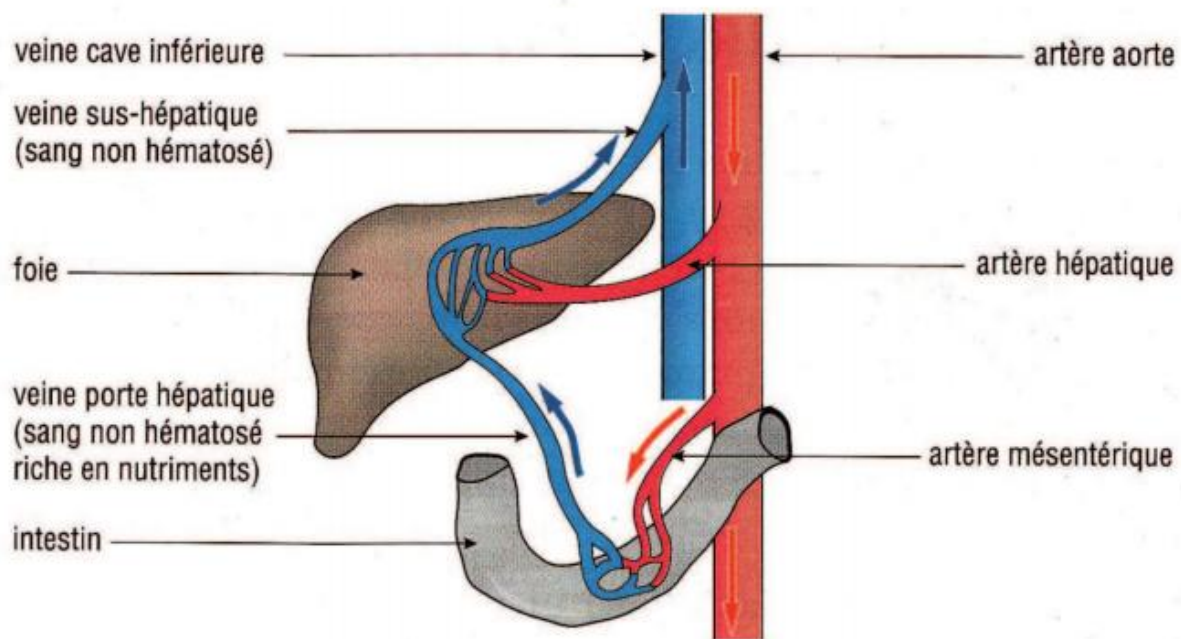


Figure1 : Schéma de la circulation du sang dans le foie [5].

La veine porte du foie est un des vaisseaux les plus importants du corps humain. D'une longueur d'environ 8 centimètres chez l'adulte, elle est située dans le cadran supérieur droit de l'abdomen prenant son origine derrière le pancréas. Chez la plupart des individus, elle se forme par l'union du tronc spléno-mésentérique (confluent de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure) et de la veine mésentérique supérieure. Elle se divise en deux branches gauche et droite qui pénètrent dans le foie par le hile hépatique. Ces deux branches engendrent beaucoup de ramifications et de plus petites branches, chacune des extrémités se terminant par une veinule portale. Chacune de ces veinules avancement dans le foie le long d'une artériole hépatique. En présence d'un canal biliaire, l'ensemble formé par les trois entités (veinule, artériole et canal) est appelé triade hépatique. C'est à ce niveau, que les réseaux veineux et artériels vont communiquer entre eux, grâce à de microscopiques vaisseaux appelés capillaires ou "sinusoïdes". La principale fonction des capillaires est de permettre au sang et aux cellules du tissu d'échanger nutriments et déchets.

L'artère hépatique, quant à elle, prend son origine au niveau du tronc cœliaque depuis l'aorte [4].

1.3 Segmentation de Couinaud

Selon la segmentation hépatique de Couinaud [6], le foie est divisé en secteurs, eux-mêmes divisés en segments.

Les veines sus-hépatiques délimitent le foie en secteurs : la veine sus-hépatique gauche sépare le secteur latéral gauche du secteur paramédian gauche, la veine sus-hépatique médiane sépare le foie droit du foie gauche c'est-à-dire le secteur paramédian gauche du secteur antérieur droit (ou secteur paramédian droit) et la veine sus-hépatique droite sépare le secteur antérieur droit du secteur postérieur droit (ou secteur latéral droit) [7].

Les branches de division de la veine porte délimitent les secteurs du foie en huit segments numérotés de I à VIII sur la face inférieure du foie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre [8] :

- le segment I correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie en avant de la veine cave ;
- le segment II correspond au secteur postérieur gauche ;
- les segments III et IV correspondent au secteur antérieur gauche ;
- le segment V correspond à la partie inférieure et le segment VIII à la partie supérieure du segment antérieur droit ;
- le segment VI correspond à la partie inférieure et le segment VII à la partie supérieure du segment postérieur droit.

Ainsi le foie droit contient les segments V, VI, VII et VIII et le foie gauche comprend les segments II, III et IV.

La division anatomique du foie divise le foie en deux lobes séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur) [7] :

- Le lobe droit (deux tiers du volume) comprend le foie droit plus le segment IV ;
- Le lobe gauche (un tiers du volume) comprend le foie gauche moins le segment IV : il contient donc les segments II et III.

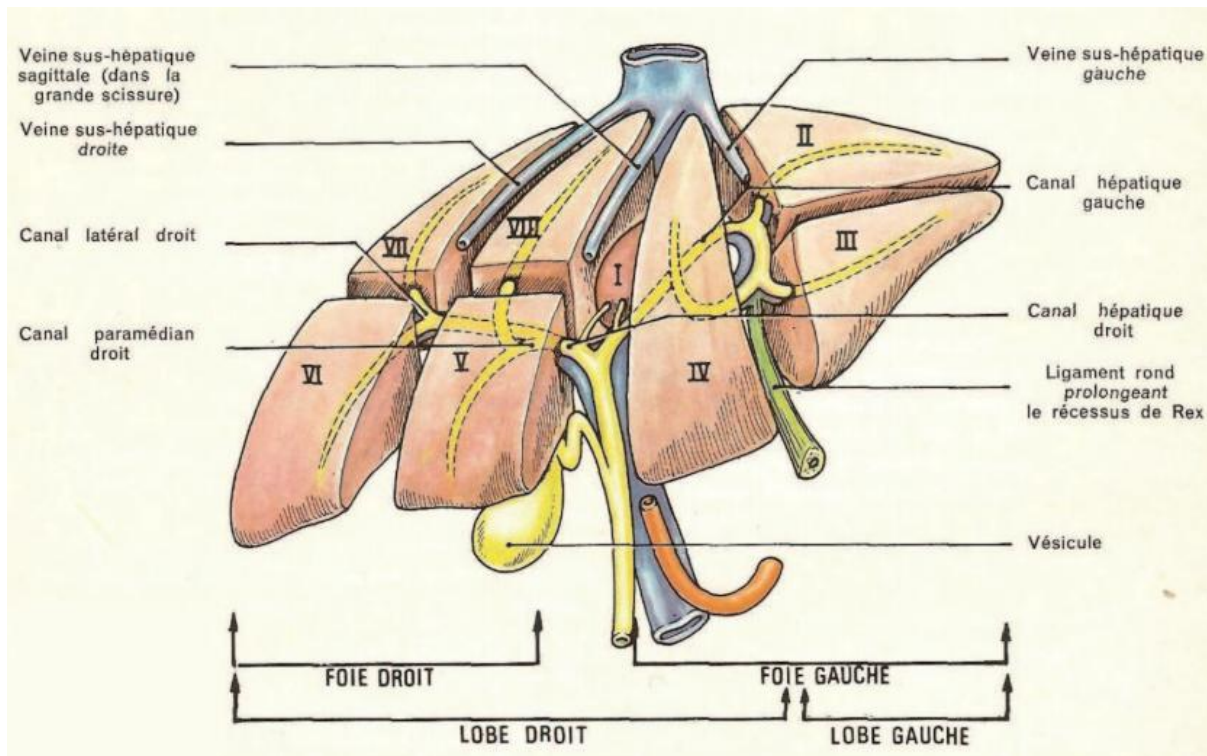


Figure 2: Les huit segments du foie dans la segmentation de Couinaud [9].

La chirurgie hépatique moderne est basée sur le concept de la division anatomique vasculaire du foie de Couinaud, Tung et Bismuth.

Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal biliaire correspondant se divisent, au fur et à mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule. L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson d'où le nom de «pédicule glissonien».

Les portions de foie ainsi vascularisées, sont indépendantes les unes des autres, et sont séparées par les veines sus-hépatiques. Elles peuvent être traitées (enlevées) sans compromettre le fonctionnement du reste du parenchyme hépatique.

2. Physiologie

Le foie assure trois fonctions vitales : une fonction d'épuration, une fonction de synthèse et une fonction de stockage. Il effectue l'essentiel des fonctions métaboliques, traitant les métabolites issus du petit intestin et du reste du corps, enlevant les molécules toxiques du sang et assurant une importante fonction immunitaire. L'essentiel des fonctions métaboliques suivantes sont réalisées par les cellules du foie -ou hépatocytes- :

- décomposition de l'insuline et d'autres hormones.
- formation de glucose à partir d'acides aminés et de glycogène.
- synthèse des acides aminés.
- synthèse de cholestérol.
- dégradation du cholestérol en acide biliaire. Le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol.
- production de triglycérides.
- stockage des vitamines liposolubles (A, D, K, E) ainsi que le glycogène.
- production des facteurs de coagulation.
- destruction des toxines et médicaments.
- conversion de l'ammoniac en urée.

Le foie tient un rôle majeur dans le métabolisme humain.

II. Les métastases hépatiques d'origine colorectale

1. Les carcinomes colorectaux à l'origine des métastases hépatiques

Le carcinome colorectal est une tumeur cancéreuse primitive issue des cellules épithéliales du colon, ou du rectum. Dans un grand nombre de cas, il est une conséquence de la mutation génétique de cellules saines en cellules cancéreuses, l'aneuploïdie, qui touche à la structure et au nombre de chromosomes [10]. Les cellules du système intestinal sont soumises à une usure rapide qui nécessite leur remplacement tous les 4-8 jours. Mais le mécanisme de régénération de la paroi intestinale, qui concerne des centaines de millions de cellules, est fragile. Une surproduction de cellules peut engendrer des tumeurs bénignes de la muqueuse appelées polypes. La majorité des cancers primaires de l'intestin (90%) sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de polypes adénomateux (ou adénomes).

Les adénomes naissent à partir de lésions de la muqueuse de l'intestin et se présentent soit comme des petits nodules filiformes qui recouvrent la paroi intestinale, soit comme un petit nodule appendu en battant de cloche. La tumeur maligne prend naissance dans la muqueuse de gros adénomes, puis envahit l'adénome pour s'étendre sur toute la paroi intestinale. Le risque de cancer colorectal croît donc avec la taille et le nombre d'adénomes. Ainsi, la détection et la résection des polypes avant un stade avancé sont indispensables pour limiter le risque de cancer primitif. L'élément de diagnostic le plus efficace est la coloscopie. L'examen est endoscopique et permet de réaliser un traitement immédiat dans le cas où un polype ou une tumeur seraient détectés.

D'autres moyens peuvent être utilisés selon la zone de recherche. Lors de sièges peu profonds (derniers centimètres du colon), le toucher rectal, la rectoscopie ou la Sigmoidoscopie accompagnés d'une biopsie sont pratiqués.

Les systèmes d'imagerie par IRM, échographie ou par radioscopie sont utilisés pour contrôler des zones moins accessibles de l'intestin. Pour un examen complet, une anesthésie générale est nécessaire afin de rendre possible une exploration en profondeur des intestins. La population la plus touchée par ce cancer est celle des plus de 50 ans (âge moyen de détection : environ 70 ans) avec une prédominance masculine (ratio proche de 1,5). Les sujets à risque sont les personnes ayant des antécédents familiaux de cancers colorectaux, d'adénomes colorectaux, des antécédents personnels de cancers colorectaux (risque multiplié par 3,6-6,6), des maladies inflammatoires du colon (pancolite, maladie de Crohn avant 30 ans). Chez les femmes atteintes d'un cancer du corps de l'utérus ou de l'ovaire, le risque est un peu plus élevé que dans la population générale. Le risque serait multiplié par deux pour les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 45 ans et en évolution depuis au moins 10 ans. Les sujets à très haut risques sont les personnes contractant les deux maladies génétiques suivantes : le syndrome de Lynch (ou syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polype) et la polypose adénomateuse familiale (moins de 1% des cancers colorectaux). Les cancers primitifs colorectaux ont la faculté de se propager à travers l'organisme, sous forme de métastases pour coloniser des organes autres que celui d'origine [11]. Ils se développent d'abord à travers la muqueuse intestinale, puis dans les couches musculaires de l'intestin. Sans intervention, ils finissent par perforer la paroi intestinale et par atteindre d'autres organes sous forme de métastases. Les métastases semblent investir certains sites de façon préférentielle, sites communément appelés «organes cibles». Les bilans d'extensions visent à contrôler (en plus de l'organe malade) la prolifération des métastases dans ces organes cibles. Parmi eux, le foie apparaît comme étant un site privilégié d'essaimage pour des métastases d'origine colorectale.

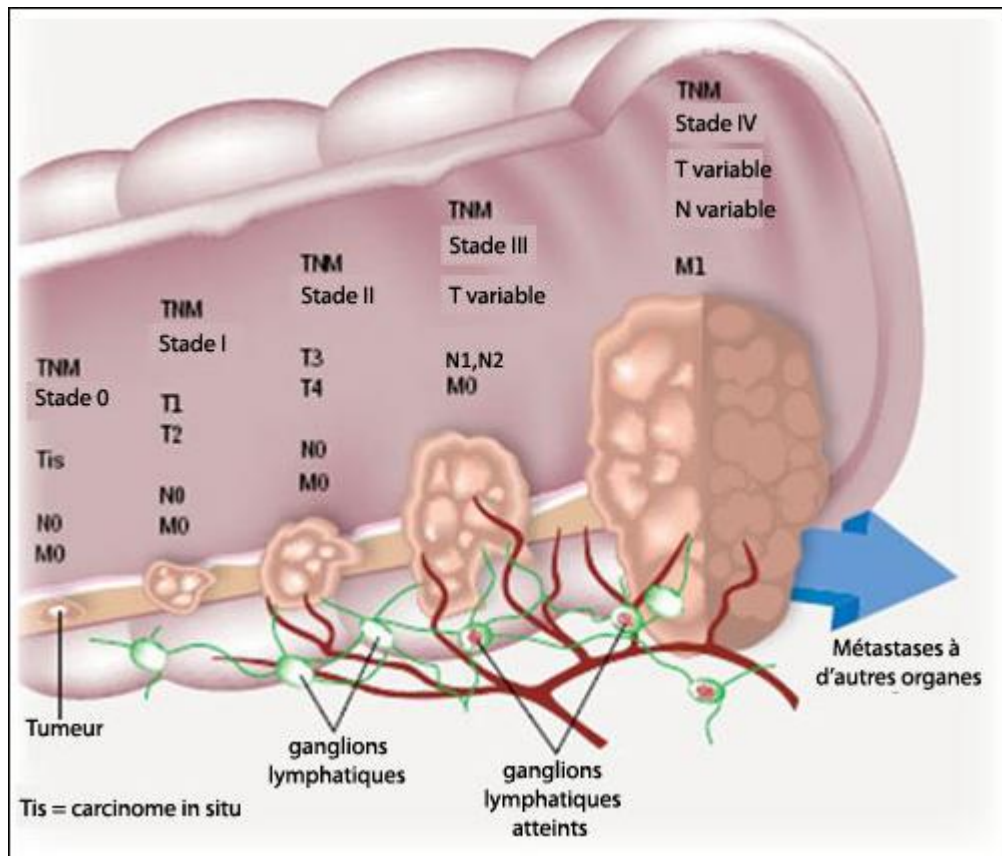


Figure 3 :Stades de développement d'un cancer colorectal [12].

2. Les métastases hépatiques d'origine colorectale

2.1 Histoire naturelle des métastases hépatiques (biologie) :

Les cellules tumorales sont caractérisées par une instabilité de leur génome. Les anomalies chromosomiques, qu'il s'agisse de translocations, de duplications, d'amplifications ou de délétions confèrent aux cellules cancéreuses la possibilité de donner naissance à des cellules différentes de la cellule mère permettant ainsi l'émergence de clones cellulaires nouveaux dont certains auront de potentialités métastatiques. L'acquisition de ces potentialités métastatiques peut être la conséquence d'une dérégulation dans l'expression de certains proto-oncogènes et/ou de gènes suppresseurs du phénotype métastatique.

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules tumorales par voie portale à partir du cancer colorectal [13].

La mutation du gène APC (adenomatous polyposis coli), qui existe dans 60 à 80% des formes sporadiques de cancer colorectal, est responsable de la modification de l'expression de nombreux oncogènes dont certains sont directement impliqués dans l'apparition des métastases hépatiques [14]. Parmi ces oncogènes, le MMP-7 (matrilysin) est la protéine qui participe directement au processus d'invasion et à l'apparition de métastases [15].

Les cellules métastatiques ont une activité mitotique 5 à 14 fois plus intense que celle de la tumeur primitive. L'angiogénèse permet la formation de nouveaux vaisseaux, les cellules endothéliales capillaires activées par des facteurs angiogéniques sécrètent des protéases qui dissocient la membrane basale et leur permettent l'accès à la matrice extra-cellulaire. La plupart de ces cellules meurent et/ou ne développent pas une vascularisation qui va leur permettre de grossir au-delà de 1mm.

Une métastase peut se détacher de la tumeur primitive à tout moment à condition qu'il existe au sein ou autour de la tumeur des vaisseaux sanguins (les néo-vaisseaux) susceptibles de transporter ces cellules métastatiques potentielles vers d'autres lieux. De ce fait, la propagation tumorale au foie se fait par la voie portale.

La dissémination se fait en 3 étapes [16] :

- La phase d'échappement : au cours de laquelle les cellules cancéreuses quittent l'organe d'origine par voie lymphatique ou sanguine faisant intervenir des molécules d'adhésion cellulaires, des phénomènes de digestion enzymatique et des facteurs intervenant dans la mobilité cellulaire comme la laminine ou la fibronectine.
- La phase circulante : lors de laquelle les cellules métastatiques subissent des agressions mécaniques (50% meurent dans les 4 heures et 99,5% dans les 24

heures) et immunologiques liées essentiellement aux interactions avec les cellules NK (Natural Killer).

- La phase d'implantation intra-hépatique : arrivées dans le foie les cellules métastatiques s'implantent préférentiellement au contact des cellules endothéliales portales dont l'apport en éléments nutritifs est important, grâce à des structures d'attachement comme la laminine, la fibronectine ou des intégrines. La prolifération est alors sous la dépendance de facteurs d'angiogenèse (TGF β angiogenin, BFGF...) et de facteurs de croissance dont certains sont autocrines. Elle nécessite l'échappement aux systèmes de surveillance et de défense de l'hôte.

2.2 Aspect macroscopique :

Dans les séries chirurgicales, les MH sont le plus souvent uniques. Par contre, dans les séries autopsiques, on note une prédominance des formes bilatérales. Les métastases sont plus fréquentes dans le foie droit (60%), sous capsulaire dans environ 50% des cas [17].

Macroscopiquement, elles se présentent le plus souvent comme des nodules arrondies ou polycycliques ombiliqués, de couleur gris beige et de consistance ferme. Elles sont généralement plus dures que le parenchyme hépatique adjacent normal. Cependant, les plus volumineuses sont souvent nécrosées en leur centre qui devient alors friable. Cette nécrose centro-tumorale explique le caractère souvent ombiliqué des MH sous capsulaires. Enfin, les MH se calcifient exceptionnellement, en dehors de certaines circonstances thérapeutiques [16].

2.3 Aspect microscopique :

L'aspect histologique des MH dépend du type histologique de la tumeur primitive. Lorsque la tumeur primitive n'est pas connue, le diagnostic étiologique et différentiel avec un cancer primitif du foie peut être difficile. Quand les

caractères de différenciation de la tumeur primitive sont conservés, il est possible de distinguer un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, ou d'une autre variété histologique. La MH d'un adénocarcinome doit faire évoquer par ordre décroissant un cancer de l'appareil digestif (à l'exception, bien sûr, de l'œsophage et du canal anal), un cancer du sein, du rein, de la prostate et plus rarement un cancer de l'ovaire, de l'endomètre ou des bronches. Un aspect Lieberkühnien ou colloïde doit plutôt faire évoquer un cancer digestif. Lorsque l'aspect de la métastase est peu ou pas différencié, il est nécessaire de recourir à des colorations spéciales. Ainsi, une mucosécrétion doit être recherchée par le bleu alcian. Sa positivité permet de confirmer l'origine adénocarcinomateuse de la métastase.

Les MH ont, par ailleurs, un aspect vasculaire mixte souvent artériel prédominant avec un drainage veineux altéré. Les micrométastases (<200µ) n'ont pas de vascularisation artérielle propre.

DIAGNOSTIC DES MHCCR

I. Diagnostic positif

1. Circonstances de découverte :

Les MH n'ont pas de symptomatologie spécifique. Leur recherche doit être systématique lors de la découverte du CCR. Ces MHCCR peuvent être découvertes :

- Ø Au cours du bilan d'extension initial du cancer du côlon ou du rectum effectué avant leur exérèse, ou durant l'exploration chirurgicale manuelle et ou échographique du foie lors de la résection de la tumeur primitive. Ces métastases sont dites synchrones.
- Ø Au cours du bilan de surveillance après résection de la tumeur primitive, dans un délai allant de quelques mois à plusieurs années. Elles sont dites métachrones. Le risque de survenue de MH étant, dans ce cas, corrélé à l'extension pariétale du CCR, à l'atteinte des organes de voisinage, à la taille du cancer primitif et à l'existence d'une atteinte ganglionnaire. En analyse multivariée, seules l'atteinte ganglionnaire et l'extension pariétale étaient significativement corrélées à un risque accru de MH [18].
- Ø MH inaugurales, découvertes avant de poser le diagnostic de la tumeur primitive.

2. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques des MH sont rarement révélatrices et peu spécifiques. Elles s'observent surtout dans les formes avancées. Le signe fonctionnel le plus retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit, très évocatrice si le malade

est connu porteur d'un CCR. Les autres signes sont non spécifiques à type de troubles digestifs mineurs, fièvre isolée ou une altération de l'état général.

Parfois, la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus-hépatiques, veine cave inférieure) par la métastase ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère cholestatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari.

Outre ces signes, l'examen clinique –bien que le plus souvent pauvre– recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme et sensible avec un thrill à la palpation ou un souffle à l'auscultation ou bien un foie à surface nodulaire observé dans les localisations superficielles, multiples et/ou évoluées.

3. Examens complémentaires :

3.1 Bilan biologique :

3.1.1 Bilan hépatique :

Les dosages sanguins les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PAL), des transaminases (ASAT, ALAT), de la bilirubine, de la gamma glutamyl-transférase (GGT) et de la lactico-déshydrogénase (LDH). Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et/ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de MH. Les enzymes qui ont une valeur prédictive positive plus élevée sont les PAL et la GGT. Dans plusieurs études, il a été démontré que le dosage de la PAL permet de suspecter précocement les MH métachrones [19].

3.1.2 les marqueurs tumoraux :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le seul marqueur qui présente un intérêt dans la prise en charge des patients suspects de MHCCR. L'ACE est plus sensible pour détecter les métastases hépatiques et ganglionnaires rétros

péritonéaux que les récurrences locales, pulmonaires ou péritonéales [20]. Cependant plusieurs études montrent que l'ACE a probablement une signification pronostique mais que son taux ne change pas l'indication thérapeutique lors du bilan initial. Son dosage semble utile au suivi de la réponse thérapeutique lorsqu'il existe des métastases hépatiques [17].

3.2 Bilan morphologique :

3.2.1 L'échographie trans-pariétale (ETP) :

L'ETP est l'examen de première intention, souvent à l'origine de la découverte des MH. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95% [21], sa sensibilité dépend de la taille des MH, elle est de 94% pour les lésions supérieures à 2cm et de 56% pour les lésions de taille inférieure [22].

Les MH ont le plus souvent un aspect de lésions arrondies ou polylobées, à contours flous, échogènes, avasculaires avec un halo périphérique hypoéchogène. Le centre peut être liquidien en cas de nécrose ou de sécrétion mucoïde réalisant le classique aspect en «cocarde». Beaucoup plus rarement, les lésions sont anéchogènes voire hyperéchogènes.

Cet examen permet en outre, de préciser les connexions des métastases avec les structures vasculo-biliaires et de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale.

Les avantages de l'échographie : simplicité, innocuité, faible coût, accessibilité et reproductibilité, en font l'examen de première intention dans le dépistage ou le bilan de lésions secondaires hépatiques. L'examen peut cependant être rendu difficile par l'obésité, la stéatose, les gaz digestifs ou un foie haut situé et surtout son interprétation dépend de l'opérateur.

L'utilisation de produit de contraste échographique permet encore d'augmenter le rendement de l'échographie. Dans une étude multicentrique, les

résultats de l'échographie «de contraste» étaient supérieurs à ceux de l'échographie classique réalisée par des opérateurs entraînés [23,24]. Les sensibilité et spécificité sans produit de contraste étaient respectivement de 71 et 60% contre 87 et 80%, avec produit de contraste [25].

L'échodoppler peut être utile pour préciser les rapports des lésions détectées avec les vaisseaux intra-hépatiques et la veine cave en préopératoire.

3.2.2 la tomodensitométrie (TDM):

La TDM est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de MH. La technologie hélicoïdale en a amélioré la performance et la réalisation d'acquisition multiphasique a permis une meilleure caractérisation des lésions [17]. En particulier la majorité des lésions de plus de 1cm sont détectées par cette technique d'imagerie. Cependant, les petites lésions infra centimétriques sont difficiles à caractériser [26].

L'utilisation de PC iodés injectés par voie intra-veineuse est indispensable pour la réalisation d'une exploration correcte du parenchyme hépatique. Le contraste entre les lésions hépatiques et le reste du parenchyme hépatique dépendra de la dose totale injectée, du débit d'injection et du temps d'acquisition.

Les métastases apparaissent sous la forme de lésions nodulaires ou polycycliques, iso ou hypodenses avec une prise de contraste périphérique précoce et transitoire après injection intraveineuse de produit de contraste. Les lésions peuvent parfois être hyperdenses en cas d'hémorragie ou de calcification.

La sensibilité de la tomodensitométrie pour la détection des MH est comprise entre 75 et 85%, sa spécificité reste pourtant bonne, comprise entre 85 et 97%.

Les coupes réalisées au temps portal sont les plus performantes pour la détection des lésions hépatiques. Afin de mieux caractériser les lésions détectées, des acquisitions sont réalisées à différents temps vasculaires (temps artériel, temps

portal, temps tardif) et/ou un complément d'exploration par échographie dirigée sont recommandés. Ce qui permet ainsi de bien limiter la lésion hépatique en précisant ses rapports avec les structures vasculaires. Elle permet également de juger la résecabilité de la lésion en mesurant le volume hépatique restant si une résection large est prévue [27].

Le porto-scanner est actuellement la méthode de référence pour dénombrer les MH, car sa sensibilité est augmentée, supérieure à 90%. La vascularisation des lésions hépatiques est essentiellement artérielle. Le but du porto-scanner est d'obtenir un rehaussement hépatique portal exclusif, faisant apparaître les lésions nodulaires sous forme de lacunes hypodenses. Sa réalisation nécessite un cathétérisme de l'artère mésentérique supérieure et l'acquisition des images lors du retour veineux [28].

Les inconvénients du porto-scanner sont de 2 ordres : d'une part, la ponction de l'artère fémorale peut être responsable d'une morbidité, le malade doit être immobilisé pendant 24h ; d'autre part, la technique entraîne une création de nombreux artefacts dus aux troubles de perfusion, qui sont à l'origine de faux positifs, la fréquence atteignant 42% dans certaines études [29]. Ce qui fait que, le scanner reste l'examen de première intention.

3.2.3 Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM hépatique avec injection de produit de contraste est l'examen préopératoire le plus sensible pour la détection et caractérisation des lésions hépatiques secondaires [21,26].

Il s'agit d'une technique non irradiante, les PC utilisés sont peu néphrotoxiques et moins allergisants que les PC iodés. Récemment, les acquisitions tridimensionnelles ont permis de réaliser une véritable cartographie volumique du foie et des vaisseaux [20].

L'IRM avec ou sans injection de gadolinium n'est pas supérieure à la TDM en mode hélicoïdal pour la détection des métastases hépatiques, sa sensibilité varie entre 66 et 83% [21]. Elle est indiquée si la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un PC iodé : allergie, insuffisance rénale), ou lorsque la TDM est insuffisante pour la caractérisation des lésions hépatiques détectées. Et elle est intéressante en cas de stéatose hépatique [30].

3.2.4 La tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP se différencie des autres méthodes d'imagerie fonctionnelle, elle repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter des traceurs radio-actifs émetteurs de photons (⁶⁷ gallium, ²⁰¹ thalium, MTC MIBI), le plus utilisé récemment est le [F-18]-Fluoro-2-désoxyglucose (FDG).

La méta-analyse de Wiering et al publiée en 2005 a évalué les performances de la TEP et de la TDM dans le bilan des MH chez des patients atteints de CCR [31]. Les sensibilités et spécificités étaient respectivement de 88 et 96% pour la TEP et de 82,7 et 84,1% pour la TDM. Donc la TEP est performante pour le bilan des MHCCR, ainsi que pour les lésions extra-hépatiques. C'est un examen qui surtout a intérêt important dans la détection des récives locales de la tumeur primitive [32]. La TEP apparaît de plus en plus prometteuse pour le suivi après le traitement par radiofréquence des MH [33].

Cependant, même si la TEP semble être un examen performant dans l'imagerie diagnostique des MHCCR, il n'est pas utilisé de manière systématique, du fait de son coût et de sa disponibilité limitée.

3.2.5 Laparoscopie :

Introduite récemment dans le bilan d'opérabilité du foie afin d'éviter une laparotomie chez des patients inopérables [34]. C'est un examen plus invasif que l'imagerie pré-opératoire, son efficacité est limitée à l'observation de la surface du

foie et du péritoine. En outre plusieurs études ont montré que la laparoscopie était plus sensible pour la détection des métastases superficielles et péritonéales, mais ne renseigne que très peu sur les lésions profondes [34, 35,36]. Sur un ventre cicatriciel, cette laparoscopie est pratiquement impossible.

3.2.6 L'échographie per-opératoire :

Elle fournit au chirurgien des informations supplémentaires sur la structure interne du foie, méconnues par les autres explorations morphologiques, permettant ainsi d'identifier parfaitement les rapports vasculaires et biliaires des métastases. Plusieurs études ont montré que sa sensibilité (95-99%) et spécificité (95-100%) étaient significativement supérieures à celles de l'échographie et de la TDM préopératoires [37].

Pourtant, l'utilisation systématique de l'échographie per-opératoire lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée, même si de nombreuses études ont clairement montré son intérêt et bien qu'elle soit en revanche recommandée en cas de chirurgie des métastases [38].

3.3 Autres

3.3.1 la biopsie hépatique percutanée échoguidée ou guidée par écholaparoscopie :

La confirmation histologique n'est indiquée que si la métastase est découverte avant la tumeur primitive ou lorsque le contexte et/ou l'imagerie ; en particulier l'IRM avec injection de gadolinium ; ne suffisent pas à la caractérisation d'une lésion hépatique. La réalisation de biopsie hépatique dans un contexte néoplasique nécessite cependant des précautions particulières : utiliser des aiguilles coaxiales, éviter les ponctions répétées et la biopsie des tumeurs sous capsulaires sans

interposition de parenchyme sain [39]. Même si le risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction est minime (<1%), il mérite d'être signalé.

3.3.2 La radio-immunodétection au moyen d'anticorps monoclonaux :

Son principe est de diriger un isotope gamma-émetteur sur les cellules tumorales au moyen d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène tumoral. Les résultats pour les MH sont décevants car bien que la spécificité soit souvent supérieure à 90%, la sensibilité est faible de l'ordre de 50 à 70% [16].

3.3.3 L'artériographie :

Elle peut être suivie d'une embolisation tumorale. C'est son principal intérêt. En effet d'un point de vue strictement diagnostique, les autres examens morphologiques ont un meilleur rapport coût efficacité, sont moins invasifs et donnent des informations plus complètes.

II. Diagnostic différentiel

Il peut être posé en cas de MH synchrones ou si le cancer primitif n'est pas connu.

1. Kystes biliaires :

Sont les malformations hépatiques les plus fréquentes. Il s'agit de cavités tapissées d'un épithélium biliaire et remplies de liquide. Ils sont facilement reconnus par leur aspect échographique : image sphérique ou ovalaire, bords nets, anéchogène avec un renforcement postérieur. Les kystes biliaires sont asymptomatiques dans la majorité des cas et ne posent pas de problème que s'ils sont volumineux et multiples. Ils ne dégèrent jamais et ne justifient aucune thérapeutique et aucune surveillance.

2. Angiomes ou hémangiomes :

Sont également fréquents et apparaissent hyperéchogènes à l'échographie. Ils posent alors un problème de diagnostic différentiel avec les MH hyperéchogènes d'où la nécessité de compléter le bilan par une TDM avec injection de PC voire même une IRM.

3. Abcès hépatique :

Dont l'aspect échographique (centre anéchogène) associé à la fièvre peut prêter confusion avec une nécrose de la MH.

4. Kyste hydatique du foie :

Dans sa forme pseudo-tumorale ou calcifiée.

5. Autres tumeurs malignes du foie :

Carcinome hépato-cellulaire, cholangiocarcinome, métastases neuro-endocrines.

6. Autres tumeurs bénignes :

Hyperplasie nodulaire focale, adénome, cystadénome, polykystose hépatique.

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Lorsque le diagnostic des MHCCR est posé, le choix du traitement dépend du bilan d'extension ainsi que le bilan d'opérabilité du malade.

I. Bilan d'extension

La résection chirurgicale complète est le seul traitement des MHCCR susceptible d'être curatif. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de s'appuyer sur un bilan optimal détectant l'ensemble de la maladie tumorale intra et extra-hépatique.

✓ La maladie hépatique :

L'échographie est l'examen de première intention, souvent à l'origine de la découverte des métastases. Elle fait partie du bilan indispensable à condition qu'elle soit réalisée par un opérateur expérimenté [40].

Les examens considérés aujourd'hui comme les plus performants sont le scanner hélicoïdal, l'IRM et la TEP [41,42].

La TDM avec éventuellement reconstructions tridimensionnelles ou l'IRM avec ses coupes frontales permettent de préciser l'extension, la localisation des métastases par rapport aux structures biliaires, et aux vaisseaux portes et sus-hépatiques qui sont les éléments déterminants de la résécabilité [43].

L'IRM avec injection de PC spécifique du foie (Férumoxide) est l'examen pré-opératoire le plus sensible pour la détection des MH [44].

L'évaluation prévisionnelle du volume de foie restant, par calcul à partir des images acquises en TDM ou IRM, est recommandée si la résection doit être large.

▼ La maladie extra-hépatique :

La discussion de la résecabilité des MHCCR nécessite un bilan complet de la maladie, dont il faut insister sur :

- Ø L'examen clinique qui doit être complet à la recherche de signes de métastases extra-hépatique : examen abdominal et toucher rectal à la recherche d'une récurrence de la tumeur primitive, d'une carcinose péritonéale, palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'un ganglion de troisièr.
- Ø Les examens morphologiques doivent comporter au moins la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche de métastases pulmonaires ou intra-abdominales (récurrence locale, ovaires, surrénales, envahissement de contact) [44]. En fonction du délai de la dernière colonoscopie, cette exploration est recommandée pour rechercher une récurrence anastomotique intra-luminale. Les radiographies, la TDM et la scintigraphie sont les examens de choix pour la recherche de métastases osseuses qui s'impose devant la présence de douleurs osseuses ou de fractures pathologiques. Enfin, on peut discuter la réalisation d'un PET-scan qui semble performant dans l'évaluation de la maladie extra-hépatique mais dont l'accès est encore difficile [45].

Le taux d'ACE mesuré lors du bilan d'extension ne modifie pas l'attitude thérapeutique mais son dosage est utile au suivi de la réponse au traitement.

II. Bilan d'opérabilité

Ce bilan est essentiel, comme avant tout type de chirurgie. Il correspond à l'évaluation de l'état général du patient, une consultation d'anesthésie, des examens complémentaires orientés en fonction des résultats de l'examen clinique et de la chirurgie envisagée (exérèse, clampage) et des besoins transfusionnels sont obligatoires.

Aux examens complémentaires habituels (radiographie pulmonaire, ECG, groupage sanguin, NFS, ionogramme, bilan de crase...) s'ajoute des tests hépatiques spécifiques (albuminémie, bilirubinémie, PAL sériques, GGT, transaminases, taux de prothrombine).

D'autres tests ont été proposés pour apprécier la fonction du foie non tumoral comme l'étude des clairances hépatiques, les tests de charge par exemple au glucose ou la scintigraphie, le test de la rétention du vert d'indocyanine qui est un colorant éliminé exclusivement par le foie. C'est un vrai test de fonction hépatique permettant d'apprécier le débit sanguin hépatique. La rétention après 15min est normalement inférieure à 10%, une rétention supérieure à 30% contre-indique la résection hépatique [46].

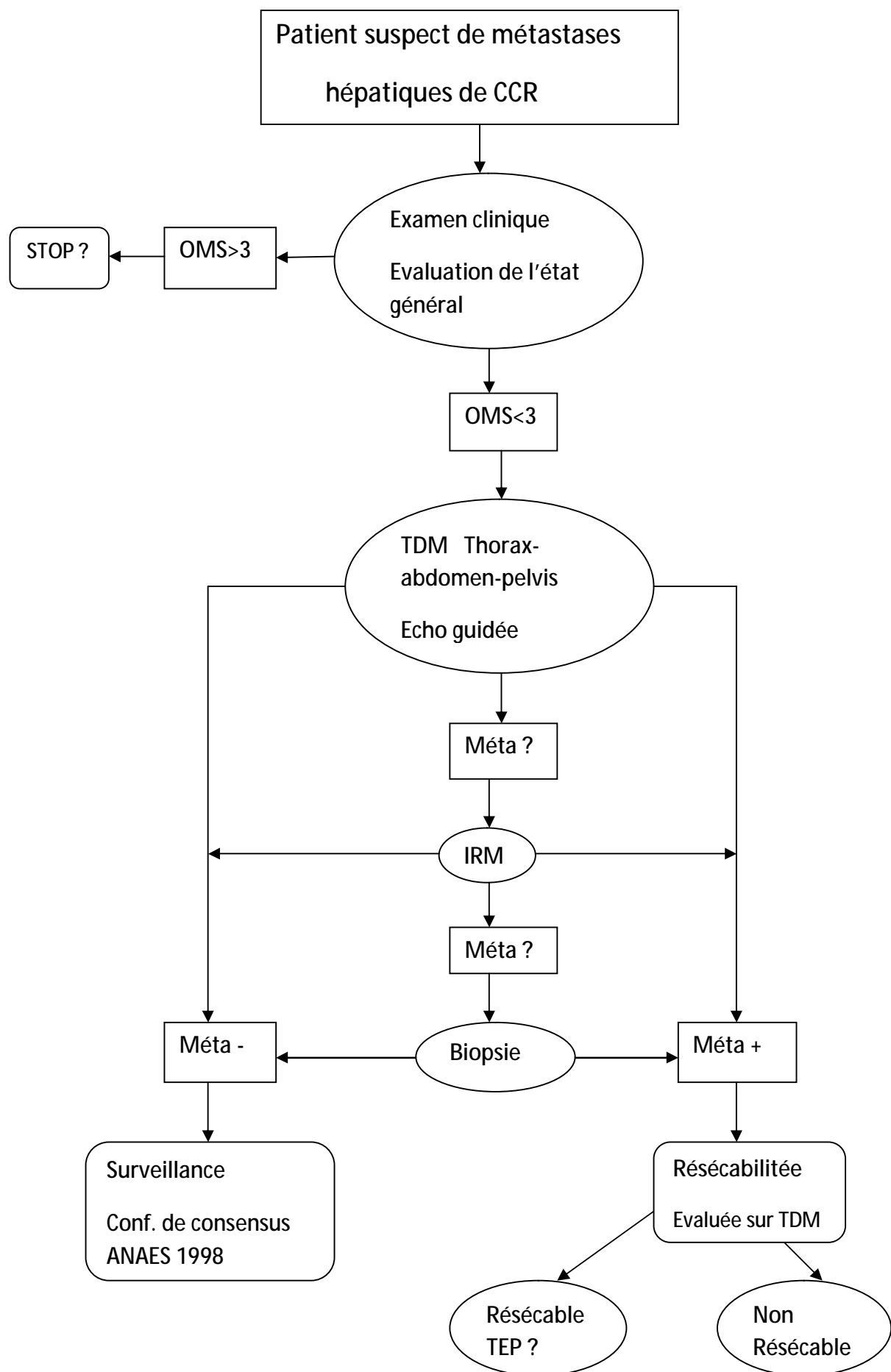
L'évaluation de l'état nutritionnel du patient est obligatoire avant l'hépatectomie surtout si celle-ci va être majeure ou associée à la résection colorectale. En cas d'altération de l'état général, il faut tenter de l'améliorer par une nutrition entérale ou parentérale continue. Il faut remettre en question le moment de l'hépatectomie, au moins dans un premier temps, jusqu'à l'amélioration de l'état nutritionnel du patient.

L'appréciation pré-opératoire de la fonction respiratoire est importante du fait du retentissement de la chirurgie hépatique sur le lobe pulmonaire droit, de la paralysie

diaphragmatique et des troubles de la mécanique ventilatoire consécutifs à la laparotomie. L'évaluation de l'état du cœur est aussi capitale et a pour but d'apprécier les possibilités de tolérance cardiaque à une éventuelle exclusion vasculaire.

En fait, le bilan anesthésique ne comporte pas vraiment de spécificité et seul l'âge physiologique compte. Il est toutefois important de discuter avec l'anesthésiste les particularités de la chirurgie qui peut, par exemple, nécessiter un clampage pédiculaire hépatique, voire une exclusion vasculaire, et de bien évaluer le rapport risque/bénéfice, ce d'autant que le patient est âgé ou à risque anesthésique élevé [47].

III. Logigramme :[53]



TRAITEMENT DES MHCCR

Le traitement des malades porteurs de MHCCR a connu des progrès considérables au cours des dernières années. Les moyens thérapeutiques tels que la chirurgie, la chimiothérapie, les méthodes de destruction locale se sont améliorés. La prise en charge multidisciplinaire est devenue une garantie de la qualité du traitement [48].

I. Moyens thérapeutiques :

A. La résection chirurgicale :

Jusqu'à présent, l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques constitue la seule option thérapeutique à visée curative permettant d'obtenir des taux de survie à moyen et long terme significativement supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements. Toutefois, l'exérèse chirurgicale ne peut être retenue pour les métastases hépatiques de tous les cancers.

La résection des métastases hépatiques de cancers colorectaux est efficace puisqu'elle entraîne des taux de survie de 26 à 45 % à 5 ans, alors que la survie est quasiment nulle à 5 ans en l'absence de résection.

Pour les métastases hépatiques de tumeurs non colorectales, l'intérêt en termes de survie de l'exérèse hépatique n'a pas été clairement démontré et est réservé aux métastases résiduelles après chimiothérapie systémique ou locorégionale, s'intégrant ainsi dans le cadre d'une stratégie thérapeutique multidisciplinaire.

La résection hépatique est actuellement réalisée avec une morbidité faible et une mortalité opératoire voisine de 1 % dans les centres spécialisés. Toutefois, parmi

les patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux, seuls 10 à 20 % sont éligibles pour la résection [49].

1. Classification des hépatectomies [50, 51,]

Les techniques d'exérèse hépatique regroupent l'ensemble des interventions visant à réséquer un ou plusieurs des huit segments du foie.

a. Hépatectomies typiques et atypiques :

Les hépatectomies se divisent en trois grands groupes :

- Les hépatectomies typiques (anatomiques) définies par une exérèse limitée par un plan de scissure anatomique : on parle donc d'hépatectomie (sous-entendu hémihépatectomie) droite ou gauche, de sectoriectomie, de segmentectomie ;
- Les hépatectomies atypiques (non anatomiques) consistant en une exérèse ne correspondant pas à une partie anatomique du foie et par conséquent dont le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique ;
- Les tumorectomies ou métastasectomies qui enlèvent seulement la tumeur sans réséquer de parenchyme hépatique. Ce ne sont pas des hépatectomies à proprement parler.

L'expression d'hépatectomie réglée correspond aux hépatectomies avec contrôle vasculaire premier. Elle est opposée aux hépatectomies par voie parenchymateuse sans contrôle vasculaire. Les hépatectomies typiques peuvent donc être «réglées» ou non et vice versa. Il semble plus facile de parler d'hépatectomie anatomique (ou non) avec (ou sans) contrôle vasculaire premier, en précisant le niveau de ce contrôle vasculaire : portal isolé ou portal et sus-hépatique ou portal, sus-hépatique et cave inférieur.

b. Dénomination anatomique des hépatectomies :

Les hépatectomies anatomiques sont nommées en fonction des segments hépatiques contigus qu'elles enlèvent.

On appelle hépatectomie «majeure» l'hépatectomie droite (quatre segments) et l'hépatectomie gauche (trois segments). Les trisegmentectomies, en particulier les plus courantes 6, 5 et 4 et la trisegmentectomie centrale 8, 5 et 4 ou 5,4 et 1, sont assimilées aux hépatectomies majeures.

Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments qu'une hépatectomie majeure sont appelées «élargies». Il s'agit de l'hépatectomie droite élargie au segment 4 ou au segment 1 (qui enlève cinq segments) ainsi que de l'hépatectomie gauche élargie au segment 1 (quatre segments). Elles sont dites «superélargies» s'il s'agit d'une hépatectomie droite élargie aux segments 4 et 1 ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8,5 et 1 (six segments) ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8 et 5 (cinq segments).

Les autres hépatectomies anatomiques sont des hépatectomies limitées dont la dénomination se fait en fonction des segments enlevés :

- ✓ Les segmentectomies : exérèse d'un seul segment (nommée d'après le segment enlevé).
- ✓ Les bisegmentectomies : exérèse de 2 segments.
- ✓ Les trisegmentectomies : exérèse de 3 segments.
- ✓ L'hépatectomie gauche : exérèse des segments 2, 3 et 4.
- ✓ L'hépatectomie droite : exérèse des segments 5, 6, 7, 8.
- ✓ La lobectomie gauche : exérèse des segments 2 et 3.
- ✓ La lobectomie droite : exérèse des segments 4, 5, 6, 7 et 8.

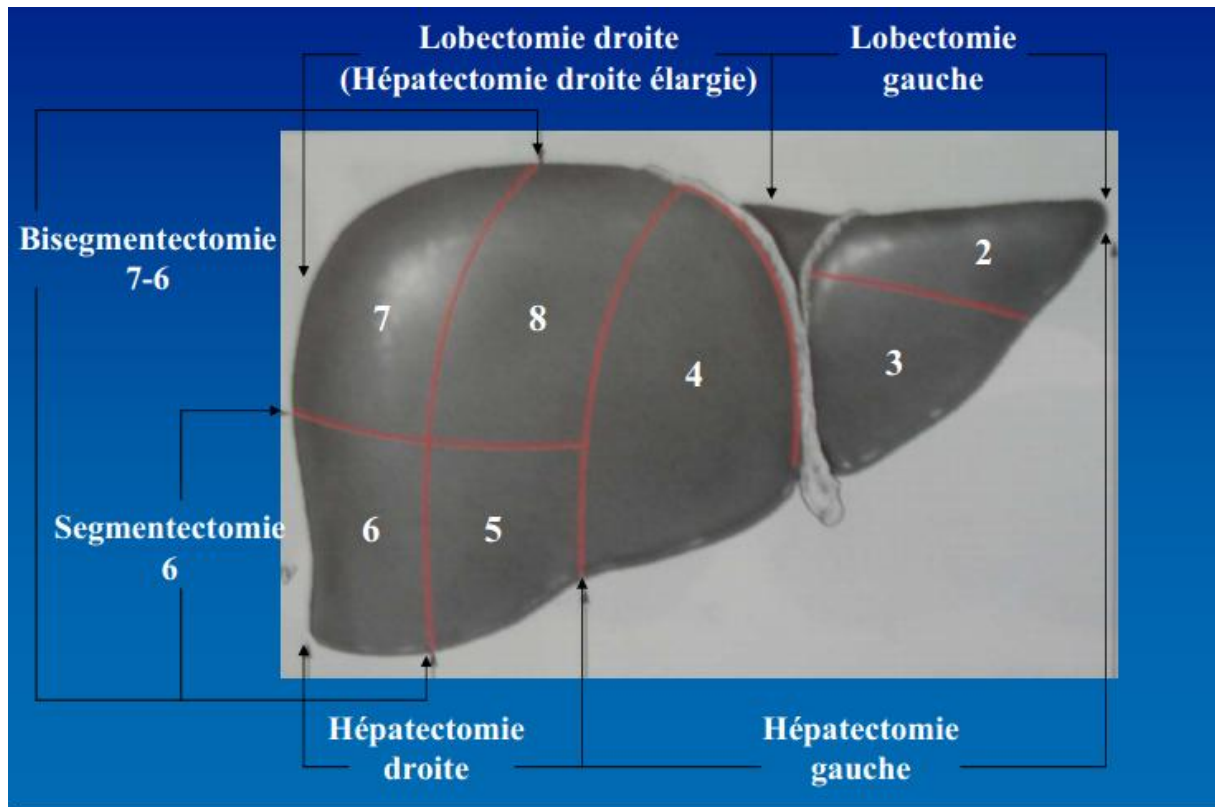


Figure 4 : Schéma récapitulatif des différentes hépatectomies typiques [52].

c. Règles à respecter :

Quel que soit le type de résection choisi, plusieurs règles doivent être respectées afin d'éviter les complications postopératoires.

- Une conservation de parenchyme fonctionnel correspondant à au moins 30 % de la masse hépatique afin de ne pas courir le risque d'insuffisance hépatique postopératoire.
- Une limitation des déperditions sanguines peropératoires afin de limiter le recours à la transfusion sanguine ; il a en effet été démontré qu'il s'agissait d'un facteur favorisant la récurrence.
- Le respect d'une marge de sécurité d'au moins 1 cm afin de diminuer les risques de récurrence et de ne pas compromettre le bénéfice espéré en termes de survie.

- Le respect des pédicules glissoniens destinés aux segments restants afin de ne pas laisser subsister un secteur exclu ou mal vascularisé, source d'ischémie et de nécrose ainsi que de fistule biliaire.

2. Les critères de résécabilité

Deux postulats sont déjà établis [53]:

- ✓ la résection chirurgicale complète des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux (MHCCR) reste aujourd'hui le seul traitement permettant des guérisons.
- ✓ La résection partielle qui laisse du tissu tumoral en place est à éviter, car sans intérêt thérapeutique.

La résection hépatique ne doit donc être entreprise que si son caractère complet est prévisible. Cependant, une résection partielle peut parfois s'inscrire dans une stratégie chirurgicale qui envisage une hépatectomie en deux temps [54].

La résécabilité de MHCCR doit être discutée systématiquement sur des critères techniques et carcinologiques au cours d'une confrontation médico-chirurgicale pluridisciplinaire au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique, comprenant notamment un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique.

On définit une métastase comme résécable si on peut réaliser une hépatectomie enlevant en totalité le tissu tumoral (résection R0) avec un risque opératoire acceptable.

a. Evaluation technique de la résecabilité

a.1 Méthodes : l'évaluation de la résecabilité des MHCCR comporte:

- Ø une évaluation préopératoire optimale : la détection de toute la masse tumorale intra et extra-hépatique ainsi que les rapports vasculaires de la ou des tumeurs hépatiques sont les éléments déterminants de la résecabilité [42,55].
- Ø une évaluation per-opératoire aussi complète que possible : exploration visuelle et palpatoire systématique du foie et de la cavité abdominale et échographie per-opératoire, indispensable pour l'évaluation finale de la résecabilité.

L'exploration laparoscopique avec écho-laparoscopie peut être proposée dans le bilan de résecabilité notamment en cas de forte suspicion préopératoire d'irrésecabilité (évaluation du futur foie restant, suspicion de carcinose), évitant ainsi des laparotomies inutiles.

a.2 Définition « technique » de la résecabilité :

Une ou des MHCCR sont techniquement résecables si :

- l'hépatectomie laisse un parenchyme restant intact avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire (faisabilité anatomique),
- le parenchyme restant est suffisant pour assurer une fonction hépatocellulaire satisfaisante (évaluation volumétrique et fonctionnelle),
- les mortalités et morbidité opératoires prévisionnelles sont minimales [56].

a.2.1 Evaluation de la faisabilité anatomique de la résection :

En cas de tumeur unique ou de tumeurs multiples unilobaires, les contre-indications d'ordre technique sont exceptionnelles. En cas de tumeurs multiples bilatérales :

- Le nombre et la localisation des métastases peuvent être un facteur de non résecabilité. L'hépatectomie totale pour éradiquer l'ensemble des lésions avec transplantation ne peut être retenue.
- Les rapports vasculaires des différentes tumeurs sont souvent le facteur limitant : atteinte des deux pédicules portaux droit et gauche, envahissement d'un pédicule portal par une métastase et de la ou des veines sus-hépatiques controlatérales par une autre lésion, enfin atteinte même partielle des trois veines sus-hépatiques [57].

La gestion de ces problèmes vasculaires peut faire appel à des techniques d'hépatectomies complexes avec reconstructions vasculaires qui ne peuvent être réalisées et évaluées que dans des cas sélectionnés au sein d'une équipe spécialisée.

a.2.2 Evaluation volumétrique et fonctionnelle :

L'évaluation fonctionnelle du parenchyme restant doit être faite en terme quantitatif (calcul volumétrique validé à partir de la tomодensitométrie) et qualitatif, sachant que les estimations de ce volume tolérable résiduel dans la littérature vont de 25 à 40%.

On dispose aujourd'hui de moyens fiables et validés pour faire ce calcul. Les volumes sont extrapolés à partir des images de la TDM et les progrès de l'imagerie ont amélioré la précision de ces calculs (TDM à acquisition rapide, reconstructions en trois dimensions, logiciels intégrés) [50,56].

a.2.3 Evaluation du risque opératoire :

L'évaluation anesthésique doit prendre en compte le geste prévisionnel et le mode de clamage. L'âge en soi ne doit pas être une contre-indication à la réalisation d'une hépatectomie : Seul l'âge physiologique doit être pris en compte.

La technique opératoire (étendue de l'exérèse, clampages, contrôles vasculaires) doit viser à prévenir les principaux risques des hépatectomies : insuffisance hépatocellulaire et hémorragie [58]. La résecabilité technique dans le cas des réhépatectomies doit reposer sur le même raisonnement anatomique et volumétrique que la première hépatectomie.

Au terme de cette évaluation technique, on peut définir 2 niveaux de difficulté :

-RESECABILITE DE CLASSE I : résecabilité évidente: par une hépatectomie classique (hépatectomie conventionnelle de 4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel).

-RESECABILITE DE CLASSE II : résecabilité possible: par une hépatectomie complexe ou très large requérant une procédure difficile et/ou risquée .

La chirurgie des MHCCR doit être réalisée par un chirurgien expérimenté disposant d'un échographe per-opératoire dans une structure de soins adaptée au risque du geste.

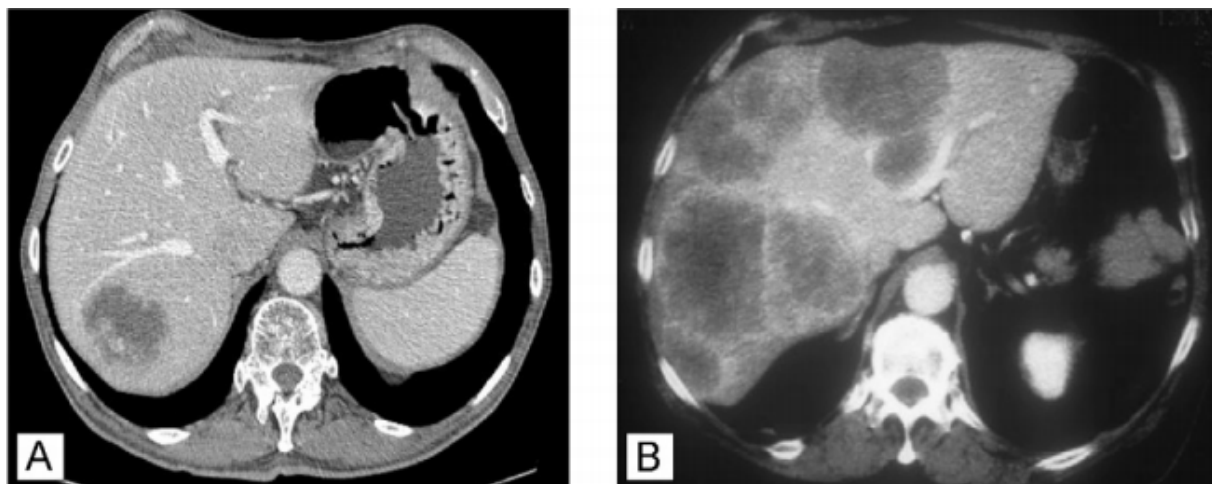


Figure 5 : Métastase hépatique unique du secteur postéro-latéral du foie droit résecable d'emblée (classe I) (A). Métastases multiples volumineuses et bilobaires potentiellement résecables (classe II) (B) [59].

b. Critères carcinologiques de résecabilité :

La décision de réséquer d'emblée des MHCCR doit prendre en compte tous les caractères carcinologiques de la maladie [56].

b.1 Facteurs dépendant de la maladie initiale :

En cas de métastase(s) synchrone(s), l'exérèse hépatique peut être faite dans le même temps opératoire que la tumeur primitive (exérèse combinée) si les compétences sont réunies [60]. La réalisation d'une exérèse combinée reste donc à l'appréciation du chirurgien mais elle n'est pas recommandée dans les circonstances suivantes: intervention colique dans un contexte d'urgence, maladie colorectale localement avancée ou maladie hépatique de résecabilité de classe II [61].

En cas de métastase(s) métachrone(s), le stade de la tumeur primitive ne doit pas influencer sur la décision.

b.2 Facteurs en rapport avec la maladie hépatique :

En cas de résecabilité de classe I, aucun des critères suivants, même s'ils sont reconnus individuellement comme des facteurs pronostiques péjoratifs, ne doit limiter l'indication opératoire: taille, nombre, caractère bilobaire des MCR, envahissement vasculaire ou biliaire, taux d'ACE.

Par contre, en cas de résecabilité de classe II, l'association de plusieurs de ces facteurs péjoratifs peut faire discuter un traitement chimiothérapique pré-opératoire en concertation multidisciplinaire, au mieux dans le cadre d'un essai clinique [56].

Une ré-hépatectomie est justifiée sur les mêmes critères que pour la première hépatectomie.

b.3 Facteurs en relation avec la technique chirurgicale :

La marge de sécurité : L'existence d'une marge envahie est reconnue comme un équivalent d'intervention palliative. La nécessité d'une intervention R0 est donc

reconnue et consensuelle. Concernant l'épaisseur requise de cette marge de sécurité, déterminer une valeur précise «obligatoire» est difficile, et illusoire.

Des études ont suggéré que la marge de résection doit être d'au moins de 1cm pour assurer un taux de survie à 5ans de l'ordre de 45% [62]. Ambiru et coll. étudiant les pièces de résection de 168 patients réséqués ont trouvé des micrométastases dans 31% des cas situées à une distance moyenne de 3mm [63]. Et une équipe japonaise a récemment montré que 80% des récurrences locales se développent dans une marge de 2mm par rapport à la métastase [64]. Une marge de 2mm pourrait donc s'avérer suffisante dans la majorité des cas.

A la lumière de ces résultats, Il est recommandé d'avoir une marge prévisionnelle d'au mieux 1cm (recommandations existantes FFCD), et au moins de 5 mm.

Le type d'exérèse : Il n'y a aucun argument pour recommander une exérèse atypique ou anatomique quand le choix entre les deux procédures est possible, le facteur marge est prépondérant sur ce point [17].

b.4 Facteurs dépendant de la maladie extra hépatique :

b.4.1 L'atteinte ganglionnaire pédiculaire ou cœliaque [65] :

Le diagnostic certain pré opératoire d'adénopathie(s) métastatique(s) loco-régionale(s) est une contre indication à la chirurgie d'emblée.

L'examen visuel et palpatoire des aires ganglionnaires pédiculaires et cœliaques doit être réalisé avant tout geste hépatique; tout ganglion suspect (par sa taille ou sa texture) doit être prélevé pour examen extemporané ;

En cas de ganglion pédiculaire envahi, si la résécabilité est de classe I, la chirurgie avec curage ne peut être contre-indiquée, mais cette décision doit néanmoins s'intégrer dans une approche multidisciplinaire. Par contre, si la résécabilité est de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée.

b.4.2 Autres localisations intra-abdominales :

Un site tumoral extra-hépatique non complètement résécable (non R0) est une contre-indication à l'hépatectomie.

Si cette localisation extra-hépatique est résécable : l'hépatectomie associée à la résection de la maladie extra-hépatique ou d'un envahissement de contact est réalisable d'emblée. Néanmoins, l'existence de plusieurs éléments carcinologiques péjoratifs de la maladie hépatique et/ou la nécessité de faire une hépatectomie de classe II incitent à discuter une chimiothérapie première.

b.4.3 La maladie métastatique extra-abdominale :

L'existence de métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou de localisation(s) extra-abdominale(s) non pulmonaire(s) (os, cerveau, adénopathies extra-abdominales) contre-indique la résection hépatique.

La découverte de métastase(s) pulmonaire(s) résécable(s) doit pousser à vérifier le caractère isolé des deux localisations et envisager, dans ce cas, une double chirurgie à visée curative. Le temps hépatique doit être réalisé en premier [66].

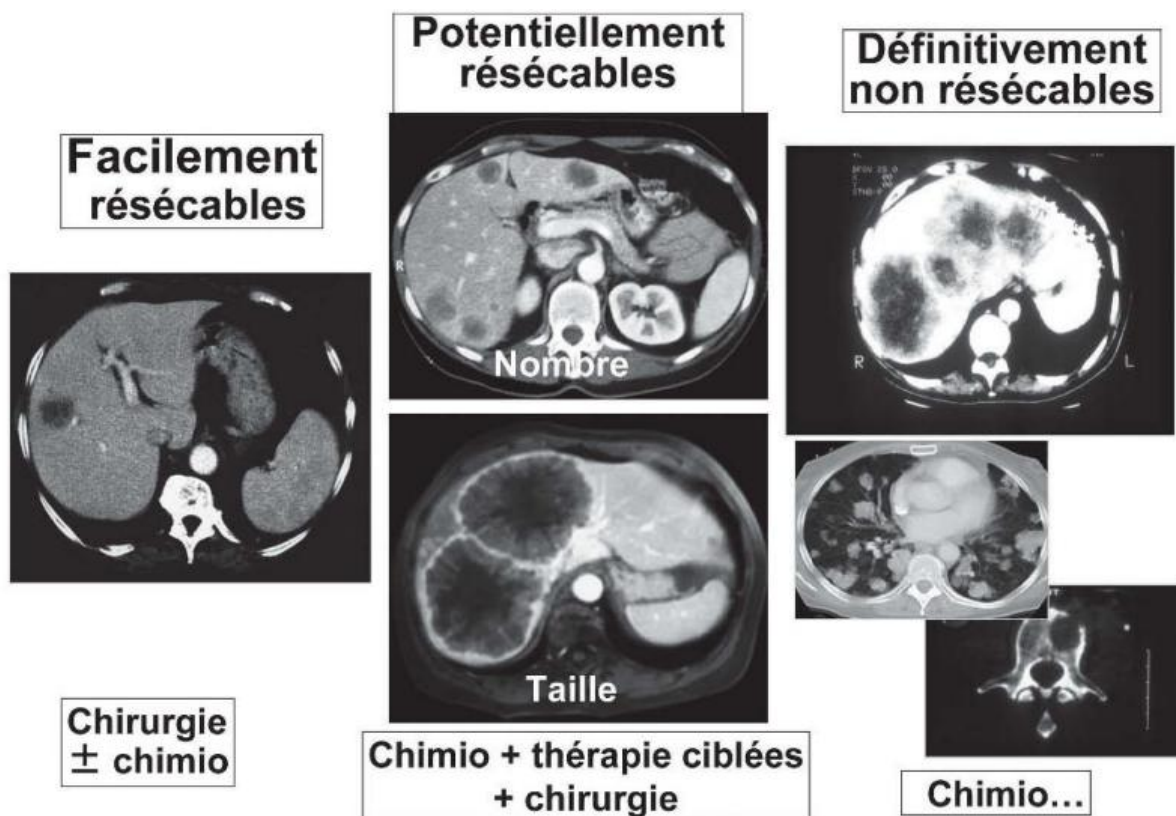


Figure 6 : Exemples concrets d'un patient facilement résécable, potentiellement résécable et définitivement non résécable [67].

3. Technique chirurgicale [68,69,70]

a. Installation :

L'installation du patient est la même quelle que soit l'incision abdominale réalisée. Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras en croix à la disposition de l'équipe anesthésique, ou le bras droit le long du corps. Un billot adapté (draps roulés, ou idéalement billot en gel) est placé sous le malade, à la pointe des omoplates, permettant une meilleure exposition, en particulier de la région cœliaque. Certains chirurgiens préfèrent placer le billot sous l'hémi-abdomen droit afin de faciliter l'exposition de la face postérieure du foie droit et du bord droit de la veine cave inférieure.

b. Voies d'abord :[71]

- ✓ Une incision bi-sous-costale large est préférentiellement utilisée : Elle est réalisée à environ 5 cm en dessous du rebord costal. Un trait de refend médian peut être ajouté pour offrir un meilleur accès aux segments supérieurs du foie (segments IV postérieur, VII, VIII). En cas de résection simultanée de la tumeur colique gauche ou rectale et des métastases hépatiques synchrones, une laparotomie médiane sur laquelle est branchée une incision sous-costale droite peut être utilisée. L'exposition est assurée par un écarteur muni de quatre valves rétractant le rebord costal. Le lambeau aponévrotique inférieur est rétracté vers le bas par deux fils de Nylon.

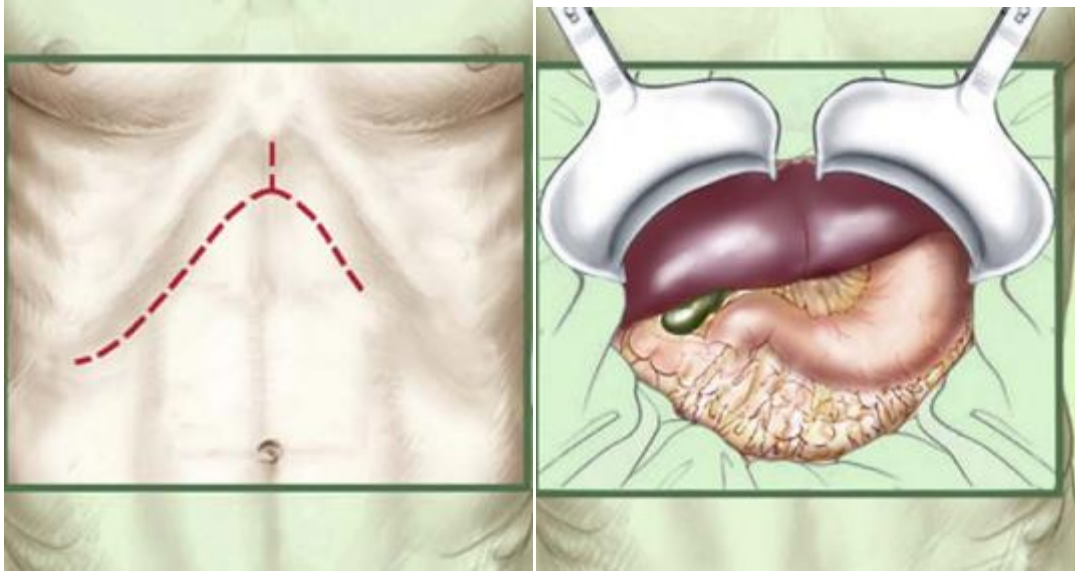


Figure 7 :Incision bisous-costale et trait de refend médian[71].

- v Incision médiane : Une incision médiane peut être utilisée pour réaliser une hépatectomie, même portant sur le foie droit. Cette incision a comme avantage d'être plus simple à réaliser et à fermer et est donc susceptible de diminuer la durée opératoire. Les incisions médianes sont cependant réputées comme étant plus douloureuses, ayant un retentissement pulmonaire plus important.

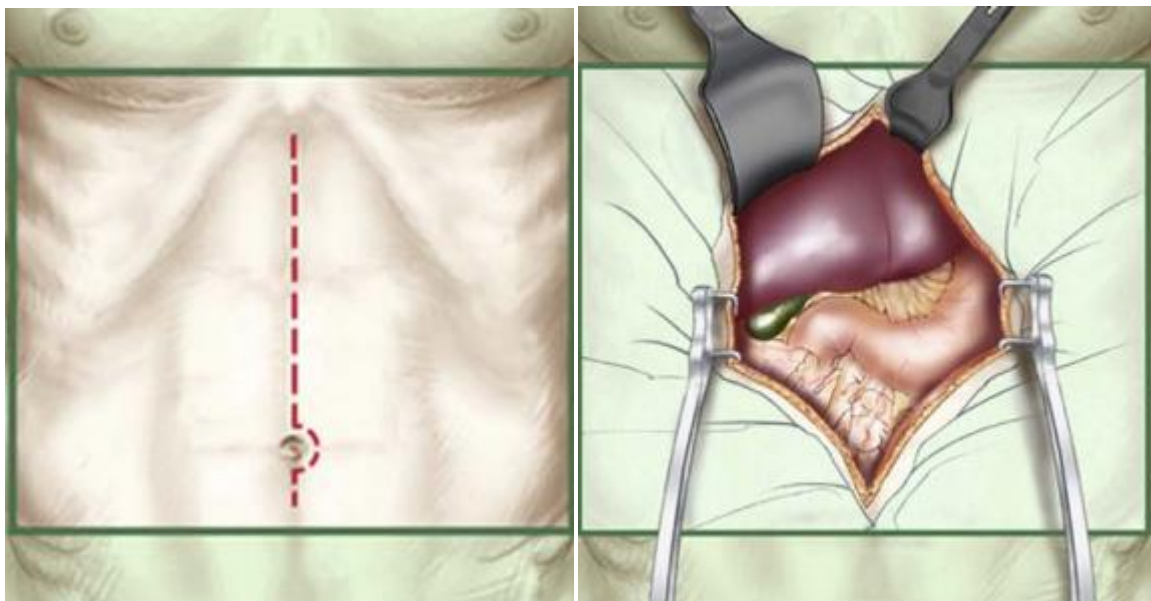


Figure 8 :incision médiane[71]

- ▼ L'incision de Makuuchi ou incision en J : est une incision médiane débutant sous la xiphoïde, s'étendant jusqu'à 5 cm au-dessus de l'ombilic, avant d'obliquer en « J » vers le neuvième espace intercostal, jusqu'à la ligne axillaire postérieure. L'exposition est ensuite obtenue en rabattant vers le haut le lambeau musculocutané, qui est maintenu par des valves attachées à chacun des piquets.

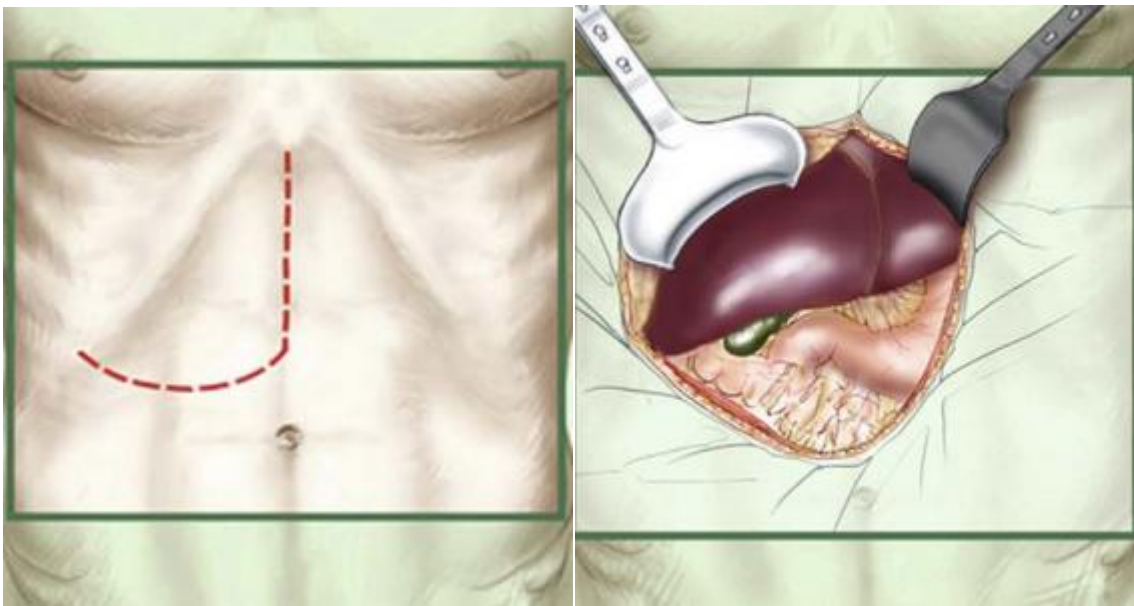


Figure 9 : incision de makuuchi en J [71].

- ▼ Makuuchi modifié »le L : Récemment, Vauthey a proposé une incision de type Maakuchi modifiée. L'incision médiane est poursuivie jusqu'à l'ombilic, puis oblique perpendiculairement dans le flanc droit, en « L ». Les avantages théoriques de cette incision seraient que la branche horizontale serait parallèle à la distribution métamérique des dermatomes, permettant ainsi de préserver la vascularisation et l'innervation de la paroi.

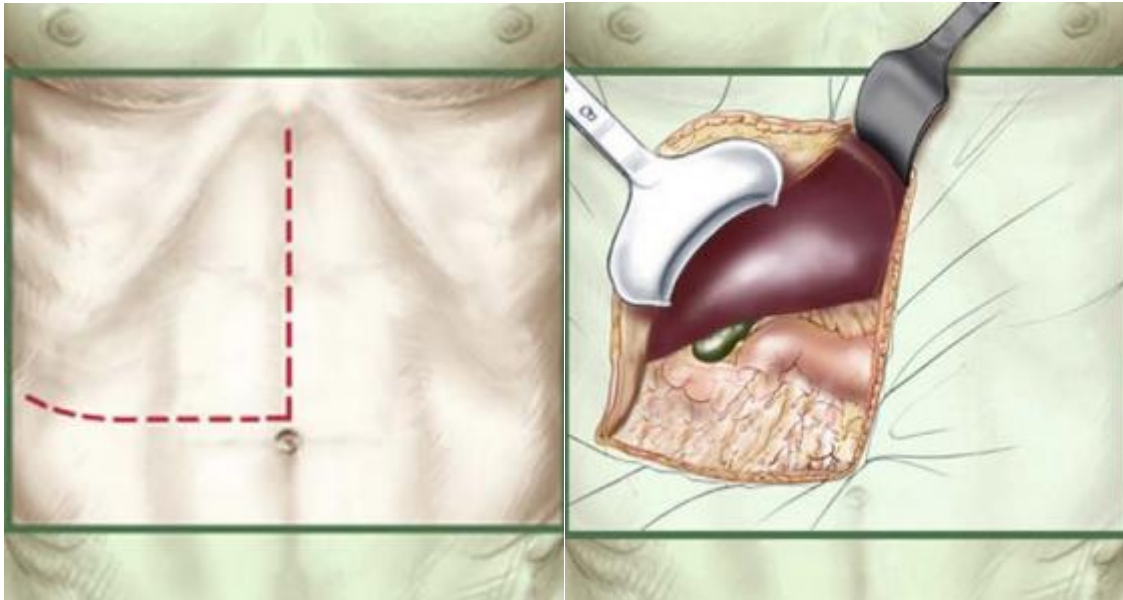


Figure 10 : incision de« Makuuchi modifié »le L [71].

▼ La coelioscopie : le développement des résections hépatiques par voie coelioscopique reste limité et seuls certains groupes ont fait le choix d'en évaluer les possibilités et les résultats. Si les expériences initiales ont surtout concerné des lésions bénignes, des résections pour tumeurs malignes (métastases hépatiques, carcinome hépatocellulaire) sont actuellement réalisées. Les premières expériences rapportées montrent la faisabilité et la sécurité des exérèses coelioscopiques réalisées chez des patients sélectionnés sur la taille et la topographie favorables de leurs lésions (segments antérieurs et latéraux, taille < 5cm, à distance du hile et de la veine cave). Il s'agit le plus souvent des résections limitées (< 3 segments) mais des hépatectomies majeures sont également réalisables. La lobectomie gauche est la plus reproductible des résections hépatiques coelioscopiques. Les avantages sont ceux de toute intervention coelioscopique (préservation pariétale et retour plus précoce aux activités antérieures) [72].

Cette voie d'abord est devenue possible, elle nécessite la maîtrise des techniques de la coeliochirurgie et de la chirurgie hépatique.

c. Exploration abdominale :

À l'étage sous-mésocolique, l'ensemble du grêle est déroulé à la recherche de nodule de carcinomatose. Le cadre colique est palpé avec contrôle éventuel de la zone anastomotique en cas de résection colique préalable. Les mésos et le rétropéritoine médian sont également inspectés à la recherche d'adénopathies métastatiques ou de nodules de carcinose.

À l'étage sus-mésocolique, des adénopathies du pédicule hépatique, de la région Duodéno-pancréatique et du tronc coélique sont recherchées. Une manœuvre de Kocher est réalisée afin d'explorer correctement la région interaorticocave et le pédicule mésentérique supérieur. Les coupes diaphragmatiques sont explorées minutieusement.

Au niveau du parenchyme hépatique, une première appréciation du nombre, de la situation et de la taille des métastases est effectuée par la palpation. Les lésions suspectes sont biopsiées pour examen anatomopathologique extemporané. Lorsque le parenchyme hépatique n'apparaît pas macroscopiquement sain ou lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée (>= trois segments), une biopsie du foie non tumoral est réalisée pour examen extemporané afin d'apprécier la qualité du parenchyme hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose).

d. Préparation du foie :

Après réalisation d'une cholécystectomie, un drain biliaire transcystique est mis en place. La voie biliaire est individualisée et mise sur lacs sans la dévasculariser afin de pouvoir l'exclure de la zone de clampage. Le ligament rond est sectionné et conservé long. Les ligaments falciforme, triangulaires droit et gauche sont également sectionnés. Le foie étant complètement mobilisé, une échographie peropératoire peut être réalisée dans d'excellentes conditions.

e. Echographie peropératoire :[73]

Réalisée systématiquement, elle permet la découverte de lésions non palpables et de confirmer les lésions déjà palpées ou visualisées en précisant leur taille. Par ailleurs, cet examen précise les rapports des métastases avec les pédicules glissoniens et les veines sus-hépatiques permettant de déterminer les plans de section parenchymateuse qui sont marqués à la surface du foie.

f. Contrôle vasculaire :[74]

Au niveau du pédicule hépatique, une variation de la vascularisation artérielle du foie est recherchée par exploration du bord postéro-droit de la veine porte à la recherche d'une artère hépatique droite naissant de l'artère mésentérique supérieure et par ouverture du petit épiploon à la recherche d'une artère hépatique gauche naissant de l'artère gastrique gauche.

En fonction de la résection envisagée, un contrôle électif artério-porte peut être préparé par mise sur lacs des branches de l'artère hépatique et de la veine porte. La veine cave inférieure est contrôlée en sous-hépatique au-dessus des veines rénales ainsi qu'en sus-hépatique et mise sur lacs. Un contrôle électif des veines sus-hépatiques est de plus en plus souvent réalisé. En cas d'hémorragie veineuse sus-hépatique, il permet le clampage sélectif des veines sus-hépatiques, évitant ainsi le recours à un clampage cave parfois mal toléré chez les patients âgés ou cardiaques.

g. Clampage vasculaire :[58]

Le pédicule hépatique est clampé en masse en excluant la voie biliaire principale, selon Pringle à l'aide d'un clamp vasculaire. Ce clampage en masse permet d'appliquer le clamp sur des tissus cellulo-adipeux qui protègent les éléments vasculaires des lésions traumatiques d'un clampage direct. Le clampage peut être continu ou intermittent. Les clampages intermittents sont réalisés de

façon préférentielle en cas de nécessité de clampage dont la durée est évaluée à plus de 30 minutes, en cas d'anomalies du parenchyme hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose) et en cas de résections multiples. Il consiste en un déclampage de 5min toutes les 15 à 20min. Il est mieux toléré que le clampage continu.

Chaque fois qu'un clampage électif peut être envisagé (lobectomie gauche, hépatectomies droite ou gauche), il est réalisé et maintenu en cas d'efficacité satisfaisante.

L'exclusion vasculaire complète du foie est exceptionnellement utilisée et réservée à de volumineuses métastases centrohépatiques ou intéressant le dôme du foie ou la veine cave inférieure.

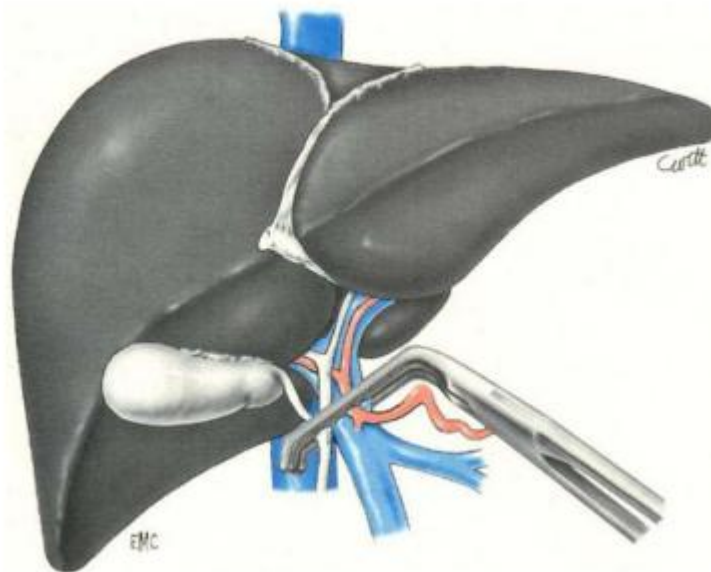


Figure 11: Clampage total du pédicule hépatique : manœuvre de Pringle [58].

h. Section parenchymateuse :

Après incision de la capsule de Glisson, la section parenchymateuse est réalisée à la pince hémostatique fine (Kellyclasp) ou à l'aide d'un bistouri ultrasonique. Les pédicules accessoires sont soit électrocoagulés à la pince bipolaire, soit liés à l'aide d'un fil résorbable 2/0 ou 3/0, soit clipés au fur et à

mesure à l'aide de clips résorbables (Absolock). Les pédicules principaux et les veines sus-hépatiques sont suturés ou liés ou plus rarement agrafés à l'aide d'une agrafeuse linéaire automatique de type vasculaire. Cette dernière est particulièrement utile pour le contrôle de la veine sus-hépatique droite en cas d'hépatectomie droite.

i. Traitement de la tranche d'hépatectomie :

Après déclampage, une compression douce de la tranche d'hépatectomie est réalisée par l'intermédiaire de champs abdominaux pendant quelques minutes. L'hémostase est complétée à l'aide de ligatures serties fines de monofil non résorbable 5/0. Le coagulateur à argon est également utilisé avec prudence à proximité des veines sus-hépatiques afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse. La biliostase est vérifiée par l'injection de sérum coloré au bleu de méthylène par l'intermédiaire du drain transcystique. Les fuites biliaires éventuelles sont aveuglées par une suture fine de monofil résorbable 5/0.

L'application de colle biologique sur la ou les tranches d'hépatectomies termine ce temps opératoire.

j. Curage ganglionnaire pédiculaire :

Nous réalisons de manière quasi systématique un curage ganglionnaire pédiculaire hépatique, rétroduodénopancréatique et coeliaque. Ce curage est réalisé après le geste d'hépatectomie afin de préserver les éléments vasculaires au moment du clampage pédiculaire.

k. Drainage :

Il est systématique, assuré par une lame multitubulée placée au niveau du hiatus de Winslow et extériorisé par une contre-incision droite. Le drainage biliaire est généralement laissé en place et extériorisé en sous-costal droit.

En cas de biliostase parfaite, le drain transcystique est immédiatement retiré.

B. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH)

Les TDLMH se sont récemment développés notamment grâce au progrès de l'imagerie qui est indispensable à leur guidage. Ces TDLMH procurent de grands espoirs parmi lesquels, celui de pouvoir détruire des tumeurs non résecables que ce soit de façon isolée ou en association avec la chirurgie, ou celui de diminuer la lourdeur des gestes chirurgicaux en substituant tout ou partie de ceux-ci par des TDLMH. Aujourd'hui, la faisabilité et la tolérance de ces techniques sont tout juste démontrées, l'efficacité locale de chaque technique est en cours d'évaluation et seul de petites séries sont publiées, aucune étude n'a comparé de façon rigoureuse ces différentes techniques. Il n'existe aucune donnée sur le bénéfice de survie que pourrait procurer les TDLMH. De plus, l'évolution technologique rapide, qui augmente les performances des systèmes utilisés, rend rapidement obsolètes des résultats même récents. En pratique, les TDLMH conduisent à se poser de nombreuses questions dont très peu trouvent des réponses dans les faibles données scientifiques actuellement disponibles. De ce fait, seul des recommandations concernant les modalités de TDLMH et leurs faisabilités peuvent être formulées. En conséquence, il est impératif de réaliser le plus possible des TDLMH dans le cadre d'essais cliniques afin de répondre aux nombreuses questions que l'arrivée de ces techniques a fait naître.

1. L'ablation par radiofréquence

a. Principe :

L'ablation par radiofréquence est une destruction thermique des tissus obtenue en faisant circuler un courant électrique sinusoïdal de haute fréquence (400 à 500 kHz) entre une ou plusieurs aiguilles-électrodes disposées dans la tumeur cible et les plaques de dispersion posées sur la peau du patient (figures 12 et 13). Ce courant induit, au niveau des tissus traversés, une agitation ionique.

La densité de courant est importante dans les régions proches de l'électrode, où cette agitation provoque un échauffement tissulaire important [75]. Le but recherché est d'exposer les cellules tumorales à une température supérieure à 60°C, ce qui provoque de façon quasi immédiate une dénaturation cellulaire irréversible. Par contre, il n'est pas souhaitable d'atteindre une température supérieure à la température d'ébullition des tissus qui, en provoquant une libération de gaz et une carbonisation des tissus, augmente leur résistance électrique, et altère les possibilités de diffusion du courant de radiofréquence, diminuant ainsi la taille maximum et l'homogénéité de la lésion RF induite.

b. Technique :

Une électrode nue et rectiligne induit une zone de destruction tissulaire d'un diamètre, perpendiculaire à l'électrode, n'excédant pas 1 à 1,5cm. Ce qui est insuffisant pour le traitement des tumeurs hépatiques. Afin d'augmenter la taille de cette zone de destruction, plusieurs artifices ont été développés.

b.1 Plusieurs électrodes introduites à travers une seule aiguille (électrodes déployables)

Des aiguilles contenant plusieurs électrodes (4 à 12) qui seront ensuite déployées dans la tumeur cible, sont utilisées. On réalise ainsi un nombre de destruction égal au nombre d'électrodes, qui au final par sommation spatiale n'en forme plus qu'une seule plus volumineuse. La taille et la forme de la zone de destruction finale dépendent entre autre du nombre d'électrodes et de leur position dans l'espace [76].

L'ablation par radiofréquence

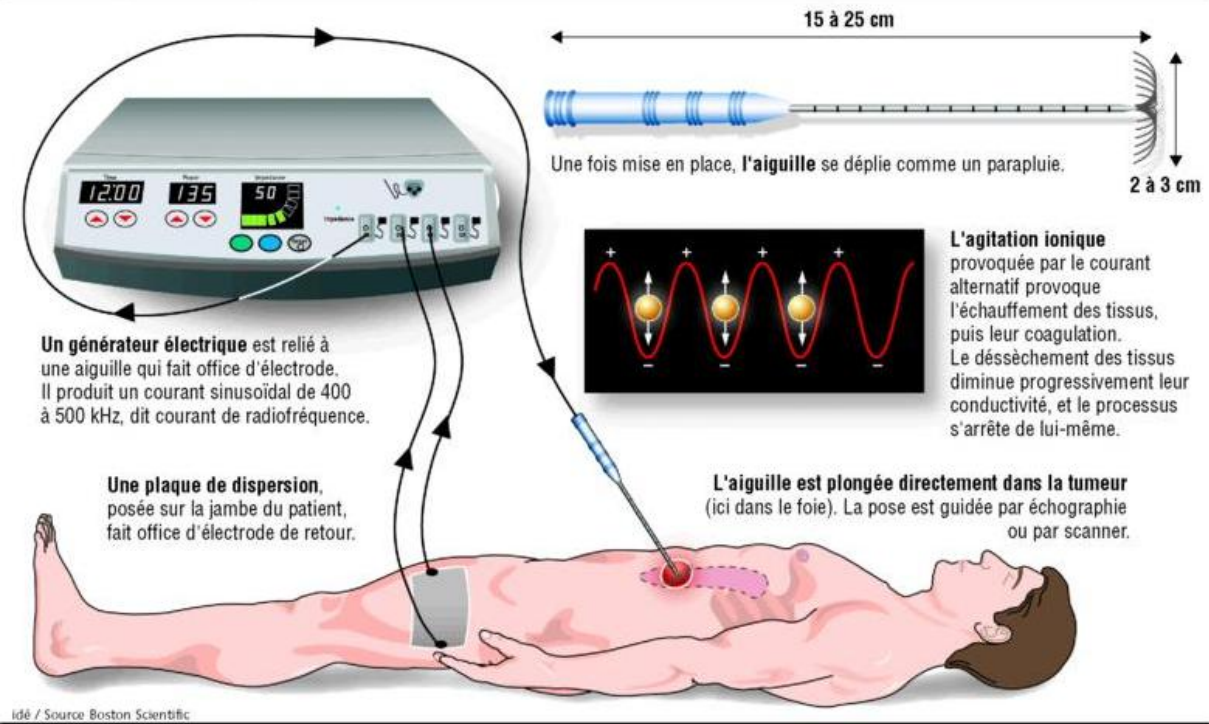


Figure 12 : principe de la radiofréquence [75].

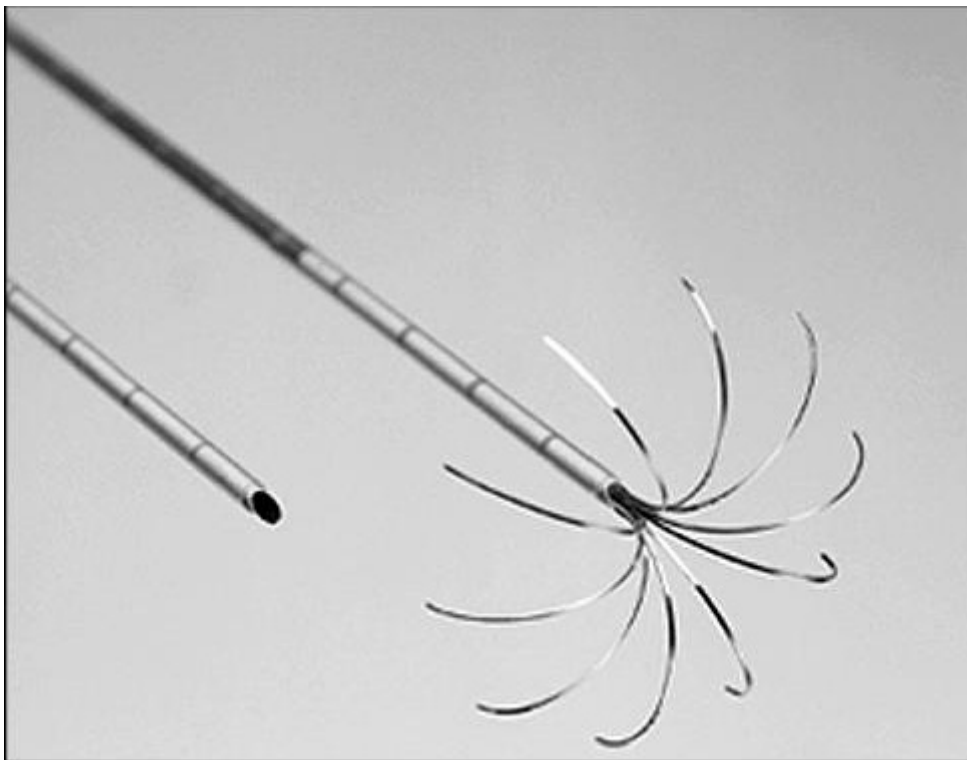


Figure 13: Aiguille électrode de radiofréquence déployable. Après mise en place de cette aiguille 14 Gauge non déployée (à gauche) dans les tissus cibles, les 12 électrodes contenues dans l'aiguille peuvent être déployées (à droite) pour assurer une bonne répartition spatiale du courant de radiofréquence [75].

b.2 L'électrode dite humide

Elle consiste à injecter un liquide riche en ions autour de l'électrode afin de favoriser la diffusion du courant et donc d'augmenter la taille de la zone d'ablation [77]. Cette technique reste peu utilisée car l'énergie sera principalement délivrée dans les régions où les liquides diffusent. Or, les liquides diffusent de façon très hétérogène à l'intérieur des métastases hépatiques aboutissant à des zones de destruction irrégulières, peu prévisibles et peu reproductibles.

b.3 L'électrode refroidie

Afin d'accroître la zone de destruction, de façon à priori paradoxale, on peut refroidir l'électrode. Ceci évite l'accumulation de chaleur à la périphérie immédiate de l'électrode et donc une ébullition dans ces régions, néfaste à la conduction électrique ou thermique. On peut ainsi délivrer une énergie plus importante, à même d'augmenter la taille des zones de destruction RF, sans atteindre des températures supérieures à 100°C dans le voisinage de l'électrode [76].

c. Procédure :

Le geste est réalisé chez un patient au minimum sous sédation et anesthésie locale, et le plus souvent sous anesthésie générale, car celle-ci permet une meilleure tolérance du patient vis-à-vis de la douleur induite par le geste, un confort pour l'opérateur, en limitant les mouvements du patient et probablement une balistique plus précise.

Le type d'aiguille est choisi en fonction de la taille de la tumeur en essayant d'obtenir des destructions avec des marges d'ablation au minimum de 5mm et au mieux de 1cm. Le choix de l'imagerie de guidage dépend de la topographie de la tumeur à traiter, de sa visibilité en échographie et/ou en scanner et de l'habitude de l'opérateur.

L'échographie permet un guidage en temps réel et un geste plus rapide. La

tomodensitométrie est en règle réservée aux tumeurs non vues en échographie ou difficiles d'accès en raison de leur topographie, notamment dans le dôme hépatique.

L'une des principales limites du scanner est la nécessité pour la tumeur d'être visible sans injection de produit de contraste iodé.

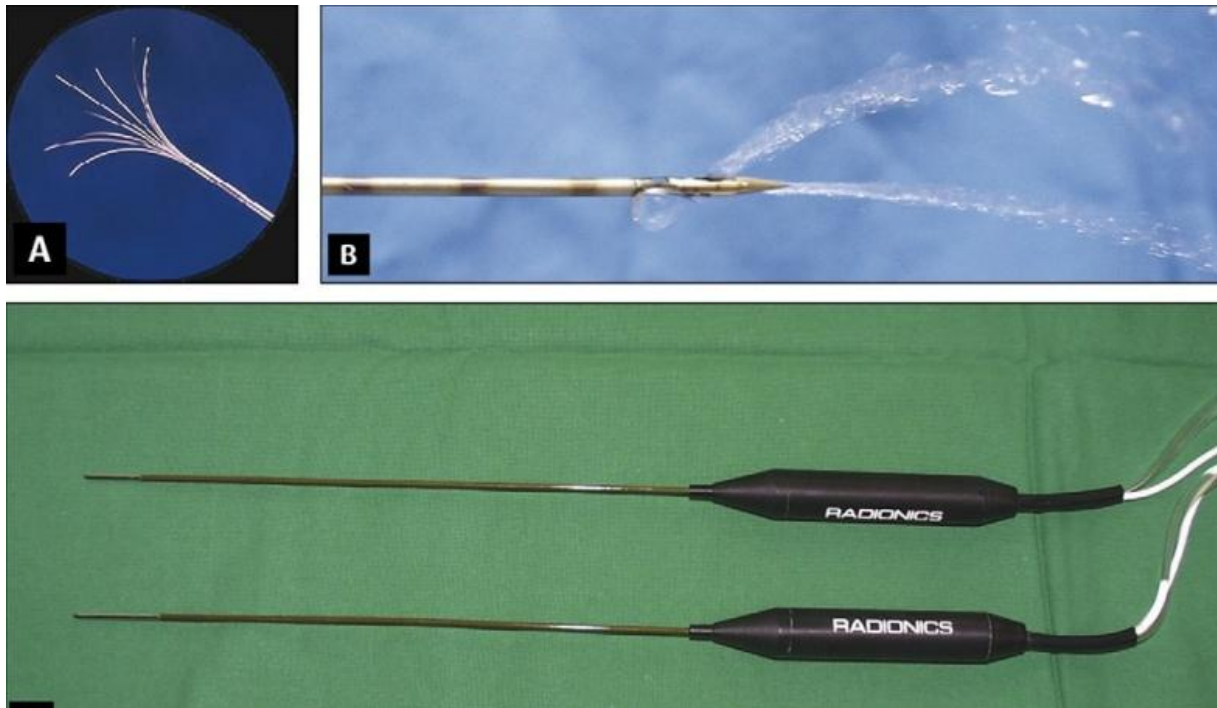


Figure 14 : Différents types d'aiguilles de radiofréquence A) aiguille parapluie ; B) aiguille perfusée ; C) aiguille simple [134].



Figure 15: traitement d'une métastase hépatique par radiofréquence sous guidage et monitoring ultrasonographique [77].

Une fois la tumeur repérée, le trajet le plus court évitant si possible les structures extra-hépatiques et les gros troncs vasculaires hépatiques est choisi. Le geste est réalisé dans des conditions d'asepsie chirurgicale stricte comportant une désinfection cutanée, des champs et du matériel stériles (sonde d'échographie placée dans une housse stérile et utilisation de gel stérile).

Une fois la ou les électrodes en place, le courant de radiofréquence est délivré selon des abaques fournis par le constructeur. L'imagerie détecte de nombreuses bulles de gaz libérées sous l'effet de la chaleur. Ces bulles de gaz très hyperéchogènes gênent un éventuel second positionnement de l'électrode en échographie. C'est pourquoi, lorsqu'il est nécessaire de réaliser plusieurs ablations par radiofréquence chevauchées pour couvrir le volume tumoral, nous préférons habituellement mettre en place initialement plusieurs aiguilles-guides [78].

En fin de procédure, les électrodes sont retirées en réalisant une coagulation des différents trajets de ponction afin de limiter la survenue de complications hémorragiques ou d'ensemencement tumoral du trajet de ponction. Une imagerie post traitement est réalisée afin de s'assurer de l'absence de complications et d'obtenir une image post thérapeutique immédiat de la cible, qui pourra se révéler utile pour le suivi et l'évaluation de l'efficacité du traitement.

d. Contre-indications :

Elles partagent les contre indications de la ponction hépatique, associées à quelques contre indications propres à la technique.

d.1 Les contre-indications de la ponction hépatique

- l'interposition sur le trajet de ponction de grosses structures vasculaires ou de la vésicule biliaire
- la dilatation des voies biliaires
- les troubles de l'hémostase : une numération plaquettaire d'au moins 70000 /

mm3 et un taux de prothrombine supérieur à 70% sont nécessaires à la réalisation du geste. Il est nécessaire d'arrêter dans un délai suffisant les antiagrégants plaquettaires (clopidogrel, aspirine) et les anticoagulants (antivitamine K, héparine).

- une ascite de moyenne ou grande abondance est une contre indication relative.
- les contre indications à l'anesthésie générale feront réaliser le geste sous sédation.

d.2 Les contre indications de la radiofréquence

- une anastomose bilio-digestive est une contre indication relative en raison d'un risque de sepsis post-radiofréquence [79].
- la proximité du hile, du fait du risque de sténose biliaire
- la proximité de la capsule hépatique ne constitue pas une contre indication. Par contre, elle rend le geste plus douloureux et augmente l'intensité et la durée des douleurs dans les suites immédiates de la radiofréquence.
- le contact ou le voisinage immédiat de la tumeur hépatique avec le colon ou l'estomac font courir un risque de perforation digestive. On peut alors traiter ces patients en injectant de l'air ou du liquide pour séparer la tumeur cible des organes creux.

e. Indications :

D'abord limitées au foie, les indications de la radiofréquence en carcinologie ont naturellement eu tendance à s'étendre à d'autres organes.

Pour le traitement des tumeurs hépatiques primitives ou secondaires, la radiofréquence peut être utilisée en percutanée ou en per-opératoire, lors d'une laparotomie [80] ou d'une laparoscopie [81].

Elle peut avoir une place exclusive, alors le plus souvent utilisée en percutanée, ou s'associer à une chirurgie de résection lors d'une laparotomie. Dans ce cadre

combinant chirurgie et radiofréquence, les tumeurs les plus volumineuses bénéficient de la résection et les radiofréquences sont réalisées dans le foie laissé en place sur les petites tumeurs. Le taux d'échec élevé pour des tumeurs de plus de 3 cm, due à la limitation de taille des zones de destruction à 4cm maximum, fait réserver cette technique aux petites tumeurs. Les tumeurs de plus de 5 cm sont quasiment inaccessibles à la radiofréquence.

f. Complications :

Les complications majeurs sont rares, évaluées entre 0,5 et 5,7% [82-84]. L'opérateur doit être familiarisé avec chacune de ces complications et leur aspect en imagerie afin de poser un diagnostic précoce et précis qui seul permettra une prise en charge adéquate. Ces complications peuvent être classées en 3 groupes.

f.1 Vasculaires

▼ Thrombose vasculaire

Elle survient en règle précocement après la procédure, et sera d'autant plus fréquente que le vaisseau est petit [85] ou que la circulation est altérée. En effet, plus un vaisseau est de calibre important, plus le flux sanguin est élevé et donc plus la capacité de dissipation thermique par convection est importante. Tout arrêt ou diminution du flux sanguin, pathologique (cirrhose) ou à visée thérapeutique (clampage ou occlusion au ballonnet) [86-88] favorise la thrombose, en particulier sur des foies cirrhotiques [83]. Les thromboses veineuses périphériques sans incidence clinique sont visibles, à la phase artérielle, sous la forme d'un rehaussement intense du parenchyme hépatique souvent d'aspect triangulaire atteignant la capsule hépatique et signant une artérialisation de ce parenchyme [89].

▼ Hématome sous capsulaire

En raison de troubles de la crase sanguine, les patients cirrhotiques ont un risque hémorragique accru [84]. Pour minimiser le risque de saignement, il est

préconisé de traverser quelques centimètres de parenchyme hépatique sain avant d'atteindre la tumeur cible. La thermo coagulation du trajet de ponction au moment du retrait de l'électrode semble éviter les complications hémorragiques [90, 91]. En cas d'hémorragie sévère, une transfusion et une embolisation artérielle peuvent être indiquées.

f.2 Biliaires

▼ Sténose des canaux biliaires et biliomes

Il est fréquemment retrouvé des dilatations biliaires périphériques en amont des zones de radiofréquence correspondant à une sténose des voies biliaires après radiofréquence sans que celle-ci n'ait aucun retentissement clinique ou biologique [92]. Les canaux biliaires périphériques semblent plus vulnérables aux dommages thermiques [93] car les canaux biliaires proches du hile hépatique sont en partie protégés des dommages thermiques par le refroidissement convectif de la veine porte [93,94]. Une diminution du flux sanguin dans la veine porte augmente le risque de lésion biliaire.

La formation d'un biliome ou d'une fistule biliaire est plus rare [95].

▼ Abscès hépatique

C'est la complication la plus fréquente après radiofréquence hépatique [83,84,96-98]. Les 2 principaux facteurs de risque sont la colonisation bactérienne des voies biliaires et le diabète [79,97]. Dans l'étude de Lim et al. [99], de l'air est observé sur le scanner post-radiofréquence immédiat chez plus de la moitié des patients mais disparaît sur le scanner de contrôle à 1 mois en l'absence d'infection. Le diagnostic d'abcès hépatique doit être basé sur la clinique (douleur, fièvre) aussi bien que sur l'imagerie. En cas de dérivation biliaire préexistante, le risque d'abcès est de 40 à 50% [79]. La survenue des abcès est relativement tardive (3 à 8 semaines). Rarement les abcès hépatiques peuvent se compliquer d'un pseudo

anévrisme [100]. Le traitement des abcès est basé sur une antibiothérapie associée à un drainage percutané.

f.3 Extra-hépatiques

▼ Lésions du tractus gastro-intestinal

C'est une des causes de décès le plus fréquemment rapportée après radiofréquence [83]. La perforation digestive peut survenir par transfixion de l'anse lors de la ponction, mais le plus souvent elle est le fait de lésion thermique. Une tumeur traitée par radiofréquence proche d'une anse digestive en est le principal facteur de risque. Des adhérences liées à des interventions chirurgicales antérieures pourraient augmenter ce risque. Le colon est plus à risque de lésions lors d'une ablation par radiofréquence que l'estomac, en raison de sa moindre mobilité mais surtout de la plus faible épaisseur de sa paroi [84].

▼ Lésions de la vésicule biliaire

Si des cholécystites peuvent survenir après une radiofréquence, la perforation par lésion thermique n'a jamais été rapportée [101].

▼ Pneumothorax, hémithorax

Classiquement, ils compliquent le traitement des tumeurs situées dans le dôme hépatique. En cas de douleurs thoraciques ou de dyspnée au décours d'un traitement par radiofréquence, il faudra évoquer ces diagnostics et réaliser une radiographie thoracique. Des abords trans-thoraciques après réalisation d'un pneumothorax visant à obtenir un trajet trans-thoracique mais extra-pulmonaire sont possibles sous scanner [102].

▼ Ensemencement tumoral du trajet de ponction

Il s'agit de localisation tumorale se développant sur le trajet de ponction, le plus souvent sur la capsule hépatique ou dans les parties molles sous cutanées, plus rarement dans le péritoine. Plusieurs facteurs favorisant ont été décrits : calibre et

type des électrodes, nombre de ponction, localisation sous-capsulaire de la tumeur cible, faible différenciation de la tumeur [96,103].

Pour réduire ce risque, il faut donc limiter le nombre de ponction et de repositionnement des électrodes, avoir un trajet à travers le foie sain avant d'aborder la tumeur. La coagulation du trajet de ponction lors du retrait des électrodes devrait permettre de limiter cette complication mais cela n'a jamais été démontré [97,103]. Enfin, ces ensemencements peuvent être eux-mêmes traités par radiofréquence [104].

g. Imagerie de suivi :

Les patients ayant bénéficié d'une radiofréquence hépatique bénéficient en règle d'une courte hospitalisation de un à deux jours [105].

Si un scanner hépatique de contrôle est réalisé précocement, on observe classiquement après injection de produit de contraste la zone de destruction sous la forme d'une plage hypodense cerclée d'un anneau de rehaussement correspondant à une zone d'hyperhémie péri-ablation qui disparaît sur les examens ultérieurs [105]. Cette zone est gênante pour la recherche d'un traitement incomplet et c'est pourquoi l'imagerie de suivi est habituellement pratiquée plusieurs semaines après le traitement.

La nécrose tumorale est considérée comme complète s'il n'y a aucun rehaussement focal dans la lésion ou à sa périphérie sur les scanners réalisés après l'ablation par radiofréquence [106].

L'imagerie après traitement par radiofréquence a 3 buts principaux :

- rechercher un reliquat tumoral dans la zone de nécrose post thérapeutique
- rechercher des complications immédiates ou retardées du traitement
- rechercher l'apparition éventuelle de nouvelles localisations à distance du site traité

Lors du traitement, le but est non seulement de détruire la tumeur mais aussi une couronne de tissu hépatique sain en périphérie afin de s'assurer, comme lors d'une exérèse chirurgicale, d'une marge de sécurité. La lésion post thérapeutique cicatricielle, composée de tissu nécrotique, de fibrose, de tissu inflammatoire et éventuellement de tumeur active en cas de traitement incomplet, sera donc nécessairement plus grande que la lésion initiale, pour ensuite décroître, plus ou moins tardivement. Les critères OMS classiques d'évaluation de la réponse tumorale, basés sur la diminution de taille de la tumeur, ne peuvent donc pas être appliqués.

Les méthodes d'imagerie de choix dans l'évaluation de la réponse sont le scanner et l'IRM, en raison non seulement de leur sensibilité et de leur spécificité, mais aussi de leur accessibilité. En effet, le TEP-scan pourrait se révéler intéressant dans ces indications, mais il reste encore nettement moins accessible que les deux autres techniques.

Plusieurs études ont montré une très bonne corrélation entre la taille des zones non rehaussées par les produits de contraste, en scanner ou en IRM, et la taille des nécroses de coagulation mesurées en histologie [106,107].

En TDM, les zones de nécrose post radiofréquence apparaissent comme des plages ovalaires, bien limitées, spontanément hypodenses ou hyperdenses, sans rehaussement après injection de produit de contraste.

En IRM, les zones de nécrose apparaissent en hyposignal T2 homogène et souvent en hypersignal T1 hétérogène. L'ensemble ne présentant pas de rehaussement après injection de gadolinium. Des petites plages d'hypersignal T2 liquidien ont été décrites en rapport avec des zones de nécrose de liquéfaction.

Deux aspects post thérapeutiques classiques et trompeurs sont à distinguer :

Ø la présence d'une fine couronne de rehaussement, inférieure à 1mm, au scanner ou en IRM, autour de la zone de nécrose. Il s'agit d'une prise de

contraste progressive, absente au temps artériel et maximal au temps tardif, associée inconstamment à une couronne en hypersignal T2, et qui correspond à du tissu de granulation inflammatoire, non tumoral [108].

Ø des prises de contraste triangulaires à contours nets, au temps artériel, à la périphérie des zones de nécrose, correspondant à des troubles de perfusion induits par la radiofréquence, probablement par thrombose de structures portales de petit calibre.

Les reliquats tumoraux siègent préférentiellement à la périphérie des zones de nécrose, prenant un aspect nodulaire ou d'épaississement irrégulier de la paroi, avec rehaussement après injection de produit de contraste. Lorsque les zones de destruction apparaissent en hypersignal T1 en IRM, ou spontanément hyperdenses en scanner, le rehaussement tumoral peut être extrêmement difficile à distinguer nécessitant alors une comparaison avec les séries sans injection où le reliquat tumoral apparaît hypodense et en hyposignal T1 en IRM, et la zone de nécrose, hyperdense et en hypersignal. Les reliquats tumoraux sont bien analysés sur les séquences T2 en IRM, où ils apparaissent en hypesignal modéré, comparativement à l'hyposignal de la zone de nécrose.

Aucune étude n'a démontré la supériorité de l'IRM sur le scanner dans la surveillance des tumeurs traitées par radiofréquence, sauf dans les 4 premiers mois, où l'IRM semble supérieure [89].

Le rythme de la surveillance reste du domaine de l'expérience personnelle de chaque équipe. Certains auteurs préconisent un contrôle dans les jours suivant la procédure [109].

Néanmoins, à cette période, comme au scanner, d'importants remaniements inflammatoires cicatriciels peuvent gêner considérablement l'interprétation des signaux en IRM ainsi que les éventuelles prises de contraste. En fait, le critère le plus

fiable d'efficacité thérapeutique à cette période est la topographie de la zone d'ablation par radiofréquence, centrée sur la cible et sa taille qui doit être supérieure à la tumeur.

Un premier contrôle à 1 ou 2 mois est réalisé par la majorité des équipes. Le suivi est ensuite réalisé tous les 2 ou 3 mois. Des récurrences tardives au site de traitement peuvent être découvertes jusqu'à 18 mois après le traitement. Les bilans ultérieurs viseront donc essentiellement à mettre en évidence une rechute de la maladie à distance ou à proximité du site traité.

Le contrôle de l'ablation par radiofréquence par écho-doppler de contraste nécessite l'analyse comparative de la vascularisation tumorale avant et après traitement. Cette technique semble possible dans le carcinome hépatocellulaire mais peu sensible pour les métastases hépatiques.

2. Thermo-ablation par la cryothérapie

L'apparition de la cryothérapie en clinique est antérieure à celle des radiofréquences. Elle se distingue de toutes les autres techniques d'ablations thermiques car le traitement est réalisé en refroidissant les tissus biologiques. Les conséquences directes de cette baisse de température sont la formation de glace dans les espaces extracellulaires qui conduit à la destruction des structures cellulaires par déshydratation [110]. Il est considéré qu'un maintien de 15-20 min à une température $\leq -40^{\circ}\text{C}$ est nécessaire pour réaliser une destruction irréversible des tissus [111]. Une cryoponde de type aiguille, refroidie à -180°C en quelques minutes par un liquide frigorigène [112], de l'argon ou de l'azote, est insérée dans la masse tumorale sous guidage échographique. La lésion est monitorable à l'image ultrasonore et apparaît comme une zone hyperéchogène [113]. Sous de nombreux aspects, la méthodologie et le matériel ont des points communs avec ceux utilisés en radiofréquence.

L'intervention est généralement réalisée après une laparotomie mais les approches laparoscopique et percutanée sont aussi pratiquées [114]. Une cryosonde classique peut engendrer une lésion de $4,9 \times 2,2 \times 2,2$ cm³, dimensions qui peuvent être augmentées jusqu'à $6,0 \times 4,9 \times 5,6$ cm³ [115] avec l'utilisation de plusieurs cryosondes. D'un point de vue méthodologique et technique, la cryothérapie connaît les mêmes contraintes que les radiofréquences, compte tenu de son caractère invasif pour l'organe. Les résultats cliniques [116] associent la cryothérapie à des taux de complications élevés, jusqu'à 40,7% contre 3,3% en radiofréquences, et un taux de récurrence tumorale de 13,6% contre 2,2%. Au sein des techniques émergentes, la cryothérapie est pour toutes ces raisons beaucoup moins utilisée aujourd'hui en clinique que les radiofréquences.

3. Photo-ablation interstitielle par laser

Il est décrit pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989 [117]. Il détruit les tissus par conversion de l'énergie en chaleur. Le LASER Nd-YAG avec une longueur d'onde de 1 064 μ m est le plus utilisé. L'application d'une fibre nue produit une zone de destruction de 1,5 à 2 cm maximum, et plusieurs fibres (jusqu'à quatre) sont le plus souvent insérées en même temps à travers des aiguilles de calibre 18G. Plus récemment est apparu un système de refroidissement qui, grâce à un applicateur mesurant 2,5 ou 3 mm de diamètre, permet d'augmenter la taille des zones de destruction jusqu'à 4 cm [118].

La technique reste limitée par la profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus, par rapport aux traitements par RF ou par cryothérapie.

4. Thermo-ablation par les micro-ondes (MCT)

Elles furent utilisées initialement comme bistouri hémostatique puis pour détruire les tumeurs [119]. Le principe est proche de la radiofréquence puisqu'un échauffement est obtenu par agitation ionique au contact d'électrodes très fines. La

taille maximale de destruction en 1 seul impact est d'environ 1,2 cm après un temps d'exposition de 30 à 60 secondes [120,121], ou de 2,6 cm après 300 sec d'exposition. La petite taille de destruction unitaire rend très souvent nécessaire la réalisation d'impacts multiples pour couvrir la totalité du volume cible.

A ce jour, lorsqu'un traitement est envisageable, la chirurgie reste privilégiée à la MCT. La technique demeure invasive pour l'organe et l'élargissement des volumes de nécroses nécessitera également l'implantation d'électrodes supplémentaires.

C. La chimiothérapie

La chimiothérapie est utilisée dans 3 situations différentes :

La chimiothérapie palliative

Elle est administrée chez des patients dont les métastases ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical. Son intérêt est prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie, le retard de l'apparition des symptômes et la prolongation de la survie. Elle est indiquée dès le diagnostic des métastases chez les patients non ictériques dont l'état général est satisfaisant (stade 0 à 2 OMS). Chez certains patients jugés initialement inopérables, des taux de réponse importants ont fait naître le concept de la chimiothérapie d'induction dont le but est de faire diminuer suffisamment le volume des métastases hépatiques pour les rendre résécables.

La chimiothérapie néo-adjuvante

Elle est administrée avant résection des métastases soit à titre systématique, soit lorsque la résécabilité initiale n'est pas évidente chirurgicalement et/ou lorsqu'il existe plusieurs critères carcinologiques péjoratifs. Elle est réalisée avant le geste chirurgical afin de contrôler l'évolutivité tumorale et de faciliter la chirurgie en diminuant le volume tumoral.

La chimiothérapie adjuvante

Elle est administrée après une résection curative des métastases dans le but de diminuer le risque de récurrence.

L'administration de la chimiothérapie se fait le plus souvent par voie systémique, beaucoup plus rarement par voie intra-artérielle hépatique. L'utilisation de la voie intra-artérielle est basée sur le fait que les métastases de cancers colorectaux sont souvent limitées au foie et que leur vascularisation est presque exclusivement artérielle, alors que le foie sain est lui vascularisé à 70% par le système porte. La voie intra-artérielle reste cependant moins utilisée.

Les possibilités récentes d'implantation des cathéters intra-artériels par un abord percutané en radiologie interventionnelle éliminent la nécessité d'un acte chirurgical invasif avec laparotomie et pourrait favoriser cette technique dans l'avenir.

1. Les chimiothérapies systémiques

a. Chimiothérapies systémiques palliatives et néoadjuvantes

Basées initialement sur le 5-FU, les protocoles de chimiothérapies se sont enrichis de nouvelles molécules ces dernières années, telles l'irinotecan, l'oxaliplatine, et plus récemment des thérapeutiques dites ciblées telles que le bevacizumab et le cetuximab.

a.1 Le 5-FluoroUracile et le 5-FluoroUracile – Acide folinique

L'efficacité de la chimiothérapie a été démontrée initialement avec le 5-FU dans les années 1990 par deux études randomisées retrouvant une amélioration de la qualité de vie et de la survie par rapport aux soins palliatifs seuls. Les survies moyennes étant respectivement de 11 et 5 mois. Le 5-FU est resté pendant plus de 40 ans le seul traitement efficace.

Initialement administré en bolus, le 5-FU a vu son efficacité augmenter par sa

prescription en perfusion lente et l'association avec l'acide folinique.

Une méta-analyse, totalisant 1219 patients, a montré une augmentation significative du taux de réponse lorsque le 5-FU était administré en perfusion continue par rapport à l'administration en bolus, respectivement 22% et 14%, mais sans amélioration de la survie et avec une toxicité plus importante.

Une méta-analyse reprenant 3300 patients a montré que le taux de réponse était deux fois supérieur lorsque le 5-FU était administré avec l'acide folinique que lorsqu'il était donné seul (21% de réponse contre 11%). Cette association 5-FU – acide folinique permettait également une discrète amélioration de la survie par rapport au 5-FU seul (11,7 mois contre 10,5 mois), mais au prix d'une augmentation des effets secondaires hématologiques et digestifs.

Actuellement, plusieurs schémas d'administration de l'association 5-FU – acide folinique sont utilisés (LV5FU2, FUFOL type Mayo Clinic). En France, le schéma LV5FU2 est de loin le plus répandu. Une étude randomisée sur 448 patients a montré qu'il était supérieur au schéma FUFOL en terme de tolérance, de réponse tumorale, respectivement 32,6% et 14,4% ($p=0,0004$) et de survie sans progression, respectivement 27,6 semaines contre 22 semaines ($p=0,0012$). La survie moyenne restant cependant identique dans les 2 cas. Le schéma FUFOL, principalement utilisée aux Etats-Unis, reste cependant une option thérapeutique en France et dans les pays européens.

a.2 L'irinotecan et l'oxaliplatine

▼ L'irinotecan

Il a d'abord été utilisé en monothérapie, en deuxième ligne, chez des patients qui échappaient ou résistaient d'emblée au 5-FU. Comparativement aux soins palliatifs seuls, l'irinotecan permettait une amélioration de la survie, respectivement de 9,2 mois contre 6,5 mois, et de la qualité de vie [122].

L'efficacité respective de l'irinotecan et de l'association 5-FU – acide folinique, leur mécanisme d'action distinct et l'absence de résistance croisée ont conduit à combiner ces deux traitements dans des études qui ont démontré la supériorité de l'association irinotecan – 5FU –acide folinique, en première ligne, sur le schéma classique en terme de réponse tumorale, respectivement de 35% et de 22% ($p=0,001$) dans le cadre du protocole LV5FU2, et respectivement de 39% et de 21% ($p=0,001$) lorsque le 5FU était administré selon le schéma FUFOL [123,124]. La survie moyenne était également améliorée par l'association avec l'irinotecan, respectivement de 15,9 mois et de 13,3 mois ($p=0,003$), ainsi que la survie sans progression, respectivement de 8,5 mois et de 6,4 mois ($p<0,0001$). L'association irinotecan –5FU – acide folinique est donc recommandée aussi bien en première qu'en deuxième ligne de chimiothérapie (protocole FOLFIRI).

▼ L'oxaliplatine

L'oxaliplatine a d'abord été utilisé seul avant d'être associé au 5FU-acide folinique. L'association oxaliplatine-5FU-acide folinique a montré un taux de réponse tumorale et une survie sans progression supérieurs à l'oxaliplatine seul ou au 5FU-acide folinique seul. Il existe ainsi plusieurs protocoles selon la posologie et la modalité d'administration du 5FU-acide folinique.

Le plus utilisé, en France, est le protocole FOLFOX, association d'oxaliplatine et de 5FU-acide folinique selon le protocole LV5FU2. Il en existe plusieurs variantes, notamment selon la dose d'oxaliplatine.

L'association oxaliplatine-5FU-acide folinique en première ligne de chimiothérapie permet un taux de réponse de 45% et une survie moyenne de 19,5 mois. L'efficacité de cette association a fait que le protocole FOLFOX est actuellement recommandé aussi bien en première qu'en deuxième ligne de chimiothérapie.

▼ La combinaison de l'irinotecan et de l'oxaliplatine

Tournigand a montré que la combinaison des protocoles FOLFOX et FOLFIRI en première et en deuxième ligne de chimiothérapie permettait un taux de réponse objective d'environ 55% quelque soit leur ordre d'administration [125].

a.3 Autres chimiothérapies

▼ Le raltitrexed

Le raltitrexed (Tomudex) est un inhibiteur de la thymidylate synthase qui présente l'avantage d'une grande facilité d'administration : une injection de 3mg/m² en 15 minutes tous les trois semaines. Néanmoins son efficacité semble être inférieure à celle de l'association 5FU-acide folinique. C'est notamment ce qu'évoquent les résultats de l'étude de Ducreux où le taux de réponse et la survie sans récurrence sont inférieurs avec le raltitrexed comparativement au couple 5FU-acide folinique [126]. La fréquence des complications avec le raltitrexed apparaît par ailleurs plus élevée dans cette étude comparativement au 5FU-acide folinique.

Cascinu a montré que le protocole Tomox, en première ligne, associant raltitrexed et oxaliplatine en une injection toutes les trois semaines présentait outre une grande facilité d'utilisation une certaine efficacité avec un taux de réponse de 50%, une survie moyenne de 9 mois et une survie sans progression de 6,5 mois [127].

▼ Les dérivés oraux du 5FU

Récemment, de nouvelles molécules ont été mise au point afin de remplacer les perfusions de 5FU par une administration orale. La principale de ces molécules est la capécitabine (Xéroda), pro-drogue orale du 5-FU, dont Van Cutsem a montré que l'efficacité était comparable à celle de l'association 5-FU-acide folinique type FUFOL avec un taux de réponse et une survie sans récurrence respectivement de 18,9% et 5,2 mois contre 15% et 4,7 mois [128].

a.4 Les thérapies ciblées

Association de l'irinotecan aux thérapies ciblées

Une étude a montré que l'association d'un anticorps monoclonal anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le bevacizumab (Avastin) avec le protocole à base d'irinotecan et de 5-FU (protocole IFL) selon le schéma FUFOL, comparativement au schéma 5-FU-acide folinique seul, entraînait une amélioration significative du taux de réponse, respectivement de 45% et de 35% ($p=0,029$), de la survie sans progression, respectivement de 10,6 mois et de 6,2 mois ($p<0,01$) et de la survie moyenne, respectivement de 20,3 mois et de 15,6 mois ($p=0,03$) [129]. Les résultats obtenus par l'association du bevacizumab au protocole IFL ne montrent cependant pas de bénéfice évident par rapport au protocole FOLFIRI. L'association bevacizumab – FOLFIRI semble donc prometteuse mais aucune donnée ne permet actuellement de l'évaluer par rapport au schéma FOLFIRI seul.

L'association du cetuximab, anticorps anti EGF (Epidermal Growth Factor), à l'irinotecan a montré un taux de réponse de 25%, une survie sans récurrence de 4,1 mois et une survie moyenne de 8,6 mois en troisième ligne de chimiothérapie après progression sous des protocoles à base d'irinotecan et d'oxaliplatine.

Association de l'oxaliplatine aux thérapies ciblées

L'association du FOLFOX au bevacizumab ou au cetuximab sont prometteuses mais leur efficacité restent à évaluer. L'association du FOLFOX au bevacizumab a montré une amélioration de la survie en deuxième ligne de chimiothérapie par rapport au FOLFOX seul, avec respectivement 12,5 mois et 10,7 mois ($p=0,02$) [130].

b. Chimiothérapie adjuvante systémique

Elle est administrée dans les suites d'un traitement curatif, comme la chirurgie ou la radiofréquence, afin de traiter d'éventuelles métastases non visibles lors du bilan pré-opératoire et lors de l'intervention afin d'augmenter la survie globale et la

survie sans récurrence.

Le risque de récurrence de la maladie métastatique après résection des métastases hépatiques est d'environ 60%. Ces récurrences surviennent dans 65 à 80% des cas au cours des deux premières années qui suivent la chirurgie [131]. Elles peuvent être uniquement hépatiques (22% des cas), uniquement extra-hépatiques (24% des cas) ou hépatiques et extra-hépatiques (16% des cas) [132].

Plusieurs facteurs prédictifs de récurrence ont été décrits : la présence de plus d'une métastase hépatique, le diamètre de la plus volumineuse métastase supérieur à 5cm, le taux d'ACE supérieur à 200ng/ml, l'absence de marge de résection, la présence de localisation extra-hépatique initialement, l'envahissement ganglionnaire et le délai d'apparition des métastases inférieur à 12 mois [133]. C'est pour ces patients à fort risque de récurrence que la chimiothérapie adjuvante semble présenter le plus gros intérêt. La survie sans récurrence, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, est de 20% à 2 ans et la survie globale est de 65% à 2 ans, de 28 à 37% à 5 ans [133, 151] et de 22% à 10 ans [133]. De la même façon, les récurrences peuvent survenir après ablation par radiofréquence. Ces récurrences peuvent être locales, au niveau du site traité, avec un taux dépendant essentiellement de la taille de la tumeur et de la proximité de vaisseaux de gros calibre. Les récurrences peuvent également être hépatiques, à distance du site de radiofréquence chez 20 à 55% des patients et/ou extra-hépatiques pour 20% des patients [135, 136].

2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique

L'intérêt théorique de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique est double. D'une part, une plus forte concentration de chimiothérapie intra-tumorale et d'autre part, un moindre passage systémique. Les buts sont une meilleure efficacité et des effets secondaires moins importants. On privilégie les molécules à fort taux d'extraction hépatique comme l'oxaliplatine ou le 5-fluoro-2-déoxyuridine.

Les cures rapprochées et régulières nécessitent un système à demeure permettant d'éviter des cathétérismes itératifs de l'artère hépatique. Ainsi, un cathéter intra-artériel hépatique est implanté soit chirurgicalement par laparotomie soit par voie percutanée.

Le bénéfice de la combinaison d'une chimiothérapie intra-artérielle et d'une chimiothérapie systémique dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux est bien établi dans la littérature, que ce soit en terme de survie et de réponse tumorale dans le cadre d'un traitement palliatif ou en terme de survie globale ou sans récurrence dans le cadre d'un traitement adjuvant [137, 138].

D'un point de vue technique, Deschamps rapporte une série de 54 patients suivis à l'institut Gustave Roussy et ayant bénéficié de la pose d'un cathéter intra-artériel par voie percutanée sous anesthésie locale avec des taux de complications, essentiellement mineures, faibles et avec 14% des patients de la série présentant une réponse hépatique suffisante pour permettre une résection chirurgicale ou une ablation par radiofréquence.

3. Chimiothérapie intra-péritonéale

Le but initial de la chimiothérapie intra-péritonéale est de diminuer le risque de localisation péritonéale après traitement d'un cancer colorectal. Plus de 9% du 5FU administré par voie intra-péritonéale gagne le système porte dont 60% à 80% sont extraits par le foie. L'intérêt de cette chimiothérapie serait donc de diminuer non seulement le taux de récurrence péritonéale, mais également de prévenir la survenue de MH.

4. Chimiothérapie intra-portale

Contrairement à la chimiothérapie intra-artérielle, qui a essentiellement un intérêt palliatif, la chimiothérapie intra-portale a pour but de stériliser les MH microscopiques infracliniques dont la vascularisation est principalement portale.

Deux techniques sont actuellement utilisées. La première est la repeméabilisation de la veine ombilicale jusqu'à la branche gauche de la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter. La seconde est l'introduction d'un cathéter par le tronc gastrocolique de Henlé dans la veine mésentérique supérieure. En cas d'impossibilité technique, on peut également cathétériser la veine colique supérieure gauche ou la veine mésentérique inférieure, voire une veine jéjunale [139].

5. Chronochimiothérapie

Son principe est basé sur l'administration du traitement en fonction des rythmes biologiques, notamment circadien. L'adaptation des doses de chimiothérapie en fonction des heures du nyctémère ou chronomodulation permet de diminuer la toxicité et d'augmenter les doses reçues avec l'espoir d'augmenter l'efficacité de ses protocoles, par rapport à la polychimiothérapie non chronomodulée.

C'est l'équipe de l'hôpital Paul Brousse qui a développé cette technique thérapeutique avec des résultats intéressants [140]. Dans l'expérience du groupe européen de chronothérapie (IOCC), une association chronomodulée à base de 5FU et FOL en première ligne de traitement et à dose maximale tolérée peut induire un maximum de 41% de réponses tumorales majeures avec une survie médiane de 16 mois [141]. L'adjonction de l'oxaliplatine à cette association de base permet de monter le taux de réponse au-delà de 50% avec des survies atteignant 19 mois [142].

D. L'embolisation portale

C'est une technique qui consiste à induire une atrophie préalable des segments que l'on souhaite réséquer. Cette atrophie s'accompagne d'une hypertrophie compensatrice des segments qui n'ont pas été embolisés et donc d'une augmentation du volume résiduel au décours de l'hépatectomie. Cette

atrophie est provoquée par une interruption de la vascularisation portale [143].

L'obstruction portale peut être provoquée par une embolisation endoluminale à l'aide de colles biologiques, de colles acryliques ou d'alcool ou par ligature [144].

L'embolisation peut se faire par un cathétérisme d'une veine iléocolique, ce qui nécessite un abord chirurgical de la dernière anse. Elle peut également se faire, et c'est aujourd'hui la technique la plus répandue, par voie transcutanée transhépatique en ponctionnant sous contrôle échographique une branche portale. La ponction peut se faire par une anesthésie locale ou sédation et la procédure dure entre 45 et 90 minutes. L'abord peut être :

- Homolatéral au territoire embolisé, l'injection se faisant à contre-courant après avoir obstrué transitoirement l'origine de la branche par un ballonnet,
- Ou controlatéral, l'injection se faisant en flux libre. Cette manœuvre peut être délicate lorsque la circulation portale est ralentie ou risque d'embolisation par reflux des territoires que l'on souhaite préserver.

La ligature chirurgicale porte habituellement sur la branche droite de la veine porte qui est abordée en disséquant le bord postérieur droit du pédicule hépatique et en abaissant la face antérieure du tronc de la veine porte. La ligature est faite avec un fil non résorbable, ce qui facilite l'identification des éléments pédiculaires lors de la réintervention [145].

La ligature semble être moins efficace que l'embolisation [146]. Il s'agit donc soit d'une procédure chirurgicale, soit d'une technique interventionnelle radiologique. Un scanner volumétrique est réalisé avant l'embolisation portale et juste avant la chirurgie afin de vérifier la bonne hypertrophie du foie. Les méthodes chirurgicales peuvent être utilisées dans le temps de la chirurgie colique pour préparer la future hépatectomie ou lorsque une chirurgie hépatique en deux temps

s'avère nécessaire pour pouvoir traiter des métastases bilatérales non résecables en un seul temps opératoire ; dans tous les autres cas, la voie d'abord percutanée est préférable.

La faisabilité de la technique est proche de 100% dans les équipes spécialisées, et sa morbidité est minime.

E. Autres moyens thérapeutiques

1. La chimio-embolisation :

Consiste à injecter des microsphères de 40 microns dans l'artère hépatique, dont le principe est non seulement de diffuser une substance cytotoxique comme le 5FU, mais également de diminuer le débit artériel de 80 à 100%. De même, des microsphères non biodégradables contenant un isotope radioactif ont été utilisées dans un but de curiethérapie.

Actuellement, les résultats de ces techniques sont décevants : en effet, elles n'augmentent ni le taux de réponse, ni la survie et ont une toxicité propre. Une étude contrôlée a montré qu'elles étaient moins efficaces qu'une chimiothérapie intra-artérielle isolée [147].

2. L'alcoolisation :

Consiste en une injection intra-tumorale d'alcool absolu par voie chirurgicale ou percutanée.

Elle a une efficacité démontrée sur le carcinome hépato-cellulaire, mais aucune étude n'a montré un bénéfice en terme de survie dans les MHCCR.

3. La radiothérapie conventionnelle :

Par voie externe n'as pas d'intérêt dans le traitement des MH en dehors d'un effet antalgique. Pour avoir une action anti-tumorale, elle nécessiterait des doses qui induisent systématiquement une hépatite radique, associant fibrose biliaire et

nécrose hépatique [147]. Il en est de même pour la radiothérapie interstitielle à l'iridium qui fait appel à des techniques sophistiquées sans offrir plus d'avantages.

4. La ligature de l'artère hépatique et désartérialisation :

La suppression de la vascularisation artérielle diminue de 90% l'apport sanguin dans les cellules tumorales et de 35% dans le parenchyme sain et favoriserait donc la nécrose tumorale. La ligature chirurgicale de l'artère hépatique est relativement bien tolérée si le tronc porte est perméable et le foie est non cirrhotique. Le bénéfice en terme de survie dans les MHCCR est nul, cela est également le cas lorsqu'une chimiothérapie est associée.

II. Les indications :

A. Métastases hépatiques d'emblée résecable

La résecabilité de MHCCR doit toujours être discutée sur des critères techniques (évaluant la faisabilité d'une résection R0 et le risque de l'intervention) et carcinologiques au sein d'une unité de concertation multidisciplinaire (comprenant notamment un chirurgien expérimenté en chirurgie hépatique). Cette discussion, reposant sur le rapport risque/bénéfice de l'intervention, doit valider l'indication opératoire, déterminer la stratégie thérapeutique et, au mieux, amener à inclure les patients dans des essais cliniques pour répondre aux nombreuses questions qui restent aujourd'hui posées.

En pratique,

- la résection d'emblée de MCR est recommandée lorsque celle-ci est complète au prix d'une hépatectomie classique (classe I), et carcinologiquement incontestable (moins de 4 métastases et/ou unilobaires). Il faut promouvoir les essais qui étudient la place, la nature et les modalités de la chimiothérapie dans ce cas.
- la résection d'emblée doit être discutée et évaluée par des essais thérapeutiques lorsque la résection est complexe et qu'il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic carcinologiques.

En résumé, on peut proposer les attitudes suivantes, résumées dans le tableau I, fondées à la fois sur les deux niveaux de difficultés techniques et sur quatre stades d'extension :

Niveaux de difficulté technique :

Classe I : hépatectomie classique

Classe II : hépatectomie complexe

Stadification carcinologique :

Métastases ganglionnaires découvertes en per opératoire

Np + ganglions pédiculaires envahis

Np – ganglions pédiculaires négatifs

Métastases viscérales :

M1 Métastase(s) hépatique(s) isolée(s) sans autre site

M2 Métastases hépatiques + métastase intra abdominale

M2a métastase intra abdominale isolée résécable

M2b métastases intra abdominales multiples ou non résécables

M3 Métastases hépatiques + métastase(s) extra abdominale(s)

M3a métastase(s) pulmonaire(s) résécable(s)

M3b métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou non pulmonaire(s)

M4 Métastases hépatiques + métastases multi-site (extra et intra abdominale)

Le tableau suivant résume les indications de la chirurgie d'emblée, basées sur l'évaluation du rapport risque/bénéfice

OUI : résection recommandée (suffisamment d'éléments pour admettre l'indication)

A discuter : résection à discuter (selon terrain et expertise) (pas suffisamment de données pour recommander ou non la résection)- A réaliser dans le cadre d'essais cliniques.

NON : résection non recommandée (suffisamment d'éléments pour contre-indiquer la résection).

TABLEAU I : LES RECOMMANDATIONS SUR LES INDICATIONS DE LA RESECTION D'EMBLEE [53].

classe	M1 (M Hépatique isolée)		M2 (M intra abdominale associée)		M3 (M extra abdominale associée)			M4 (M2+M3)	
			M2 a (isolée,résécable)		M2 b	M3 a (pulmonaire(s) résécable(s))		M3 b	
	Np-	Np +	Np-	Np +	Np+ ou -	Np-	Np +	Np+ ou -	Np+ ou -
I	OUI	A discuter	OUI	A discuter	NON	OUI	A discuter	NON	NON
II	OUI	NON	A discuter	NON	NON	A discuter	NON	NON	NON

B. Résection simultanée chez les patients présentant une tumeur primitive colorectale avec des métastases hépatiques synchrones :

Parmi les malades porteurs de cancer colorectal, un tiers va se présenter avec des métastases hépatiques synchrones, mises en évidence lors des explorations qui précèdent le traitement du cancer colorectal ou découverte en per-opératoire par le chirurgien [61].

Chez les malades avec des métastases hépatiques synchrones d'emblée résécables découvertes en pré-opératoire, la résection de la tumeur colorectale avec les métastases est justifiée car c'est le seul traitement qui permet la guérison avec 25% à 38% de survie à 5ans.

L'exérèse hépatique peut être réalisée dans le même temps opératoire que la tumeur primitive (exérèse combinée) car elle n'augmente pas la mortalité et la morbidité péri-opératoire et la survie est équivalente à celle des malades traités par exérèse différée [148,149].

Lorsque les MH ne sont retirables qu'au prix d'une hépatectomie complexe ou risquée, ou lorsque la situation oncologique n'est pas claire, on a le choix entre une chirurgie première sur le primitif, suivie de chimiothérapie systémique de type FOLFOX ou FOLFIRI, ou une chimiothérapie première d'induction suivie en cas de réponse d'une résection du primitif et des MH en un seul temps ou en deux temps [150].

A ce titre, l'expérience multicentrique française recueillie dans le cadre du rapport de l'AFC a bien montré qu'en cas d'hépatectomie majeure, la mortalité opératoire des résections en un temps était significativement plus élevée (6,1%) que les exérèses en deux temps (2,4%) [151]. La conférence de consensus sur les cancers coliques a ainsi recommandé de ne réaliser d'exérèse en un temps qu'en cas d'hépatectomie limitée. Reste que la stratégie dépend de l'expertise de l'équipe [38].

Sur le plan technique, la voie d'abord est une bi-sous-costale en cas de tumeur colique droite et une médiane sur laquelle est branchée une sous-costale droite en cas de tumeur colique gauche. L'intervention est débutée par la résection colique, ce qui permet de surseoir au temps hépatique en cas de contre-indication à un geste en un temps. De plus, il est préférable de réaliser l'anastomose colique avant un éventuel clampage pédiculaire pouvant être à l'origine d'un oedème au niveau des tissus coliques. Le geste de résection hépatique est mené selon les principes précédemment exposés.

C. Patients présentant une récurrence hépatique après résection hépatique :

L'option chirurgicale étant la seule thérapeutique à visée curative, il a été démontré que, même en cas de récurrence hépatique isolée ou associée à une récurrence

extrahépatique résécable, la résection complète de tout le tissu tumoral permettait d'obtenir des taux de survie comparables aux patients n'ayant pas de récurrence. En quelque sorte, la résection itérative permet de « remettre l'horloge à zéro ».

Dans ce cadre, la destruction tumorale par radiofréquence percutanée ou par cryothérapie utilisée seule ou en association avec une résection hépatique permet d'élargir les indications. Les résultats obtenus sont encourageants et la réalisation d'essais randomisés permettra de préciser l'apport de ces nouvelles techniques.

D. Métastases hépatiques initialement non résécables rendues résécables

Cette nouvelle notion a permis de révolutionner le traitement des métastases jusque là non résécables, ce qui a permis d'augmenter le nombre de patients candidats à la chirurgie, ainsi plusieurs procédés ont été avancés dans ce sens, mais d'abord il faut définir ce que les métastases non résécables.

1. Les métastases hépatiques non résécables.

La définition de la non résécabilité initiale est une étape préalable indispensable à la mise en œuvre rationnelle des procédures visant à rendre résécables les métastases hépatiques. En l'absence de données scientifiques précises, il est recommandé de réaliser une évaluation morphologique pluridisciplinaire afin de déterminer les causes de non résécabilité et leur réversibilité éventuelle.

A l'heure actuelle, les contre-indications absolues à la résection hépatique pour métastases d'un cancer colorectal sont :

- l'impossibilité d'obtenir une marge de résection saine lors de l'exérèse.
- l'impossibilité de réséquer tout le tissu tumoral intra ou extra hépatique.
- l'impossibilité de laisser en place une quantité suffisante de foie sain (c'est à dire 25 à 40% de foie sain normalement vascularisé) permettant d'éviter le

risque d'insuffisance hépatique majeure post-opératoire [152].

Les principales modalités pour rendre résécables des métastases initialement non résécables se focalisent sur 3 objectifs :

- Diminuer la taille des métastases hépatiques ou de toute autre localisation tumorale pour permettre la réalisation d'une résection R0.
- Traiter des métastases hépatiques nombreuses et diffuses pour permettre la réalisation d'une résection R0, tout en épargnant le plus possible le parenchyme hépatique sain.
- Hypertrophier le futur foie restant pour permettre une résection hépatique laissant en place au moins 25 à 40% de foie sain et éviter les conséquences souvent fatales d'une insuffisance hépatique majeure post-opératoire.

2. La chimiothérapie d'induction

L'amélioration des taux de réponses objectives à la chimiothérapie a rendu possible le développement du concept de chimiothérapie d'induction des métastases hépatiques des cancers colorectaux [152]. Il est basé sur l'existence, parmi les patients jugés initialement non résécables, d'un sous-groupe de patients qui peuvent devenir résécables grâce à une chimiothérapie d'induction. Dans cette indication, la chirurgie de résection des métastases est la seule thérapeutique permettant de guérir les patients. Elle semble donner des résultats identiques à la chirurgie de première intention chez des patients résécables.

Si le principe d'une chimiothérapie d'induction est retenu, il est recommandé d'utiliser d'emblée les associations " irinotécan + 5 FU – acide folinique " ou " oxaliplatine + 5 FU – acide folinique ". En dehors du profil de tolérance et des contre-indications, il n'y a pas de recommandation de choix d'une association par rapport à l'autre [153].

L'équipe de l'Hôpital Paul Brousse a montré que l'administration d'une chimiothérapie chronomodulée a permis d'opérer à visée curative, 16% des patients ayant des métastases initialement non résécables [49], ont ensuite un pronostic similaire à celui des patients opérables d'emblée, avec un taux de survie à 5 ans de 40% [154].

Il est recommandé de réaliser une évaluation morphologique régulière (tous les 2 à 3 mois) basée sur un scanner ou une IRM, ainsi qu'une discussion pluridisciplinaire de la conduite à tenir selon la même périodicité. Il n'y a pas de données précises sur la durée optimale de la chimiothérapie d'induction en cas de réponse objective. Une durée minimale de 3 mois paraît recommandable. Il est recommandé de proposer une résection hépatique dès qu'elle paraît techniquement réalisable et avant la " disparition " de certaines métastases. Si cette dernière situation se produit, la résection hépatique doit en théorie enlever tous les sites métastatiques, y compris ceux qui ne sont plus visibles sur les examens morphologiques pré-opératoires. Quand une chirurgie de résection hépatique est indiquée, il est recommandé de la réaliser dans un délai de 3 à 4 semaines (intercure plus 1 semaine) après la dernière cure de chimiothérapie de manière à ne pas augmenter la morbidité post-opératoire tout en préservant le résultat obtenu grâce à la chimiothérapie.

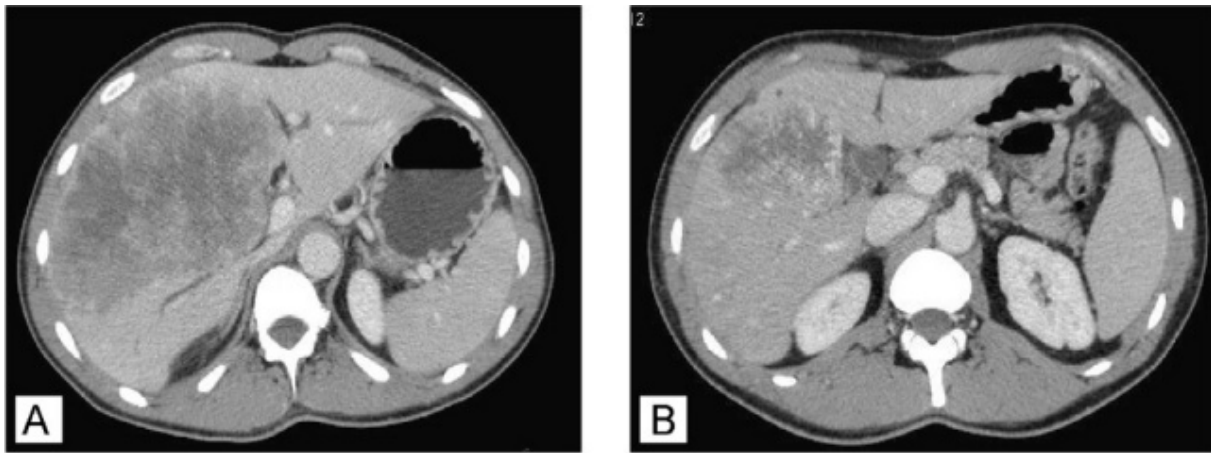


Figure 16: Métastase hépatique unique très volumineuse du foie droit infiltrant le segment IV (A). Réponse objective obtenue après six cures de FOLFOX-cétuximab (Erbix[®]) (B) rendant la résection hépatique possible [59].

3. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques (cryothérapie, laser, micro-ondes et radiofréquence).

Ces techniques permettent la destruction in situ des métastases hépatiques non résécables. Elles sont le plus souvent utilisées pour faciliter ou pour compléter une hépatectomie. Cette utilisation est conditionnée par le nombre, la taille et la topographie des métastases. En l'absence de données scientifiques autres que celles concernant la faisabilité, ces techniques doivent être réservées à des équipes spécialisées dans la prise en charge pluridisciplinaire des métastases hépatiques des cancers colorectaux et faire l'objet d'essais cliniques plus approfondies.

Ainsi ces différentes techniques ablatives locales sont développées avec pour objectif de détruire sélectivement le tissu tumoral en épargnant le plus possible le foie sain adjacent. Deux techniques ont été principalement utilisées ces dernières années, la cryothérapie et la radiofréquence [155]. De nombreuses études rétrospectives ont démontré la faisabilité et l'efficacité de ces techniques dans le traitement des petites lésions tumorales si, et seulement si, la procédure est réalisée dans les règles (positionnement de la sonde sous contrôle échoguidée, respect de la

procédure selon la machine utilisée) et si les indications sont respectées (taille, rapports vasculaires) [156]. Plusieurs études rapportent de meilleurs résultats de la radiofréquence comparée à la cryothérapie en termes d'efficacité et de morbidité [157].

Les traitements de destruction locale peuvent également être utilisés en association avec l'embolisation portale percutanée, pour empêcher la progression tumorale d'un nodule métastatique situé dans les segments hépatiques non embolisés, comme a été décrit que la croissance des métastases est plus rapide que celle du parenchyme hépatique [158].

4. L'embolisation portale :

Une limite à la résection chirurgicale est le volume du futur foie restant qui doit être suffisant. Une embolisation portale pré-opératoire permet l'hypertrophie du foie et donc la résection. Un volume de foie résiduel post-opératoire supérieur à 25% du foie total fonctionnel est recommandé par la majorité des équipes chirurgicales. En cas d'hépatopathie sous-jacente ou de chimiothérapies antérieures, un volume supérieur à 40% est recommandé.

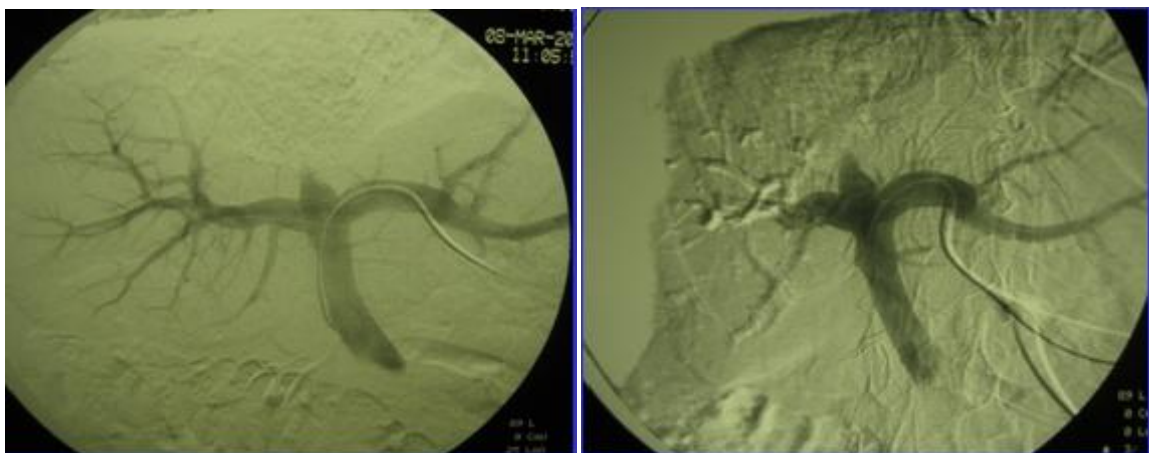


Figure 17: embolisation percutanée de la branche portale droite afin d'obtenir une hypertrophie gauche [159].

L'embolisation portale sélective pré-opératoire du foie tumoral, permet d'obtenir une hypertrophie du futur foie restant variant de 40% à 90% en fonction de la qualité du foie. Elle doit être la moins invasive possible en évitant toute complication car c'est une technique qui est réalisée sans être certain que la chirurgie hépatique de résection sera effectivement possible.

A ce titre, l'embolisation percutanée semble préférable à une procédure per-opératoire. Elle est réservée à des équipes spécialisées ; sa faisabilité est proche de 100%.

Un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et la résection hépatique paraît être un bon compromis pour permettre une hypertrophie suffisante du futur foie restant, tout en minimisant le risque d'évolution tumorale.

L'indication de l'embolisation portale pré-opératoire repose sur la détermination du volume du futur foie restant, calculé à partir d'une évaluation volumétrique hépatique et tumorale par scanner. Elle est impérative si le volume du futur foie restant est inférieur à 25%. Elle n'est pas recommandée si le volume du futur foie restant est supérieur à 40%. Entre 25 et 40%, l'indication de l'embolisation portale pré-opératoire doit être discutée au cas par cas, en fonction de la durée d'une éventuelle chimiothérapie d'induction, de la durée prévisible d'ischémie opératoire du futur foie restant, et de la complexité de l'intervention hépatique prévue [153].

5. Stratégies thérapeutiques

5.1 Patients présentant une métastase unique volumineuse dont la résection laisserait en place un volume de parenchyme fonctionnel insuffisant :

Pour ces patients initialement non résécables, deux alternatives peuvent être proposées, voire combinées. Obtenir une fonte tumorale par chimiothérapie

néoadjuvante systémique ou locorégionale ou obtenir une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral par embolisation portale.

▼ Obtenir une fonte tumorale par chimiothérapie néoadjuvante systémique ou locorégionale :

L'équipe de l'hôpital Paul Brousse a montré par une étude portant sur 53 patients présentant des lésions d'origine colorectale initialement non résécables et dont huit présentaient une métastase volumineuse, l'intérêt d'une chimiothérapie systémique néoadjuvante associant le 5-fluorouracile, l'acide folinique et l'oxaliplatine.

Après obtention d'une fonte tumorale, ces patients purent être opérés et la survie obtenue était comparable à celle des patients présentant des lésions résécables d'emblée. D'autres auteurs rapportent une expérience similaire [160-169].

▼ Obtenir une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral par embolisation portale :

Lorsqu'une résection première ne peut être envisagée en raison d'un volume insuffisant du futur foie restant, en général le foie gauche, une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral peut être obtenue par une embolisation portale préopératoire.

L'hypertrophie compensatrice induite est évaluée 5 à 6 semaines après la procédure par un scanner 3D. Lorsque l'hypertrophie obtenue est suffisante et permet de prévoir un volume fonctionnel résiduel équivalant à au moins 30 % de la masse hépatique totale, l'hépatectomie est réalisée.

5.2 Patients présentant des métastases bilobaires :

Pour ces patients, plusieurs stratégies peuvent être proposées.

✓ Hépatectomie en deux temps incluant une embolisation portale :

Le succès observé pour l'hépatectomie en un temps après embolisation portale a conduit les chirurgiens à traiter les patients porteurs de métastases bilobaires pour lesquelles l'exérèse sans embolisation portale préalable ne pouvait être obtenue en un temps par risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire. Une augmentation de la taille des métastases dans le foie non embolisé ayant été décrite après embolisation portale, l'idée d'une hépatectomie en deux temps a été développée.

Cette stratégie consiste dans un premier temps à réaliser la résection ou la destruction des lésions métastatiques situées dans le futur foie restant (le foie gauche) puis à emboliser le foie tumoral résiduel (le foie droit) et enfin à réaliser l'hépatectomie droite plus ou moins élargie au segment IV après obtention d'une hypertrophie suffisante. Cette approche permet d'étendre les indications chirurgicales curatives à environ 27 % des patients avec des métastases hépatiques bilobaires [152].

✓ Hépatectomie en deux temps :

Cette stratégie décrite par Adam et al consiste à réséquer le plus grand nombre possible de métastases dans un premier temps, puis à réséquer les métastases restantes dans un deuxième temps après obtention d'une régénération hépatique.

Les patients entre les deux temps opératoires reçoivent une chimiothérapie. La survie observée pour les 13 patients opérés dans cette série a été de 35 % à 3 ans [54].

▼ Hépatectomie associant une résection et une destruction tumorale par traitement local :

Dans cette stratégie, les métastases les plus volumineuses d'un lobe sont réséquées et les métastases de petite taille situées dans le lobe restant sont détruites localement par radiofréquence ou cryothérapie.

Toutefois, la limite réside dans le fait que les métastases les plus volumineuses doivent être localisées dans un lobe et que la règle des 30 % de parenchyme fonctionnel restants doit être respectée sous peine de voir apparaître une insuffisance hépatocellulaire postopératoire dont le pronostic reste sévère.

▼ Hépatectomie en un ou deux temps après chimiothérapie néoadjuvante :

Le but est d'obtenir une fonte tumorale autorisant l'exérèse des métastases hépatiques en un ou deux temps. Là encore, l'obtention d'une résection curative permet d'observer des taux de survie comparables aux patients d'emblée résécables.

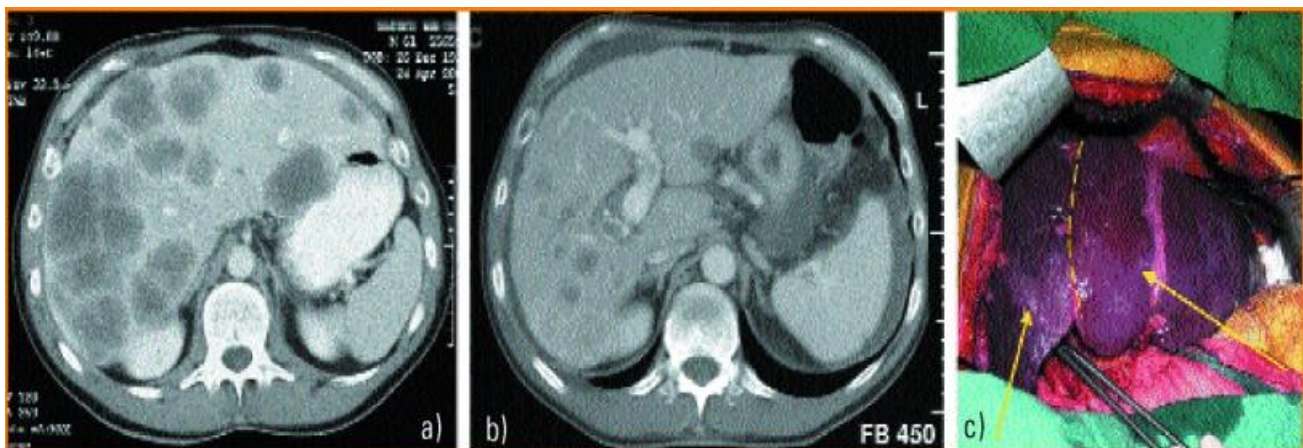


Figure 18: Le scanner (a) montre plusieurs lésions localisées dans les deux lobes du foie. Ce patient a subi une ligature portale droite et a reçu une chimiothérapie sélective intra-hépatique. Dans la figure (b) le nombre et la taille des lésions ont diminué de façon spectaculaire après 3mois de chimiothérapie intra-artérielle(3cycles). En per-opératoire (c) nous pouvons observer l'hypotrophie du lobe droit (petite flèche) et l'hypertrophie compensatrice du lobe gauche (grande flèche). Ce patient a bénéficié d'une résection chirurgicale (hépatectomie droite élargie au segment IV) associée à une radiofréquence de petites lésions (<0,5cm) du lobe gauche passées inaperçues lors du PET-scan [170].

E. La place de la chimiothérapie :

1. La chimiothérapie adjuvante :

Le principe de la chimiothérapie postopératoire repose sur le traitement de la maladie hépatique microscopique potentielle que le chirurgien méconnaît lors de l'intervention d'exérèse afin d'éviter le risque de récurrence.

Après une résection R0 de MH, en dehors d'un essai thérapeutique, la réalisation d'une chimiothérapie est une option. Dans ce cas, on recommande une association systémique 5FU/acide folinique de type LV5FU2.

Une étude du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York a montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post résection, grâce à l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle utilisant le fluoro-uracile et le floxuridine (FUDR), la survie à 2ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra-artérielle combinée à la chimiothérapie systémique [171]. Le bénéfice de la chimiothérapie intra-artérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe «chimiothérapie intra-artérielle» contre 60% dans le groupe «chimiothérapie systémique» [172].

Après exérèse de métastases rendues résécables par une chimiothérapie d'induction la reprise du même schéma de chimiothérapie doit être discutée en fonction de l'intensité de la réponse tumorale pré-opératoire, de la toxicité cumulative et des suites de la chirurgie hépatique.

Après destruction locale de MH, l'indication d'une chimiothérapie ne peut faire l'objet d'une recommandation, elle doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

2. La chimiothérapie néo-adjuvante

Il n'est pas recommandé hors essai de réaliser une chimiothérapie avant résection de métastases résécables d'emblée et jugées de résécabilité classe I, en l'absence de plusieurs facteurs carcinologiques péjoratifs.

Cependant, lorsque les MH sont de résécabilité classe II et/ou qu'il existe plusieurs critères carcinologiques péjoratifs, le bénéfice de la chirurgie devient moindre et une chimiothérapie première doit être discutée afin de faciliter la résécabilité et/ou de contrôler l'évolutivité tumorale.

Une étude rétrospective a pu montrer que la chimiothérapie préopératoire serait susceptible d'augmenter la survie à long terme dans les formes multinodulaires (≥ 5 métastases) [173].

Dans l'étude de Nordlinger et al, ils ont comparé les résultats d'une chimiothérapie néo-adjuvante avec FOLFOX (5FU-acide folinique et Oxaliplatine) avant une résection hépatique et ceux d'une résection seule chez 182 patients, le taux de survie à 3 ans était de 28,1% après une chirurgie seule, et de 35,4% pour le groupe de FOLFOX [174]. Des études rétrospectives sur cette question sont énumérées dans le tableau II.

Dans le cas particulier de métastases synchrones non réséquées dans le même temps que la tumeur primitive : une chimiothérapie d'intervalle avant la résection hépatique doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

Tableaux II :taux de résection des MH initialement non résecables après l'administration de la chimiothérapie pré-opératoire.

série	année	Nombre de patients	chimiothérapie	Taux de réponse (%)	Taux de résection (%)	Taux de survie à 5ans (%)
Tous les patients						
Bismuth [160]	1996	53	FOLFOX	-	16	40
Adam [161]	2004	1104	FOLFOX	-	12,5	39
Masri [162]	2006	74	FOLFIRIFOX	71,6	25,7	36,8
Les MH isolées						
Giacchetti [163]	1999	151	FOLFOX	58,9	38,4	58
Pozzo [164]	2004	40	FOLFIRI	47,5	32,5	-
De la Camara [165]	2004	212	FOLFIRIFOX	64	43	-
Quenet [166]	2004	26	FOLFIRIFOX	73	54	-
Alberts [167]	2005	42	FOLFOX	59,5	33,3	-
Ho[168]	2005	40	FOLFIRI	55	10	-
Folprecht [169]	2008	109	FOLFIRI+cetuxi mab FOLFOX+cetuxi mab	75	42	58

FOLFOX : 5 FU-acide folinique, Oxaliplatine.

FOLFIRI : 5 FU, Irinotécan.

FOLFIRIFOX : 5 FU, Irinotécan, Oxaliplatine.

3. La chimiothérapie palliative :

Elle constitue le traitement de référence des MH sans espoir de résectabilité ultérieure, car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie.

Alors que les taux de réponses n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association «5FU-Acide folinique», les associations «5FU/acide folinique+Oxaliplatine» ou «5FU/acide folinique+ Irinotécan» ont permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [169,175].

Les schémas combinant une bithérapie cytotoxique (Fluoropyrimidine+ Oxaliplatine ou Irinotécan) à un agent ciblé ; les inhibiteurs des récepteurs de l'épidermal growth factor (EGFR) (cétuximab) ou les inhibiteurs de l'angiogenèse (bévacizumab) sont significativement plus efficaces que la chimiothérapie seule et ont permis d'élargir le panel thérapeutique de première ligne des MH non résectables [123, 176, 177].

Stratégie thérapeutique :

- Place de la résection de la tumeur primitive :

Dans le cas de métastases synchrones non résectables et sans espoir de résectabilité ultérieure et en l'absence de signes de complication locale, la résection initiale de la tumeur colorectale primitive n'est pas recommandée.

- Nombre de lignes de la chimiothérapie palliative :

Après échec ou échappement à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie, compte tenu du bénéfice en termes de durée de survie et de qualité de vie, une 2^{ème} ligne de chimiothérapie palliative doit être proposée aux patients informés dont l'état général est correct (IP OMS \leq 2).

Il n'y a pas de preuve scientifique pour recommander une chimiothérapie au-delà de la 2^{ème} ligne. Cependant, la poursuite de la chimiothérapie apporte un bénéfice pour certains malades. La qualité de vie est un élément majeur de décision en situation palliative. Les acteurs de cette décision sont le malade et l'équipe soignante (oncologue, médecin traitant, infirmière...).

- Choix des lignes :

En cas de métastases sans espoir de résecabilité ultérieure : en l'absence de données suffisantes, le choix du type de chimiothérapie est libre entre «monothérapie» (5FU-acide folinique, de type LV5FU2) ou «polychimiothérapie» (associations à l'oxaliplatine ou l'irinotécan) (associations bithérapie cytotoxique à un agent ciblé bevacizumab ou cétuximab). Il est orienté par les différents profils de toxicité, les caractéristiques du malade et l'importance de la masse tumorale.

En cas de métastases potentiellement résécables après réduction tumorale : une chimiothérapie donnant un taux de réponse élevé de type «bithérapie» doit être proposée d'emblée.

- Durée du traitement :

L'efficacité et l'utilité de la chimiothérapie palliative doivent être évaluées tous les 2 à 3 mois. En cas de détérioration clinique ou de mauvaise tolérance le traitement doit être interrompu. En cas de progression tumorale la chimiothérapie de 1^{ère} ligne doit être interrompue et la réalisation d'une 2^{ème} ligne est recommandée.

En cas de stabilité : au-delà de 4 à 6 mois, la possibilité d'une pause thérapeutique peut être envisagée.

En cas de réponse majeure : une évaluation de la possibilité de résection secondaire doit être réalisée périodiquement.

SURVEILLANCE ET PRONOSTIC

I. Surveillance post-opératoire :

1. Surveillance immédiate :

Le bilan biologique de surveillance comporte des tests hépatiques (transaminases, bilirubine, GGT, PAL), un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine avec plaquettes. Il doit être effectué toutes les 12 heures au cours des premières 24 à 48 heures.

La mise en route d'une prophylaxie thrombo-embolique dépend du risque thrombotique et du retentissement prévu de l'hépatectomie sur la fonction hépatocellulaire.

Une échographie abdominale post-opératoire (j+4) recherche la présence d'une collection péri-hépatique. Si celle-ci est retrouvée il est parfois possible de l'évacuer par la mobilisation prudente du drain. En cas d'ascite post-opératoire, un des drains est conservé jusqu'au contrôle de cette ascite. En absence de drainage efficace, une ponction évacuatrice de l'ascite doit être faite impérativement avant que n'apparaisse un suintement sur l'incision abdominale qui expose au double risque d'éviscération et d'infection du liquide d'ascite. Des prélèvements bactériologiques sont effectués régulièrement une à deux fois par semaine sur le drain.

2. Surveillance à long terme :

Après la résection des MHCCR, la surveillance rejoint le problème de la détection des MH. L'existence d'une image post-opératoire peut compliquer l'interprétation des examens ultérieurs et justifie la réalisation d'une échographie

post-opératoire immédiate de façon à bien différencier les modifications post-opératoires de la survenue de récurrence sur la tranche de section hépatique. Meilleure serait la surveillance post-opératoire par le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et la TDM voire même l'IRM hépatique. Cette surveillance doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

II. Mortalité et morbidité :

La mortalité et morbidité ont significativement diminué au cours des dernières années : le taux de mortalité était de 5% dans les années 1981- 1991, après 1991 il est $\leq 2\%$. Dans des séries récentes, le taux augmente avec les pertes sanguines per-opératoires et les insuffisances hépato-cellulaires dues aux résections majeures.

Quant aux complications post-opératoires, leur fréquence varie entre 8,2 et 46%

(Tableau III). Il s'agit de complications hémorragiques, infectieuses, biliaires ou d'insuffisance hépato-cellulaire. La fréquence des complications post-opératoires et la durée d'hospitalisation, qui est de l'ordre de 15 jours en l'absence de complication, ne semblent pas influencées par le type de résection réalisée [178].

L'amélioration des taux de mortalité et morbidité n'est pas possible que par :

- La parfaite connaissance de la segmentation hépatique, le développement de nouvelles technologies et l'utilisation des clampages pédiculaires hépatiques.
- La pratique fréquente et régulière des hépatectomies, qui doivent donc être réalisées le plus souvent dans des centres spécialisés.

Ces éléments ont contribué largement à améliorer les résultats de la chirurgie hépatique et à éviter les complications opératoires comme :

- L'hémorragie per-opératoire, la plupart des opérés ne nécessitent plus de transfusion.
- L'abcès sous-phrénique et les fistules biliaires, ces deux complications sont

principalement le fait d'un défaut de bilistase sur la tranche de section hépatique.

- L'insuffisance hépato-cellulaire qui risque de survenir après une hépatectomie majeure sur un foie pathologique ou modifié par une chimiothérapie pré-opératoire.

▼ Survie :

Comparés à l'histoire naturelle des MHCCR non réséquées et aux résultats des autres méthodes thérapeutiques, les taux de survie observés après résection des MH paraissent justifier le traitement chirurgical lorsqu'il est possible.

La survie actuarielle globale après résection de ces MH est de l'ordre de 40% à 3 ans et de 25% à 5 ans [178]. Ces résultats sont en constante amélioration, des études plus récentes ont rapporté des taux de survie à 5 ans, après résection chirurgicale, de 40% à 58% à 5 ans (tableau III).

Tableau III :Survie globale, mortalité et morbidité après hépatectomie pour MHCCR.

Série	Année	Nombre de patients	Survie à 5 ans(%)	Mortalité opératoire	Morbidité opératoire
Foster[179]	1981	259	22	5	
Hugues[180]	1988	859	33	-	
Scheelle[181]	1990	219	39	5	
AFC[182]	1992	1818	26	2	
Iwatsuki[183]	1999	305	32	1	8,2
Kobby[184]	1999	1351	36	3,7	46
Minagawa[185]	2000	235	38	0	
Ercolani[186]	2002	357	34	0,8	15,1
Adam[187]	2003	615	41	1	18
Abdella[188]	2004	190	58	-	-
Elias[65]	2005	392	38	3	20
Pawlik[189]	2005	557	58	0,9	

En cas de traitement par une chimiothérapie systémique exclusive, la médiane de survie est de 9 à 15 mois, et de 14 à 18 mois pour la chimiothérapie intra-artérielle. Ces durées de survie intéressent des MHCCR non résécables et diffuses ayant déjà spontanément un mauvais pronostic. Ces deux moyens thérapeutiques sont réservées pour les thérapies palliatives ou surtout adjuvantes à la chirurgie, en pré ou post-opératoire.

▼ Les récurrences après résection :

La résection des MHCCR est suivie d'une récurrence tumorale dans un maximum de deux tiers des cas, et environ la moitié de ces récurrences se trouve dans le foie [190, 191, 192, 193].

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [151, 187, 194]. Dans une étude sur les secondes hépatectomies chez 94 patients présentant des récurrences hépatiques, 38% des patients étaient encore en vie à 5 ans après la chirurgie [190].

Une évaluation récente des troisièmes hépatectomies a permis d'établir des résultats analogues [151] : la mortalité opératoire est aussi faible et le bénéfice de survie à 5 ans (32%) comparable à celui des hépatectomies préalables. Il convient donc de proposer une hépatectomie itérative chez tous les patients pour lesquels la résection est potentiellement curative.

La même attitude s'applique à la survenue de métastases extra-hépatiques en particulier pulmonaires dont la résection, après hépatectomies, autorise une survie à 5 ans de 35% tout à fait comparable à celle des métastases hépatiques ou pulmonaires isolées [195, 196].

III. Facteurs pronostiques

Un certain nombre d'éléments cliniques, biologiques ou histologiques ont montré leur influence décisive sur le taux de récurrence et de survie. Les résultats sont moins bons au sein des sous-groupes avec des facteurs péjoratifs mais restent acceptables quand la mortalité du geste n'excède pas quelques pour cent.

Le sexe et l'âge n'ont pas influencé la survie de façon notable. Un nombre de malades âgés de plus de 75, voire de 80 ans sont actuellement opérés sous réserve de l'absence de contre-indication liée aux comorbidités. Les résultats de survie sont peu différents de ceux des malades plus jeunes[197].

Le site de la tumeur primitive aurait une valeur pronostique mais elle est diversement appréciée. Certains ont montré que les patients avec cancer du côlon droit avaient un pronostic moins favorable que ceux ayant un autre cancer du côlon ou du rectum [198]. D'autres ont néanmoins rapporté un pronostic moins favorable pour les cancers du rectum [199] .

Le stade de la tumeur primitive a toujours été corrélé à la survie après résection de MH [200]. L'étude de l'AFC a précisé une influence très significative du degré d'invasion pariétale ; l'atteinte de la séreuse par la tumeur primitive est associée avec une survie à 5 ans après la résection hépatique de 20% au lieu de 35% en son absence. De même, la survie à 5 ans passe de 33% en l'absence de métastases ganglionnaires à 20% en cas d'atteinte ganglionnaire.

La survie après résection de métastases synchrones ou de métachrones (découvertes moins de 3 mois après la résection de la tumeur primitive) n'est pas différente. En revanche, il existe une différence significative avec une survie supérieure après résection si les métastases sont découvertes après 1 ou 2 ans [200].

Jusque dans les années 1990, il était classique de considérer que seuls les malades ayant trois métastases au plus étaient susceptibles de bénéficier à long terme de la résection [201]. Cette recommandation n'a plus cours actuellement et le nombre de métastases n'est plus une contre-indication sous réserve que l'exérèse des lésions soit complète. Le nombre de métastases reste un facteur pronostique souvent retrouvé dans les études [151, 202, 203] encore que cela ne soit pas toujours le cas [204].

Les patients ayant de petites métastases ont un pronostic plus favorable que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins, ces dernières peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. Bien que la valeur seuil traditionnelle soit de

5cm, les séries les plus récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un pronostic défavorable [161]. Mais, plus que la taille, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une vraie valeur pronostique.

L'augmentation de l'ACE préopératoire (> 30 ng/ml) est un facteur de pronostic défavorable [203]. Les phosphatases alcalines et l'albumine se sont également révélées pronostiques dans une étude récente [203].

L'existence d'une marge de sécurité de 10 mm autour d'une métastase était un facteur déterminant de survie, ce qui a été confirmé par l'étude de l'AFC. Dans la série d'Erlanger, ce critère n'est trouvé comme un facteur indépendant de survie en analyse multivariée et une analyse plus fine n'a pas montré de signification pronostique entre des marges de 1 à 4 mm ou de 5 à 9 mm. Ceci peut s'expliquer par l'amalgame souvent réalisé dans les séries antérieures entre les recoupes envahies (positives) et les recoupes saines mais dont la marge est inférieure à 10 mm. Cette analyse est capitale car la possibilité de diminuer ces marges a permis de réaliser des résections atypiques et donc de permettre des exérèses qui n'auraient pas été possibles par résections systématisées. Le recueil prospectif de données histologiques est venu corroborer cette analyse en montrant l'extrême rareté des localisations tumorales microscopiques dans la zone des 10 mm péri-tumoraux.

L'existence de métastases ganglionnaires pédiculaires hépatiques était considérée comme une contre-indication dans les séries anciennes avec des survies nulles à 5 ans. En fait, même si les taux de survie après ces résections sont plus faibles (10% à 5 ans dans la série de l'AFC), ils restent supérieurs à ceux de l'évolution spontanée et ne sont pas suffisamment péjoratifs pour exclure une résection.

L'existence métastatique au-delà du seul parenchyme hépatique est de mauvais pronostic et est une contre-indication à l'exérèse. Ceci peut cependant être discuté si des résections multiples sont susceptibles de réaliser une exérèse macroscopiquement complète : s'il s'agit d'une extension de voisinage (grêle, estomac, diaphragme) la survie espérée est de l'ordre de 15 à 25% à 5 ans. En cas de métastases pulmonaires associées, des chiffres de l'ordre de 25% de survie à 5 ans ont été rapportés après résection complète.

Ø Les facteurs péjoratifs :

L'analyse multivariée des différents facteurs associés au pronostic en analyse unidimensionnelle a pour but d'identifier les facteurs indépendants auxquels il convient d'accorder le plus de valeur. L'étude de l'AFC et la série d'Erlangen ont mis en évidence les facteurs suivants : le stade histologique de la tumeur primitive, le délai d'apparition des métastases, la dissémination extra-hépatique, le nombre et la taille des métastases, la valeur de l'ACE pré-opératoire, l'absence de métastase ganglionnaire pédiculaire hépatique, le caractère anatomique de la résection hépatique. Un groupe de 71 patients de la série d'Erlangen ayant plus de 4 MH ou une localisation extra-hépatique, qui sont deux critères fréquemment retenus comme des contre-indications à l'exérèse, ont été opérés. Leur survie à 5 ans et la survie sans récurrence ne sont pas statistiquement différentes des autres patients de l'étude. Cela illustre bien la difficulté à récuser un patient sur des seuls arguments statistiques ; ce sont les impératifs techniques de la résection avec les facteurs de risque propres aux patients qui doivent dominer l'indication. En fait, seule l'exérèse incomplète se solde par une absence de survie à 5 ans et ne doit pas être effectuée.

Ø Scores pronostiques :

Score pronostique (somme d'éléments péjoratifs) de Nordlinger et al.

- Age > 60 ans
- Stade T du côlon (atteinte de la séreuse)
- Stade N du côlon : N+
- Délai entre le primitif et le foie < 2ans
- Taille de la plus grosse métastase \geq 5 cm
- Nombre de MHCCR
- Marge < 1 cm

Un point par critère. Trois groupes (survie à 2 ans) :

0 - 2 (79%) ; 3 - 4 (60%) ; 5 - 7 (43%).

Score clinique pronostique de Fong et al.

- Stade N+ du primitif
- Délai d'apparition de la MHCCR < 12 mois
- Nombre de tumeur > 1
- ACE > 200 ng/ml
- Taille de la plus grosse métastase > 5 cm

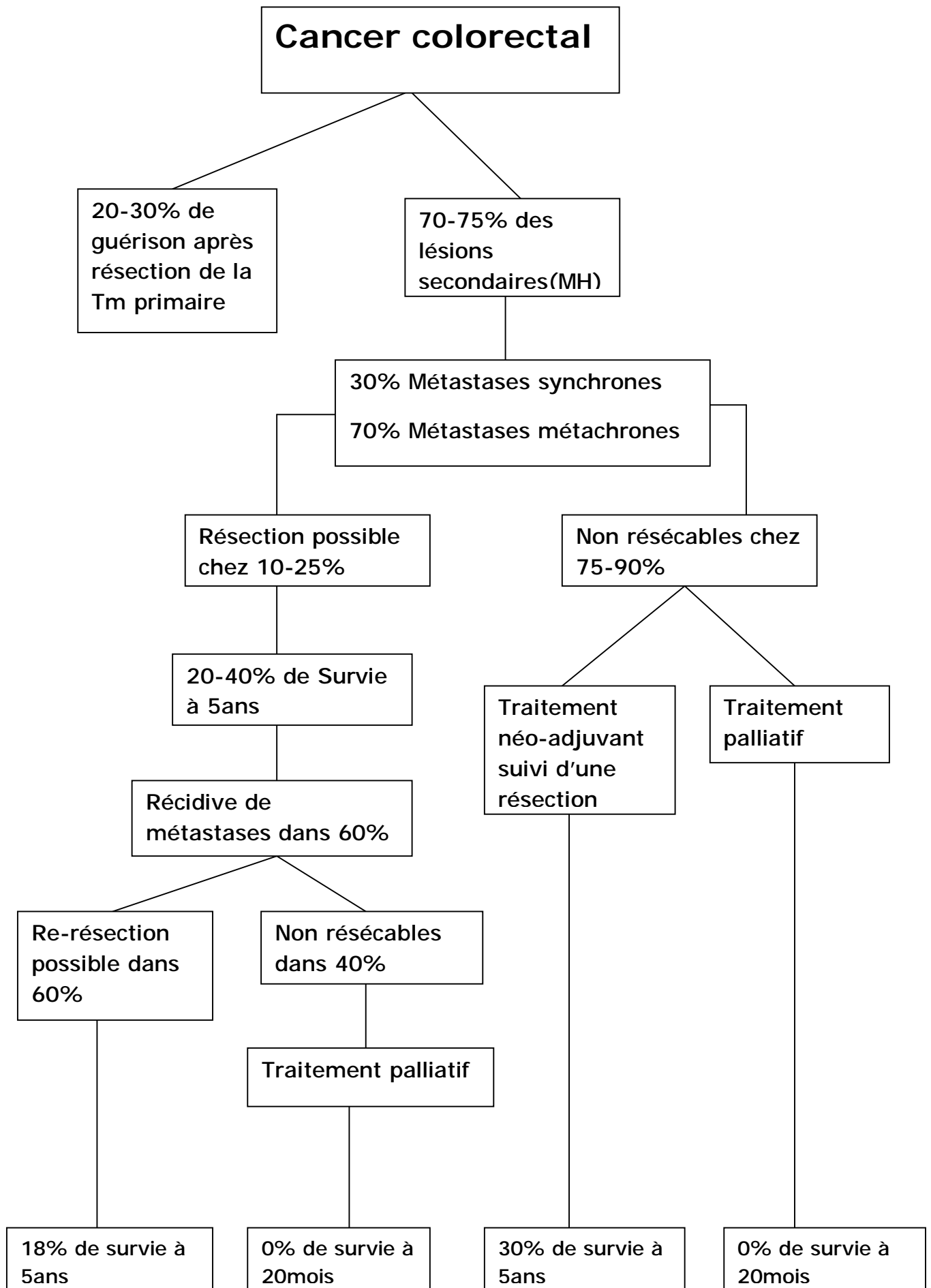
Un point par critère. De 0 critère (60% de survie à 5ans) à 5 critères (14% de survie à 5 ans).

Score d'Iwatsuki et al.

- Nombre de métastases < 2
- Taille > 8 cm
- Délai d'apparition > 30 mois
- Bilobaire

Grades (survie à 5 ans) :

1 = 0 facteur (48,3%) ; 2 = 1 facteur (36,6%) ; 3 = 2 facteurs (19,9%) ; 4 = 3 facteurs (11,9%) ; 5 = 4 facteurs (0%) ; 6 = marges envahies ou maladie extra-hépatique (0%).



CONCLUSION

La prise en charge des MHCCR a bénéficié des progrès considérables dans les domaines de la chirurgie hépato-biliaire et de l'anesthésie-réanimation mais aussi de la radiologie, de l'oncologie et du développement de diverses innovations technologiques (procédés de destruction locale).

La chirurgie s'intègre néanmoins aujourd'hui dans une prise en charge multidisciplinaire, qui est discutée au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique (UCPO) ; pour décider de la place de la chirurgie et des autres outils thérapeutiques. Jusqu'à présent, l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques constitue la seule option thérapeutique à visée curative permettant d'obtenir des taux de survie significativement supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements (survie de 25 à 58% à 5 ans après résection complète).

Cependant, seule une minorité des malades porteurs de MHCCR peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas.

Des progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour permettre d'une part, d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie curative et d'autre part, de diminuer le risque de récurrence après résection hépatique. Il s'agit essentiellement de la chimiothérapie pré-opératoire par la réduction tumorale qu'elle entraîne et de nouvelles techniques chirurgicales comme l'embolisation portale et la destruction locale par radiofréquence ou cryothérapie qui permettent maintenant, dans un certain nombre de cas, de rendre résécables des métastases hépatiques qui initialement ne l'étaient pas. De nouveaux protocoles de chimiothérapie ont été développés pour diminuer le risque de récurrence après résection hépatique.

Résumé

La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques est devenue indispensable. La résection chirurgicale est le seul traitement des métastases hépatiques pouvant permettre une survie à long terme acceptable. Cependant, seule une minorité des malades porteurs de métastases hépatiques des cancers colorectaux peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Le défi actuel consiste à mettre au point des stratégies innovantes combinant la résection à d'autres techniques de destruction tumorale telles que la radiofréquence, l'embolisation portale et l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie afin de rendre résécables des métastases hépatiques qui initialement ne l'étaient pas.

Mots-clés : métastases hépatiques, cancers colorectaux, chirurgie, destruction locale, radiofréquence, chimiothérapie.

Abstract

The multidisciplinary therapeutic approach of hepatic metastases is necessary. Surgical resection remains the only treatment that can ensure long-term survival and cure in some patients. However, only a minority of patients can benefit from a curative surgery. The challenge now, is to develop innovative strategies combining resection to other treatments such as radiofrequency, portal vein embolization and the use of new chemotherapy protocols in order to treat, with curative intent, the liver tumors initially considered as non-resectable.

Key-words: hepatic metastases, colorectal cancer, surgery, local destruction, radiofrequency, chemotherapy

ملخص

أصبح التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون والمستقيم بشكل شامل أمراً ضرورياً. ويعتبر الإستئصال الجراحي لهاته النقائل العلاج الوحيد الذي يضمن للمريض العيش لأطول مدة ممكنة، لكن فئة قليلة فقط من المرضى هي التي تحظى بجراحة يتوخى منها الشفاء. يكمن الرهان الحالي في الولوج إلى استراتيجيات حديثة توفيق بين الجراحة وبعض تقنيات التلف الموضعي كالأشعة المتواترة، أو الإنصمام البابي بالإضافة إلى استعمال بروتوكولات جديدة للعلاج الكيميائي مما سيسمح بعلاج شاف للنقائل الكبدية التي كانت تعتبر من قبل غير قابلة للقطع.

الكلمات الأساسية: النقائل الكبدية ، سرطان القولون والمستقيم، الجراحة، التلف الموضعي، الأشعة المتواترة، العلاج الكيميائي.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOUVIER A.M. Epidémiologie descriptive du cancer colorectal en France. BEH, 2009, vol. thématique 2-3, 14-16.
- [2] Rodgers et al. 2000, Pawlik et al. 2008. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*, 2008, vol. 13, n° 1, 51-64.
- [3] Malafosse et al. 2001, Hao et al. 2006 surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer. *The journal of Cancer Surgery* 2006 (32): 473-483.
- [4] Bouchet A., Cuilleret J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle Lyon: SIMEP (1983).
- [5] Le foie dans le corps humain. Illustrations issues du cours de M. Thiriet.
- [6] Couinaud C. Le foie : études anatomiques et chirurgicales Paris: Masson (1957).
- [7] Vilgrain V. Radioanatomie du foie et des voies biliaires. Univer-Rennes1 (2008).
- [8] Denis Castaing, René Adam, Daniel Azoulay, Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, Masson, 2006.
- [9] Couinaud C. Image issue de [Cahiers Intégrés de Médecine, 1971].
- [10] Rajagopalan et al. 2003. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nature Rev. Cancer*.2003, 695-701.
- [11] Kanter et al. Novel findings in Swedish patients with MYH-associated polyposis: mutation detection and clinical characterization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:499-506.

- [12] Association canadienne du cancer colorectal. Les divers stades du cancer colorectal.
- [13] Koch M, Kienle P, Hinz U, Antolovic D, Schmidt J, Herfarth C. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2005; 241;199-205.
- [14] Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodell A, Willeke F, Benner A. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 232: 66-72.
- [15] Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. oncogenic betacatenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 60-71.
- [16] Penna C, Nordlinger B, conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Encycl Méd Chir, Gastroentérologie*, 1996, 9-068-A-15.
- [17] A. Zentar, H. Elkaoui, A. Elhjouji, A. Fahssi, A. ait Ali, K. Sair, I.M Janati. Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J médical Ibn Sina. Vol IV , N°2, Juin 2008.*
- [18] faivre J, Rat P, Arveux P. Epidemiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux. In : *Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux*, Springer-Verlag 1992, 3-9.
- [19] Sales JP, Gayral F. les résections des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Presse médicale* 1998 ; 27 : 133-139.
- [20] Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? critères de qualité et résultats attendus. *Gastro-enterol Clin Biol* 2003 ;27 :B25-B40.

- [21] Kech O O, Edward L, Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* (2007) 16; 7-14.
- [22] Tubiana JM, Deutsh JP, Taboury J et al. Imagerie des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Diagnostic et résécabilité*. Paris 1992 ;60-75.
- [23] Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003;227:361-70.
- [24] Chami L, Lassau N, Bidault S, Girard E, Chebil M, Roche A, Elias D. Détection des lésions hépatiques malignes en échographie de contraste. *Feuillets de radiologie* 2009 ; 49, n°5 :331-340.
- [25] Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriportography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. *World J Surg* 2000; 24: 43-8.
- [26] Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. *Cancer Imaging* 2006;6:33-42.
- [27] Abdelmoumene A, Chevallier P, Denys A, et al. Detection of liver metastases under 2cm : comparaison of different acquisition protocols in four row multidetector-CT (MDCT). *Eur Radiol* 2005; 15:1881-7.
- [28] Vullierme MP, Abdelouafi A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Menu Y. Comparaison du scanner et du porto-scanner, tous deux en mode hélicoïdal, pour l'étude des métastases hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21, 254-258.
- [29] Peterson MS, Baron RL, Dodd III GD, Zajko AJ, Oliver III JH, Miler WJ, et al. hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP:imaging-pathologic correlation. *Radiology* 1992; 185: 149-55.

- [30] Beziat C, Pilleul F, Yzebe D, Lombard-Bohas C, Mercier C, Valette PJ. Détection de métastases hépatiques du cancer colorectal sous chimiothérapie. *Journal Radiologie* 2004 ; 85 : 305-11.
- [31] Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluoro-18-desoxyglucosepositron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104: 2658-70.
- [32] Metrard G, Morel O, Girault S, Soulie P, Guerin-Meyer V, Lorimier G, Jeanguillaume C, Berthelot C, Parot-Schinkel E, Le jeune J-J, Gamelin E. Evaluation de la TEP au 18F-FDG dans l'exploration de la récurrence des carcinomes colorectaux. *Médecine Nucléaire* 2009 ; 33 : 547-552.
- [33] Travaini LI, Trifiro G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, et al. Role of [18F] FDG PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases : Preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1316-22.
- [34] Court-Payen M, Skjoldbye B, Struckmann J et al. Métastases hépatiques découvertes par laparoscopie et echo-laparoscopie. *Annales de chirurgie* 1997 ;51, n°4 :318-325.
- [35] Babieau TJ, Jenkins RL, Steele GD et al. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. *Am J Surg* 1994; 167:151-155.
- [36] Frans D, Rahusen MD, Miguel A et al. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Annales of surgery* 1999; 1:230.
- [37] Fioole B, De Haas R, Wicherts D, Elias S, Scheffers J, Hillegersberg R, Van Leeuwen M, Borel Rinkes I. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *European Journal of Radiology* 2008; 67: 169-176.

- [38] Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P. therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(suppl 2): B7.
- [39] Abdelli N, Bouche O, Thieffin G, Renard P, Flament JB, Zeitoun P. Subcutaneous seeding on the tract of percutaneous cytologic puncture with a fine needle of a hepatic metastasis from colonic adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18: 652-656.
- [40] Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist* 2004 ;9(4) : 385-97.
- [41] Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnostic- meta-analysis. *Radiology* 2005; 237(1): 123-31.
- [42] Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surgical oncology* 2007; 16:33-45.
- [43] Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1): 170-80.
- [44] Chiche L. prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *J chir* 2003, 140, N°2 : 77-89.
- [45] Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(34):8713-6.
- [46] Paris F, Arnaud JP, Schaal JC, Piat JM, Bachelier P, Jaeck D. Résection des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : 879-889.

- [47] SFAR. Conférences d'actualisation. 43^{ème} congrès National d'Anesthésie Réanimation :Elsevier Ed ; Paris, 2001.
- [48] Chiappa A, Makkuchi A, Lygidakis NJ, Zbar AP, Chong G, Bertani E, Andreoni B. The management of colorectal liver metastases: Expanding the role of hepatic resection in the age of multimodal therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;72: 65-75.
- [49] Benoist S, Nordlinger B. Métastases hépatiques des cancers coliques : la prise en charge multidisciplinaire est indispensable. *E-mémoires de l'Académie Nationale de chirurgie* 2004 ;3(2) :8-11.
- [50] Lafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir. *J Radiol* 2007 ; 88 :1020-35.
- [51] Castaing D, Adam R, Azoulay D. Chirurgie du foie et de l'hypertension portale. Paris : Masson, techniques chirurgicales-digestif, 2006.
- [52] Castaing D, Borie D et Bismuth H. Anatomie du foie et des voies biliaires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Techniques chirurgicales -Appareil digestif, 40-760, 1997, 10 p.*
- [53] Fédération française de cancérologie digestive FFCD. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux (www.ffcd.fr); le label méthodologique de l'ANAES 2002.
- [54] Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232:777-85.
- [55] Hao C.Y, Ji J.F. Surgical treatment of liver metastases of colorectal cancer: strategies and controversies 2006. *The journal of Cancer Surgery* 2006 (32): 473-483.

- [56] Hubert C, Gigot J-F. Le traitement chirurgical des métastases hépatiques colorectales. *Bull Cancer* 2008 ;95 (3) :365-8.
- [57] Azoulay D, Savier E, Bismuth H. The anterior approach: the right way for right massive hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2001; 192:412-417.
- [58] Castaing D. Les clampages vasculaires en chirurgie hépatique. *J Chir (Paris)* 2002 ;139 :77-84.
- [59] Chirica M et al.,Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques, *Presse Med* (2011), doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.009.
- [60] Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90: 956-62.
- [61] Laurent C, Rullier E. Cancer colorectal et métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ?. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ;28 :431-432.
- [62] Irving T. Selecting the optimum treatment for colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* 2007; 16: 133-136.
- [63] Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 632-639.
- [64] Kokudo N, Miki Y, Sugai, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment og surgical margins in resected liver metastases from colorectal cancer carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002; 137: 833-40.

- [65] Elias D, Liberale G, Vernery D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases :when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900-9.
- [66] Barlow A. D, Nakas A, Pattenden C, Martin-Ucar A.E, Dennison A.R, Berry D.P, Robertson G.S. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. *The Journal of Cancer Surgery* 2009; 35: 307-312.
- [67] Mariette C. et le dr Piessen G. résécabilité secondaire des métastases hépatiques initialement non résécables chez les patients porteurs d'un cancer colorectal ; *Journal de Chirurgie* (2010) 147, Suppl. 3, S40-S54.
- [68] Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales-Appareil digestif*, 40-784, 2002, 7p.
- [69] Bismuth H. Les hépatectomies. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales-Appareil digestif*, 40-762, 40- 764, 1997.
- [70] Bismuth H, Castaing D, Boire D. Conduite générale des hépatectomies. *Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales- Appareil digestif*, 1997, 40-761.
- [71] Gaujoux .S, Goéré .D ; Voie d'abord des hépatectomies *Journal de Chirurgie Viscérale* (2011) 148, 477—485.
- [72] Cherquoi D, Chouillard E, Laurent A, Tayar C. Hépatectomies par abord cœlioscopique. *Techniques chirurgicales- Appareil digestif* 2006 ; 40-768.
- [73] Veilhan LA, Castaing D. les moyens d'exploration per opératoire du foie dans la chirurgie des tumeurs hépatiques. *J Chir* 2001 ; 138 : 134- 142.

- [74] Cherqui D, Belghiti J. La chirurgie hépatique. Quels progrès ? Quel avenir ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 ;33 :896-902.
- [75] Lorentzen T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 1996;3(7):556-563.
- [76] de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, et al. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(1):187-192.
- [77] Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F, et al. Saline-enhanced radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997;202(1):205-210.
- [78] de Baere T, Rehim MA, Teriitheau C, Deschamps F, Lapeyre M, Dromain C, et al. Usefulness of guiding needles for radiofrequency ablative treatment of liver tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(4):650-654.
- [79] Elias D, Di Pietroantonio D, Gachot B, Menegon P, Hakime A, De Baere T. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(6-7):823-827.
- [80] Elias D, Goharin A, El Otmany A, Taieb J, Duvillard P, Lasser P, et al. Usefulness of intraoperative radiofrequency thermoablation of liver tumours associated or not with hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(8):763-769.
- [81] Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose DM, et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm. *Arch Surg* 2000;135(6):657-662; discussion 662-654.

- [82] Akahane M, Koga H, Kato N, Yamada H, Uozumi K, Tateishi R, et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepato-cellular carcinoma: imaging spectrum and management. *Radiographics* 2005;25 Suppl 1:S57-68.
- [83] de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):695-700.
- [84] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226(2):441-451.
- [85] Lu DS, Raman SS, Vodopich DJ, Wang M, Sayre J, Lassman C. Effect of vessel size on creation of hepatic radiofrequency lesions in pigs: assessment of the "heat sink" effect. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178(1):47-51.
- [86] Kim SK, Lim HK, Ryu JA, Choi D, Lee WJ, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation of rabbit liver in vivo: effect of the pringle maneuver on pathologic changes in liver surrounding the ablation zone. *Korean J Radiol* 2004;5(4):240-249.
- [87] Ng KK, Lam CM, Poon RT, Shek TW, Fan ST, Wong J. Delayed portal vein thrombosis after experimental radiofrequency ablation near the main portal vein. *Br J Surg* 2004;91(5):632-639.
- [88] Shen P, Fleming S, Westcott C, Challa V. Laparoscopic radiofrequency ablation of the liver in proximity to major vasculature: effect of the Pringle maneuver. *J Surg Oncol* 2003;83(1):36-41.
- [89] Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002;223(1):255-262.

- [90] Pritchard WF, Wray-Cahen D, Karanian JW, Hilbert S, Wood BJ. Radiofrequency cauterization with biopsy introducer needle. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(2 Pt 1):183-187.
- [91] Rhim H, Dodd GD, 3rd. Radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Clin Ultrasound* 1999;27(5):221-229.
- [92] Kim SH, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1611-1617.
- [93] Hansen PD, Rogers S, Corless CL, Swanstrom LL, Siperstien AE. Radiofrequency ablation lesions in a pig liver model. *J Surg Res* 1999;87(1):114-121.
- [94] Patterson EJ, Scudamore CH, Owen DA, Nagy AG, Buczkowski AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo: effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998;227(4):559-565.
- [95] Bessoud B, Doenz F, Qanadli SD, Nordback P, Schnyder P, Denys A. Enterobiliary fistula after radiofrequency ablation of liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(12):1581-1584.
- [96] Buscarini E, Buscarini L. Radiofrequency thermal ablation with expandable needle of focal liver malignancies: complication report. *Eur Radiol* 2004;14(1):31-37.
- [97] Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23(1):123-134; discussion 134-126.
- [98] Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201-1209.

- [99] Lim HK CD, Lee WJ. Hepatocellular carcinoma treated with percutaneous radiofrequency ablation: evaluation with follow up multiphase CT. *Radiology* 2001;221:447-454.
- [100] Kim MD, Kim H, Kang SW, Jeong BG. Nontraumatic hepatic artery pseudoaneurysm associated with acute leukemia: a possible complication of pyogenic liver abscess. *Abdom Imaging* 2002;27(4):458-460.
- [101] Chopra S, Dodd GD, 3rd, Chanin MP, Chintapalli KN. Radiofrequency ablation of hepatic tumors adjacent to the gallbladder: feasibility and safety. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(3):697-701.
- [102] de Baere T, Dromain C, Lapeyre M, Briggs P, Duret JS, Hakime A, et al. Artificially induced pneumothorax for percutaneous transthoracic radiofrequency ablation of tumors in the hepatic dome: initial experience. *Radiology* 2005;236(2):666-670.
- [103] Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR, Ho CS, Ossip M, Wong F, et al. Needle tract seeding after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(4):485-491.
- [104] Espinoza S, Briggs P, Duret JS, Lapeyre M, de Baere T. Radiofrequency ablation of needle tract seeding in hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(5):743-746.
- [105] Livraghi T GS, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 2001;220:145-149.
- [106] Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation: radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88(11):2452-2463.

- [107] Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, Sironi S, Livraghi T, Fiocca R, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997;202(1):195-203.
- [108] Rowland IJ, Rivens I, Chen L, Lebozer CH, Collins DJ, ter Haar GR, et al. MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery. *Br J Radiol* 1997;70:144-153.
- [109] Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, Livraghi T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997;205(2):367-373.
- [110] Ravikumar et al. 1989. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1989;61(4):242-248.
- [111] El-Shakhs et al. 1999, Grady et al. 1973, Junginger et al. 1998 A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue: cryosurgical implications. *Cryobiology* 1999;30(5):482-492.
- [112] Popken et al. 2000 Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. *Cryobiology* 2000;22(2):175-182.
- [113] Cuschieri et al. 1995 .The extent of cryosurgery increases the complication rate after hepatic cryoablation. *Am Surg* 2003;69(4):317-322; discussion 322-313.
- [114] Schuder G et al. 1998, Heniford BT et al. 1998. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1998;68(4):149-520.
- [115] Silverman et al. 2004 Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Semin Oncol* 2004;29(2):183-191.

- [116] Pearson et al. 2002 Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 2002; 136(4):770-774.
- [117] Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *Bmj* 1989;299(6695):362-365.
- [118] Mack MG, Straub R, Eichler K, Roggan A, Bottger M, Woitaschek D, et al. MR-guided laser-induced thermotherapy in recurrent extrahepatic abdominal tumors. *Eur Radiol* 2001;11(10):2041-2046.
- [119] Tabuse K, Katsumi M, Kobayashi Y, Noguchi H, Egawa H, Aoyama O, et al. Microwave surgery: hepatectomy using a microwave tissue coagulator. *World J Surg* 1985;9(1):136-143.
- [120] Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Nishiharu T, Urata J, Murakami R, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience. *Acta Radiol* 1997;38(3):410-415.
- [121] Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 1998;175(4):322-324.
- [122] Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1413-1418.
- [123] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-1047.

- [124] Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4856-4865.
- [125] Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-237.
- [126] Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P, et al. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology* 2006;70(3):222-230.
- [127] Cascinu S, Graziano F, Ferrau F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002;13(5):716-720.
- [128] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097-4106.
- [129] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
- [130] Mitchell EPea. High-dose bevacizumab in combinaison with FOLFOX-4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperativ Oncology Group (ECOG). Study E3200. *Proc Gastrointest Symp* 2005.

- [131] Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938-946.
- [132] Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94(7):982-999.
- [133] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
- [134] Lermite É, Aubé C, Pessaux P, Arnaud J-P et al. Thermo-ablation par radiofréquence des tumeurs hépatiques ; *Presse Med.* 2007; 36: 1127- 34.
- [135] Bowles BJ, Machi J, Limm WM, Severino R, Oishi AJ, Furumoto NL, et al. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg* 2001;136(8):864-869.
- [136] de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(6):1619-1625.
- [137] Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1499-1505.
- [138] Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, Stockman J, Blumgart L, Sperber D, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3303-3309.

- [139] Rougier P, Lasser P, Elias D. Chimiothérapie des métastases hépatiques d'origine colorectale (systématique et locorégionale en traitement palliatif ou adjuvant). Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 119-140.
- [140] Levi F, Zidani R, Misset JL. Randomised trial of chemotherapy with Oxaliplatin, Fluorouracil and Folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997; 350: 681-686.
- [141] Curé H, Chevalier V, Adenis A, et al. Phase II trial of chronomodulated infusion of high-dose Fluorouracil and Folinic acid in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1175-81.
- [142] Focan C, Kreutz F, Longrée L, Weerts J. Chronotherapy combining 5-fluorouracil, folinic acid and carboplatin as first line treatment in metastatic colorectal cancer. A phase 2 study. *Pathologie Biologie* 2005 ;53 :273-276.
- [143] Castaing D, Adam R, Azoulay D, Wicherts DA. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 240-250.
- [144] Heinrich SD, Jochum W, Graf R, Clavien PA. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *Journal of hepatology* 2006; 1-8.
- [145] Farges O, Denys A. Embolisation portale avant hépatectomie. Techniques, indications, résultats. *Ann Chir* 2001 ; 126 : 836-44.
- [146] Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. Portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrintest Surg* 2002; 6: 905-13.
- [147] Jaeck D, Schaal JC. Autres traitements locaux. Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 111-117.

- [148] Robert CG, Augenstein V, Reuter N, McMasters K. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 842-852.
- [149] Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bège T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *The Journal of Cancer Surgery* 2007;33: 735- 740.
- [150] Elias D. Cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ? *Annales de chirurgie* 2002 ; 127 :665-666.
- [151] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association française de chirurgie. Cancer* 1996; (77)7: 1254-1262.
- [152] René A, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases : methods of improving resectability. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 659-671.
- [153] Rivoire M. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non résécables ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : B88-B104.
- [154] Malka D. Metastatic colorectal cancer : which treatment in the first-line setting ? *Hepato-Gastro et Oncologie digestive* 2010; vol 17, n° special.
- [155] Donckier V, Van Laethem JL, Feron P, Goldman S. Multidisciplinary approach for colorectal liver metastases. *Rev Med Brux* 2003; 1:35-41.
- [156] Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 338-47.

- [157] Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, Krissat J, Savier E, Azoulay D, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002; 137: 1332-9.
- [158] Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001; 34: 267-72.
- [159] Alfidja A, Chabrot P, Cassagnes L, Dumousset E, Ravel A, Garcier J-M, Boyer L. *Radiologie vasculaire interventionnelle en oncologie*. Volume 94, Numéro 2, 147-59. Février 2007.
- [160] Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509—22.
- [161] Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644—57.
- [162] Masi G, Cupini S, Marcucci L, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 13:58-65.
- [163] Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leuco-vorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663—9.
- [164] Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933—9.

- [165] de la Camara J, Rodriguez J, Rotellar F, et al. Triplet therapy with oxaliplatin, irinotecan, 5-fluorouracil and folinic acid within a combined modality approach in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:268.
- [166] Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/L-OHP/LV5FU (Folfinirox): A prospective phase II trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (Suppl. 14s): Abstract 3613.
- [167] Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243—9.
- [168] Ho WM, Ma B, Mok T, et al. Liver resection after irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid for patients with unresectable colorectal liver metastases: a multicenter phase II study by the Cancer Therapeutic Research Group. *Med Oncol* 2005; 22:303-12.
- [169] Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non-resectable colorectal liver metastases (CELIM-study). *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl.8):viii 168.
- [170] Selzner N, Kadry Z, Michel J.-M. et Clavien P.-A. Downstaging des métastases hépatiques d'origine colorectale et des carcinomes hépatocellulaires par chimiothérapie sélective intra-artérielle hépatique ;2002 .Revue Médicale Suisse : revue.medhyg.ch/article.php3?sid=22202.
- [171] Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:2039-48.

- [172] Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-4982.
- [173] Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963-9.
- [174] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. perioperative chemotherapy with FOLFOX and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9617):1007-16.
- [175] Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, et al. leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
- [176] Taberno JM, Van Cutsem F, Sastre J. An international phase II study of cetuximab in combination with FOLFOX4 in the first line treatment of patients with metastatic colorectal expressing epidermal growth factor receptor (EGFR): preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 248.
- [177] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- [178] Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie: les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Bulletin du cancer* 2003 ; 90 :79-83.
- [179] Foster JH, Lundy J. Liver Metastases. *Curr Probl Surg* 1981;18: 157-202.

- [180] Hugues KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, et al. resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis colon Rectum* 1988; 31:1-4.
- [181] Scheele J, Stangl R, Alterndorl-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-6.
- [182] Jaeck D, Bachellier P, Guiguet K, Vaillant JC, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *association Française de Chirurgie. Br J Surg* 1997; 84: 977-80.
- [183] Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 291-9.
- [184] Kooby Da, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, et al. influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237: 860-70.
- [185] Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer :long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487-99.
- [186] Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases : influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002; 137:1187-92.
- [187] Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871-84.

- [188] Abdella EK, Vauthey JN, Ellis LM, Pollock R, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239:818-27.
- [189] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdella EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-24.
- [190] Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 324-8.
- [191] Sugihara H, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80:1032-5.
- [192] Huguot C, Bona S, Nordlinger B, et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:398-402.
- [193] Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer Treat Res* 1994; 69:57-61.
- [194] Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006 ; 93 :1-7.
- [195] Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K. Sequential resection of lung metastases following partial hepatectomy for colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1164-8.
- [196] Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004.

- [197] Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004 ; 240 :858-65.
- [198] Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancerologie Digestive. Br J Surg* 1995 ;82 :1397-400.
- [199] Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer metastases. *Eur J Cancer* 2004 ;7 :21-6 [suppl].
- [200] Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995; 32:333-421.
- [201] Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986 ; 73 :727-31.
- [202] Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139: 1168-72.
- [203] Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases : development and validation. *Arch Surg* 2005; 140:183-9.
- [204] Tanaka K, Shimida H, Fujii Y, Endo I, et al. Prehepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389:371-9.