



HAL
open science

Place et apport de l'ablathermie dans le traitement des métastases pulmonaires du cancer colo rectal : étude rétrospective sur 209 patients pendant 12 ans

Jean-Thomas Perez

► To cite this version:

Jean-Thomas Perez. Place et apport de l'ablathermie dans le traitement des métastases pulmonaires du cancer colo rectal : étude rétrospective sur 209 patients pendant 12 ans. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01231441

HAL Id: dumas-01231441

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231441>

Submitted on 20 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3110

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2015 à BORDEAUX

par **Jean-Thomas PEREZ**

**Place et apport de l'ablathermie dans le traitement des
métastases pulmonaires du cancer colo rectal : étude
rétrospective sur 209 patients pendant 12 ans**

Directeur de thèse Dr Jean PALUSSIÈRE

Rapporteur de thèse Pr Jean-Yves GAUBERT

Membres du Jury

Pr Dominique BECHADE.....Président

Pr Jacques JOUGON.....Juge

Pr Hervé TRILLAUD.....Juge

Dr Marianne FONCK.....Juge

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N° 3110

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 28 octobre 2015 à BORDEAUX

par **Jean-Thomas PEREZ**

Né le 18 février 1987 à PERIGUEUX (24)

**Place et apport de l'ablathermie dans le traitement des
métastases pulmonaires du cancer colo rectal : étude
rétrospective sur 209 patients pendant 12 ans**

Directeur de thèse Dr Jean PALUSSIÈRE

Rapporteur de thèse Pr Jean-Yves GAUBERT

Membres du Jury

Pr Dominique BECHADE.....Président

Pr Jacques JOUGON.....Juge

Pr Hervé TRILLAUD.....Juge

Dr Marianne FONCK.....Juge

REMERCIEMENTS

Au Président de jury

Monsieur le **Professeur Dominique BECHADE**

Coordonnateur du département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Aux Juges

Monsieur le **Professeur Jacques JOUGON**

Responsable du service de Chirurgie Thoracique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assuré de ma plus haute estime.

Monsieur le **Professeur Hervé TRILLAUD**

Responsable du service d'Imagerie digestive Diagnostique et Interventionnelle, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux

Vous m'avez accueilli dans votre service et transmis une partie de votre savoir grâce notamment à la qualité de vos enseignements. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous exprime ma reconnaissance et mon plus grand respect.

Madame le **Docteur Marianne FONCK**

Oncologue digestif, Institut Bergonié, Bordeaux

En partie à l'initiative de ce travail, vous m'avez guidé et aidé pour ses prémices. Votre présence dans ce jury apparaissait comme une nécessité devant vos connaissances et votre intérêt sur le sujet. C'est pour cette raison, et je vous prie de bien vouloir m'excuser, que la finalisation du travail vous est restée secrète. Votre aide pour son enrichissement en vue de sa publication ne sera que bénéfique. Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Recevez l'expression de ma plus haute considération.

Au directeur de thèse

Monsieur le **Docteur Jean PALUSSIÈRE**

Coordonnateur du département d'Imagerie Médicale Institut Bergonié, Bordeaux

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir épaulé tout au long de sa conception. Tes connaissances, ton aide et tes conseils m'ont été plus qu'indispensables. Ce fut un honneur de travailler à tes côtés tant pour la réalisation de cet ouvrage que lors du stage que j'ai passé dans ton service où tu as accepté de me transmettre une partie de ton savoir, toujours avec une gentillesse inégalable. Je te suis profondément reconnaissant.

Au rapporteur de thèse

Monsieur le **Professeur Jean-Yves GAUBERT**

Radiologue dans le département d'Imagerie thoracique diagnostique et interventionnelle, Hôpital de la Timone, CHU de Marseille

Vous avez accepté de juger mon travail, je vous fais part de mes plus sincères remerciements.

Ce travail est également dédié :

A ma mère, que j'aime plus que tout au monde.

A ma sœur, que j'aime d'autant plus depuis ses nouvelles fonctions administratives...

A mon père que j'aime, ma grand-mère et à tous les membres de ma famille.

A mes amis de toujours Alexis et Nelson (et leur femme respective) : Les fous qui m'ont fait venir en médecine soit disant pour « rigoler »...A priori on a pas le même sens de l'humour...En fait, si, j'en ai bien peur ! Mes frères de sports, de blagues, d'amour, de bières, de glisse, de poils, de mariage... Je vous aime p...

Au Dr Stéphane Mahieu sans qui je n'aurai jamais fait Médecine et radiologie.

A Nicole et Alain Deveze sans qui je n'aurai jamais eu cette première année. Merci beaucoup pour votre accueil et votre soutien !

A Antoine B. sans qui je ne serai jamais resté à Bordeaux pour l'internat. Interne élu le mieux habillé, le plus gentil, le plus souriant, le plus musclé et le plus « accentué » de la radiologie bordelaise ! DIA !

A Gaultier « biboun », mon ami, mon Djibril, mon fils, ma bataille... Quand tu n'es pas là, «on dirait que cette ville est faite de pierres et non d'hommes... » ! Futur diagnosticien de qualité : anévrysme ou méningiome « Montre moi... » ! Heureusement pour l'hôpital que nous n'avons jamais travaillé ensemble !

A Nico Alberti dit « le maaan ». Meilleur ennemi footballistique, meilleur embobineur et organisateur de soirées de l'enfer ! Meilleur interne que j'ai côtoyé et surtout un immense pédagogue grâce à qui je dois une très grande partie de ce que je sais aujourd'hui. Il fut un temps où il était toujours accompagné de ses oies grises... Aujourd'hui elles se sont envolées...Paulus les a remplacé!

A Sylvain, grâce à qui j'ai pu découvrir la radiologie sous un autre angle (celui du rire, de la simplicité efficace et de la vie moderne). Personne qui porte encore mieux les lunettes de soleil que Ray Charles, qui a pour meilleur ami un chevelu et qui, je l'espère, me racontera ses anecdotes pendant encore longtemps même si, aux vues des ses qualités, il aura très souvent le bon diagnostic!

A tous les chefs qui ont accepté de me transmettre une partie de leur savoir et plus particulièrement :

- Le Dr Carteret, le premier à avoir cru en moi (ou tout du moins à avoir fait semblant tout en gesticulant), à m'avoir trouvé un magnifique surnom et qui se soucie toujours de ce que je vais faire plus tard.
- Le beau Dr Damien Verdier, encyclopédie vivante avec un charme à faire craquer les plus jeunes... Heureusement que je cours plus vite que toi sinon je serai jaloux ! On l'est tous quand même un peu je crois...
- Ce bon vieux Dr LIPPA, le « Chilavert » de la radiologie, un peu « fou dingue » mais toutefois plus que serviable, gentil, meilleur danseur et, quoi qu'il en dise, très bon pédagogue. Merci de m'avoir traumatisé lors de ma première garde !
- Le Dr Grigou grâce à qui je ne « retrouve » plus rien dans les comptes rendus puisque effectivement personne n'a jamais rien perdu ! Et non, désolé Gérard mais tu ne m'as pas tout appris !

A mes autres amis bordelais : Vittorio mon « doudou », Nico P. dit « l'anaconda écossais », JMA from LA dit « JMA from LA », Jean Baptiste dit « la craquette », Louis G. « le solide capitaine de la Mannschaft », Emilie « on se rappelle promis ! », Bilou dit « Bilou » et bien d'autres...

A tous les co-internes de radiologie avec qui j'ai eu le plaisir de travailler et plus particulièrement : Agathe, Anne -Coline, Caroline, Fannette, FPTP (« ce mec » ! « Ca kite ? En 9 ça passe, tout est une question d'appui ! » « Allaiz ! » « Haïe ! Plateforme, Hernie fiscale !!! » mais mec, t'es PAPA !), Jean-Pierre, François, Paul, Arnaud ...

A toutes les équipes avec qui j'ai eu la chance de travailler : le CEPTA, PAU, St André, Pellegrin, Montpellier, Libourne et le laboratoire d'anatomopathologie de Pellegrin.

A tous les professeurs de radiologie qui m'ont transmis leur savoir.

A toute l'équipe de Bergonié pour m'avoir accompagné dans ce travail : Michelle et Xavier pour leur gentillesse, leur savoir et surtout leurs heures de paroles ! Les sénologues, les manipulateurs... A Laurence et Véronique pour m'avoir plus que grandement aidé sur ce travail.

Enfin, A mon étoile, mon soleil, qui est à mes cotés et m'accompagne tous les jours, me guide, me soutient... J'espère que tu es aussi fière de moi que je ne le suis de toi. Puisse-t-on encore passer de nombreuses années ensemble comme celles qui viennent de s'écouler. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| RESUME..... | 11 |
| INTRODUCTION : BASE DU PROBLEME : Etat actuel de la prise en charge du stade oligo-métastatique pulmonaire des cancers colo rectaux. | 12 |
| I. Epidémiologie | 12 |
| II. Classification TNM et stades du cancer colo-rectal (7^{ième} édition ; 2010):..... | 14 |
| III. Traitement et Prise en charge du Stade IV : stade métastatique | 15 |
| 1. Chimiothérapie | 15 |
| 2. Traitements locaux des métastases pulmonaires..... | 17 |
| a. CHIRURGIE..... | 17 |
| b. ABLATHERMIE..... | 20 |
| i. Radiofréquence Pulmonaire (RF)..... | 20 |
| ii. Indications de la RF pulmonaire dans la prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colo-rectaux..... | 26 |
| iii. Cryothérapie | 26 |
| iv. Micro-ondes..... | 28 |
| c. Radiothérapie..... | 29 |
| 3. Efficacité des traitements..... | 30 |
| IV. Problématique..... | 30 |
| V. BIBLIOGRAPHIE..... | 31 |
| CORPS DE LA THESE : ARTICLE | 39 |
| ABSTRACT | 39 |
| INTRODUCTION | 40 |
| MATERIEL ET METHODES..... | 40 |
| RESULTATS | 44 |
| DISCUSSION..... | 53 |
| LIMITES | 57 |
| CONCLUSION..... | 58 |
| BIBLIOGRAPHIE | 59 |

RESUME

Introduction : Analyser la place de l'ablathermie pulmonaire dans la prise en charge globale du cancer colo rectal métastatique et déterminer son apport en terme de survie globale, sans récurrence et survie sans chimiothérapie.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers des patients traités dans notre centre, entre 2002 et 2013, par ablathermie pulmonaire pour métastases de cancer colo rectal. Tous étaient initialement enregistrés prospectivement dans une base de données.

Résultats : 209 patients âgés de 69 ans [26,2 ; 86,4] ont été inclus dont 109 hommes (52 %). La tumeur primitive était colique dans 50,2 % et rectale dans 49,8 %. 630 métastases pulmonaires ont été traitées au cours de 323 procédures. Les métastases pulmonaires étaient nouvellement apparues dans 87,9 %, des « missing » métastases dans 6,7% et des récurrences locales sur site d'ablathermie dans 5,4 %. La technique la plus utilisée était la radiofréquence (96,9 %) devant les micro-ondes (2,2 %) et la cryothérapie (0,9%). La taille médiane des métastases était de 10mm [2 - 46]. 63,2% et 24,4 % des patients ont eu respectivement une ou deux ablathermies (maximum 5 procédures ; 1,4%). Le recul médian de la série était de 50 mois IC95% [44,8 - 55,9]. La médiane de survie globale (SG) était de 67,6 mois IC95% [56,1 - 85,6] et la médiane de survie sans progression (SSP) de 7,6 mois IC95% [6,9 - 8,7]. Respectivement à 1 et 5 ans, le taux de SG était de 95% et 54,7%. Celui de SSP était de 33,1% et 11,2 %. Le délai médian de survie sans chimiothérapie était de 12,2 mois IC95% [10,3-17,7]. Il était statistiquement plus élevé pour les patients qui avaient uniquement des métastases pulmonaires (médiane de 20.9 mois ; IC95% [12.2 - 26.0]).

Conclusion : Le traitement par ablathermie des métastases pulmonaires des cancers colorectaux permet de prolonger le temps de pause sans chimiothérapie de 12,2 mois et participe à augmenter la survie des patients tout en améliorant leur qualité de vie.

Mots clés : cancer colo rectal ; métastases pulmonaires ; ablathermie ; chimiothérapie

INTRODUCTION :

BASE DU PROBLEME :

Etat actuel de la prise en charge du stade oligo-métastatique pulmonaire des cancers colo rectaux.

I. Epidémiologie

Le Cancer Colo-rectal (CCR) est, dans le monde, le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes et le second chez les femmes avec une incidence en 2008 de 1.2 million de nouveaux cas et un taux de mortalité à 600 000. (1)

En France, il représente en fréquence, la 3^e localisation cancéreuse chez l'homme, derrière le cancer de la prostate et du poumon ; la 2^e localisation chez la femme derrière le cancer du sein et devant le cancer du poumon.

Le taux d'incidence (standardisé au monde) est de 38,4 pour 100 000 hommes et 23,7 pour 100 000 femmes.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme.

Le cancer colorectal est la 2^e cause de mortalité par cancer en France (il devient la première cause de mortalité par cancer après 85 ans).

Le taux de mortalité (standardisé au monde) diminue régulièrement depuis ces 20 dernières années pour être en 2012 à 13,3 pour 100 000 hommes et 7,9 pour 100 000 femmes.

L'âge moyen au décès, en cette même année, était de 75 ans chez l'homme et 79 ans chez la femme. (2)

Métastases pulmonaires:

Les métastases des cancers colo rectaux sont fréquentes, développées dans 40 à 60% des cas. Elles sont synchrones dans 25% des cas. (3)

La récurrence pulmonaire est en général accompagnée par l'atteinte secondaire d'un autre site. Elle reste isolée au poumon dans 2 à 10% des cas. (4,5)

10% à 30% des patients ont des métastases pulmonaires synchrones lors de la découverte de la néoplasie colo rectale.(6)

Pour les métastases métachrones, le poumon représente le deuxième site le plus fréquemment atteint (29%) après le foie (41%).(7)

En 1995, Hellman et son équipe ont proposé un stade intermédiaire entre la lésion néoplasique isolée M0 et les métastases à distance. Ils l'ont appelé « oligo-métastases ». (8)

Ce statut oligo-métastatique est défini par la présence maximale de 5 métastases sur 2 sites au maximum.

A partir de là, Niibe et al. ont, à leur tour, développé le concept d'oligo-récurrence qui correspond alors à la présence d'une ou plusieurs métastases dans un seul organe, sans autres métastases à distance et chez un patient dont le site tumoral primitif est contrôlé. (9,10)

C'est à partir de ces deux concepts et en considérant plus particulièrement un état lentement évolutif de la maladie qu'a pu être envisagé un traitement local des lésions métastatiques pour assurer le contrôle de la maladie.

II. Classification TNM et stades du cancer colo-rectal (7^{ième} édition ; 2010):

| T Tumeur primitive | |
|----------------------------------|---|
| Tx | Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive |
| T0 | Pas de signes de tumeur primitive |
| Tis | Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria |
| T1 | Tumeur envahissant la sous-muqueuse |
| T2 | Tumeur envahissant la musculature |
| T3 | Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péricoliques et péri-rectaux non péritonéalisés |
| T4 | T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures |
| N Adénopathies régionales | |
| Nx | Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales |
| N0 | Pas de métastase ganglionnaire régionale |
| N1a | Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional |
| N1b | Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux |
| N1c | Nodule(s) tumoraux, c-à-d satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou périrectaux sans métastase ganglionnaire régionale |
| N2a | Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux |
| N2b | Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux |
| M Métastases à distance | |
| M0 | Pas de métastases à distance |
| M1a | Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s), autre que régional) |
| M1b | Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales |

| Stade | T | N | M |
|------------|---------|--------|-----|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stade IIA | T3 | N0 | M0 |
| Stade IIB | T4a | N0 | M0 |
| Stade IIC | T4b | N0 | M0 |
| Stade III | Tous T | N1, N2 | M0 |
| Stade IIIA | T1, T2 | N1 | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| Stade IIIB | T3, T4a | N1 | M0 |
| | T2, T3 | N2a | M0 |
| | T1, T2 | N2b | M0 |
| Stade IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3, T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1, N2 | M0 |
| Stade IVA | Tous T | Tous N | M1a |
| Stade IVB | Tous T | Tous N | M1b |

La survie globale à 5 ans pour les différents stades est de : 93.2% pour le stade I, 84.7% pour le stade IIa, 72.2% pour le stade IIb, 83.4% pour le stade IIIa, 64.1% pour le stade IIIb, 44.3% pour le stade IIIc and 8.1% pour le stade IV. (11)

III. Traitement et Prise en charge du Stade IV : stade métastatique

La prise en charge de ces patients est toujours discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le caractère symptomatique ou non de la tumeur primitive ainsi que son caractère résécable ou non doit être pris en compte.

La chirurgie est le traitement de référence des cancers du côlon et du rectum chaque fois qu'elle est possible.

Pour les tumeurs non résécables, une chimiothérapie systémique est proposée et a prouvé un allongement de la médiane de survie de 2 ans.(12-16)

La réponse est évaluée par imagerie tous les 2 à 3 mois. En fonction de l'évolution (progression, stabilité, réponse partielle ou complète), la prise en charge est rediscutée en RCP afin d'envisager un changement de traitement systémique, une pause thérapeutique, la chirurgie et/ou une ablation des lésions métastatiques. Toute modification de traitement définit alors une nouvelle ligne thérapeutique.

1. Chimiothérapie

Il y a plusieurs années, les chimiothérapies les plus actives dans cette maladie étaient de type 5-fluoro-uracile (5FU) – acide folinique (LV5FU2) ou 5FU – methotrexate et donnaient, dans des grandes méta-analyses, des médianes de survie de l'ordre de 11 mois.(17,18)

Le capécitabine (XELODA) avait également prouvé son efficacité.

Les protocoles de chimiothérapies ont changé récemment avec l'apparition de l'utilisation séquentielle de l'oxaliplatine (FOLFOX) ou de l'Irinotécan (FOLFIRI) qui ont doublé le temps des médianes de survie, passées de 11 mois à environ 21 mois. (18,19)

La survie a également été récemment améliorée par l'introduction de nouveaux agents pharmacologiques, les biothérapies ou thérapies ciblées (bevacuzimab ou cetuximab) ainsi que par l'identification d'indicateurs prédictifs de la réponse ou de l'échec au traitement (détermination du statut du gène RAS tumoral (KRAS) ou du gène BRAF)

L'ajout du bevacuzimab (AVASTIN) (anticorps monoclonal dirigé contre le peptide pro-angiogénique VEGF) au FOLFIRI comme première ligne de traitement a augmenté la probabilité de réponse tumorale à 63 %, avec une médiane de survie de 28 mois.(20)

Plus récemment, le cetuximab (ERBITUX) (anticorps dirigé contre le récepteur au facteur de croissance épithélial, Epidermal Growth Factor ou EGF), en combinaison avec le FOLFIRI, a également obtenu une survie globale de 28,7 mois dans le traitement de première ligne d'un groupe sélectionné après détermination du statut KRAS de la tumeur.(21)

L'ajout du cetuximab et du bevacizumab a donc permis d'atteindre une réponse tumorale de 50 à 80 %, de prolonger la survie dans le cas des tumeurs non résécables de 16-24 mois et de convertir des tumeurs initialement non résécables en résécables dans 5 à 15 % des cas.(22-24)

Des mono ou bi-thérapies sont donc possibles. Dans le but d'augmenter la résécabilité des métastases (particulièrement hépatiques), il est même maintenant possible d'offrir aux patients sélectionnés une combinaison de 3 agents cytotoxiques et une biothérapie. Ces traitements intensifs peuvent atteindre des taux de réponse de plus de 70% avec un contrôle de la tumeur primitive de 100 % et un taux de résécabilité d'environ de 70 % bien que cela soit au prix d'une toxicité importante.(15,18-20)

Depuis quelques années, est également venu s'ajouter à la prise en charge de ces patients métastatiques, le concept de désescalade thérapeutique intégrant l'apport d'une pause thérapeutique ou d'un traitement d'entretien. Le principal avantage attendu de ces nouvelles stratégies est l'amélioration de la qualité de vie du patient avec diminution des toxicités et de la durée de traitement. Cette problématique est complexe mais Artru et al. ont dégagé que seuls les patients contrôlés (ou mieux répondeurs) sous traitement d'induction (période de 3 à 6 mois) seraient de bons candidats à un traitement d'entretien. (25) La pause thérapeutique devrait être

réservé aux excellents répondeurs au traitement d'induction et après une période minimale de 4 à 6 mois chez les patients ayant normalisés leur taux d'ACE et sans maladie agressive. (21,26–29)

L'intérêt d'une stratégie d'intensification progressive (mono chimiothérapie suivie d'une chimiothérapie combinée) pourrait être proposé en première ligne chez les patients pour lesquels l'enjeu n'est pas l'obtention d'une réponse tumorale importante en vue d'une résection. (Etude CARIO, essai FOCUS)

À l'inverse, il apparaît utile en cas de maladie potentiellement résecable d'intensifier les traitements rapidement afin d'améliorer le taux de réponse qui est corrélé au pourcentage de résection à visée curative en particulier en cas de métastases isolées. (30)

De multiples schémas thérapeutiques sont donc envisageables en fonction de la maladie et doivent être adaptés au cas par cas lors des RCP.

2. Traitements locaux des métastases pulmonaires

La chirurgie est considérée comme le traitement curatif de référence. Cependant, il a également été démontré que moins de la moitié des patients (38%) avec une récurrence pulmonaire étaient traités par chirurgie. (7)

Le registre international des métastases pulmonaires a démontré que le taux de survie à 5 ans des patients qui ne recevaient pas de résection complète de la lésion était de 13%. (31)

a. CHIRURGIE

La métastasectomie pulmonaire prolongerait la survie des patients de plus de 60% à 5 ans. (31–33)

Concernant spécifiquement les métastases pulmonaires colo rectales, Lida et al ont montré un taux de survie à 5 ans de 53,5% après métastasectomie.(34)

Lorsqu'il existe une atteinte métastatique à la fois pulmonaire et hépatique, la chirurgie combinée des deux organes (en débutant par le foie puis le poumon 2-3 mois plus tard) a prouvé une augmentation de la survie à 5 ans de 25 à 45%. (15)

Les indications de la chirurgie des métastases pulmonaires sont les mêmes que celles hépatiques

(un terrain compatible avec l'anesthésie et la résection de métastases ; l'absence de progression sous chimiothérapie ; une résection R0 possible de toutes les métastases ; en cas d'envahissement vasculaire, une résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire ; la possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie sain, selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente). (35)

La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie.

Les contre indications sont alors le nombre de métastases (habituellement plus de 3), la distribution des lésions (bilatérales ou étendues à plusieurs lobes homolatéraux), les comorbidités du patient (notamment la fonction respiratoire), l'évolution défavorable de la maladie à savoir une forte augmentation des marqueurs biologiques, un très faible intervalle libre (6 mois) entre la première résection et la récurrence pulmonaire ou encore la progression sous chimiothérapie. (36)

La chirurgie ne peut donc se faire qu'une fois le traitement radical de la tumeur primitive effectué et en l'absence d'adénopathies médiastinales sur le bilan pré opératoire dans quel cas l'atteinte est considérée comme disséminée et nécessiterait alors un nouveau traitement systémique.

L'ablation chirurgicale peut se faire de type anatomique (segmentectomie – lobectomie), ou par wedge resection (résection cunéiforme avec agrafage).

Les wedge resections sont facilement réalisables sur le poumon périphérique et sont les plus réalisées. Même si cette technique nécessite une marge de résection suffisante, elle préserve la réserve pulmonaire et peut donc être répétée.

En cas de nodule central, une résection anatomique sera plutôt indiquée, soit par segmentectomie ou par lobectomie.



Figure 1 : pièce opératoire macroscopique d'une métastase pulmonaire après résection atypique (wedge resection)

La voie d'abord privilégiée est la thoracotomie car elle permet la réalisation d'une palpation bi manuelle de l'ensemble du parenchyme pulmonaire et augmente donc la sensibilité de détection des métastases, notamment en comparaison avec les coupes scanographiques épaisses (5mm). (37)

La présence d'adénomégalies médiastinales est un réel facteur pronostic péjoratif en ce qui concerne le cancer colo rectal et la réalisation d'une lymphadénectomie médiastinale doit être systématique. (38,39)

Le taux de récurrence sur les berges de chirurgie est variable, de 9 à 17% selon les séries. (40,41)

Une chimiothérapie per opératoire peut être utilisée au cas par cas comme pour les métastasectomies hépatiques.

En ce qui concerne les complications, la principale publication rapporte un taux de 30% en 2000 pour 266 patients avec: 8,3% de fistule broncho-pleurale, 6,4% de pneumopathies infectieuses, 6% d'insuffisance respiratoire aiguë, 4% de complications hémorragiques et 3% d'atélectasie. (42)

b. ABLATHERMIE

i. Radiofréquence Pulmonaire (RF)

La RF est la technique la plus évoluée et la plus répandue. La première RF pulmonaire a été rapportée chez l'homme en 2000. (43)

A l'institut Bergonié de Bordeaux, la première RF pulmonaire a été réalisée en 2002.

Technique

Son principe est d'entraîner une altération irréversible des noyaux cellulaires de la lésion ciblée (apoptose) par la création de la chaleur responsable d'une nécrose de coagulation.

Pour cela, la RF repose sur l'utilisation d'un courant électromagnétique alternatif de 300 à 500 kHz de fréquence. Celle-ci, suffisamment élevée, permet une élévation thermique par agitation ionique au contact de l'électrode qui se distribue ensuite au voisinage par conduction. (44,45)

A partir de 60°C, apparaissent des lésions cellulaires irréversibles du fait d'une dénaturation des protéines intracellulaires et de la double couche lipidique membranaire. L'ensemble est alors responsable d'une altération de l'ADN et donc d'une nécrose de coagulation thermique.

Au delà de 100°C, le réchauffement entraîne une évaporation avec une carbonisation des tissus à proximité des électrodes. Il existe en revanche une baisse de l'efficacité en périphérie des électrodes par chute de la conductivité de l'énergie (élévation de l'impédance du tissu).(46)

La figure 2 montre les lésions histologiques et cellulaires que provoque la RF au niveau de la zone centrale de coagulation et de la zone périphérique.

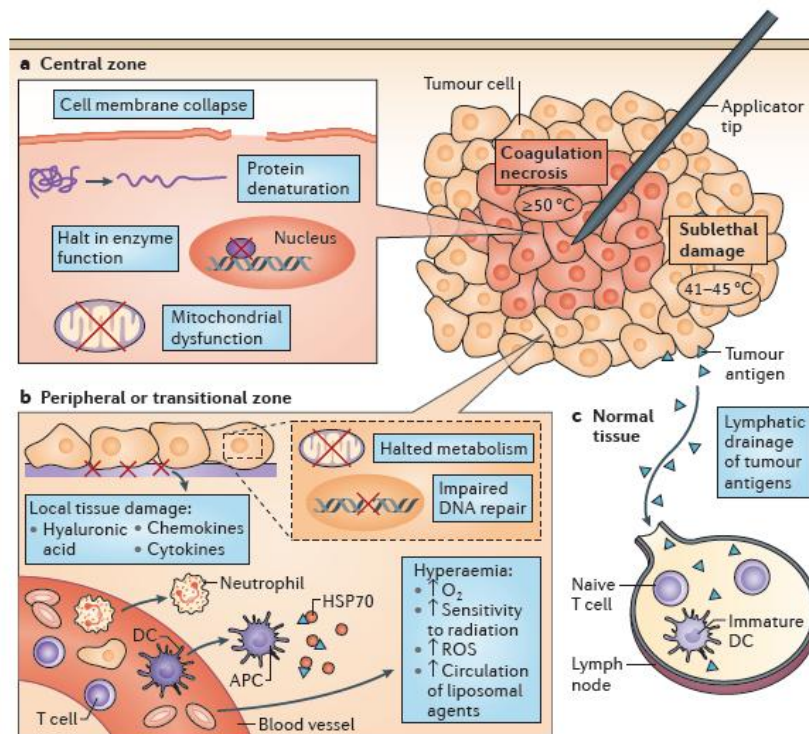


Figure 2 : lésions histologiques provoquées par la RF

Cette chute thermique est relativement importante à prendre en compte dans le poumon du fait de l'aspect d'isolant thermique de l'air et de la dissipation de la chaleur induite par les vaisseaux.

Effectivement, la déperdition de chaleur par la circulation sanguine (dispersion thermique par convection ou « heat sink effect ») est un important facteur de risque de récurrence à prendre en compte. La présence à proximité de la zone traitée de vaisseaux de plus de 4mm de diamètre va induire un refroidissement local par le flux sanguin et peut donc diminuer l'extension de la nécrose de coagulation (la zone d'ablation) et la zone de sécurité. (47) Cet effet protège les vaisseaux de la thrombose mais également les cellules au contact d'où le risque de traitement incomplet. (45)

La marge de sécurité requise est d'au moins 5 mm autour de la lésion, dans l'idéal 1 cm. (48) Celle-ci sera généralement obtenue en utilisant une aiguille avec un déploiement de 1 cm supérieur à celui de la tumeur.

Pour cela, 2 types d'électrodes existent :

-les aiguilles droites qui doivent être positionnées au centre de la tumeur, à sa partie proximale, avec une longueur de zone active variable (2-4 cm) devant être supérieure au diamètre de la tumeur pour obtenir la marge de sécurité nécessaire.

- les aiguilles déployables (les plus souvent utilisées) de 3 ; 3,5 et 4cm de diamètre. Elles possèdent une couverture lésionnelle de chauffage plus importante du fait de leurs « baleines » qui permettent donc d'augmenter l'étendue de la zone de nécrose centrale.



Figure 3 : aiguilles et co-axial de RF

Les caractéristiques du tissu pulmonaire font que l'algorithme de chauffage établi sur le foie ne peut être extrapolé au poumon. En effet, le parenchyme pulmonaire a une conductivité thermique et électrique beaucoup plus faible compte-tenu du pouvoir isolant de l'air contenu dans les alvéoles.

20 à 30 minutes sont nécessaires pour coaguler une tumeur de moins de 3 cm de diamètre. (45) En pratique, il est souvent réalisé 2 chauffes de 5 à 15 min en surveillant l'impédancemétrie. Au delà de 4 cm de diamètre, il est difficile d'obtenir une coagulation de tout le volume tumoral avec les systèmes monopolaires. Plusieurs positionnements et chauffages peuvent alors être réalisés pour couvrir tout le diamètre de la lésion et obtenir des marges de sécurité satisfaisantes (overlapping).

Pour recueillir l'énergie et éviter une zone de chauffage trop étendue, le circuit électrique doit être fermé. Pour cela, des plaques de dispersion cutanées sont positionnées avant le début de l'intervention.

Imagerie

L'aspect scanographique précoce (48h-1semaine) découle simplement des lésions cellulaires précédemment décrites. Immédiatement apparaît un aspect classique de cocarde traduit par une cible centrale dense entourée d'un halo en verre dépoli et un liseré de condensation périphérique. La zone en verre dépoli permet d'établir lors du premier contrôle les marges d'ablation de la tumeur qui doit donc être de plus de 5mm.

La plage en verre dépoli périphérique régresse ensuite progressivement jusqu'à 2 mois donnant un aspect nodulaire à la cicatrice qui doit être de plus petite taille que la cicatrice centrale de la phase précoce du fait de la disparition des phénomènes inflammatoires œdémateux et hémorragiques.

Une cavitation intra-cicatricielle apparaît dans 24 à 31% des cas. Un épaississement pleural peut aussi être rencontré sur la zone de traversée de l'aiguille. Un rehaussement péri-cicatriciel inflammatoire peut encore être retrouvé jusqu'à 6 mois.

En suivant, la zone d'ablation va poursuivre sa régression en taille et les excavations intranodulaires vont disparaître.

Si la taille ne diminue pas entre 2 et 6 mois ou si la cicatrice devient pseudo-nodulaire, une récurrence doit être évoquée.

Le taux de récurrence locale est d'environ 10.4% à 1 an et 18% à 4 ans selon De Baere et al. après traitement de 1037 lésions. (49)

Complications

Les complications peuvent être nombreuses mais sont de faible gravité dans la majorité des procédures.

Elles sont définies selon the Common Terminology Criteria for Adverse Events version CTCAE 3.0 (50)

Les complications immédiates les plus fréquentes sont : (51)

- Pneumothorax : de 30 à 54% (52,53) avec, pour les données les plus péjoratives, la nécessité d'une aspiration dans 26% et d'un drainage dans 22% des cas. Celui-ci est favorisé par le nombre d'aiguilles positionnées, le nombre de passages pleuraux ou scissuraux et la présence d'un emphysème. Le nombre de lésions à traitées augmente donc le risque de pneumothorax.
- Hémorragie alvéolaire ou hémoptysie : 6,0 à 15%
- Douleur d'origine pleurale : 10 %
- Emphysème sous cutané : 9,0%
- Epanchement pleural : 2,3 %

D'autres complications plus rares mais également plus graves ont également été décrites comme le pneumothorax chronique ou retardé sur fistule broncho-pleurale ou pleuro-cutanée (54,55), des lésions d'un tronc nerveux (nerf phrénique, plexus brachial, ganglion stellaire, nerf intercostal), une fracture costale (56) ,des embolies gazeuses secondaires à une fistule broncho-veineuse (57,58), une hernie diaphragmatique (59), un Aspergillome pulmonaire au sein d'une cavité de radiofréquence (60) et un faux anévrisme artériel pulmonaire (61)

T. De Baere a démontré dans une étude de 2006 l'absence de modification de la fonction respiratoire après radiofréquence. (52)

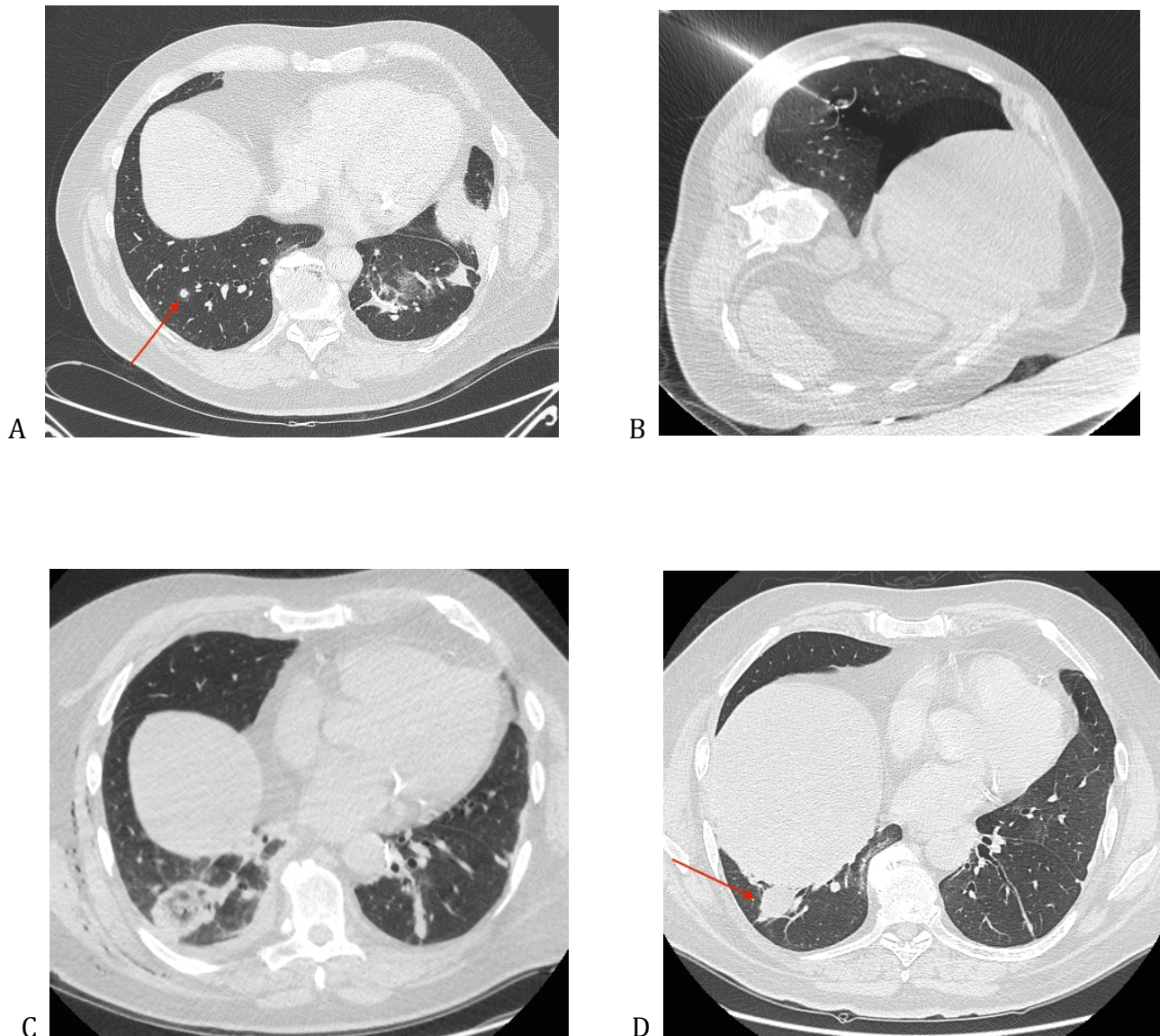


Figure 4 : TDM pulmonaire en coupe axiale et en fenêtre parenchymateuse. A) nodule pulmonaire basal droit de 8mm d'allure secondaire (flèche rouge). B) aiguille de RF déployée, englobant la totalité du nodule. Pneumothorax antérieur péri cardiaque. C) contrôle TDM à 48h : aspect satisfaisant de l'ablathermie (zone périphérique de sécurité en « verre dépoli » centimétrique). Recollement pleural complet. Persistance d'un emphysème sous cutané lié au drain thoracique en aspiration. D) contrôle à 1 an : nodule cicatriciel rétractile d'évolution normal, sans signe de récidence, associé à quelques troubles ventilatoires adjacents.

ii. Indications de la RF pulmonaire dans la prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colo-rectaux.

Même si certains auteurs critiquent et déplorent parfois l'absence de preuve histologique pour ces lésions métastatiques, la RF est désormais intégrée dans l'algorithme thérapeutique.

Les indications de radiofréquence sont portées en deuxième intention dans le projet curatif en cas de refus ou de contre-indication à la chirurgie qui reste le gold standard.

Les lésions à traiter sont :

- Celles qui sont intégrées dans une évolution oligo-métastatique de la maladie.
- Les tumeurs de moins de 4 cm ; Au mieux inférieures à 3 cm (le taux d'efficacité de la technique à 18 mois sur 97 lésions traitées est de 93%) (52)
- Les lésions sans contact vasculaire et à plus de 1 cm du hile

Le nombre de lésions est également un critère important mais plus que le nombre c'est la possibilité de toutes les détruire ainsi que l'évolutivité locale et générale de la maladie qui sont déterminantes.

L'avantage de la radiofréquence est également la possibilité de traiter les deux champs pulmonaires lors d'une même session et de répéter les procédures même sur une récurrence locale d'un site déjà traité. (62)

Dans le cadre des métastases de cancer colo rectal, les premières séries retrouvaient des taux de survie comparables à ceux de la chirurgie à 3 ans de 46 à 56% (63) et à 5 ans de 35%. (64)

iii. Cryothérapie

Le principe de cette technique d'ablathermie est identique à la précédente mais cette fois ci par congélation grâce à la circulation d'argon dans une sonde placée dans la tumeur. A partir de -20°C , la mort cellulaire intervient par destruction des membranes cellulaires et dénaturation des protéines. Pour parvenir à une destruction la plus complète, il importe de créer un choc thermique avec plusieurs phases répétées qui comprennent toujours :

- une phase de congélation grâce à la compression de gaz argon qui génère des températures de l'ordre de -185°C à la pointe de la crysonde (effet Joule-Thomson).
- une phase de décongélation grâce à la décompression de l'hélium contenu dans l'aiguille.

Lorsque la température est inférieure à -40°C , la mort cellulaire est instantanée. Entre -40 et -20°C , se créent des cristaux intracellulaires avec rupture des membranes (formés par mouvement d'eau lié aux phénomènes osmotiques) responsables en suivant de la mort cellulaire. Il s'associe des lésions vasculaires qui entraînent une thrombose des micro-vaisseaux et une ischémie secondaire.

Une sonde permet de détruire un volume d'environ 3 cm. Le procédé dure environ 30 min.

L'effet du voisinage vasculaire est différent que pour la RF mais les conséquences sont identiques : le flux sanguin réchauffe et peut limiter l'extension de la zone de congélation.

L'indication de la cryothérapie est alors portée sur les tumeurs pulmonaires où la radiofréquence est contre indiquée, à risque ou a montré ses limites: apex pulmonaire, proche du médiastin supérieur ou de la plèvre ; récurrence multiples sur même site. (45)

Yamauchi et Al. ont également observé que la cryothérapie pouvait être efficace sur les métastases pulmonaires d'origine colo rectale de moins de 15mm quand la chirurgie est contre indiquée. (65)

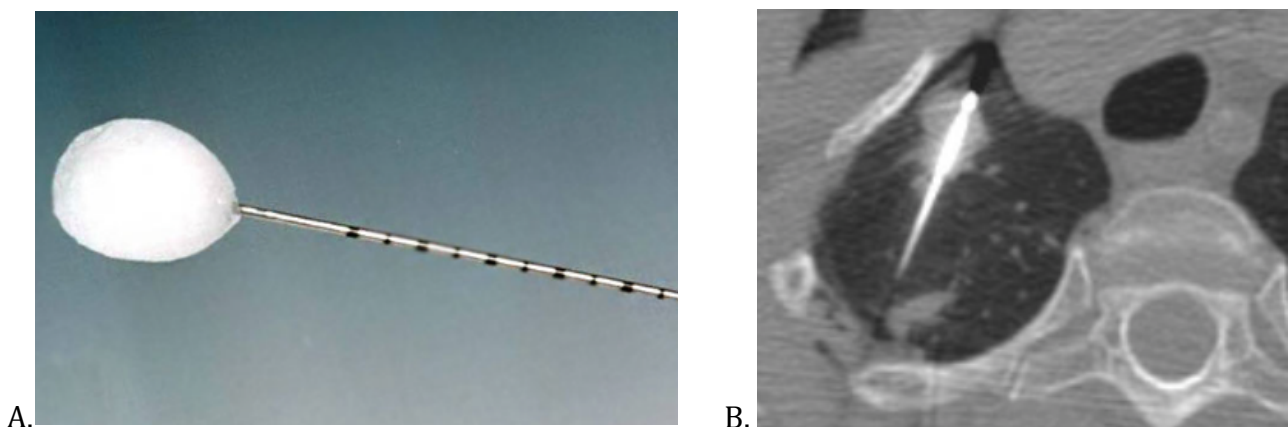


Figure 5 : A) aiguille de cryothérapie formant un glaçon. B) Positionnement de la sonde de cryothérapie au sein d'une métastase pulmonaire apicale droite en TDM

iv. Micro-ondes

La fréquence des micro-ondes est de 900 à 2450 Mhz. Dans un tissu, elles induisent des micro mouvements de molécules d'eau, à l'origine d'une augmentation locale de la température.

Contrairement à la radiofréquence, la propagation des micro-ondes ne dépend pas de la conductivité thermique, électrique ou de l'impédance des tissus. Elle dépend uniquement de la permittivité relative et de la constante diélectrique des milieux. (66)

En comparaison avec la RF, la montée de température au sein de la tumeur est plus importante et accélérée, ce qui permet de s'affranchir des effets de refroidissement liés au voisinage du flux sanguin (67), raccourcit la durée de la procédure et permet de traiter des lésions plus volumineuses qu'en RF (jusqu'à 5 cm). (68)(69)

Les Micro-ondes seraient donc théoriquement à privilégier :

- chez les patients porteurs d'un pace-maker (absence de complication ou de nécessité de reprogrammation des boîtiers décrite en micro-ondes).
- sur les nodules de plus de 4cm.
- sur les nodules à proximité de structures vasculaires.

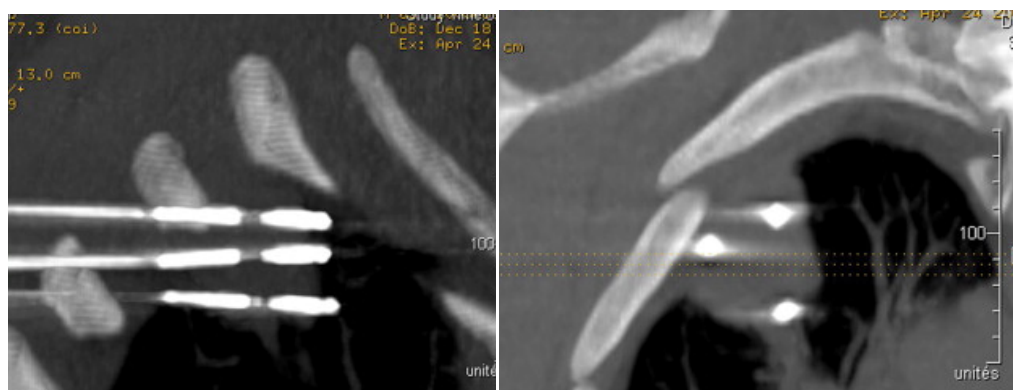


Figure 6 : exemple de positionnement d'aiguilles de micro ondes au sein d'une volumineuse métastase pulmonaire lobaire supérieure droite. Cortesy of T. De Baère (70)

c. Radiothérapie

La radiothérapie stéréotaxique s'intègre de plus en plus dans la prise en charge des métastases pulmonaires non accessibles à une résection chirurgicale ou une ablation.

Son contrôle local de la lésion est prouvé mais son indication reste encore non totalement validée. Récemment une étude comparative retrouvait une absence de différence de survie globale à 5 ans pour des patients atteints de métastases pulmonaires traités par chirurgie (métastasectomie) et ceux traités par radiothérapie stéréotaxique (71). Une autre publication rapportait un contrôle local à 2 et 3 ans de 89% et 83,5% et un taux de survie globale à 5 ans entre 60 et 90% en fonction du volume tumoral des métastases pulmonaires mais sans spécificité pour l'histologie primitive. (72)

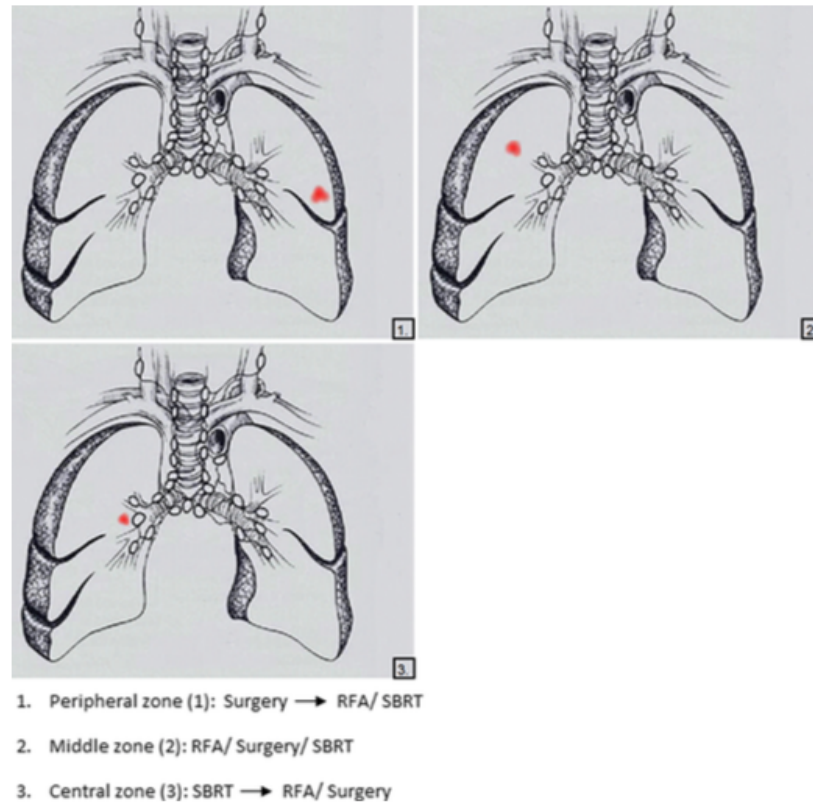


Figure 7 : Guide de Leuven-Maastricht pour le traitement local des métastases pulmonaires

3. Efficacité des traitements

L'évolution de la maladie est déterminée par les résultats de scanners ou TEP réalisés à intervalles réguliers d'autant plus que le patient a été traité par ablathermie et qu'il faudra également surveiller l'évolution locale de la zone de nécrose ou de glaçage.

L'évolution de la maladie est également surveillée par le dosage sanguin de marqueurs sériques (ACE et CA 19-9) dont l'augmentation est en faveur d'une progression de la maladie. (73)

Un traitement local incomplet était défini en imagerie par une augmentation de taille de la zone d'ablation (le premier contrôle scanographique post procédure permettait d'avoir une mesure de référence) ou l'apparition d'un aspect irrégulier, nodulaire ou excentré des contours de la zone d'ablation.

L'efficacité globale de la maladie est alors définie selon les critères RECIST et classée en réponse complète (RC), réponse partielle (RP), stabilité (SD) et progression (PD). (74)

IV. Problématique

Les différentes techniques d'ablathermie sont donc désormais totalement intégrées dans la prise en charge des métastases pulmonaires du cancer colo-rectal. Les lésions à traiter sont correctement définies et l'efficacité des différentes techniques n'est plus à prouver avec une survie globale à 5 ans qui se positionne entre celle de la chirurgie et l'absence de traitement local.

Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas de publication qui objective le positionnement des ablathermies pulmonaires au sein des différentes lignes de traitement de cette maladie métastatique.

Notre travail vise donc à analyser la place de l'ablathermie pulmonaire dans la prise en charge globale du cancer colo rectal métastatique et de déterminer son apport en terme de survie sans chimiothérapie tout en ancrant son apport en terme de survie globale et sans récurrence.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Apr;61(2):69–90.
2. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2015 Jul 28]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/28-donnees-essentielles/41-epidemiologie-cancer-colorectal-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>
3. McCormack PM, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am*. 1998 Feb;8(1):119–26.
4. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006 Sep;93(9):1115–22.
5. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1979 Dec;22(8):553–6.
6. Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1383–8.
7. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):67–75.
8. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8–10.
9. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Feb;40(2):107–11.
10. Niibe Y, Chang JY. Novel insights of oligometastases and oligo-recurrence and review of the literature. *Pulm Med*. 2012;2012:261096.
11. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Oct 6;96(19):1420–5.

12. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677–83.
13. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013–9.
14. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):563–72.
15. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
16. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5721–7.
17. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil, and leucovorin to fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1437–46.
18. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992 Jun;10(6):896–903.
19. Tournigand C, André 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229–37.
20. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):689–90.
21. Heinemann V, Weikersthal LF von, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Batran S-E Al-, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065–75.

22. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jul 14;370(9582):143–52.
23. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FLG, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jul 14;370(9582):135–42.
24. Loupakis F, Masi G, Vasile E, Falcone A. First-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: new approaches and therapeutic algorithms. Always hit hard first? *Curr Opin Oncol*. 2008 Jul;20(4):459–65.
25. Artru P, Desramé J, Lledo G. Cancer colorectal métastatique : place de la pause et du traitement d'entretien. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2015 Apr 1;22(4):303–10.
26. Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):631–9.
27. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):394–400.
28. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5727–33.
29. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, Tije AJ ten, Creemers G-JM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Lond Engl*. 2015 May 9;385(9980):1843–52.
30. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005 Aug;16(8):1311–9.

31. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan;113(1):37–49.
32. Watanabe K, Nagai K, Kobayashi A, Sugito M, Saito N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2009 Sep;96(9):1058–65.
33. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1991 Oct;126(10):1297–301; discussion 1302.
34. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013 Jun;257(6):1059–64.
35. 4. Cancer colorectal métastatique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2015 Sep 15]. Available from: <http://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique#ref5226>
36. Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP, et al. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Surg Oncol.* 2010 Aug 1;102(2):187–95.
37. Ellis MC, Hessman CJ, Weerasinghe R, Schipper PH, Vetto JT. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation. *Am J Surg.* 2011 May;201(5):619–22.
38. Renaud S, Alifano M, Falcoz P-E, Magdeleinat P, Santelmo N, Pagès O, et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Apr;18(4):482–7.
39. Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? *Ann Thorac Surg.* 2012 Dec;94(6):1796–800.
40. Saisho S, Nakata M, Sawada S, Yamashita M, Saeki H, Kurita A, et al. Evaluation of video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary metastases: 11-years of experience. *Surg Endosc.* 2009 Jan;23(1):55–61.
41. Shiono S, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Murata Y, et al. Predictive factors for local recurrence of resected colorectal lung metastases. *Ann Thorac Surg.* 2005 Sep;80(3):1040–5.

42. Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1263–70.
43. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jan;174(1):57–9.
44. de Baère T. Lung tumor radiofrequency ablation: where do we stand? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011 Apr;34(2):241–51.
45. Palussière J, Descat E, Cornélis F. [Is there a curative treatment for oligometastases? Lung radiofrequency ablation]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2012 Sep;16(5-6):348–50.
46. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer*. 2014 Mar;14(3):199–208.
47. Steinke K, Haghighi KS, Wulf S, Morris DL. Effect of vessel diameter on the creation of ovine lung radiofrequency lesions in vivo: preliminary results. *J Surg Res*. 2005 Mar;124(1):85–91.
48. Yamamoto A, Nakamura K, Matsuoka T, Toyoshima M, Okuma T, Oyama Y, et al. Radiofrequency ablation in a porcine lung model: correlation between CT and histopathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Nov;185(5):1299–306.
49. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2015 May;26(5):987–91.
50. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176–81.
51. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, Kodama H, Yamada T, Uraki J, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):W576–80.
52. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):587–96.

53. Steinke K, Sewell PE, Dupuy D, Lencioni R, Helmberger T, Kee ST, et al. Pulmonary radiofrequency ablation--an international study survey. *Anticancer Res.* 2004 Feb;24(1):339-43.
54. Cannella M, Cornelis F, Descat E, Ferron S, Carteret T, Castagnède H, et al. Bronchopleural fistula after radiofrequency ablation of lung tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Feb;34 Suppl 2:S171-4.
55. Cahalane AM, Kelly RM, O'Neill A, Moran D, Butler MW, Keane MP, et al. Bronchopleural cutaneous fistula after pulmonary radiofrequency ablation: treatment with low-adherent paraffin gauze dressing. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2012 Feb;23(2):283-5.
56. Alexander ES, Hankins CA, Machan JT, Healey TT, Dupuy DE. Rib fractures after percutaneous radiofrequency and microwave ablation of lung tumors: incidence and relevance. *Radiology.* 2013 Mar;266(3):971-8.
57. Jeannin A, Saignac P, Palussière J, Gékière J-P, Descat E, Lakdja F. Massive systemic air embolism during percutaneous radiofrequency ablation of a primary lung tumor. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):484-6.
58. Burgoyne LL, Pereiras LA, Laningham F, Shearer JR, Bikhazi GB, Hoffer FA. Near-fatal acute bronchovenous fistula in a child undergoing radiofrequency ablation of a metastatic lung tumor. *Paediatr Anaesth.* 2008 Nov;18(11):1131-3.
59. Alberti N, Ferretti G, Buy X, Desjardin M, Ammari S Al, Cazzato R-L, et al. Diaphragmatic hernia after lung percutaneous radiofrequency ablation: incidence and risk factors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Dec;37(6):1516-22.
60. Alberti N, Frulio N, Trillaud H, Jougon J, Jullie M-L, Palussiere J. Pulmonary aspergilloma in a cavity formed after percutaneous radiofrequency ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Apr;37(2):537-40.
61. Soh J, Toyooka S, Gobara H, Hiraki T, Sugimoto S, Yamane M, et al. A case of delayed massive hemothorax caused by the rupture of a pulmonary artery pseudoaneurysm after radiofrequency ablation of lung tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Jul;42(7):646-9.
62. Hiraki T, Mimura H, Gobara H, Sano Y, Fujiwara H, Date H, et al. Repeat radiofrequency ablation for local progression of lung tumors: does it have a role in local tumor control? *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2008 May;19(5):706-11.

63. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1529–37.
64. Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep*. 2009 Oct;22(4):885–91.
65. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PloS One*. 2011;6(11):e27086.
66. Brace CL. Radiofrequency and microwave ablation of the liver, lung, kidney, and bone: what are the differences? *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009 Jun;38(3):135–43.
67. Crocetti L, Bozzi E, Faviana P, Cioni D, Pina C Della, Sbrana A, et al. Thermal ablation of lung tissue: in vivo experimental comparison of microwave and radiofrequency. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Aug;33(4):818–27.
68. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S69–83.
69. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):132–9.
70. de Baere T. [New techniques of tumor ablation (microwaves, electroporation)]. *J Radiol*. 2011 Sep;92(9):789–95.
71. Widder J, Klinkenberg TJ, Ubbels JF, Wiegman EM, Groen HJM, Langendijk JA. Pulmonary oligometastases: metastasectomy or stereotactic ablative radiotherapy? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2013 Jun;107(3):409–13.
72. Ricardi U, Filippi AR, Guarneri A, Ragona R, Mantovani C, Giglioli F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *Lung Cancer Amst Neth*. 2012 Jan;75(1):77–81.
73. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, et al. [Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2001 Dec;88(12):1177–206.

74. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Feb 2;92(3):205-16.

CORPS DE LA THESE : ARTICLE

ABSTRACT

Background : To evaluate the location of lung thermal ablation in the treatment of metastatic colorectal cancer and her results in terms of overall survival (OS), disease-free survival (PFS) and chemotherapy-free survival (CFS).

Patients and methods: Between 2002 and 2013, the prospective database of our center including all consecutive patients treated with thermal ablation for lung metastasis of colorectal cancer was retrospectively reviewed.

Results : Two hundred nine patients including 209 men (52%), 69 [26,2 ; 86,4] years old with primary tumor to the colon in 50,2% and rectum in 49,8%, received 323 thermal ablation for 630 lung metastases. Lung metastasis were new in 87,9%, missing metastases in 6,7% and local progression at the site of ablation in 5,4%. Radiofrequency ablation was the most used (96,9%) with micro-waves (2,2%) and cryothérapie (0,9%). The median diameter of metastases was 10 mm [2 - 46]. 63,2 % and 24,4 % of patients respectively had one or 2 thermal ablations (maximum 5 : 1,4%). Median follow-up was 50 months. Median OS was 67,6 months. Median PFS was 7,6 months. OS and PFS rates were 95% and 33,1% at 1 year ; 54,7% and 11,2% at 5 years. Median CFS survival was 12,2 months. Extra pulmonary metastasis were independently associated with a reduced UCS.

Conclusion : Thermal ablation for colorectal lung metastasis is able to extend the break without chemotherapy during 12,2 months and to increase survival improving the patient life quality.

Keywords: colorectal cancer; lung mestastasis; thermal ablation ; chemotherapy

INTRODUCTION

Les métastases pulmonaires des cancers colo rectaux (CCR) sont fréquentes ; synchrones dans 10 à 30% et métachrones dans 29%, au second rang derrière les métastases hépatiques. (1,2)

Depuis plusieurs années, les chimiothérapies évoluent et permettent une amélioration de la survie globale, notamment par l'introduction récente des thérapies ciblées.

L'ajout du cetuximab (ERBITUX), en combinaison avec le FOLFIRI, a notamment permis d'obtenir une survie globale de 28,7 mois. (3)

Cependant, la toxicité de ces traitements reste élevée. Par conséquent, depuis quelques années, est venu s'ajouter à la prise en charge de ces patients métastatiques, le concept de désescalade thérapeutique intégrant l'apport d'une pause thérapeutique ou d'un traitement d'entretien dans le but d'améliorer leur qualité de vie.(4)

Pour les métastases pulmonaires, la chirurgie reste le traitement curatif de référence avec un taux de survie à 5 ans de 32,4%, élevé à 45% lorsque la métastase est isolée. (5)

Cependant, du fait des comorbidités, moins de la moitié des patients (38%) avec une récurrence pulmonaire sont traités par chirurgie. (2)

Dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients tout en augmentant leur survie, les traitements par ablation per cutanée prennent alors une place essentielle. Les lésions à traiter sont correctement définies et l'efficacité des différentes techniques n'est plus à prouver. (6,7)

L'objectif de l'étude est donc d'analyser la place de l'ablation pulmonaire au sein de la prise en charge globale du cancer colo rectal métastatique et de déterminer son apport en terme de survie globale, survie sans récurrence ainsi que, principalement, son apport en terme de survie sans chimiothérapie.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude a été conduite dans un seul centre où, depuis 2002, tous les patients traités par ablation pulmonaire sont enregistrés prospectivement dans une base de données.

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients de cette base qui présentaient des métastases pulmonaires d'origine colo rectale.

L'étude a été approuvée par le « Conseil scientifique interne » de l'Institut.

Cohorte

Entre 2002 et 2013, 698 patients ont été pris en charge pour un CCR métastatique. 246 (30%) ont été traités par ablathermie pour des métastases pulmonaires.

37 dossiers (15%) n'ont pu être exploités car incomplets avec un nombre trop important de données manquantes lié au fait que l'administration des traitements systémiques pouvait avoir eu lieu hors centre.

Au total, 209 dossiers ont donc été inclus dans l'étude.

L'évolution de la maladie et le contenu des différentes lignes de traitements (chimiothérapie, chirurgie, ablathermie et radiothérapie) ont été recueillis pour chaque patient.

Bilan pré-ablathermie

L'indication et la faisabilité de l'ablathermie pulmonaire étaient décidées en réunion de concertation pluri disciplinaire incluant au moins un oncologue médical, un radiothérapeute, un chirurgien et un radiologue interventionnel.

Avant toute intervention, le patient était informé du geste, des risques, des complications possibles et des bénéfices de la procédure. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection de produit de contraste (complété par une Tomodensitométrie par émission de protons (TEP) si des lésions étaient suspectes de métastases mais non caractérisables de manière formelle sur le scanner) ainsi qu'une consultation d'anesthésie étaient réalisés au maximum 8 semaines avant l'intervention.

Une « missing métastase » était définie comme une métastase pulmonaire qui avait initialement totalement régressé sous chimiothérapie mais qui était réapparue secondairement.

Les limites et contre-indications à l'ablathermie étaient la localisation de la tumeur (moins de 1 cm du hile pulmonaire) et sa taille (supérieure à 4 cm pour la RF et 5 cm pour les MO ou cryothérapie). L'insuffisance respiratoire n'était pas une contre-indication formelle. Selon la répartition, la taille et le nombre des lésions, un traitement multiple et bilatéral pouvait être envisagé lors de la même séance ou bien lors de deux séances consécutives espacées d'au moins 2 semaines.

Procédure

Toutes les procédures se sont déroulées sous anesthésie générale. Les lésions étaient traitées sous guidage scanographique (scanner GE) ou scopique par capteur plan et reconstruction 3D (logiciel Xper guide, Allura Philips).

Pour la radiofréquence (RF), des aiguilles déployables avec un diamètre de 3.0, 3.5 ou 4.0 cm (LeVeen; Boston Scientific) ou des aiguilles droites de 2 ou 3 cm de zone active (Cool Tip; Covidien) ont été utilisées. La taille de l'électrode déployable était choisie afin d'obtenir un diamètre de chauffage 15 mm supérieur au diamètre de la métastase. Quand cela n'était pas possible, plusieurs positionnements et chauffages se chevauchant (overlapping) au sein de la tumeur étaient réalisés pour la couvrir dans son ensemble.

En cryothérapie, des aiguilles avec un système de gaz Argon-Helium étaient utilisées (17 G IceSphere ou 17 G IceRod Plus, Galil Medical). Trois cycles de refroidissement (3, 5 et 7 minutes) entrecoupés de cycles de décongélation (3 et 5 minutes) étaient réalisés.

Pour les micro-ondes, une antenne de 14 G (Amica Probe HS Hospital service SpA, Aprilia, Italie) alimentée par un générateur de 2450 MHz (Amica HS Hospital Service, Rome, Italy) était utilisée pour une seule application de 10 minutes à la puissance de 60 W.

Lors d'une même ligne de traitement, si un patient était traité pour une atteinte pulmonaire bilatérale en deux temps, l'ensemble était considéré comme une seule procédure.

Vingt-quatre ou 48 heures après la procédure, un scanner du thorax sans injection était effectué afin de visualiser et de mesurer la zone d'ablation. Son but était également de faire le point sur les éventuelles complications avant la sortie du patient.

Suivi

L'efficacité de l'ablathermie et l'efficacité globale des traitements étaient déterminées par la réalisation d'un scanner TAP avec injection de produit de contraste suivi d'une consultation de radiologie interventionnelle à 3, 6, 9 et 12 mois puis tous les 6 mois. En cas de rechute locale, la périodicité des examens était décidée par l'oncologue en charge du patient. Si une lésion était suspecte de récurrence sur le scanner mais avec toutefois une incertitude diagnostique, une TEP était réalisée.

Un traitement local incomplet était défini en imagerie par une augmentation de taille de la zone d'ablation (le contrôle scanographique initial post procédure permettait d'avoir une mesure de référence) ou l'apparition d'un aspect nodulaire, irrégulier ou excentré, des contours de la zone d'ablation.

En dehors de la zone d'ablation, l'efficacité globale des traitements était définie, quant à elle, selon les critères RECIST. (8)

Toute récurrence locale ou rechute à distance était considéré comme une progression et entraînait une nouvelle ligne de traitement local ou systémique.

Les complications de l'ablathermie per-procédure ou observées lors du suivi étaient notées et définies selon the Common Terminology Criteria for Adverse Events version CTCAE 3.0 . (9)

Analyse statistique

Le contrôle de la maladie était défini comme l'absence de nouvelle lésion locale ou à distance suspecte de récurrence.

Le recul de la série était calculé selon la méthode de Kaplan Meier inversé.

Les différentes variables étaient exprimées en médiane pour les valeurs quantitatives, et en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles.

La survie globale (SG) était définie comme le temps entre le traitement par ablathermie et la date de décès ou de dernière nouvelle. Toutes les causes de décès étaient considérées comme des événements.

La survie sans progression (SSP) était définie comme le temps entre l'ablathermie et la date de la première récurrence (pulmonaire, locale sur zone d'ablation ou site extra pulmonaire).

La survie sans chimiothérapie (SSC) était définie comme le temps entre le traitement par ablathermie et la date de reprise d'une chimiothérapie ou bien du décès ou des dernières nouvelles sans reprise de chimiothérapie.

La SG, la SSR et la SSC ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

La comparaison des facteurs discriminant sur la survie sans chimiothérapie a été étudiée en utilisant le test Log Rank.

RESULTATS

Population

209 patients ont été inclus dont 109 hommes (52 %) et 100 femmes (48 %) avec un âge médian de 69 ans [26,2 - 86,4] lors de l'ablathermie.

La tumeur primitive était colique dans 50,2 % (n= 105) et rectale dans 49,8 % (n=104).

Les premières métastases étaient synchrones chez 36 patients (17,2%) et métachrones chez 173 patients (82,8 %).

La première localisation secondaire était pulmonaire dans 48,8 % (n=102 patients), hépatique dans 25,4 % (n=53), concomitante hépatique et pulmonaire dans 12,4 % (n=26), autres dans 13,4% (n=28).

50 patients (24%) présentaient des métastases extra-pulmonaires lors de la prise en charge. Parmi eux, 40 patients (19%) avaient des métastases hépatiques.

Le délai médian entre le diagnostic initial et les premières métastases était de 13,8 mois [0 - 106,5]. Concernant les métastases pulmonaires, ce délai médian était de 19,2 mois [0 - 132,8].

Au total, 495 lignes de traitements qui avaient pour cible des métastases pulmonaires ont été recueillies.

Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 1.

| | Nombre de patients | pourcentage |
|--|--------------------|-------------|
| Sexe | | |
| homme | 109 | 52 |
| femme | 100 | 48 |
| Age (Yr) | | |
| médiane | 69 | |
| Minimum - maximum | 26,2 - 86,4 | |
| Tumeur primitive | | |
| colique | 105 | 50,2 |
| rectale | 104 | 49,8 |
| Localisation des premières métastases | | |
| Poumon | 102 | 48,8 |
| Foie | 53 | 25,4 |
| Poumon + Foie | 26 | 12,4 |
| Autres | 28 | 13,4 |
| Chronologie des métastases | | |
| synchrones | 36 | 17,2 |
| métachrones | 173 | 82,8 |

Tableau 1 : caractéristiques de la population

Ablathermie

630 métastases ont été traitées au cours de 323 procédures.

Le délai médian entre la première métastase pulmonaire et l'ablathermie était de 9 mois [1 ; 85].

La technique la plus utilisée était la radiofréquence (n= 313 soit 96,9 %) largement devant les micro ondes (n=7 ; 2,2 % ; 2 lors de la deuxième ligne de traitement, 4 lors de la troisième et 1 lors de la cinquième ligne) et la cryothérapie (n=3 ; 0,9% ; 2 lors de la deuxième ligne de traitement et 1 lors de la troisième ligne).

Sur les 313 RF, 287 (91,7%) aiguilles déployables ont été utilisées et 26 aiguilles droites (8,3%).

Toutes les interventions se sont déroulées sous anesthésie générale.

Les caractéristiques de l'ensemble des ablathermies sont reportées dans le tableau 2.

La taille des métastases pulmonaires traitées allait de 2 à 46mm (médiane de 10mm). 15 métastases (2,4%) étaient supérieures ou égales à 30 mm.

Les métastases étaient nouvellement apparues dans 87,9% (n=554), des « missing métastases » dans 6,7% (n=42) et des récives locales sur site d'ablathermie dans 5,4% (n=34).

Une (n=165 ; 51,1%), 2 (n=83 ; 25,7%), 3 (n=38 ; 11,8%), 4 (n=18 ; 5,6%), 5 (n=10 ; 3,1%), 6 (n=5 ; 1,5%), 7 (n=1 ; 0,3%) ou 8 métastases (n=2 ; 0,6%) ont été traitées dans une même ligne de traitement.

132 patients (63,2%) n'ont eu qu'une seule procédure, 51 patients (24,4 %) en ont eu 2, 18 (8,6 %) en ont eu 3, 5 (2,4 %) en ont eu 4 et 3 patients (1,4 %) ont eu 5.

Lors de la première procédure, une seule métastase a été traitée chez 95 patients (45,5%), 2 chez 56 patients (26,8%), 3 chez 29 patients (13,9%), 4 chez 14 patients (6,7%) et 5 métastases ou plus traitées chez 15 patients (7,2%).

Le traitement concernait des nodules unilatéraux dans 71,5 % des procédures (n= 231). 92 ablathermies (28,5%) étaient bilatérales dont 50 % (n= 46) étaient réalisées en deux temps.

La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours [1 - 110].

34 sites de RF (5,4%) ont présenté une rechute locale. 5 d'entre eux correspondaient à des métastases initiales de 30 mm ou plus. 27 ont de nouveau été traités par ablathermie parmi lesquels 11 ont encore récidivé (40,7%).

La médiane de survie sans rechute pulmonaire après rechute sur lésion traitées par RF était de 17,2 mois IC95% [11,2 - 27,8].

| | N | % |
|---|--------|------|
| Procédures | 323 | 100 |
| Ablathermie | | |
| RF | 313 | 96,9 |
| Micro ondes | 7 | 2,2 |
| cryothérapie | 3 | 0,9 |
| Métastases pulmonaires | 630 | 100 |
| nouvelles | 554 | 87,9 |
| missing | 42 | 6,7 |
| Récidive locale | 34 | 5,4 |
| Guidage | | |
| scanner | 270 | 83,6 |
| scopie | 53 | 16,4 |
| Diamètre (mm) | | |
| médiane | 10 | |
| minimum - maximum | 2 - 46 | |
| Nombre de procédures lors d'une même ligne de traitement | | |
| 1 | 165 | 51,1 |
| 2 | 83 | 25,7 |
| 3 | 38 | 11,8 |
| 4 | 18 | 5,6 |
| 5 ou plus | 17 | 5,5 |
| Procédure | | |
| unilatérale | 231 | 71,5 |
| bilatérale | 92 | 28,5 |

Tableau 2 : caractéristiques des différentes ablathermies

La complication immédiate la plus fréquente était le pneumothorax dans 72,1%.

Les complications immédiates sont décrites dans le tableau 3.

Tardivement (plus de 2 mois après la procédure), 15 complications pulmonaires (4,6 %) sont survenues dont la persistance d'un pneumothorax 0,9% (n = 3), épanchement pleural 2,5 % (n = 8) et complications infectieuses 1,2% (n = 4).

| | N | % |
|---|-----|------|
| Complications pulmonaires immédiates | 235 | 72,8 |
| Pneumothorax | 233 | 72,1 |
| - Aspiré | 19 | 5,9 |
| - Drainé | 150 | 46,6 |
| - Aspiré et drainé | 2 | 0,6 |
| Hémothorax | 5 | 1,5 |
| Autres | 7 | 2,2 |

Tableau 3 : Complications immédiates des ablathermies

Chimiothérapie

202 patients ont reçu une chimiothérapie.

Au total, 580 cycles ont été administrés : 108 pour traitement de la lésion primitive (18,6 %) et 472 pour métastases (81,4 %).

Jusqu'à 9 lignes de traitements avec chimiothérapie ont été administrées : 42 patients n'ont eu qu'une ligne de traitement comportant de la chimiothérapie (20,8 %), 60 patients en ont 2 (29,7 %), 41 en ont 3 (20,3 %), 26 en ont eu 4 (12,9 %), 19 en ont eu 5 (9,4 %), 7 en ont eu 6 (3,5), 3 en ont eu respectivement 7 et 8 (1,5 %) et 1 seul patient a eu 9 lignes de chimiothérapie (0,5 %).

82 cycles (14%) de chimiothérapie ont dû être substitués par un nouveau protocole pour toxicité de grade 3 ou 4.

Chirurgie

Sur les 495 lignes de traitements, 56 comprenaient une chirurgie pour métastase pulmonaire (11%).

Analyse

Le recul médian de la série était de 50 mois avec IC95% [44,8 - 55,9].

77 patients étaient décédés à la clôture de l'étude (36,7%).

La première ablation pulmonaire a été réalisée lors de la prise en charge initiale dans 8,7 % (n= 28), lors de la deuxième ligne de traitement dans 35% (n=113), lors de la troisième dans 25,7 % (n=83), quatrième dans 18% (n=58), cinquième dans 6,8% (n=22), sixième dans 3,4% (n=11), septième dans 1,2% (n=4), huitième dans 0,6% (n=4) et neuvième, dixième, onzième ligne de traitement dans 0,3 % (n=1).

Après la première ablation (n=209), 55 patients (26,3 %) n'ont pas repris de chimiothérapie, 125 (59,8%) ont repris une chimiothérapie et 18 (8,6%) sont décédés.

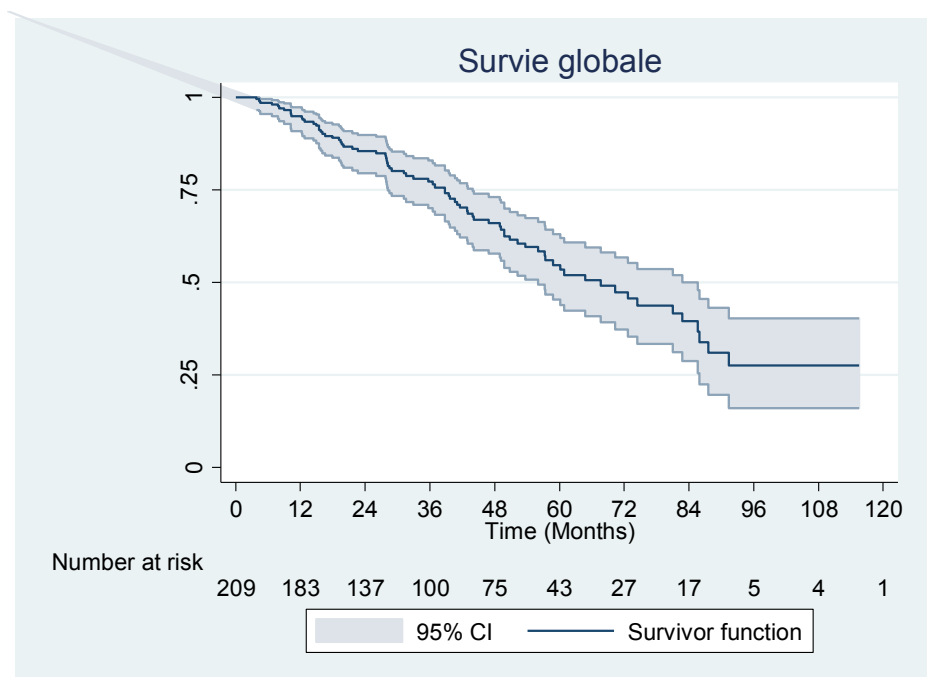
11 ablations (5,2%) étaient réalisées au sein même d'un cycle de chimiothérapie.

Le délai entre les différentes ablations pulmonaires est détaillé dans le tableau 4.

| Délai entre ablations (A) | N | Médiane (mois) | Minimum | Maximum |
|---------------------------|----|----------------|---------|---------|
| A1-A2 | 77 | 14,22 | 2,54 | 48,51 |
| A2-A3 | 26 | 18,58 | 3,93 | 55,28 |
| A3-A4 | 8 | 11,09 | 4,16 | 18,68 |
| A4-A5 | 3 | 6,00 | 4,85 | 15,31 |

Tableau 4 : Délais entre les différentes ablation (A)

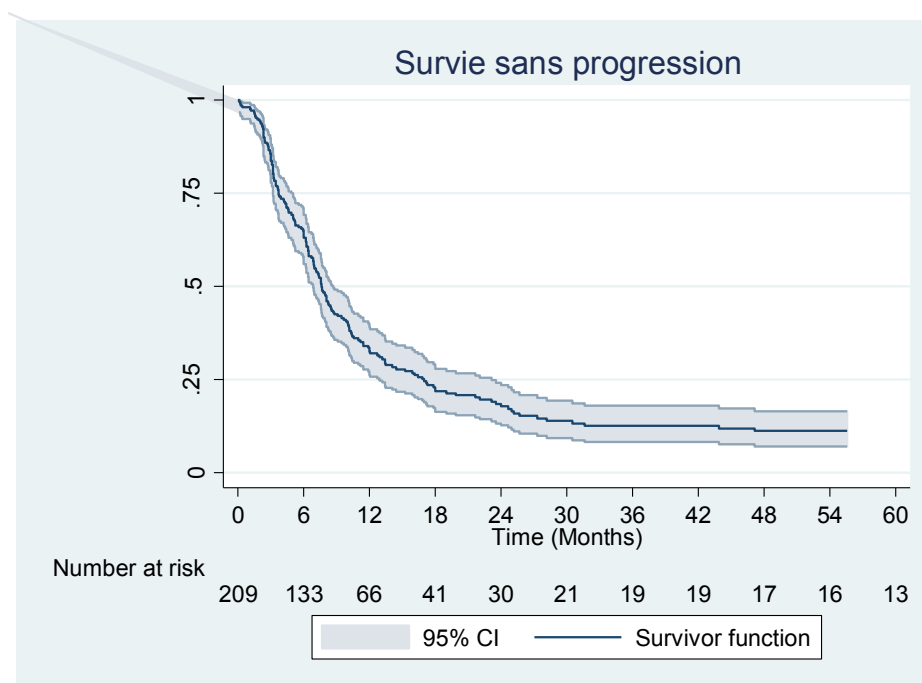
Survie globale



La médiane de SG était de 67,6 mois ic95% [56,1 - 85,6].

Le taux de SG était de 95% IC95% [0,90 - 0,97] à 1 an ; 85,5 % IC95% [0,80 - 0,90] à 2 ans et 54,7% IC95% [0,45 - 0,63] à 5 ans.

Survie sans progression



La médiane de SSP était de 7,6 mois ic95% [6,9 - 8,7].

La probabilité de SSP diminuait progressivement, passant respectivement de 63,9 % IC95% [0,57 - 0,70] à 6 mois, 33,1% IC95% [0,27 - 0,39] à 1 an, 18,4 % IC95% [0,13 - 0,24] à 2 ans et 11,2 % IC95% [0,07 - 0,16] à 5 ans.

Il n'y a pas de différence significative pour la survie sans progression après traitements par ablathermie entre les métastases d'origine colique ou rectale (p=0,68).

Survie sans chimiothérapie

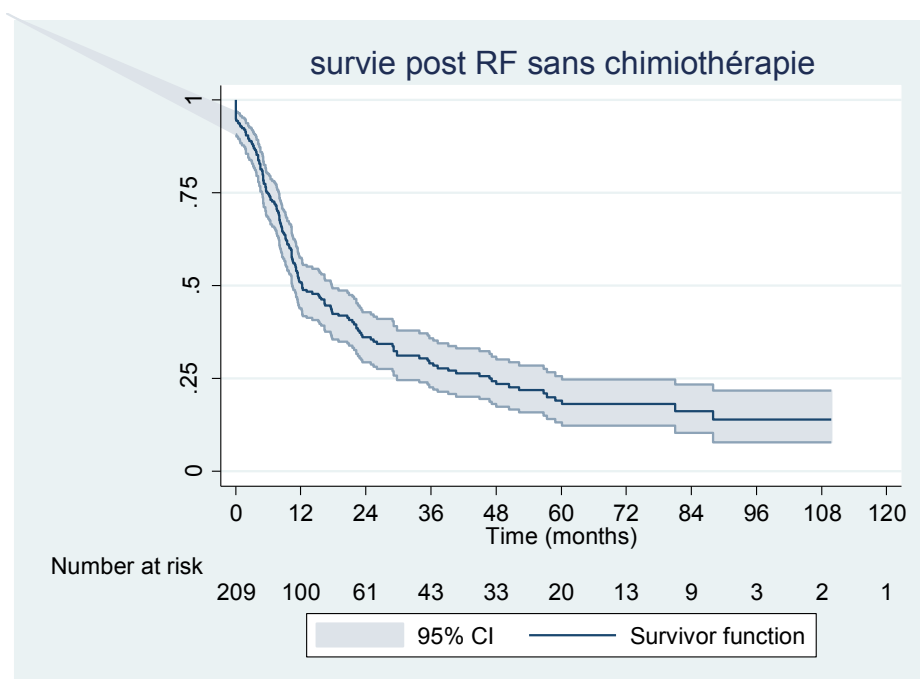
Le délai médian de SSC était de 12,2 mois IC95% [10,3 - 17,7].

Il était statistiquement plus élevé pour les patients qui avaient uniquement des métastases pulmonaires (médiane de 20.9 mois ; IC95% [12.2 - 26.0]) que pour les patients qui avaient des métastases extra pulmonaires (médiane de 9.2 mois ; IC95% [5.5 - 10.6]) lors de l'ablathermie (p<0.001).

Cinq ans après l'ablathermie, 20 patients (9,6 %) étaient toujours sans chimiothérapie. Un patient n'avait pas repris de traitement systémique plus de 10 ans après l'ablathermie pulmonaire.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur la survie sans chimiothérapie en fonction du nombre de métastases prises en charge lors de la première ablathermie ($p=0,19$), en fonction de l'âge ($p = 0,16$) ou en fonction de la ligne de traitement au cours de laquelle intervenait la première ablathermie ($p=0,42$).

Il existait en revanche une différence significative sur la survie sans chimiothérapie en fonction du sexe ($p=0,006$) avec un délai supérieur pour les femmes (médiane de 17,8 mois ; IC95% [11,6 - 24,9]) que pour les hommes (médiane de 10,3 mois ; IC95% [8,1 - 15,3]).



DISCUSSION

Depuis 2002, notre centre participe au développement des traitements par ablathermie pulmonaire notamment dans la prise en charge des métastases de CCR. Il était donc intéressant de noter que, sur une période de 12 ans et malgré des critères de sélection stricts et bien définis pour l'ablathermie des métastases pulmonaires, notre cohorte représentait 30% des patients suivis pour un CCR métastatique.

A notre connaissance, notre série sur l'ablathermie des métastases pulmonaires de CCR était l'une des plus importantes, en comparaison de celles déjà publiées dans la littérature.

Récemment, Ferguson et al., avec une cohorte de 434 métastases traitées chez 157 patients sur 14 ans, ont démontré que la RF était désormais un traitement accepté et bénéfique en terme de survie pour les patients présentant des métastases pulmonaires d'origine colo rectale. (10)

Nos résultats étaient en accord avec ces données. Notre médiane de survie globale était de 67,6 mois, supérieure à celle de la littérature puisque Petre et al. observaient une médiane de survie de 46 mois et un taux de survie à 1 an de 95% à partir de la RF pulmonaire. (11) Pour la survie sans récurrence, nos résultats étaient similaires à la littérature puisque notre médiane de survie sans progression de 7,6 mois et la probabilité de SSP de 33,1% à 1 an et 11,2% à 5 ans se situaient entre les résultats de deux grosses séries publiées. Ferguson et al. objectivaient des taux respectifs à 1 an, 3 an et 5 an de 60,5%, 14,4% et 7% (10) tandis que Chua et al. objectivaient un taux de PFS de 9 et 16 mois pour les patients qui étaient traités respectivement de manière séquentielle ou isolée par RF pulmonaire après métastasectomie hépatique chez des patients suivis pour un CCR métastatique. (12)

Ces résultats favorables pouvaient être expliqués par des critères d'inclusion stricts qui, outre la taille, le nombre et la localisation des métastases, comprenaient également le contrôle global de la maladie métastatique selon les critères RECIST, souvent après traitement systémique. Cela impliquait donc une surveillance par imagerie régulière et comparative. D'éventuelles récurrences pouvaient donc être dépistées précocement. Parmi les facteurs de mauvais pronostic sur la survie sans progression, il était établi dans les séries chirurgicales qu'un délai d'intervalle libre sans métastases de moins de 1 an après le traitement initial de la

tumeur colo rectal était un facteur de mauvais pronostic. (13,14) Dans notre étude ce délai médian avec les premières métastases pulmonaires était de 19,2 mois. Malheureusement, du fait, dans nos critères d'inclusions, de l'absence de différenciation de la localisation des cancers, de leur stade ou des traitements initiaux (traitements adjuvants ou non), nous ne pouvions pas argumenter ce résultat.

La présence de métastases extra pulmonaires était donc très importante à prendre en compte car il existait un réel rôle péjoratif entre l'association de métastases extra pulmonaires et la survie globale. Ces données étaient également confirmées en chirurgie puisque Landes et al. trouvaient une survie à 5 ans moins bonne chez les patients qui avaient eu une chirurgie pour métastases hépatiques de cancer colo rectal (29,2%) avant métastastomie pulmonaire que chez les patients qui ne présentaient pas de métastases hépatiques antérieures (survie à 5 ans de 53,8%) (15). Dans cette étude, le nombre de patients qui avaient des métastases hépatiques représentait 40% de la cohorte, ce qui est supérieur à notre série où le pourcentage de métastases extra pulmonaires était de 24%. Ce taux se rapprochait de l'étude de De Baere et al. qui décrivaient 22% de métastases extra pulmonaires mais sur une étude qui traitait des métastases pulmonaires de toute origine (16) à l'inverse de Gilliams et al. qui rapportaient 51% de lésions extra pulmonaires dans une étude sur la RF pulmonaire des métastases colo rectales. (17)

Nos résultats sur la survie pouvaient aussi être expliqués par ce faible taux de métastases extra pulmonaires, contrôlées par les traitements systémiques et la chirurgie.

En étudiant le positionnement de l'ablathermie pulmonaire dans la prise en charge globale du CCR métastatique, on a remarqué qu'elle était rarement proposée en première ligne de traitement mais plutôt en clôture de lignes de chimiothérapie. Dans notre étude, l'ablathermie était réalisée majoritairement lors de la deuxième ligne de traitement (35%) ou encore troisième ou quatrième ligne (total de 43,7%). Le traitement par ablathermie pulmonaire apparaissait donc complémentaire aux traitements systémiques, modulable dans le temps et dans l'histoire de la prise en charge de la maladie, en gardant toujours une efficacité puisqu'il n'existait pas de différence significative dans notre étude pour la survie sans chimiothérapie en fonction de la ligne de traitement au sein de laquelle intervenait la première ablathermie ($p=0,42$).

Un des objectifs de l'étude était d'ailleurs de déterminer ce taux de survie sans chimiothérapie chez les patients traités par ablathermie pulmonaire. La médiane de CS était alors de 12,2 mois.

A notre connaissance, un tel résultat n'a jamais été publié dans la littérature.

Ce taux de survie sans chimiothérapie pouvait être expliqué, tout comme les résultats sur la SG et la SSP, par un suivi strict des patients qui permettait une détection des lésions très précoces en post procédure par la réalisation de scanners réguliers. Un nouveau traitement local sur une métastase, qu'elle soit pulmonaire ou extra pulmonaire, pouvait alors être proposé sans débiter de nouvelle chimiothérapie.

Dans ce sens, il était à noter que, dans notre étude, 77 patients (36,8%) ont eu plusieurs ablathermies et que l'intervalle entre ces procédures était majoritairement supérieur à 1 an (médiane de temps entre la première et deuxième ablathermie et entre la deuxième et la troisième respectivement de 14 et 18,5 mois). Chaque procédure, en restant espacée avec en moyenne une seule intervention par an, repoussait donc la reprise d'une chimiothérapie.

On savait par ailleurs que 70 à 80% des patients qui recevaient une première ligne de traitement pour un cancer colo rectal métastatique étaient exposés à une nouvelle ligne secondaire. (3) Hors, la multiplication des lignes de chimiothérapie est souvent lourde et difficile pour le patient tant sur les plans psychologique et physique (effets secondaires, toxicité...) que sur le plan économique (déplacements réguliers en hôpital de jour, bilans sanguins...).

La tendance actuelle dans la prise en charge du cancer colo rectal métastatique est donc à l'amélioration de la qualité de vie du patient tout en essayant de prolonger sa survie.

Pour cela, est récemment apparu le concept de désescalade thérapeutique qui intégrait l'apport d'une pause thérapeutique ou d'un traitement d'entretien. Le principal avantage souhaité de ces nouvelles stratégies était donc l'amélioration de la qualité de vie du patient avec diminution des toxicités et de la durée de traitement. Cette problématique était toutefois complexe mais Artru et al. avaient dégagé que seuls les patients contrôlés (ou mieux répondeurs) sous traitement d'induction (période de 3 à 6 mois) étaient de bons candidats à un traitement d'entretien. La pause thérapeutique, quant à elle, devait être réservée aux excellents répondeurs au traitement d'induction et après une période minimale de 4 à 6 mois

chez les patients ayant normalisés leur taux d'ACE et sans maladie agressive. (4,18-21)

D'autre part, de nos jours, un des arguments non négligeables en faveur de la réalisation et de la répétition des ablathermies pulmonaires est également son caractère économique par rapport à une ligne de chimiothérapie complète ou à une chirurgie tant à la fois sur le plan matériel que sur la durée d'hospitalisation.

Toutefois, jusqu'à présent, la chirurgie restait le traitement local de référence des métastases pulmonaires d'origine colo rectale mais la littérature a montré qu'il n'y avait pas de différences significatives sur le taux de survie globale entre les publications chirurgicales et celles sur l'ablathermie. En effet, le taux de survie globale à 5 ans après métastasectomie pulmonaire de cancer colo rectal était de 53,5 % pour Lida et al. (22) et jusqu'à 67,8% après résection R0 sur une revue de la littérature par Pfannschmidt. (23)

Un autre avantage des traitements percutanés était alors l'absence de modification de la fonction respiratoire bien que les mesures de celle-ci n'aient pas été effectuées de façon systématique dans notre étude. Il était toutefois intéressant de noter que, lors de la première procédure, 15 patients (7,2%) ont eu 5 métastases ou plus traitées sans conséquence respiratoire. Le faible temps d'hospitalisation et la possibilité de traiter de multiples lésions lors d'une même ligne de traitement étaient également des avantages importants en faveur de l'ablathermie pulmonaire.

Le nombre de chirurgies pulmonaires dans notre étude reflétait d'ailleurs bien cette tendance à substituer de plus en plus la chirurgie, d'autant plus que les complications tardives ou graves de l'ablathermie étaient rares. En revanche, les complications immédiates étaient souvent inévitables. Le pneumothorax per-procédure était très fréquent dans notre étude (72,1%), bien supérieur à la littérature où, sur 41 sessions, Hiraki et al. n'avaient observé que 49% de pneumothorax dont seulement 3 avaient nécessité un drainage. (24)

Nos données élevées pouvaient s'expliquer par le recrutement très étendu du centre et la technicité des opérateurs qui ont traité des métastases parfois de localisation difficile ou en grand nombre (jusqu'à 4 nodules unilatéraux ou 8 nodules bilatéraux lors d'une même ligne de traitement). L'organisation des locaux avec le scanner à distance des blocs opératoires et de la salle de réveil était également une explication au nombre plus important de drainages

pleuraux. Des pneumothorax parfois d'abondance modérée ou faible étaient tout de même drainés car il était plus rassurant et confortable pour l'équipe d'anesthésie que le patient soit stable sur le plan respiratoire avant son transfert vers la salle de réveil.

En opposition au taux de complications, notre taux de récurrence locale était faible (5,4%), nettement inférieur aux données de la littérature notamment King et al qui rapportaient 8 récurrences sur 64 lésions traitées soit 12,5% (25) ou encore Ferguson et al. qui rapportaient un taux de récurrence locale de 11,5% sur l'ensemble des procédures et une médiane de survie sans rechute à 18,1 mois (10). Notre médiane de survie sans rechute locale était également légèrement inférieure, de 17,2 mois.

Dans la littérature, il était clairement établi que les récurrences survenaient principalement après traitement des métastases pulmonaires de plus de 3 cm où l'overlapping était nécessaire (26) ce qui faisait diminuer la médiane de survie sans progression. (27)

Dans notre étude, seulement 15 métastases de 3 cm ou plus (2,4%) ont été traitées dont 5 qui ont récidivé. Cette donnée expliquait en partie ce faible taux de récurrence. Elles survenaient alors principalement sur des métastases de localisation difficile ou infiltrantes car souvent récidivantes et de traitement local compliqué avec un taux d'efficacité secondaire élevé à 40%. Par conséquent et selon la littérature, pour ces métastases plus volumineuses ou récidivantes après traitement, il serait préférable de compléter la RF par les autres techniques d'ablation thermique (cryothérapie ou micro ondes) dont l'efficacité a également été déterminée dans le poumon. (28,29). Dans notre étude, malheureusement, le nombre trop faible de procédures avec ces techniques (7 micro-ondes et 3 cryothérapies) ne nous permettait pas de conclure à une efficacité précise de celles-ci.

LIMITES

Les premières limites de l'étude étaient son caractère rétrospectif avec un nombre de dossiers incomplets élevé (15%) et son caractère unicentrique avec un biais de recrutement et un élargissement des indications de traitement par ablation thermique aux dépens de la chirurgie (grâce à une excellente coopération avec l'équipe de chirurgie thoracique).

Les lésions pulmonaires traitées étaient très rarement biopsées avant la procédure. Le diagnostic de métastase n'était posé que sur l'imagerie. Il se peut alors que de petites tumeurs primitives pulmonaires, des métastases d'origine non colo rectale ou des lésions bénignes aient été traitées alors qu'elles étaient considérées comme des métastases pulmonaires d'origine colo rectale.

Les marqueurs biologiques (ACE et CA19-9) n'ont pu être analysés et corrélés à l'évolution de la maladie car trop de données étaient manquantes. La comparaison de marqueurs à différents stades de la maladie chez plusieurs patients aurait mené à des erreurs statistiques et une absence de significativité.

CONCLUSION

Cette étude est en accord avec la littérature sur l'apport en terme de survie globale et sans récurrence des traitements par ablation des métastases pulmonaires du cancer colo rectal. De plus, nous avons démontré pour la première fois qu'ils permettent d'obtenir une survie sans chimiothérapie de 12,2 mois. Ces résultats témoignent donc que les traitements par ablation pulmonaire dans la prise en charge du cancer colo rectal métastatique permettent de maintenir les pauses thérapeutiques et d'augmenter la survie des patients tout en participant ainsi à l'amélioration de leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1383–8.
2. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):67–75.
3. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):689–90.
4. Artru P, Desramé J, Lledo G. Cancer colorectal métastatique : place de la pause et du traitement d'entretien. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 2015 Apr 1;22(4):303–10.
5. Pfannschmidt J, Muley T, Hoffmann H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003 Sep;126(3):732–9.
6. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1529–37.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Oct 6;96(19):1420–5.
8. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb 2;92(3):205–16.
9. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):176–81.
10. Ferguson J, Alzahrani N, Zhao J, Glenn D, Power M, Liauw W, et al. Long term results of RFA to lung metastases from colorectal cancer in 157 patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 May;41(5):690–5.
11. Petre EN, Jia X, Thornton RH, Sofocleous CT, Alago W, Kemeny NE, et al. Treatment of pulmonary colorectal metastases by radiofrequency ablation. *Clin Colorectal Cancer*. 2013 Mar;12(1):37–44.
12. Chua TC, Alem I Al-, Zhao J, Glenn D, Liauw W, Morris DL. Radiofrequency ablation of concomitant and recurrent pulmonary metastases after surgery for colorectal liver metastases.

Ann Surg Oncol. 2012 Jan;19(1):75–81.

13. Takakura Y, Miyata Y, Okajima M, Okada M, Ohdan H. Short disease-free interval is a significant risk factor for intrapulmonary recurrence after resection of pulmonary metastases in colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2010 Jul;12(7 Online):e68–75.
14. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1684–8.
15. Landes U, Robert J, Perneger T, Mentha G, Ott V, Morel P, et al. Predicting survival after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: previous liver metastases matter. *BMC Surg.* 2010;10:17.
16. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2015 May;26(5):987–91.
17. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patients with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013 Jun;36(3):724–30.
18. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):394–400.
19. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5727–33.
20. Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):631–9.
21. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, Tije AJ ten, Creemers G-JM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Lond Engl.* 2015 May 9;385(9980):1843–52.
22. Iida T, Nomori H, Shiba M, Nakajima J, Okumura S, Horio H, et al. Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg.* 2013 Jun;257(6):1059–64.
23. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.*

2010 Jun;5(6 Suppl 2):S172–8.

24. Hiraki T, Gobara H, Iishi T, Sano Y, Iguchi T, Fujiwara H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from colorectal cancer: midterm results in 27 patients. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2007 Oct;18(10):1264–9.
25. King J, Glenn D, Clark W, Zhao J, Steinke K, Clingan P, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2004 Feb;91(2):217–23.
26. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Jan 28;20(4):988–96.
27. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Kindy A Al-, et al. Treatment failure after percutaneous radiofrequency ablation for nonsurgical candidates with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5):1718–26.
28. Yamauchi Y, Izumi Y, Kawamura M, Nakatsuka S, Yashiro H, Tsukada N, et al. Percutaneous cryoablation of pulmonary metastases from colorectal cancer. *PloS One*. 2011;6(11):e27086.
29. Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: a review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol*. 2015 Feb;88(1046):20140598.

THESE d'Imagerie médicale :

Place et apport de l'ablathermie dans le traitement des métastases pulmonaires du cancer colo rectal : étude rétrospective sur 209 patients pendant 12 ans

Introduction : Analyser la place de l'ablathermie pulmonaire dans la prise en charge globale du cancer colo rectal métastatique et déterminer son apport en terme de survie globale, sans récurrence et survie sans chimiothérapie.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement tous les dossiers des patients traités dans notre centre, entre 2002 et 2013, par ablathermie pulmonaire pour métastases de cancer colo rectal. Tous étaient initialement enregistrés prospectivement dans une base de données. **Résultats :** 209 patients âgés de 69 ans [26,2 ; 86,4] ont été inclus dont 209 hommes (52 %). La tumeur primitive était colique dans 50,2 % et rectale dans 49,8 %. 630 métastases pulmonaires ont été traitées au cours de 323 procédures. Les métastases pulmonaires étaient nouvellement apparues dans 87,9 %, des « missing » métastases dans 6,7% et des récurrences locales sur site d'ablathermie dans 5,4 %. La technique la plus utilisée était la radiofréquence (96,9 %) devant les micro-ondes (2,2 %) et la cryothérapie (0,9%). La taille médiane des métastases était de 10mm [2 - 46]. 63,2% et 24,4 % des patients ont eu respectivement une ou deux ablathermies (maximum 5 procédures ; 1,4%). Le recul médian de la série était de 50 mois IC95% [44,8 - 55,9]. La médiane de survie globale (SG) était de 67,6 mois IC95% [56,1 - 85,6] et la médiane de survie sans progression (SSP) de 7,6 mois IC95% [6,9 - 8,7]. Respectivement à 1 et 5 ans, le taux de SG était de 95% et 54,7%. Celui de SSP était de 33,1% et 11,2 %. Le délai médian de survie sans chimiothérapie était de 12,2 mois IC95% [10,3-17,7]. Il était statistiquement plus élevé pour les patients qui avaient uniquement des métastases pulmonaires (médiane de 20.9 mois ; IC95% [12.2 - 26.0]). **Conclusion :** Le traitement par ablathermie des métastases pulmonaires des cancers colo-rectaux permet de prolonger le temps de pause sans chimiothérapie de 12,2 mois et participe à augmenter la survie des patients en améliorant leur qualité de vie.

Mots clés : cancer colo rectal ; métastases pulmonaires ; ablathermie ; chimiothérapie

Location and results of lung thermal ablation in the treatment of metastatic colorectal cancer: retrospective study in 209 patients during 12 years.

Background : To evaluate the location of lung thermal ablation in the treatment of metastatic colorectal cancer and her results in terms of overall survival (OS), disease-free survival (PFS) and chemotherapy-free survival (CFS). **Patients and methods:** Between 2002 and 2013, the prospective database of our center including all consecutive patients treated with thermal ablation for lung metastasis of colorectal cancer was retrospectively reviewed. **Results :** Two hundred nine patients including 109 men (52%), 69 [26,2 ; 86,4] years old with primary tumor to the colon in 50,2% and rectum in 49,8%, received 323 thermal ablation for 630 lung metastases. Lung metastasis were new in 87,9%, missing metastases in 6,7% and local progression at the site of ablation in 5,4%. Radiofrequency ablation was the most used (96,9%) with micro-waves (2,2%) and cryotherapy (0,9%). The median diameter of metastases was 10 mm [2 - 46]. 63,2% and 24,4 % of patients respectively had one or 2 thermal ablations (maximum 5 : 1,4%). Median follow-up was 50 months. Median OS was 67,6 months. Median PFS was 7,6 months. OS and PFS rates were 95% and 33,1% at 1 year ; 54,7% and 11,2% at 5 years. Median CFS survival was 12,2 months. Extra pulmonary metastasis were independently associated with a reduced UCS. **Conclusion :** Thermal ablation for colorectal lung metastasis is able to extend the break without chemotherapy during 12,2 months and to increase survival improving the patient life quality.

Keywords: colorectal cancer; lung metastasis; thermal ablation ; chemotherapy