



**HAL**  
open science

**Traitement des métastases hépatiques d'origine  
colorectale réfractaires à la chimiothérapie systémique,  
par injection intra-artérielle hépatique de billes chargées  
à l'Irinotécan (DEBIRI®)**

Florence Sattonet

► **To cite this version:**

Florence Sattonet. Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale réfractaires à la chimiothérapie systémique, par injection intra-artérielle hépatique de billes chargées à l'Irinotécan (DEBIRI®) . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01658310

**HAL Id: dumas-01658310**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01658310v1>**

Submitted on 7 Dec 2017

**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.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 78

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale  
réfractaires à la chimiothérapie systémique, par injection intra-  
artérielle hépatique de billes chargées à l'Irinotécan (DEBIRI®)

Présentée et soutenue publiquement  
le 9 juin 2016

Par

***Florence SATTONET***

Née le 27 juin 1988 à Cagnes-sur-Mer (06)

Dirigée par M. Le Professeur Patrick Chevallier, PU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Valérie Vilgrain, PU-PH ..... Présidente

M. Le Professeur Jean-Baptiste Bachet, PU-PH

M. Le Docteur Maxime Ronot, PHU

Mme Le Docteur Anne Minello, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Remerciements

Je remercie sincèrement :

### LES MEMBRES DU JURY

**Madame le Professeur Vilgrain**, vous me faites aujourd'hui l'honneur de présider mon Jury. Vous êtes pour moi un modèle dont la capacité de travail et une expertise renommée sont alliées à des qualités humaines rares. Avoir pu suivre votre enseignement est une chance, vous côtoyer m'a indéniablement fait grandir.

**Monsieur le Professeur Chevallier**, vous avez porté mon choix de spécialité, vous m'avez soutenue externe quand la radiologie était encore un graal, interne dans ma formation pratique et théorique, et personnellement lorsque mes interrogations de médecin et d'adulte en devenir avaient besoin de conseils. J'ai appris avec vous le sens de la conscience professionnelle et l'importance de l'humilité, fondamentale dans ce métier. J'espère être un jour digne des valeurs que vous m'avez transmises.

**Monsieur le Docteur Maxime Ronot**, *Il suffit qu'un livre soit concevable pour qu'il existe. Ce qui est impossible est seul exclu.* Borges sait mieux que moi décrire la magie avec laquelle tu opères quelle que soit la requête de l'autre, les miennes ont été innombrables. Tu m'as prise sous ton aile avec ce travail, j'ai rencontré un chef brillant et un pédagogue rare, je garde aujourd'hui un ami précieux.

**Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Bachet**, tu es celui avec qui j'ai appris à marcher puis courir dans le grand monde de l'APHP jusqu'alors inconnu. Tu m'as accordé ta confiance et transmis ta passion. Bien que n'ayant pas fait de remord en oncologie digestive, tu vois je m'en approche beaucoup et ça n'est pas un hasard. Je n'ai pas rencontré depuis une personne aussi bienveillante et humaine, et tes qualités inspirent quotidiennement ma pratique.

**Madame le Docteur Anne Minello**, tu as su concilier une carrière exemplaire avec une vie familiale et personnelle riche, remplie d'amis proches pour lesquels tu es un pilier. Tu as suivi avec grand intérêt mes aventures scolaires puis professionnelles, et tu fais partie de ces médecins modèles qui poussent à se dépasser. Je suis fière et très heureuse de t'avoir à mes côtés aujourd'hui.

## MA FAMILLE

**Mes chers parents**, ma gratitude envers vous est infinie. Je mesure chaque jour un peu plus la force de la bonne étoile dont vous entretenez la flamme depuis 27 ans. Je vous dois, si ce n'est tout, un soutien moral et physique inconditionnel, la chance d'avoir une famille solide où l'on célèbre mes petites victoires, où l'on entend mes états d'âme, où je trouve un cap quand la houle me fait vaciller. **Maman**, je garde avec moi ton courage, ton intégrité et ta détermination. Ton rôle entier et essentiel a été merveilleusement présent durant ces années de labeurs (durant une vie, en réalité). **Papa**, mon cursus de bébé docteur de 5 à 27 ans a sans doute cherché à ne jamais te décevoir. Pourtant tu ne m'as rien imposé, tu m'as fait confiance. Tu m'as appris l'importance du doute et la force que peut représenter la vulnérabilité quand on prend appui sur l'autre. J'ai toujours pu compter sur toi, et c'est grandir avec cette sécurité qui a garanti ma liberté de choix et d'action, aujourd'hui encore.

**Mes frères et sœurs, Bill et Biudy**, vous êtes d'indispensables moitiés, j'apprends de vous chaque jour. Merci d'être aussi bienveillants, vifs et compréhensifs, de me faire marrer ou pleurer d'émotion dans une sincérité et une complicité qui nous est propre. Vous êtes mes rocs. Ensemble c'est tout.

**Kéou** tu es en moi la source de tant d'inspirations. Tu m'as appris à vivre intensément chaque seconde, à être curieuse, entière et passionnée, que les seules limites sont celles que l'on s'impose.

**Gaston**, avec toi j'ai cultivé mon goût de toujours apprendre, **Papou** je sais que tu veilles sur moi depuis la Corse, **Mamie** pour ces moments de tendresse dont je me souviens, **Pequete** tu es immense dans mon cœur, je suis là aussi grâce à tes encouragements et je suis fier de te présenter ce travail,

**Philibert** ma *grande personne préférée*, tu m'as appris que l'art est partout, qu'il faut garder l'œil ouvert et l'esprit libre, **Taticla** un peu tatie, un peu amie, un peu maman, tu es toujours là quand il faut, **Gibi** pour le sens que tu donnes à notre famille, **Agnès** pour le précieux rituel du thé, **Olivier** pour ta générosité, mes supers cousins, **Célestine** qui entre dans la danse : je te souhaite de belles rencontres, des années de découvertes et de fête, **Gus, Gazou**, mon grand **Joe** qui construit sa boîte à outils. Tu vas voir, la vie est un grand terrain de jeu, **Kimmie, Antoine**.

**Fanny**, ma nounou unique au monde, ton amour et tes soins sans réserve ni condition sont les fondations sur lesquelles j'ai grandi. Tu es dans mon cœur tous les jours.

Mes **Parrain** et **Marraine**, mon précieux **Philou** mi-carabin mi-philosophe, ma belle **Marie** chérie qui m'a toujours soutenu.

**Mon Max**, tu m'apaises et m'inspires au quotidien, tes attentions sont un cadeau et ta patience à toute épreuve m'a permis de vivre sereinement cette année. Reste toujours cette belle personne.

**Jean Karl**, je te promets que les papinades ne rentreront pas au bloc (ou alors de toutes petites !).

Tax, Lola, Pull-up, Tom et Django.

## LES PROFESSEURS, LES MÉDECINS ET LEURS COLLABORATEURS

Monsieur le **Professeur Charles-Hugo Marquette**, vous avez porté vos étudiants dont j'ai eu le privilège de faire partie, jusqu'au concours de l'internat.

Monsieur le **Professeur Thierry De Baere**, Monsieur le **Docteur Frédéric Deschamps**, merci pour le dévouement à vos internes, la formation exceptionnelle que j'ai pu suivre dans vos pas, la confiance que vous m'avez accordée et votre contribution à ce travail.

Monsieur le **Professeur Franck Pilleul**, pour ta sympathie et ta contribution à ce travail.

**Mes chefs**, mes idoles, vous avez tous en commun le génie d'associer de grandes compétences à des performances d'incorrigibles fêtards, et parce que vos heures de boulot n'entachent jamais votre bonne humeur : les Docteurs **Lambros Tselikas**, **Steeve Yevich**, **Matthieu Lagadec**, **Wassim Allaham**, **Flaviu Gabor**, **Alexandre Coffin**, **Stéphanie Cohen-Zarade**, **Benjamin Dallaudière**, **Julien Manelfe**, **Francesco Cuccioli**, **Géraldine Jabot**. **Wagih Ben-Hassen** pour ton amitié, ton écoute, et ton art de disserter avec simplicité sur la vie comme d'autres parleraient du bulletin météo.

Le Docteur **Monique Elmaleh-Bergès**, pour ce que tu m'as appris, parce que tu es l'exemple à suivre d'une carrière brillante et multipotentielle. Merci de m'avoir transmis ton amour l'imagerie ORL (ce qui était loin d'être une mince affaire !).

Le Docteur **Robert Chollet**, véritable ami à mes yeux, merci pour tes enseignements malgré ma condition de radiologue (!!), ton écoute bienveillante et des conseils avisés.

Le Docteur **Jean Michel Colombani**, pour la transmission du savoir, ton expérience pas seulement radiologique, et ton sens du savoir-vivre !

Le Docteur **Anne Bertrand**, mon exceptionnelle pédiatre avec qui tout a commencé, le Docteur **Christian Iacono**, le Docteur **Gérard Cavaglione**, Monsieur le **Daniel Balas**, le Docteur **Caroline Bastiani**, Le Professeur **Pierre-Marie Roger**, Le Docteur **Anne Deville**, Le Docteur **Fernand Macone**, Le Docteur **Jean Steiner** qui m'a confié mes premières aiguilles, Le Docteur **Pedro Fernandez**, le Professeur **Eric De Kerviller**, le Docteur **Pierre Bourrier**.

### Les équipes de vasculaire et d'interventionnel :

Le vascu de **Nice**, pour votre patience à toute épreuve quand mes premières Picc line prenaient 35 minutes, pour m'avoir fait progresser avec tant de sympathie et de bonne humeur. Je vous porte dans mon cœur et dans mon savoir-faire.

L'équipe de **Gustave Roussy** : vous êtes la NASA de l'interventionnel. Avoir appris avec vous est une chance, et c'est aussi un peu faire partie d'une famille.

**Les secrétaires** : **Barbara**, **Monique**, **Marie-No**, Madame **Ponce**, Madame **Forcellini**, vous êtes des trésors de gentillesse et d'efficacité.

## LES PERSONNES IMPORTANTES

**Madame Greiner**, qui a tenu ma main quand je tenais mon premier crayon.

**Philippe Devillers**, qui m'a permis de faire marcher ensemble corps et esprit depuis des années. Je n'aurai pas accompli ce chemin sans toi.

**Julien Bordage** et **Nathalie Chiappe**, qui m'ont enseigné l'écriture et l'importance des mots.

**Monsieur Todeschini** pour les heures supp' de physique.

**Geoffroy**, qui comprend mes rêves, et avec qui je partage une certaine idée du bonheur.

**Monsieur Bagarry**, pour votre présence.

Le **Phil-à-Pat**, réconfort privilégié du mercredi et **L'Orillon bar** sponsor officiel de café-médicaments pour syndrome de la page blanche.

A **Jules Renard** grâce à qui j'ai appris qu'il faut « Toujours mettre de son côté toute la quantité possible de possible, et aller droit ».

## MES AMIS

**Marinne & Sandra** mes amies de toujours, les premières à croire au rêve de la médecine, **Pawer** la douce à qui je peux tout confier dans la transparence, **Carlos** avec qui j'ai grandi et testé mes plus belles bêtises, **Yannick** sans toi rien de tout ça n'aurait été accompli dès la 1<sup>ère</sup> année, merci de l'avoir rendue belle, **Bichon** mon amie-sœur, pour ta bienveillance, ton sens de la fête aussi déjanté que le mien. Merci d'être ce doux mélange de tête-brûlée pour qui rien n'est impossible, et de réflexions sereines. Tu me comprends mieux que personne, **Hélène** et **Lisa** mes précieuses atomiques. Ces onze années ont été riches d'expériences plus folles, spontanées et épanouissantes que je n'aurai pu en rêver, c'était avec vous, grâce à vous. C'est encore et restera notre façon de vivre et de partager, **Folco** *please stay my bastard dandy forever*, **Julienjul** pour ton amitié authentique qui est plus belle d'année en année, ces heures de DU à rallonge, et ta complicité dans cette folle aventure de l'interventionnel, **Cécilette** ma poupée, ma coloc, mon inconditionnelle amie, pour tes messages du bout du monde et la fidélité de notre amitié. Une histoire sans fin, **Berge** mon gourou 2.0, prends soin de ton génie comme tu le fais des autres.

**La team BDE** : **Alex** mon héros ordinaire, **Benny** la force tranquille, **Fry** entre onirisme et réalité, **Olivv** ôde pour une amphore, **Tom** un grand pote sachant potiner, **Fluss** lutin berrois au grand cœur.

**Maeva** pour ta bonté, cette façon que tu as de me comprendre sans mots, et ta belle énergie, **Bacco** pour ces discussions aussi sages que déjantées, ton amitié sincère qui ne failli pas, le Bénin, l'associatif, la gratte... La vie tout simplement, **Dorsa** pour les confidences autant que les grosses marrades, plus les années passent et plus tu es précieuse pour moi, **Jonas** mon pioupiou, merci pour ta tendresse et ton parisianisme, **Pauline – Emilie - Olivia** vous êtes de vraies amies, mes belles rencontres parisiennes chéries que j'admire et dont l'amitié m'a porté pendant cet internat, **Molto** l'indomptable qui a ouvert mes horizons pour mieux m'apprendre à prendre le large, **Johnny** merci de m'avoir appris que la dérision est une chose à prendre très au sérieux, **Julie** pour ce que 88 nous offre de commun, qu'on n'a pas besoin de se dire pour partager, **Laura** pour nos cœurs ouverts qui parlent et nos têtes qui savent déconnecter, **Thibault Beyney** mon étoile discrète et intemporelle.

Aux *partners in crime*, de soirées, de nuits blanches, de gueuletons, d'expo, de vacances, d'apéro, de toute occasion d'être ensemble pour vivre l'instant (ce qu'on fait de mieux et qui nous restera) : **Matthieu, Nico, Marino, Max Musqua, Lulu, Maud, Cora, Adri, Gwen, Mélanie, Fifou, Juliette, Boobie, Clairette, Dan, Lory, Cyril, Babou...**

L'axe **Niloose**, la folie des moments ensemble, **Pierre** pour son affection et le *sunset rooftop clubbing*, l'**OCO**, je vous dois ce que je suis, même loin je ne l'oublie pas, *Ad Usque Fidelis*, **Hugo**, l'**ERASMUS** et l'**IFMSA** qui ont donné une autre dimension à mes rêves, la team **Womanspecter**, et au *think different*, parce qu'on est une génération slash qui voit les choses en grand.

*Impose ta chance, serre ton bonheur et va vers ton risque. À te regarder, ils s'habitueront.  
Imite le moins possible les hommes dans leur énigmatique maladie de faire des nœuds.*  
René Char

Je dédie ce travail à Benoît Clot.

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>PREMIÈRE PARTIE : RAPPELS SUR LE CANCER COLORECTAL .....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 1 : EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 2 : FACTEURS DE RISQUES .....</b>	<b>15</b>
2.1 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE .....	15
2.2 NIVEAUX DE RISQUE.....	15
<b>CHAPITRE 3 : DEPISTAGE.....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 4 : HISTOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE.....</b>	<b>18</b>
4.1 DE L'ADÉNOME AU CANCER.....	18
4.2 LE CANCER INVASIF .....	18
4.2.1 Evolution morphologique intra-luminale.....	18
4.2.2 Extension tumorale locale .....	19
4.2.3 Extension ganglionnaire.....	19
4.2.4 Extension métastatique .....	20
<b>CHAPITRE 5 : DIAGNOSTIC.....</b>	<b>20</b>
5.1 SYMPTOMATOLOGIE .....	20
5.1.1 Signes fonctionnels .....	20
5.1.2 Signes cliniques et biologiques .....	21
5.2 DIAGNOSTIC POSITIF .....	21
5.2.1 Endoscopie.....	21
5.2.2 Biopsie percutanée d'une lésion secondaire hépatique.....	21
5.3 FACTEURS PRONOSTICS .....	21
5.3.1 Avant traitement.....	21
5.3.2 Après traitement.....	22
5.4 BILAN D'EXTENSION .....	22
5.5 CLASSIFICATION TNM (UICC 2002).....	23
5.6 STADES SELON LA CLASSIFICATION TNM.....	23
<b>CHAPITRE 6 : TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
6.1 CRITÈRES D'OPÉRABILITÉ ET DE RÉSECABILITÉ .....	24
6.2 TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA TUMEUR PRIMITIVE .....	24
6.3 TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE .....	25
6.4 TRAITEMENTS ADJUVANTS SYSTÉMIQUES.....	26
6.4.1 Généralités.....	26
6.4.2 Drogues disponibles.....	26
6.4.3 Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte.....	27
6.4.4 Stade II= T3-T4-N0 = sous-séreuse (T3) ou dépassée (T4) .....	27
6.4.4.1 Références .....	28
6.4.4.2 Options .....	28
6.4.5 Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire .....	28
6.4.5.1 Références .....	28

6.4.5.2	Options .....	29
6.4.6	Stade IV .....	29
6.4.6.1	Explorations pré-thérapeutiques .....	29
6.4.6.1.1	Références .....	29
6.4.6.1.2	Options .....	30
6.4.6.2	Critères d'opérabilité et de résécabilité .....	30
6.4.6.3	Traitements systémiques .....	31
6.4.6.3.1	En cas de métastases hépatiques résécables .....	31
6.4.6.3.2	En cas de métastases extra-hépatiques résécables .....	31
6.4.6.3.3	Métastases à la limite de la résécabilité .....	31
6.4.6.3.4	Métastases considérées comme « jamais résécables » .....	32

## **DEUXIÈME PARTIE : TRAITEMENTS DES MÉTASTASES HÉPATIQUES ..... 34**

<b>CHAPITRE 1 :</b>	<b>TRAITEMENTS CHIRURGICAUX .....</b>	<b>34</b>
1.1	MORBIDITÉ OPÉRATOIRE, SÉLECTION DES PATIENTS, RÉSECABILITÉ .....	34
1.1.1	Résécabilité et opérabilité .....	35
1.1.1.1	Résécabilité .....	35
1.1.1.2	Opérabilité .....	35
1.1.1.3	La fonction hépatique .....	35
1.1.2	Evaluation pré-opératoire des lésions hépatiques .....	36
1.2	TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS .....	36
1.2.1	La chimiothérapie systémique .....	36
1.2.2	La chimiothérapie intra-artérielle hépatique .....	37
1.2.3	Embolisation portale .....	37
1.3	RÉSÉCTION HÉPATIQUE .....	38
1.3.1	Atteinte hépatique synchrone .....	38
1.3.2	Métastases bilobaires .....	39
1.3.3	Hépatectomie en deux temps .....	39
1.3.4	Méthodes de destruction locales thermiques et non thermiques associées .....	39
1.4	SUIVI APRÈS RÉSECATION .....	40
1.5	CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE .....	40
1.6	RÉSÉCTION HÉPATIQUE RÉPÉTÉE .....	40
<b>CHAPITRE 2 :</b>	<b>LES METHODES DE TRAITEMENT EN RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE .....</b>	<b>41</b>
2.1	RATIONNEL .....	41
2.2	MÉTHODES DE DESTRUCTION THERMIQUES ET NON THERMIQUES .....	43
2.2.1	Thermodestruction par radiofréquence hépatique .....	43
2.2.1.1	Technique .....	44
2.2.1.2	Indication .....	44
2.2.1.3	Résultats .....	44
2.2.1.4	Complications .....	45
2.2.2	Thermodestruction par micro-ondes .....	46
2.2.2.1	Technique .....	46
2.2.2.2	Indication .....	47
2.2.2.3	Résultats .....	47
2.2.2.4	Complications .....	47
2.2.3	Cryothérapie .....	49
2.2.3.1	Technique .....	49
2.2.3.2	Indication .....	49
2.2.4	Électroporation irréversible .....	49
2.2.4.1	Technique .....	49

2.2.4.2	Indication .....	49
2.3	TRAITEMENTS INTRA-ARTÉRIELS.....	50
2.3.1	Rationnel du traitement intra-artériels .....	50
2.3.2	Chimio-infusion intra-artérielle hépatique .....	52
2.3.2.1	Technique .....	52
2.3.2.2	Indication .....	55
2.3.2.3	Complications .....	55
2.3.2.4	Résultats .....	56
2.3.3	Traitements intra-artériels comportant une embolisation.....	58
2.3.3.1	Caractéristiques communes .....	58
2.3.3.1.1	Technique .....	58
2.3.3.1.2	Suivi en imagerie.....	59
2.3.3.1.3	Contres indications .....	61
2.3.3.1.4	Complications .....	61
2.3.3.2	Embolisation seule.....	62
2.3.3.3	Chimioembolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle (CEIAH) .....	62
2.3.3.4	Chimioembolisation avec billes chargées .....	63
2.3.3.4.1	Les microparticules chargées.....	63
2.3.3.4.2	Technique .....	64
2.3.3.4.3	Avantages .....	66
2.3.3.4.4	Tolérance .....	67
2.3.3.4.5	Résultats oncologiques .....	67
2.3.3.5	Radioembolisation .....	68
2.3.3.5.1	Les microsphères .....	69
2.3.3.5.2	Technique .....	69
2.3.3.5.3	Indications.....	70
2.3.3.5.4	Résultats .....	70
2.3.3.5.5	Complications .....	72
2.4	AUTRES TRAITEMENTS.....	73
2.4.1	Chimio-infusion portale .....	73
2.4.2	Viro-embolisation .....	73

## **TROISIÈME PARTIE : ÉTUDE RÉALISÉE .....** **74**

<b>RATIONNEL .....</b>	<b>74</b>	
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>74</b>	
2.5	INCLUSION DES PATIENTS .....	74
2.5.1	Critères d'inclusion .....	75
2.5.2	Critères d'exclusion.....	75
2.5.3	Total.....	76
2.6	TRAITEMENT ET HOSPITALISATION.....	76
2.6.1	Conditionnement du traitement.....	76
2.6.2	Préparation des patients.....	76
2.6.2.1	Analgésie.....	77
2.6.2.2	Antibioprophylaxie.....	77
2.6.2.3	Antiémétiques.....	77
2.6.3	Procédures .....	78
2.6.3.1	Intervention .....	78
2.6.3.2	Algorithme de traitement.....	81
2.6.3.3	Evènements indésirables .....	81
2.7	SUIVI ET RÉSULTATS .....	81

2.7.1	Suivi oncologique.....	81
2.7.2	Analyse statistique.....	82
2.7.3	Résultats .....	82
2.7.3.1	Caractéristiques des patients et des masses tumorales.....	82
2.7.3.2	Caractéristiques des traitements.....	84
2.7.3.3	Réponse tumorale.....	85
2.7.3.4	Tolérance et Toxicité.....	87
<b><u>DISCUSSION .....</u></b>		<b><u>91</u></b>
<b><u>CONCLUSION.....</u></b>		<b><u>95</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE .....</u></b>		<b><u>96</u></b>

## INTRODUCTION

---

Le cancer colorectal (CRC) est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde en terme d'incidence, et le quatrième en terme de mortalité [1,2,3]. Près de la moitié des patients atteints de CRC développeront des métastases hépatiques au cours de leur vie [3]. Au moment du diagnostic de CRC, 20 à 25% des patients présentent un stade IV selon la classification TNM, soit une atteinte métastatique synchrone [4,5]. Soixante-dix à quatre-vingt pourcents des localisations métastatiques sont limitées au foie [5].

La résection chirurgicale offre les meilleurs taux de survie à 5 ans (entre 37 et 58%) chez ces patients [6-8] mais seule une minorité (10-30%) d'entre eux est éligible à ce traitement au moment du diagnostic [7-9]. La chimiothérapie systémique joue donc un rôle central dans la leur prise en charge.

Les schémas chimiothérapeutiques classiques – à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, associés ou non à des thérapies moléculaires ciblées (bévacizumab ou cetuximab) - conduisent des taux de réponse de 50 à 70% en première ligne. Chez les non-répondeurs, les régimes de chimiothérapie peuvent être combinés ou inter-changés [10].

En cas de lésions réfractaires à plusieurs lignes de chimiothérapies systémiques, il existe des alternatives thérapeutiques locorégionales, parmi lesquelles les destructions par voie percutanée [11], la radioembolisation intra-artérielle par des billes chargées à l'Yttrium 90 [12,13], la chimio-infusion artérielle hépatique [14], et la chimioembolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) [15-18]. Dans cette dernière, le traitement repose sur l'injection d'un agent cytotoxique dans les vaisseaux alimentant les tumeurs, ceux-ci étant embolisés.

Le rationnel sur lequel repose les traitements intra-artériels en général, et la CEIAH en particulier, est la différence physiologique de vascularisation entre le parenchyme hépatique sain et le tissu tumoral. Le foie normal est alimenté majoritairement par le système veineux portal, les lésions malignes primitives ou secondaires par le réseau artériel hépatique, alimentant la néoangiogenèse tumorale [19,20]. L'association d'une embolisation et d'une

chimiothérapie intra-artérielle conduit donc à une ischémie préférentielle et à une nécrose tumorale.

L'agent embolisateur classiquement utilisé est une éponge de gélatine résorbable et on parle alors de CEIAH conventionnelle. D'autres techniques existent, notamment l'utilisation de billes d'alcool polyvinylique non biodégradables et biocompatibles chargées avec des agents chimiothérapeutiques tels que la doxorubicine ou l'irinotécan [21,22]. Cela améliore l'exposition à une concentration élevée de chimiothérapie tout en réduisant la biodisponibilité systémique et la toxicité [19,23,24].

Si la CEIAH conventionnelle présente un effet antitumoral limité chez les patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale, l'utilisation de microbilles chargées à l'irinotécan (DEBIRI®) montre des résultats prometteurs [25]. Dans une étude de phase III randomisée prospective, Fiorentini et al. ont démontré la supériorité de la CEIAH aux microbilles chargées à l'irinotécan sur la chimiothérapie systémique par FOLFIRI, pour la réponse tumorale (69% contre 20%), la survie sans progression (médiane de 7 mois versus 4 mois) et la survie globale (médiane 22 vs 18 mois) [15]. Peu d'autres séries rétrospectives et prospectives ont été publiées avec des résultats comparables [17,18,20]. Ces séries rapportent une toxicité et des effets indésirables à des taux non négligeables, limitant son utilisation [24,25]. Cependant, le nombre total de patients rapportés dans la littérature publiée reste faible, et la notion de toxicité nécessite d'être vérifiée, notamment en précisant les critères d'indication de ce traitement.

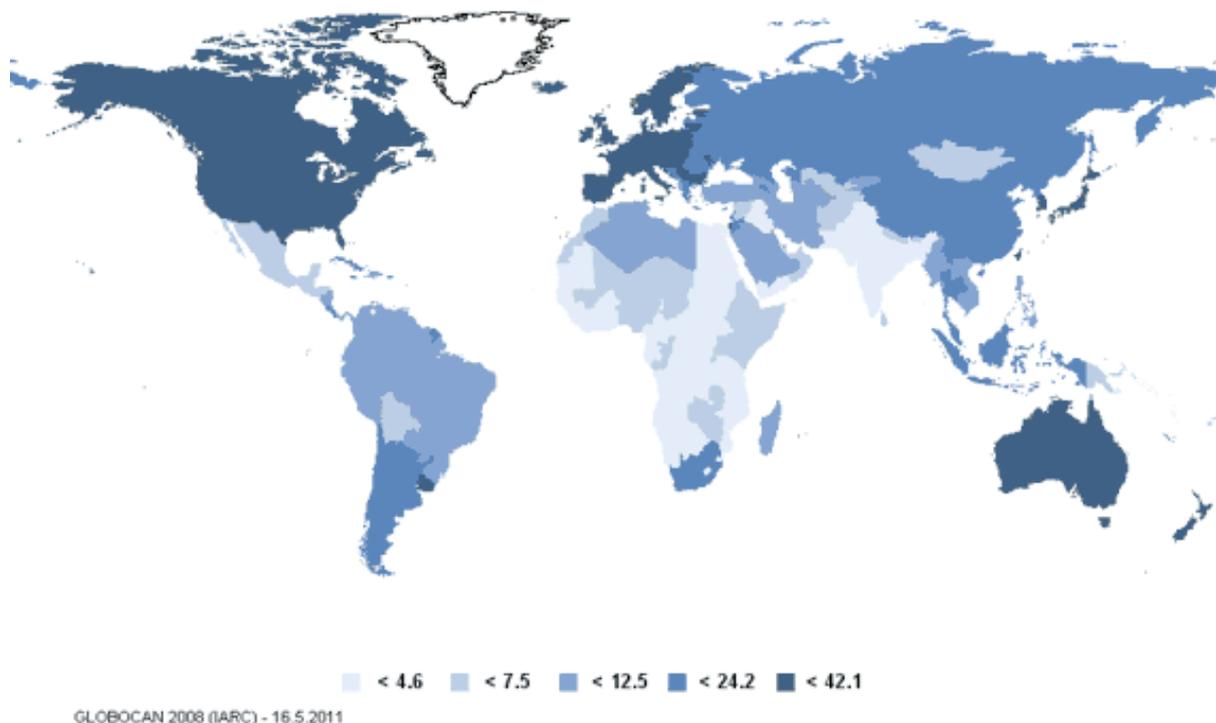
La première partie de ce travail expose l'épidémiologie, les méthodes diagnostiques et thérapeutiques du cancer colorectal. La seconde partie explique les enjeux de la prise en charge des métastases hépatiques chez ses patients, et fait un état de l'art des différentes options thérapeutiques disponibles pour ce faire. Enfin, dans la troisième partie, nous présenterons les résultats de notre étude, dont le but était d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la chimioembolisation intra-artérielle hépatique par microbilles chargées à l'irinotécan dans une série de patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques dominantes et réfractaires à la chimiothérapie systémique.

### Chapitre 1 : Epidémiologie

Les cancers représentent la première cause de mortalité en France en 2004 (30 % des décès). Parmi eux, le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer en incidence avec environ 40000 nouveaux cas par an [31] (Figure 1).

Le CCR est le deuxième cancer en terme de mortalité, responsable de près de 17 000 nouveaux décès annuels en France. Pour les patients atteints de ce cancer, la survie relative (liée au cancer) à 5 ans est de 57 % tous stades confondus [32].

Plus de 90 % des cancers du côlon et du rectum sont sporadiques. Leur incidence augmente régulièrement avec l'âge. Le risque devient appréciable à partir de 45 ans, et double ensuite à chaque décennie. L'âge moyen du diagnostic est de 68 ans, et 30 % des cancers sont diagnostiqués après 75 ans. Il existe une prédominance masculine faible (sex ratio homme/femme = 1,5).



**Figure 1** : Incidence mondiale du cancer colorectal chez les hommes en 2008 – GLOBOCAN, Portal for International Cancer Research [33]

Plus de 50% des patients atteints de CCR, tous stades confondus, développeront des métastases hépatiques au cours de leur vie [33], dont un quart de façon synchrone. Près de la moitié des patients dont le primitif colique a été réséqué développeront des lésions hépatiques secondaires métachrones [34].

## Chapitre 2 : Facteurs de risques

### 2.1 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

D'après la Haute Autorité de Santé [35], les principaux facteurs de risques sont :

- L'âge supérieur à 50 ans
- Les maladies inflammatoires intestinales
- Un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal
- Une prédisposition génétique
- La consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées
- Le tabagisme
- L'obésité

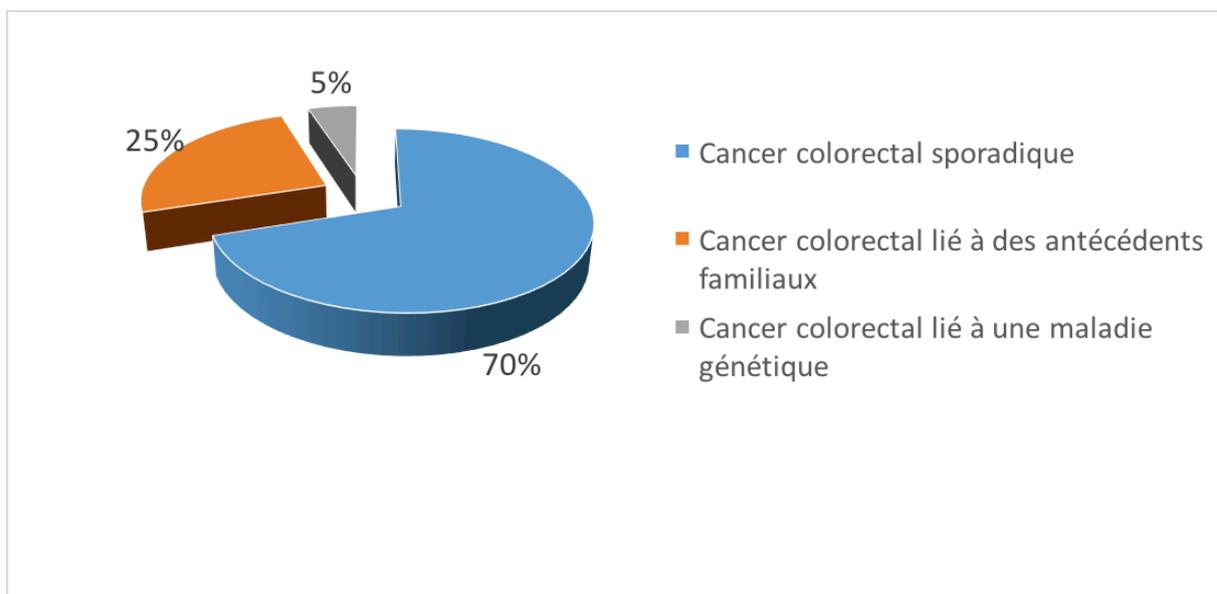
### 2.2 NIVEAUX DE RISQUE

Afin d'établir des recommandations pour le dépistage, les niveaux de risques sont stratifiés dans la population :

- **Personnes à risque très élevé** de développer un cancer colorectal, présentant une prédisposition génétique de type : Syndrome de Lynch (HNPCC : *hereditary non-polyposis colorectal cancer* ou cancer colorectal héréditaire sans polypose) Polypose adénomateuse familiale (PAF)
- **Personnes à risque élevé** de développer un cancer colorectal :
  - Antécédent personnel d'adénome ou de cancer colorectal
  - Antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de cancer colorectal ou d'adénome > 10mm de diamètre survenu avant 65 ans

- Deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de cancer colorectal quel que soit l'âge de survenue
- Maladie inflammatoire chronique : rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn, particulièrement en cas de pancolite
- **Personnes à risque modéré** de développer un cancer colorectal : sujets de plus de 50 ans des deux sexes

Au total, 80% des cancers colorectaux sont des cas sporadiques observés chez des hommes ou des femmes de plus de 50 ans appartenant au groupe à risque modéré, 15% surviennent dans un contexte familial et 5% sont liés à une prédisposition génétique (Figure 2).



**Figure 2** : Répartition en pourcentage des formes de cancers colorectaux [35]

## Chapitre 3 : Dépistage

Le programme de dépistage organisé en France comporte les étapes suivantes [35] :

### **1<sup>re</sup> étape : Sollicitation des personnes de la population cible**

Les structures de gestion invitent, par courrier, tous les hommes et les femmes âgés de 50 à 74 ans à consulter leur médecin traitant dans le cadre du dépistage organisé du cancer colorectal.

### **2<sup>e</sup> étape : Sélection des personnes incluses dans le programme de dépistage**

Le médecin traitant évalue si le(la) consultant(e) est éligible ou non pour le dépistage organisé du cancer colorectal.

Si le(la) consultant(e) est éligible, il lui remet un test de recherche de sang occulte dans les selles, et lui précise les modalités d'utilisation du test et de suivi selon le résultat du test (nouveau test dans 2 ans s'il est négatif, coloscopie s'il est positif).

### **3<sup>e</sup> étape. Réalisation du test de dépistage**

Le test de recherche de sang dans les selles remis au (à la) consultant(e) est un test immunologique qui est simple, acceptable, peu onéreux et sans danger. Il est réalisé au domicile du (de la) consultant(e) et envoyé par ce(cette) dernier(ière) au centre de lecture à l'aide d'une enveloppe préaffranchie fournie avec le test.

### **4<sup>e</sup> étape. Lecture du test et rendu des résultats**

Le centre de lecture fait l'analyse du test et envoie le résultat au (à la) consultant(e), à son médecin traitant et à la structure départementale de gestion.

Si le test est négatif, le(la) consultant(e) est invité(e) à renouveler le test 2 ans plus tard.

Si le test est positif, le médecin traitant prescrit une coloscopie qui sera réalisée par un gastro-entérologue.

### **5<sup>e</sup> étape. La coloscopie et l'analyse anatomopathologique**

Si la coloscopie est négative, le (la) consultant(e) est ré-inclus(e) dans le programme de dépistage organisé après un délai de 5 ans.

Si la coloscopie identifie des lésions coliques, la prise en charge thérapeutique sera fonction des résultats de l'analyse anatomopathologique.

### **Les critères d'éligibilité pour le dépistage organisé du cancer colorectal sont :**

- Âge : 50 à 74 ans.
- Sexe : femmes et hommes.
- Personnes asymptomatiques à risque modéré de cancer colorectal
- Absence de contre-indication (altération de l'état général secondaire à un cancer autre que colorectal, état de santé rendant le dépistage inopportun).
- Absence de coloscopie dans les 5 ans.
- Absence de test de recherche de sang occulte dans les selles datant de moins de 2 ans.

### **La justification du choix des âges d'entrée et de sortie du dépistage**

Les hommes et femmes de moins de 50 ans sont exclus car l'incidence du cancer colorectal est très basse avant 50 ans. Les hommes et femmes de plus de 75 ans sont exclus car, pour ces classes d'âge, les causes de décès autres que le cancer colorectal présentent des taux relativement élevés, si bien que le bénéfice/risque du dépistage est défavorable.

## **Chapitre 4 : Histologie et histoire naturelle**

### **4.1 DE L'ADÉNOME AU CANCER**

Dans 95% des cas, la tumeur primitive est un adénocarcinome né des glandes ou du revêtement intestinal, et dans 80% des cas il survient sur un polype préexistant ou adénome [36].

**L'adénome** est une tumeur épithéliale bénigne dysplasique. Le risque de transformation cancéreuse de l'adénome augmente avec sa taille (0.5% si < 1cm, 30% si > 2cm), l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie. Vingt-cinq à trente pour cent des adénomes se transforment en cancer.

**Le cancer in situ** correspond au stade d'invasion intra-muqueuse après rupture de la membrane basale. En l'absence de composante lymphatique dans la muqueuse, le risque métastatique est nul.

**Le cancer invasif** correspond au stade du dépassement de la musculature muqueuse et de l'invasion sous-muqueuse (présence de canaux lymphatiques).

### **4.2 LE CANCER INVASIF**

#### **4.2.1 Evolution morphologique intra-luminale**

L'adénocarcinome évolue avec un aspect macroscopique de type végétant, croissant suite aux traumatismes répétés. Ulcérations et pertes de parties centrales, progression en profondeur et infiltration.

#### **4.2.2 Extension tumorale locale**

**Circonférentielle** : par épithéliotropisme (surface) et par voie lymphatique, à cheminement circulaire, extension circonférentielle pour réaliser à l'extrême une forme sténosante se compliquant classiquement d'occlusion.

**En profondeur** : depuis la surface épithéliale, infiltration progressive de la paroi digestive puis de la séreuse, du mésentère et des organes adjacents (type radiaire).

**Longitudinale** : Dans la paroi digestive, extension microscopique endoluminale et extrapariétale.

**Extra-digestive** : continue ou discontinue de façon embolique, dans la graisse péri-colique, des lymphatiques les veines, des espaces péri-nerveux.

#### **Types histologiques et grades pour les adénocarcinomes seuls (Tableau 1)**

<b>Type histologique</b>	<b>Grade</b>	<b>Degré de différenciation</b>
Adénocarcinome	1 à 3	Bien différencié
Adénocarcinome mucineux	1 à 3	Modérément différencié
Carcinome à cellules en bague à chaton	3	Peu différencié
Carcinome indifférencié	4	Indifférencié

**Tableau 1** : Types histologiques

#### **4.2.3 Extension ganglionnaire**

Elle est ordonnée de proche en proche, le relais ganglionnaire est sauté dans moins de 3% des cas. Le risque d'extension ganglionnaire (tableau 2) augmente avec le degré d'infiltration tumorale en profondeur et avec le grade tumoral.

<b>Invasion</b>	<b>Bas Gade (%)</b>	<b>Haut Grade (%)</b>
<b>Sous-muqueuse</b>	3	17
<b>Musculeuse</b>	20	40
<b>Séreuse</b>	26	80

**Tableau 2** : Risque d'extension ganglionnaire

#### **4.2.4 Extension métastatique**

- **Péritonéale** : par franchissement de séreuse péritonéale, de façon continue ou discontinue, à distance dans la cavité abdominale
- **Hépatique** : dissémination cellulaire via le flux porte
- **Pulmonaire** : via le flux iliaque puis cave inférieur

## Chapitre 5 : Diagnostic

### **5.1 SYMPTOMATOLOGIE**

Le cancer colorectal évolue fréquemment sans symptôme avant-coureur et il peut être accompagné de signes cliniques et/ou fonctionnels peu spécifiques. Leur apparition doit cependant faire suspecter un cancer colorectal, notamment à partir de 50 ans [35,36].

#### **5.1.1 Signes fonctionnels**

- Des rectorragies, un melæna devront faire suspecter un cancer colorectal même si la personne signale la présence d'hémorroïdes
- Une modification du transit intestinal qui persiste malgré un traitement adapté (diarrhée, constipation, en alternance ou non) doit alerter, d'autant plus si les symptômes sont récents. S'il s'agit de symptômes anciens, chroniques, le diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux (colopathie fonctionnelle) est le diagnostic de première intention
- Un syndrome rectal (faux besoins, ténésmes, épreintes)
- Des douleurs abdominales inexplicables, des coliques violentes
- Une occlusion intestinale
- Un amaigrissement récent inexplicable

### **5.1.2 Signes cliniques et biologiques**

- Une anémie ferriprive sans autre étiologie (hémoglobinémie < 11 g/100 ml). Chez la femme, une étiologie gynécologique devra être recherchée en première intention (fibrome utérin, menstruations abondantes chez une femme non ménopausée ayant un stérilet ou non)
- Une masse palpable abdominale

Une revue de synthèse sur les symptômes pouvant accompagner un cancer colorectal a montré une association positive mais faible entre le cancer colorectal et les rectorragies (valeur prédictive positive [VPP] = 8 % ; intervalle de confiance [IC<sub>95 %</sub>] = 6-11 %), ou une anémie ferriprive (VPP = 10 % ; IC<sub>95 %</sub> = 3-27 %).

## **5.2 DIAGNOSTIC POSITIF**

### **5.2.1 Endoscopie**

Examen microscopique anatomopathologique d'un prélèvement biopsique. Au cours d'une recto-sigmoïdoscopie ou d'une coloscopie totale. L'examen doit indiquer : le type histologique, le degré de différenciation.

### **5.2.2 Biopsie percutanée d'une lésion secondaire hépatique**

En cas de découverte d'une masse colique en imagerie en coupes.

## **5.3 FACTEURS PRONOSTICS**

### **5.3.1 Avant traitement**

- L'inopérabilité
- L'existence de métastases
- La révélation par une complication (perforation, occlusion)

### **5.3.2 Après traitement**

- L'inextirpabilité
- L'extirpabilité R0, R1 ou R2
- La découverte de métastases péri-opératoires
- Les critères anatomopathologiques suivants : envahissement important de paroi digestive, extension ganglionnaire, embolies lymphatiques, veineux, signes d'engainement péri-nerveux, nombre élevé de ganglions envahis (0-3, >4), aspect de bague à chaton, grade élevé ou indifférencié

Selon la classification TNM [37,38], système international de classification des cancers selon leur extension anatomique, (Tableaux 3,4), le taux de survie relative à 5 ans est estimé à :

- 94% pour les cancers diagnostiqués au stade I
- 80 % au stade II
- 47 % au stade III
- 5 % au stade IV

### **5.4 BILAN D'EXTENSION**

- Examen clinique
- Echographie + radiographie de thorax (référence) ou scanner thoraco-abdomino-pelvien avec contraste (accord d'expert)
- Coloscopie (si incomplète en pré-opératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois post-opératoires)
- Opacification radiologique seulement si occlusion aiguë, coloscopie incomplète ou problème de repérage (lavement aux hydrosolubles, lavement baryté ou coloscanner selon les cas et la disponibilité)
- Dosage de l'ACE (accord d'experts, non recommandé par la conférence de consensus de 1998)

## 5.5 CLASSIFICATION TNM (UICC 2002)

<b>Tumeur Primitive (T)</b>	
<b>Tx</b>	Tumeur non évaluable
<b>T0</b>	Pas de tumeur primitive décelable
<b>Tis</b>	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la <i>lamina propria</i> sans extension à la sous-muqueuse à travers la <i>muscularis mucosae</i>
<b>T1</b>	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser
<b>T2</b>	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser
<b>T3</b>	La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse sans atteinte du revêtement mésothélial et les tissus péri coliques non péritonisés
<b>T4</b>	La tumeur perfore le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage
<b>Ganglions régionaux (N)</b>	
<b>Nx</b>	Statut ganglionnaire non évaluable
<b>N0</b>	Absence de métastase ganglionnaire
<b>N1</b>	<1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
<b>N2</b>	4 ou plus
<i>Les métastases dans les ganglions autres sont classées comme des métastases à distance. L'analyse d'au moins 12 ganglions est recommandée. Néanmoins, ce chiffre peut ne pas être atteint.</i>	
<b>Métastases (M)</b>	
<b>Mx</b>	Statut métastatique inconnu
<b>M0</b>	Absence de métastase
<b>M1</b>	Métastases à distance (dont atteinte ganglionnaire iliaque commune ou externe)
<b>Marges de résection (R)</b>	
<b>R0</b>	Limites d'exérèse toutes saines (absence de résidu tumoral microscopique)
<b>R1</b>	Limites non saines sur une ou plusieurs limites d'exérèse
<b>R2</b>	Résidu tumoral macroscopique constaté par le chirurgien

**Tableau 3** : Classification TNM [36]

## 5.6 STADES SELON LA CLASSIFICATION TNM

<b>Classification en stades TNM</b>			
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>Stade II a</b>	T3	N0	M0
<b>Stade II b</b>	T4	N0	M0
<b>Stade III a</b>	T1-T2	N1	M0
<b>Stade III b</b>	T3-T4	N1	M0
<b>Stade III c</b>	Tx	N2	M0
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	M1

**Tableau 4** : Stades selon la classification TNM (UICC 2002) [36]

## Chapitre 6 : Traitement

### 6.1 CRITÈRES D'OPÉRABILITÉ ET DE RÉSÉCABILITÉ

Le bilan s'effectue en fonction de la consultation d'anesthésie attestant de l'opérabilité.

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité :

- **Si M0** : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Si M1 non résécable** : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur hémorragique, syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première est alors discutée (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Si M1 résécable**, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle [39, 40] entre les deux temps selon extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), [41] (*niveau de la recommandation : grade B*)

### 6.2 TRAITEMENT CHIRURGICAL DE LA TUMEUR PRIMITIVE

**Principe** : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche), une exérèse en bloc du mésocôlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut réséquer 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (*niveau de la recommandation : grade C*). La résection per-coelioscopique est recommandée (*niveau de la recommandation : grade A*).

En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie peut se discuter (*avis d'expert*) [41,42,43].

En cas de découverte peropératoire d'une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débiter une radiochimiothérapie puis une réintervention à visée d'exérèse (avis d'expert). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire.

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per opératoire est recommandée.

### **Types de résections :**

- **Côlon droit** : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- **Sigmoïde et côlon gauche** : colectomie segmentaire ou héli-colectomie gauche et anastomose colorectale
- **Jonction recto-sigmoïdienne** : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale
- Pour les syndromes HNPCC et les polyposes, se référer aux recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) [42, 43]

## **6.3 TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE**

La résection endoscopique d'un cancer in situ ou intra muqueux peut être un traitement suffisant. Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel (<1000µm si sessile et 1/3 supérieur du pied si pédiculé) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- Limite de résection saine
- Absence de foyer de carcinome indifférencié
- Absence d'embolies vasculaire ou lymphatique
- Marge de sécurité > 1mm (accord d'experts) (Recommandations SFED 2007) [44]

## 6.4 TRAITEMENTS ADJUVANTS SYSTÉMIQUES

### 6.4.1 Généralités

L'examen d'un minimum de 12 ganglions est recommandé. Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique. Une analyse fine des facteurs pronostiques TNM permet d'observer que les tumeurs T4N0 ont un pronostic plus mauvais que les tumeurs T1N1 ou T2N1, dont le pronostic est similaire aux tumeurs T3N0 [44,45].

Les études de biologie moléculaire sont encouragées, réalisées sur matériel frais congelé ou fixé [46].

### 6.4.2 Drogues disponibles

Le **5-fluorouracil (5FU®)**, est le pilier principal d'un traitement systémique. Actuellement, on utilise des combinaisons avec le 5FU administré en perfusion continue sur 48 heures, précédé d'une dose intraveineuse en bolus. La dihydro-pyrimidine-déshydrogénase (DPD) est l'une des enzymes clés dans l'élimination du 5FU.

La **capécitabine (Xeloda®)** est un antimétabolite de type fluoropyrimidine métabolisé en fluorouracil dans la cellule tumorale par la thymidine phosphorylase. L'activité de la thymidine phosphorylase est plus élevée dans le tissu tumoral que dans le tissu normal. Il a l'avantage comparé aux autres chimiothérapies et notamment au 5-fluorouracile d'être administré per os. Il peut être utilisé au lieu du 5-fluorouracile compte tenu de son mécanisme d'action similaire.

L'**oxaliplatine (Eloxatin®)** est un agent alkylant double brins agissant sur l'ADN et en créant des ponts sur la double hélice, ce qui interfère avec sa réplication et sa transcription.

L'**irinotécan (Campto®)** est un inhibiteur de la topo-isomérase 1 qui empêche la reconstitution de l'ADN après un clivage.

Le **bévacizumab (Avastin®)** n'est pas un agent de chimiothérapie mais fait partie des thérapies dites ciblées. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF circulant. Le VEGF est une molécule fortement impliquée dans la stimulation de la néo-angiogenèse des tumeurs.

Le **cétuximab (Erbix®)** est aussi une thérapie ciblée. C'est un anticorps monoclonal murin chimérique dirigé contre l'EGFR. Si administré seul le kétuximab a une activité antitumorale

et il potentialise l'effet cytotoxique de la chimiothérapie. Le bénéfice est réservé aux patients dont la tumeur ne présente pas de mutation RAS.

Le *panitumumab* (*Vectibix*®) est un anticorps contre l'EGFR complètement humanisé. Comme le cétuximab, le panitumumab a une efficacité antitumorale chez 8-13% des patients souffrant de cancer colorectal récidivant ou réfractaire aux traitements standards et il a un effet positif sur la survie sans progression [47,48]. Comme le cetuximab, le bénéfice est réservé aux patients dont la tumeur ne présente pas de mutation RAS.

#### **6.4.3 Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte**

La référence est la chirurgie seule.

#### **6.4.4 Stade II= T3-T4-N0 = sous-séreuse (T3) ou dépassée (T4)**

**Etudes cliniques :** il existe une hétérogénéité importante. Les différentes méta-analyses ne sont pas concluantes en raison de leurs résultats contradictoires [49,50,51,52]. Au vu de ces résultats, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients présentant un cancer de stade II est à discuter au cas par cas avec l'évaluation du rapport bénéfice-risque de cette chimiothérapie adjuvante en connaissant le statut microsatellite stable ou instable (MSS ou MSI) de la tumeur. Un gain potentiel est à pondérer en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et du coût social. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 et 5% en valeur absolue), il doit inciter le praticien à séparer les stades II selon leur risque de récurrence patient [53] :

- Risque faible ou modéré : tumeurs MSI (instabilité microsatellite tumorale) ou MSS (stabilité microsatellite tumorale) avec au moins un des facteurs suivants : T3, analyse > 12 ganglions, absence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeurs bien ou moyennement différenciée, absence de perforation
- Risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs suivants ; T4, analyse < 12 ganglions, embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation, occlusion révélatrice

Les recommandations de la société américaine de cancérologie (ASCO) constituent une aide utile à la discussion avec le patient [53].

### **Nouveaux facteurs pronostiques ou prédictifs biologiques :**

L'absence de délétion de certains chromosomes (LOH 18q) ainsi que la présence d'un infiltrat par des lymphocytes mémoires sont des facteurs pronostiques validés maintenant par des études rétrospectives [54, 55].

#### **6.4.4.1 Références**

- En cas de statut MSI ou en l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de chimiothérapie
- En cas de facteurs de mauvais pronostic pour les tumeurs MSS : pas de références

#### **6.4.4.2 Options**

- **En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus** : une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité, en bon état général avec une tumeur MSS. En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable ainsi que l'explication aux patients de la balance bénéfice/risque dans leur cas (décision médicale partagée)  
Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : fluoropyrimidines orales, LV5FU2 (Leucovorine, 5-fluorouracile) simplifié. Le schéma FOLFOX4 (Leucovorine, 5-fluorouracile, oxaliplatine) peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 12 ganglions analysés. En cas d'utilisation du protocole FOLFOX4, l'oxaliplatine devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (accord d'experts)
- **En cas d'instabilité microsatellite tumorale**, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée (niveau de la recommandation : grade B)

### **6.4.5 Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire**

#### **6.4.5.1 Références**

Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 ou XELOX (Xeloda-Oxaliplatine) administrée pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42e jour post-opératoire

(niveau de la recommandation : grade A) ou par FOLFOX 4 simplifié (accord d'experts) [29, 57-69].

L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade égal ou supérieur à II (respiratoire notamment). Chez les sujets de plus de 70 ans une mono chimiothérapie par fluoropyrimidines seule est recommandée (niveau de la recommandation : grade B).

#### **6.4.5.2 Options**

Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :

- Association 5FU-acide folinique (niveau de la recommandation : grade A) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)
- 5FU oral : capécitabine (niveau de la recommandation : grade A)

Chez certains sujets de plus de 70 ans une chimiothérapie associant fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX4 ou FOLFOX4 simplifiée ou XELOX) peut être une alternative aux fluoropyrimidines seules à discuter au cas par cas (avis d'experts).

#### **6.4.6 Stade IV**

La présence de métastases fait classer les patients en M1 de la classification TNM et au stade IV de la classification de l'UICC. L'atteinte ganglionnaire iliaque externe ou commune est considérée comme M1 [36,40,70].

##### **6.4.6.1 Explorations pré-thérapeutiques**

###### *6.4.6.1.1 Références*

- Examen clinique complet comprenant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires et l'évaluation de l'état général (Accords d'experts)

- Bilan biologique : NFS, plaquettes, TP, TCK, créatininémie, protidémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines (Accords d'experts) ; ACE, LDH totales (Accords d'experts)
- ECG, consultation de cardiologie si nécessaire
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection
- Détermination du statut du gène RAS tumoral sur la tumeur primitive ou les métastases

Si une exérèse est envisagée :

- En cas de métastases résécables ou potentiellement résécables : IRM hépatique avec injection de gadolinium voire produit de contraste hépato-spécifique (Multihance® ou Primovist®) [71] et séquence de diffusion
- Consultation d'anesthésie
- Coloscopie si la précédente est supérieure à 3 ans ou incomplète [36]

#### 6.4.6.1.2 Options

- Bilan biologique : CA19.9 si ACE normal
- TEP scanner [72]
- Ponction-biopsie diagnostique en cas de doute/d'abstention chirurgicale/de nécessité de matériel pour la détermination du statut RAS si l'histologie du primitif n'est pas disponible

Si une exérèse de métastase est envisagée [36,70] :

- TEP scanner [73,74]
- Clairance au vert d'indocyanine en cas d'hépatectomie sous-jacente
- Volumétrie hépatique et tumorale par scanner en cas de doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie
- Echographie de contraste en cas de doute au scanner ou à l'IRM
- Ponction biopsie hépatique en foie sain en cas de doute sur une hépatopathie sous-jacente

#### 6.4.6.2 Critères d'opérabilité et de résécabilité

*Cf Deuxième Partie Chapitre 1 sous-partie 1.1.*

### 6.4.6.3 Traitements systémiques

Les principaux protocoles de première ligne de chimiothérapies utilisés en France sont présentés dans le tableau 3.

#### 6.4.6.3.1 *En cas de métastases hépatiques résécables*

Protocole FOLFOX4 simplifié (Leucovorine/F-Fluorouracile/Oxaliplatine), 6 cures pré-opératoire et postopératoires [39,75] (tableau 3). La chirurgie hépatique première est à envisager en cas de nécessité diagnostique ou de possible disparition des lésions sous chimiothérapie (Accords d'experts). Il est également envisageable de repérer par coïls la localisation lésionnelle avant d'initier le traitement.

En cas de métastases pulmonaires associées, si elles sont résécables, la chirurgie est à programmer deux à trois mois après l'exérèse hépatique (accords d'experts) [36].

La progression des lésions sous chimiothérapie est un critère de mauvais pronostic qui limite l'indication opératoire.

#### 6.4.6.3.2 *En cas de métastases extra-hépatiques résécables*

Pour les métastases pulmonaires, les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques, la chirurgie ne doit-êtré envisagée qu'en cas d'exérèse complète possible.

Pour les carcinoses péritonéales, une résection complète des lésions suivie d'une Chimiothérapie Intra-Péritonéale ± Hyperthermie (CIP ± CHIP) [39,76].

L'emploi d'une chimiothérapie péri-opératoire est à discuter comme pour les métastases hépatiques (Accords d'experts).

#### 6.4.6.3.3 *Métastases à la limite de la résécabilité*

Il s'agit exclusivement de métastases hépatiques. En l'absence d'essai de phase III sur les métastases potentiellement résécables, il n'y a pas de recommandation de grade A.

Chez les patients pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie [77] (tableau 3). Le choix du traitement est discuté en fonction de la contre-indication, du patient. La détermination du statut du gène RAS tumoral est utile dans le choix de la stratégie

thérapeutique. La recherche d'une mutation BRAF est exceptionnelle. Elle confère un facteur de mauvais pronostic.

#### 6.4.6.3.4 *Métastases considérées comme « jamais résécables »*

Leur caractérisation est difficile et doit toujours faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation multidisciplinaire en présence d'un chirurgien, d'un oncologue et d'un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.

Les objectifs de la chimiothérapie palliatives sont le maintien de la qualité de vie, l'allongement de la durée de survie. Les conditions suivantes sont recommandées : avant l'apparition de symptômes, à des doses adaptées à la tolérance, en présence d'une preuve anatomopathologique formelle au moins sur la tumeur primitive, chez un patient informé du traitement, alité moins de 50% du temps, dont les métastases ne sont pas résécables et sans défaillance viscérale grave [77].

Le choix de la chimiothérapie peut-être celui d'une bithérapie ± biothérapie ou d'une monothérapie (Leucovorine, 5-Flourouracile ou capécitabine ± biothérapie), avec intensification en cas de progression. Les critères pour choisir la chimiothérapie seront notamment : l'âge du patient, son état général, le profil d'effets secondaires des chimiothérapies le statut RAS de la tumeur, et si un traitement focal non chirurgical est envisagé.

Progression sous une 1 <sup>ère</sup> ligne à base de : →	LV5FU2 ou xeloda (grade A) ou raltitrexed (grade C)	Folfox (grade A) ou xelox (grade A)	Folfiri (grade A)	LV5FU2 ou Xeloda + beva (grade B)	Folfox ou xelox + beva (grade B)	Folfiri + beva (grade B)	Folfox + cetux (grade C) ou pani (grade B)	Folfiri + cetux (grade B)	Folfirinox +/- beva (grade B)
<b>CT de 2<sup>ème</sup> ligne :</b>									
Folfiri	Grade B	Grade B		AE	AE		AE		
Folfox	Grade B		Grade B	AE		AE		AE	
Xelox			Grade B	AE		AE		AE	
Folfox + Beva	AE		Grade B	AE		Grade B		Grade B	
Folfiri + Beva	AE	AE		AE	Grade B		AE		
Folfox + Cetux	AE		AE	AE		AE			
Folfiri + Cetux	AE	Grade B		AE	AE				
Irinotecan + Cetux					Grade B				
Folfiri + Pani	AE	Grade B		AE	Grade B				
Folfiri + Afibercept		Grade B			Grade B				
Pani ou Cetux					Grade B				AE
Regorafenib									AE

**Figure 3:** Principaux protocoles de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes de chimiothérapies utilisés en France [36] Cetu : Cetuximab, Beva : Bevacizumab, Pani : Panitumumab, Iri : irinotécan, AE : accords d'experts

## DEUXIÈME PARTIE : TRAITEMENTS DES MÉTASTASES HÉPATIQUES

---

Le foie est premier site de localisation secondaire hématogène dans les cancers colorectaux. Environ la moitié des patients atteints de cancer colorectal développera des métastases hépatiques. Le traitement curatif reste chirurgical, avec un taux de survie à 5 ans d'environ 50% et de survie sans récurrence de 20% à 10 ans [78], définissant la guérison [79]. L'association à un traitement par chimiothérapie systémique ou locorégional permet d'améliorer la survie à long terme [80]. Ainsi, les indications et les objectifs de la chirurgie des métastases hépatiques sont aussi bien la guérison que l'amélioration de la survie. C'est pourquoi la stratégie thérapeutique initialement adoptée est cruciale.

Plusieurs facteurs à prendre en compte dans la sélection des patients candidats à la chirurgie, que sont : la capacité du patient à tolérer une intervention, la résecabilité de la maladie métastatique, d'emblée ou après traitement néoadjuvant, la prédictibilité des résultats oncologiques qui en découlent.

### Chapitre 1 : Traitements chirurgicaux

#### **1.1 MORBIDITÉ OPÉRATOIRE, SÉLECTION DES PATIENTS, RÉSECABILITÉ**

Depuis 30 ans, la mortalité pré-opératoire après une chirurgie hépatique est inférieure à 5%, et jusqu'à 1% dans les grands centres chirurgicaux. Pour autant, les taux de complications majeures rapportés sont d'environ 20% dans la plupart des travaux [78]. La sélection de patients candidats à la chirurgie joue donc un rôle critique dans l'objectif de minimiser ces chiffres.

## **1.1.1 Résécabilité et opérabilité**

### **1.1.1.1 Résécabilité**

La résection chirurgicale doit toujours être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique. La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie. Pour les métastases hépatiques, les critères sont :

- Le terrain : compatible avec l'anesthésie générale et la résection de métastases
- Les paramètres carcinologiques : résection R0 possible de toutes les métastases
- L'anatomie : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), la résection doit permettre de laisser en place un parenchyme propre avec sa vascularisation et son drainage biliaire
- Techniques : possibilité de laisser en place un volume résiduel de plus de 25%-40% (respectivement en cas de foie sain ou d'hépatopathie sous-jacente)
- La chimiosensibilité : absence de progression sous-chimiothérapie

Au terme du bilan, on définit deux niveaux de difficulté et des critères carcinologiques pronostics péjoratifs [81].

### **1.1.1.2 Opérabilité**

Les contres indications absolues et relatives à une résection chirurgicale des métastases hépatiques de cancer colorectaux ont évoluées ces dernières années. Le nombre de métastases n'est pas en soi un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases [36,82,83].

Aujourd'hui, la définition de la résécabilité inclus [36,78] :

- Des marges de résections saines R0 (au moins 5mm, au mieux d'1cm), en un ou deux temps
- En limitant les pertes sanguines, avec ou sans clampage

Une résection atypique offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée.

### **1.1.1.3 La fonction hépatique**

Chaque candidat à une hépatectomie doit avoir une évaluation de sa fonction hépatique.

La plupart des patients atteints de cancer colorectal n'ont pas de maladie hépatique chronique sous-jacente, en dehors de la stéatose, souvent secondaire à une chimiothérapie systémique. Le syndrome d'obstruction sinusoidale et l'hypertension portale sont rares. La stéatose et la stéatohépatite sont fréquentes dans la population générale, et exacerbées par la chimiothérapie. La stéatohépatite associée à la chimiothérapie (*CASH*) majore le risque d'insuffisance hépatique postopératoire, et donc la probabilité de complications postopératoires.

Une évaluation biologique hépatique est recommandée en pré-opératoire, comprenant le dosage des transaminases, des gamma GT, des phosphatases alcalines, de la bilirubine totale et de la prothrombine, ainsi qu'une numération de formule sanguine.

En cas d'anomalie, le score de Child-Pugh est appliqué, et seuls sont opérés les patients classés A. L'hypertension portale est également une contre-indication à un geste chirurgical hépatique [84].

### **1.1.2 Evaluation pré-opératoire des lésions hépatiques**

Une évaluation pré-opératoire des lésions hépatiques doit faire l'objet d'un bilan paraclinique en imagerie, tel qu'il est détaillé dans la première partie.

## **1.2 TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS**

### **1.2.1 La chimiothérapie systémique**

La chimiothérapie pré-opératoire peut diminuer le volume tumoral global et permettre la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire dès que les critères de résécabilité sont atteints. L'expérience du centre Paul Brousse [85] montre que 16% des patients initialement considérés non résécables le deviennent après traitement systémique par FU/LV + oxaliplatine, ± irinotécan. Cette stratégie permettrait une augmentation du taux de survie global (33% à 5 ans et 22% à 10 ans), sans majoration du risque chirurgical. Elle permet également d'envisager les résections multiples en cas de récurrence focale hépatique [78,86].

Cependant, si les taux de réponses sont élevés en première ligne, ils sont médiocres à partir de la seconde ligne [80], et moins une lésion secondaire répond à un traitement systémique, moins la résection est possible.

### **1.2.2 La chimiothérapie intra-artérielle hépatique**

Cette méthode est une alternative, en seconde ligne, en cas de non-réponse à un traitement systémique ou en première ligne [87]. Elle est détaillée dans le paragraphe 2.3.2. de cette partie.

### **1.2.3 Embolisation portale**

Cette technique de radiologie interventionnelle a pour but de prévenir la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire des patients devant bénéficier d'une résection hépatique majeure (> 3 segments ou > 65% du foie total).

Elle consiste à hypertrophier le foie sain qui restera en place après l'hépatectomie prévue, en réaction à une atrophie provoquée du futur foie réséqué.

Par un accès percutané, la ou les branches portales d'un ou plusieurs segment(s) hépatique(s) sont occluses par un agent embolisateur. Le plus souvent il s'agit d'une émulsion de colle cyanoacrylate et d'une huile radio-opaque (Lipiodol®), mais d'autres agents peuvent-être utilisés comme des coils, de l'alcool ou de la gélatine (*gelfoam*).

Le différentiel de croissance du foie sain est estimé en pré et post-embolisation par volumétrie hépatique (scanner). Un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie est nécessaire pour permettre l'hypertrophie du foie restant [88]. L'objectif est d'obtenir 15% de majoration volumique du foie restant. L'échec de croissance motive soit la réalisation d'une nouvelle embolisation portale ou hépatique complémentaire, soit témoigne de l'incapacité du foie restant à grossir, contre-indiquant définitivement la possibilité d'une résection chirurgicale.

La réalisation d'une embolisation portale est compatible avec l'administration concomitante de chimiothérapie systémique [89]. L'arrêt du bévacizumab quatre semaines avant l'embolisation portale est recommandé, d'après une étude rétrospective montrant une réduction de l'hypertrophie du foie non embolisé sous traitement [90].

De Baere et al. [91] ont rapporté un taux de résécabilité secondaire de 85% dans une série de patients initialement considérés non résécables, après embolisation portale. La morbidité du geste était faible et la mortalité nulle.

En cas d'atteinte bilobaire, on peut également envisager une hépatectomie en deux temps, avec embolisation portale intermédiaire (*Associated Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy- ALPPS*).

### **1.3 RÉSECTION HÉPATIQUE**

La chirurgie des métastases hépatiques suit désormais la terminologie de Brisbane, décrivant l'anatomie interne du foie, avec plusieurs niveaux de segmentation hépatique [92], voire une approche non anatomique ou *wedge resection*. Il a récemment été démontré que le taux de résections en marges non saines (R1 et plus) (8,3%) ainsi que la survie à 5 ans est équivalente avec les deux techniques pour des résections de lésions uniques ou multiples [93]. L'échographie peropératoire peut aider à la localisation des lésions ainsi qu'à la caractérisation des ganglions du hile hépatique ou de nodules péritonéaux au cours du geste [94].

#### **1.3.1 Atteinte hépatique synchrone**

Une atteinte hépatique synchrone est retrouvée dans 20 à 30% des cas au moment du diagnostic. Il n'existe pas de consensus dans la temporalité de la prise en charge chirurgicale [95]. Classiquement, la laparotomie est répétée chez ces patients, entre 12 et 16 semaines après la résection du primitif [96] via la même incision abdominale. Cependant, eut-égard à la morbi-mortalité péri-opératoire après une résection hépatique, la plupart des travaux étudient les possibilités de résection simultanée [97,98] notamment en cas de primitif colique droit et de lésion hépatique unique.

Il n'existe pas d'indication ou de contre-indications formelles, la décision finale restant à la discrétion du chirurgien référent pour le patient.

Les résultats sont similaires en terme de morbi-mortalité. La résection simultanée permet l'administration plus précoce d'une chimiothérapie adjuvante éradiquant les micro-métastases.

### **1.3.2 Métastases bilobaires**

Le traitement des métastases hépatiques bilobaires reflète la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire, d'une réévaluation du stade de la maladie à intervalles réguliers, dans l'objectif de résection complète.

Dans la littérature, le pronostic de ces patients est controversé, parfois décrit très péjorativement [95], tandis que certaines équipes affirment qu'une atteinte bilobaire ne modifie pas la survie globale [99, 100]. Le pronostic semble conditionné par le volume tumoral total plus que par le nombre de lésions secondaires [101].

Une résection bilobaire ne doit-être envisagée qu'en cas de possibilité de marges saines (R0). En cas d'envahissement ganglionnaire du hile hépatique, un curage extensif doit être effectué du hile au tronc cœliaque.

La présence d'une atteinte métastatique extra-hépatique ne contre-indique plus la chirurgie, même en cas de dissémination intra-péritonéale. Les résultats sont encourageants, cependant issus de centre experts et en association à une chimiothérapie-hyperthermie intra-péritonéale [102].

### **1.3.3 Hépatectomie en deux temps**

Cette approche a pour but la résection complète des métastases hépatiques, chez un patient initialement considéré non résécable en un temps, ce geste étant associé à un haut risque d'insuffisance hépatique sévère post-opératoire du fait un faible volume hépatique restant.

Dans l'hépatectomie en deux temps, le plus grand nombre de métastases est réséqué lors d'une première intervention, puis une seconde intervention est programmée, généralement à 4 mois, pour compléter le geste. Le lobe hépatique le plus sain est opéré en premier. La chimiothérapie démarre trois semaines après la première intervention [102, 103].

En cas d'hypertrophie insuffisante, il est possible de compléter le geste par une embolisation ou une ligature portale.

### **1.3.4 Méthodes de destruction locales thermiques et non thermiques associées**

*(Cf DEUXIEME PARTIE Paragraphe 2.2)*

## **1.4 SUIVI APRÈS RÉSÉCTION**

Le suivi des patients réséqués doit-être très régulier, afin de détecter une éventuelle récurrence précoce opérable.

Un suivi classique comprend un examen clinique, un dosage de l'ACE sérique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 à 4 mois les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant cinq ans.

La majorité des patients opérés pour des lésions secondaires hépatiques récidiveront. Les sites de prédilection sont alors le foie (45 – 75% des cas) et le poumon [104].

## **1.5 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE**

Après résection complète, la chimiothérapie systémique peut améliorer le pronostic global, notamment depuis l'autorisation de nouvelles drogues cytotoxiques depuis 2006 : irinotécan, oxaliplatine, capécitabine, bevacizumab et cetuximab, en association au 5FU. Dans un essai clinique randomisé, Portier et al. [28] rapportent une augmentation significative de la survie sans progression chez les patients traités par chimiothérapie systémique adjuvante durant 6 mois après résection complète, en comparaison à un traitement chirurgical seul (33,5 % contre 26,7%). Elle ne diminue cependant pas le taux de récurrence hépatique, estimé à 78% à un an d'après Benoist et al., ce notamment dû à la présence de micrométastases non décelables [105].

## **1.6 RÉSÉCTION HÉPATIQUE RÉPÉTÉE**

La majeure partie des patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal récidiveront dans les deux ans, quel que soit le mode de traitement initialement reçu. Pour ces patients, la seule possibilité d'amélioration de la survie serait de répéter les résections chirurgicales, de façon combinée ou en alternance éventuelle avec les techniques de destructions thermiques locorégionales.

La technicité et la difficulté du geste chirurgical augmentent avec le nombre d'interventions. La morbidité et la mortalité péri-opératoires s'associent à des taux respectifs de 5-7% et 20-39% dans ce cas [83]. Cependant en cas de résection R0, les taux de survie à 5 ans sont similaires après chaque résection [106].

Les facteurs déterminants l'éligibilité et le pronostic oncologique avant une troisième résection hépatique sont [107] :

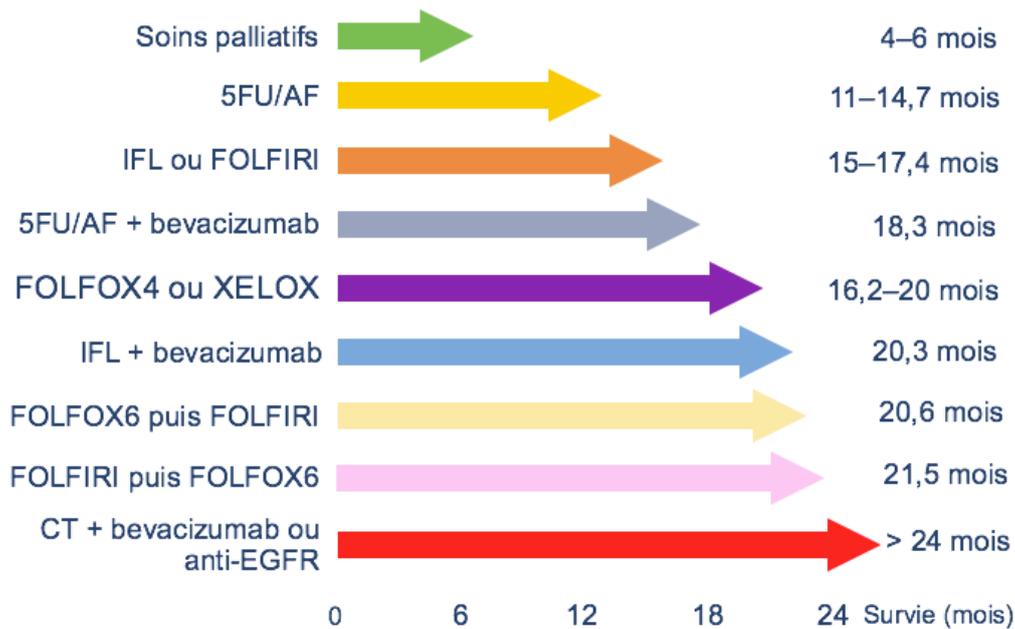
- Le caractère curatif des deux premières interventions
- Un intervalle de plus d'un an entre deux procédures
- Le nombre de lésions secondaires
- Le taux sérique d'antigène carcino-embryonnaire (ACE)
- La présence d'une maladie extra-hépatique

Toutefois, la place des résections hépatiques multiples est controversée, mettant en balance le bénéfice obtenu sur la survie avec le cumul des risques que comportent une chirurgie répétée. Les méthodes de traitement loco-régionales pratiquées en radiologie interventionnelle ont une place à part entière dans l'algorithme thérapeutique de ces patients, dans le cadre d'une prise en charge individuelle, discutée au cas par cas en réunion de concertation multidisciplinaire.

## Chapitre 2 : Les méthodes de traitement en radiologie interventionnelle

### 2.1 RATIONNEL

Malgré l'amélioration de l'efficacité des chimiothérapies et des agents biologiques les patients porteurs de métastases hépatiques d'origine colorectale ont une médiane de survie de 5 à 24 mois, et la survie à cinq ans est extrêmement rare (Figure 4) [5,810].



**Figure 4** : Taux de survie en fonction des traitements systémiques – Courtoisie du Professeur Thierry De Baere, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France

Des études prospectives comparatives ont démontré que la résection est le seul traitement permettant une survie à long terme, estimée entre 37 et 58% à 5 ans [108, 109]. Le taux de résecabilité actuelle avoisine les 25% lors de la prise en charge [110].

Les stratégies visant à rendre éligibles à la chirurgie des patients initialement non résecables sont bien établies. Parmi elles : la chimiothérapie néoadjuvante, l'embolisation portale préopératoire, la résection en deux temps [111, 112]. Cependant, même avec ces nouvelles techniques la majorité des patients métastatiques ne sont pas éligibles à une résection curative. Les facteurs de mauvais pronostic associés sont : l'étendue de la maladie intra-hépatique, la présence métastases extra-hépatiques, l'âge du patient, et le taux d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) [78]. Le pronostic est en effet étroitement lié au pourcentage de remplacement du foie par la tumeur. Wood et al., dans une étude rétrospective portant sur 113 patients [113], rapportent un taux de survie à un an de 5,7% pour les patients présentant une maladie hépatique généralisée, 27% pour les patients avec des métastases localisées à un lobe hépatique et 60% pour les patients présentant des métastases solitaires.

Même lorsque la résection hépatique est réalisée sans un but curatif [114] 60% à 70% des patients récidiveront localement ou à distance [115]. La récurrence survient aussi bien en intra-qu'en extra-hépatique, et 80% des récurrences surviennent dans les deux ans. La médiane de

survie des patients récidivant est de 8 à 10 mois sans traitement [78]. La résection répétée est possible dans 10% à 15% des cas et permet un taux de survie globale à cinq ans de 15% à 40% chez des patients bien sélectionnés. La guérison est déterminée par la survie sans récurrence à 10 ans sans traitement.

Pour les patients non admissibles à une prise en charge chirurgicale ou présentant une maladie hépatique récidivante après une première résection, les options thérapeutiques systémiques sont limitées. La chimiothérapie systémique est généralement non contributive, la maladie étant souvent réfractaire après l'emploi de lignes thérapeutiques multiples, et les effets secondaires lourds limitent son utilisation intensive chez des patients à l'état général altéré par une maladie grave [112, 115].

Les techniques de radiologie interventionnelle ont un rôle à divers degrés dans cette catégorie de patients. Elles concourent à influencer sur les taux de survie globale et sans progression, d'une part : en augmentant potentiellement la résectabilité des lésions, c'est à dire permettre un déclassement selon la classification TNM, en réduisant le volume tumoral et/ou majorant les capacités du foie sain (c'est le cas de l'embolisation portale, des embolisations et des destructions percutanées), d'autre part en complétant un traitement chirurgical à visée curative, via les destructions percutanées et les traitements endovasculaires artériels (radioembolisation, chimioembolisation).

Elles peuvent être utilisées individuellement, combinées entre elles ou en association aux traitements systémiques.

## **2.2 MÉTHODES DE DESTRUCTION THERMIQUES ET NON THERMIQUES**

### **2.2.1 Thermodestruction par radiofréquence hépatique**

Les traitements percutanés consistent en des techniques de destruction thermiques - comprenant la radiofréquence, le micro-onde, la cryothérapie- et non thermiques : l'électroporation irréversible. De façon analogue à la réalisation d'une résection chirurgicale

R0, elles visent à réaliser une marge de destruction circonférentielle de tissu sain mesurant entre 0,5 et 1cm appelée « A1 ».

### **2.2.1.1 Technique**

La destruction percutanée par radiofréquence hépatique (RFA) est une méthode de destruction thermique percutanée, basée sur le dépôt d'énergie via des fréquences de 420 à 500kHz dans le tissu tumoral. Elle utilise des aiguilles sur lesquelles sont implantées des électrodes de géométrie variable (bi ou multipolaires, droites ou déployables) (Figures 5 et 6), placées sous contrôle d'imagerie (échographie ou scanner) (Figure 7), sous anesthésie générale ou sédation. L'énergie est déposée par un courant électrique alternatif, et engendre une élévation de température intra-tumorale, elle-même secondaire à une agitation ionique. Elle permet d'atteindre une nécrose de coagulation à 60°C et une ébullition puis carbonisation tissulaire à 100°C qui n'est pas souhaitable, car elle augmente leur résistance électrique et altère les possibilités de diffusion du courant de radiofréquence. Le dépôt d'énergie peut être limité par le refroidissement tissulaire dû à la présence des vaisseaux à proximité (*heat-sink effect, current-sink effect*).

### **2.2.1.2 Indication**

L'indication idéale pour ce traitement est celle d'une lésion de moins de 3 cm, isolée. En pratique, cette technique est souvent proposée en complément d'une résection. Les marges de thermodestruction requises doivent être de 5 mm pour être considérées A0.

### **2.2.1.3 Résultats**

Bien que peu d'études prospectives existent [116], la destruction percutanée par radiofréquence dans cette indication présente des résultats similaires à ceux de la chirurgie en terme de survie à 5 ans. C'est par exemple ce que rapportent Gillams et al. [117] dans une série de 176 patients traités pour des lésions en nombre < 5, de diamètre maximal < 5 cm, sans lésion extra-hépatique. La survie à 5 ans depuis le diagnostic avoisinait les 30%, la survie à 5 ans après destruction était de 26% vs 32% chez les malades opérés. Il est également démontré que la survie est corrélée à la taille des lésions traitées, dans une étude de Van

Tilborg et al. [118] en 2010, dans laquelle la réponse complète à 29 mois était estimée à 94,4% pour les lésions de moins de 3 cm, 80,5% entre 3 et 5 cm et 58,8% au-delà de 5cm.

#### 2.2.1.4 Complications

Dans la littérature, le taux de complications majeures varie entre 2% et 5,7% et le taux de mortalité lié au geste est inférieur à 1% [119, 120].

- **Hémorragiques** : hémorragie intra-abdominale, hémothorax, hémobilie, hématome sous-capsulaire
- **Infectieuses** : Il s'agit principalement de l'abcès hépatique que l'on observe dans 0,3 à 1,7% des cas et qui peut survenir jusqu'à 60 jours après la séance. L'antibioprophylaxie systématique est encore débattue mais elle peut être utile en cas de facteurs de risque
- **Biliaires** : L'incidence varie entre 0,1% à 12% selon les études. Ces complications sont attendues et dans la majorité des cas elles sont asymptomatiques et ne progressent pas. Elles sont représentées par : les plaies des voies biliaires, les sténoses biliaires, les biliomes et les fistules bilio-pleurales
- **Pulmonaires** : On observe dans 0,8% à 2,1% des cas des complications telles que des hémothorax, des pneumothorax, des épanchements pleuraux ou des pneumopathies
- **Hépatiques** : Cette complication touche les patients cirrhotiques et les patients ayant eu une hépatectomie. Son incidence est de 0,2 à 4,3%
- **Autres** : Dissémination tumorale, plaies vasculaires hépatiques, plaies viscérales, brûlures cutanées.

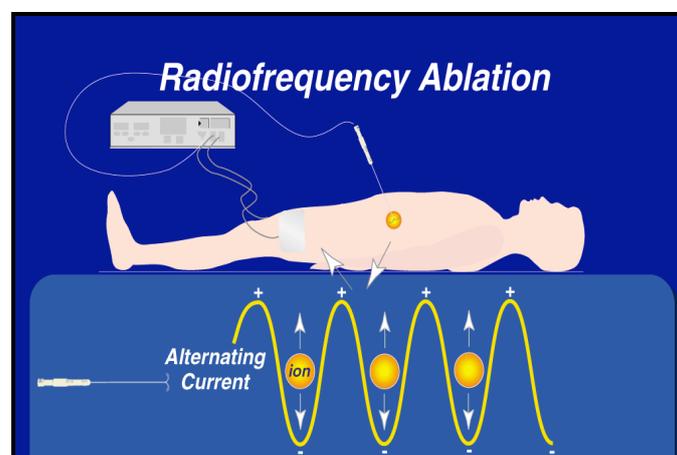
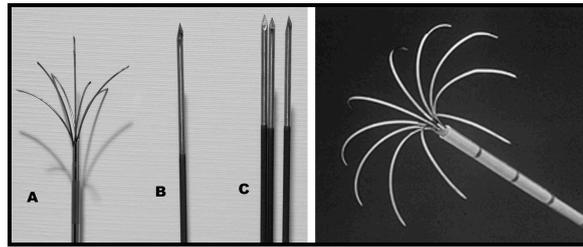
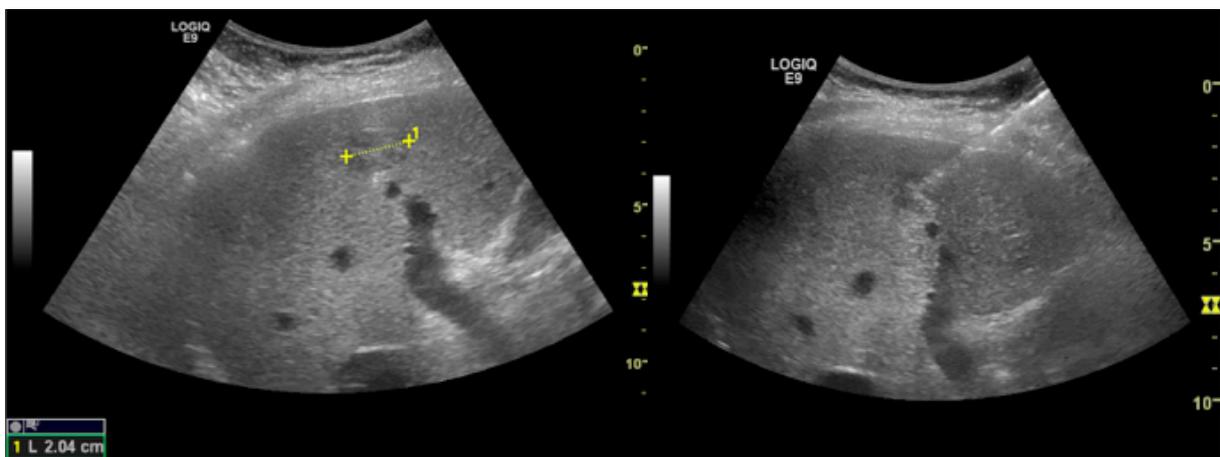


Figure 5 : Illustration d'une destruction par radiofréquence



**Figure 6** : Electrodes aiguilles déployables et droites



**Figure 7** : Destruction percutanée par radiofréquence hépatique sous échographie – Courtoisie du Docteur Frédéric Deschamps, Gustave Roussy Cancer Campus

## **2.2.2 Thermodestruction par micro-ondes**

### **2.2.2.1 Technique**

La thermodestruction par micro-ondes (MWA) est une seconde méthode de destruction thermique percutanée par la chaleur. L'énergie est générée par une résistance diélectrique produisant des micro-ondes de hautes fréquences (900 à 2500 MHz). La chaleur est secondaire aux contraintes permanentes que les ondes exercent sur les molécules polarisées d'un tissu (principalement d'eau), à leur friction, aboutissant à sa destruction par nécrose de coagulation. Les antennes sont droites (Figure 8), plusieurs peuvent être placées en même temps et l'énergie est délivrée en continu, indirectement liée au courant électrique, permettant de s'affranchir en partie du *heat-sink effect*. La chaleur est par ailleurs générée plus rapidement et les températures sont plus élevées que celles atteintes par radiofréquence

hépatique, notamment du fait d'une synergie possible entre les électrodes qui peuvent être appliquées simultanément (Figure 9). La procédure a lieu sous anesthésie générale ou sédation (Figure 10).

#### **2.2.2.2 Indication**

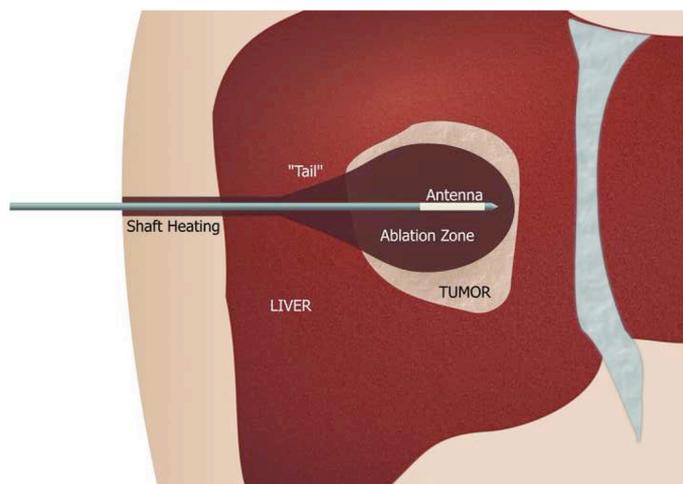
Le traitement est indiqué pour des tumeurs de plus grandes tailles que celles traitées par radiofréquence hépatique, le taux de récurrence étant faible (autour de 6%) [121, 122].

#### **2.2.2.3 Résultats**

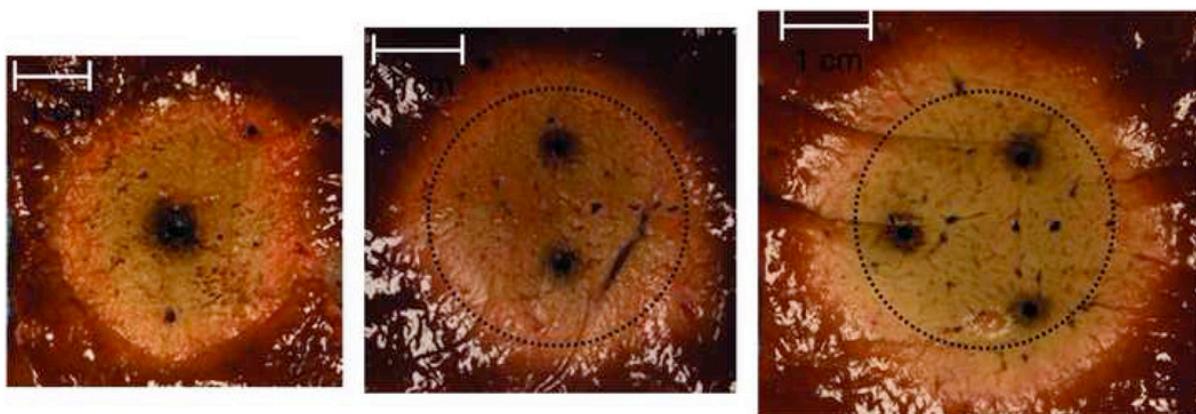
Il n'existe qu'un seul essai randomisé comparant la thermodestruction par micro-ondes à la résection chez les patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, sous réserve d'un petit effectif (40 patients). La survie globale était supérieure dans le groupe micro-ondes (27 vs 25 mois), l'intervalle entre destruction et récurrence était plus court (11,3 vs 13,3 mois) [123].

#### **2.2.2.4 Complications**

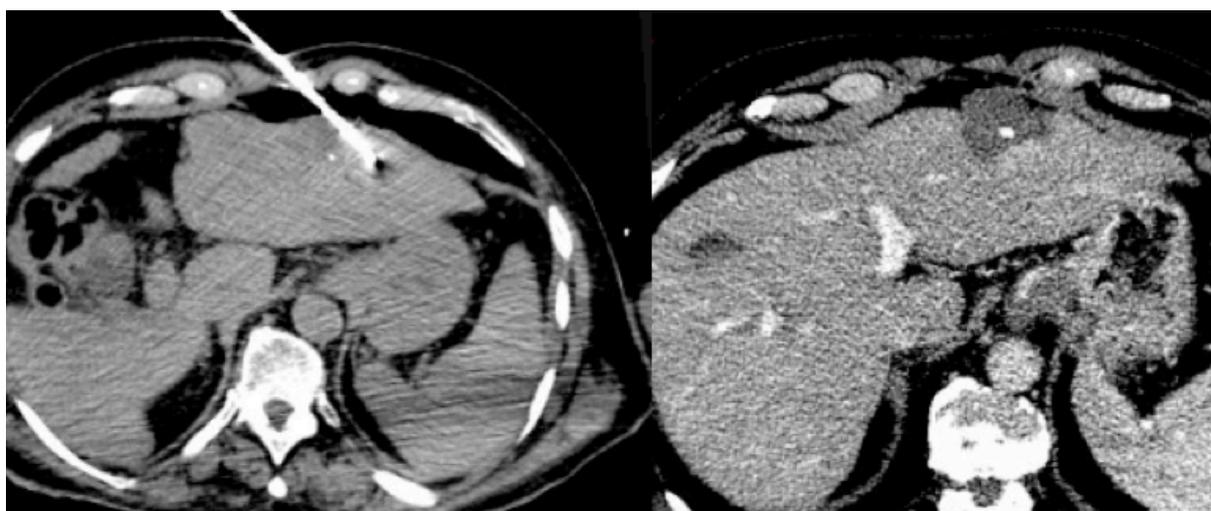
Lahat et al. rapportent l'absence de différence significative pour les deux méthodes de destruction par la chaleur, dans une étude les comparant pour la survenue de complications post-thérapeutiques. Ainsi les taux de complications majeurs étaient respectivement de 4,1 % et 4,6 % pour la radiofréquence et le micro-ondes, avec pour principales : l'hémorragie intrapéritonéale, sous-capsulaire, pleurale, biliaire et rétropéritonéale. De même, les complications mineures survenaient respectivement dans 5,9 % et 5,7 % des cas, et la mortalité était de 0.15 % et 0,23 % dans les groupes traités par radiofréquence hépatique et les groupes traités par micro-ondes [124].



**Figure 8** : Illustration d'une thermodestruction par micro-ondes intra-hépatiques



**Figure 9** : Illustration de destruction thermique par micro-ondes ex-vivo par 1, 2 et 3 antennes, puissance 90 W durant 5 minutes. Synergie thermique entre les antennes



**Figure 10** : Illustration per procédure d'une thermodestruction sous scanner par micro-ondes intra-hépatiques (à gauche) ; contrôle à huit mois : plage hypodense en faveur d'une absence de récurrence locale (à gauche)

## **2.2.3 Cryothérapie**

### **2.2.3.1 Technique**

La cryothérapie est une méthode de destruction thermique percutanée par le froid appliquant l'effet Joule-Thompson par l'intermédiaire de l'argon, provoquant un refroidissement rapide des tissus. Les cellules cancéreuses sont riches en eau et l'application d'une température prolongée à -40°C induit la fabrication de cristaux de glace intracellulaires.

### **2.2.3.2 Indication**

Dans le parenchyme hépatique, certains effets indésirables sont reportés, tels les *cryoshocks*, secondaires à une coagulation excessive avec dissémination intravasculaire. Du fait d'une morbidité importante et de résultats tumoraux moins, cette méthode n'est pas employée. Néanmoins, certains essais récents notamment asiatiques semblent réévaluer favorablement son usage dans cette indication [125].

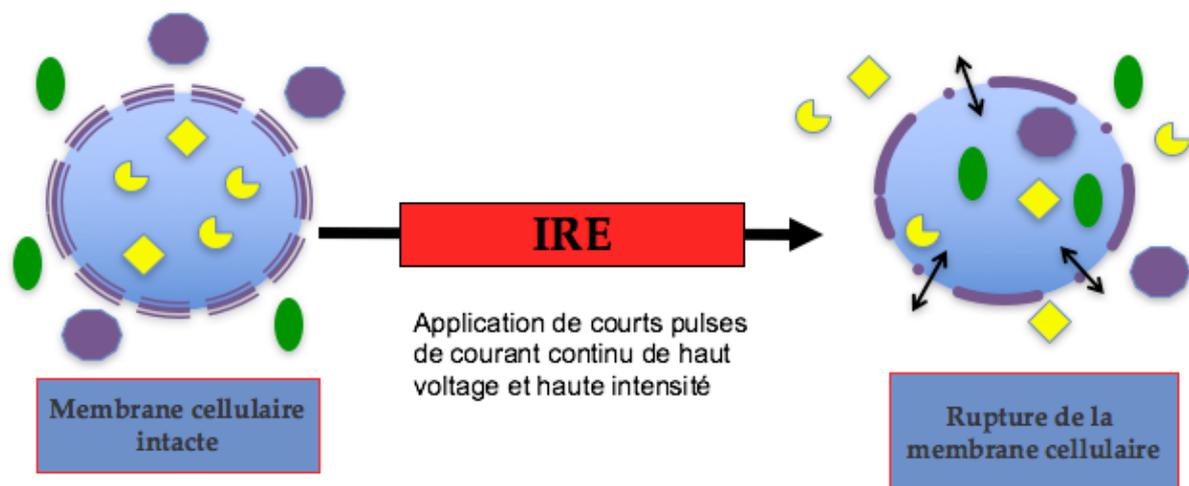
## **2.2.4 Électroporation irréversible**

### **2.2.4.1 Technique**

L'électroporation irréversible a été développée pour contourner les effets indésirables des destructions thermiques, notamment sur les voies biliaires. Cette méthode de destruction est non thermique, fonctionnant par applications de pulses électriques de courte durée et de forte intensité (pulse de fréquence, intensité et longueur) augmentant la perméabilité des pores cellulaires (Figure 11). La mort cellulaire est induite par la rupture de sa membrane basale. Les avantages sont : l'absence supposé de *heat sink effect* donc une zone de destruction plus prévisible, une nette délimitation entre tissu traité et tissu non traité, une préservation des structures collagéniques adjacentes, permettant une cicatrisation plus rapide.

### **2.2.4.2 Indication**

Ce dispositif n'a pas d'indication valide à l'heure actuelle dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal [126].

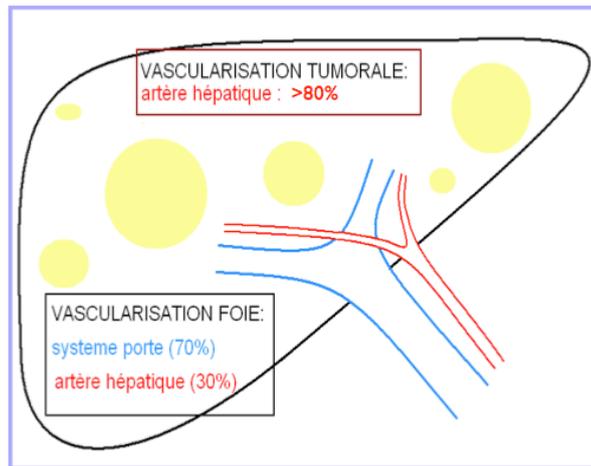


**Figure 11** : Illustration du mécanisme d'électroporation irréversible - Courtoisie du Professeur Thierry De Baere, Gustave Roussy Cancer Campus

## 2.3 TRAITEMENTS INTRA-ARTÉRIELS

### 2.3.1 Rationnel du traitement intra-artériels

L'anatomie vasculaire du foie permet d'effectuer des traitements locaux via son artère principale ou ses branches. L'artère hépatique assure 30% du flux sanguin et 50% de l'oxygénation du foie, la veine porte assure 70% du flux sanguin et les 50% restants de l'oxygénation. Les tumeurs primitives ou secondaires sont principalement vascularisées par l'artère hépatique (Figure 12), tandis que le parenchyme sain l'est principalement par la veine porte. Les branches de l'artère hépatique destinées au parenchyme tumoral ont un calibre plus grand (> 5 mm) que celles destinées au parenchyme sain, du fait de la sécrétion de facteurs de néoangiogénèse tumorale [127].

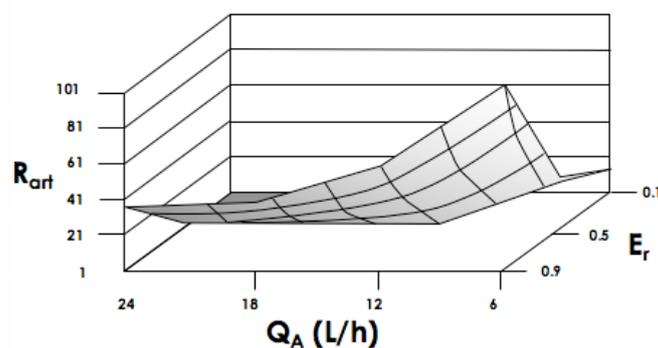


**Figure 12** : Vascularisation hépatique du foie sain et du foie tumoral

Le traitement des tumeurs via la voie artérielle permet d'administrer une dose de chimiothérapie plus concentrée, non diluée dans le volume sanguin systémique et d'en augmenter le taux d'extraction hépatique, selon la formule :

$$R_{art} = CL/[Q_A (1 - E_r)]$$

$R_{art}$ : fraction d'extraction hépatique,  $CL$  : clairance corporelle totale de la drogue,  $E_r$  : ratio d'extraction hépatique,  $Q_A$ : flux artériel



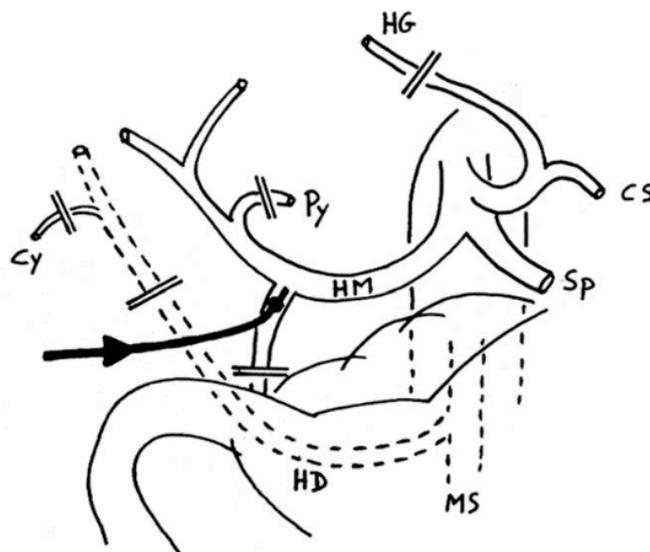
L'agent thérapeutique est réparti de façon beaucoup plus sélective au sein de la tumeur, épargnant le tissu hépatique sain, permettant des conditions de sécurité satisfaisantes.

## 2.3.2 Chimio-infusion intra-artérielle hépatique

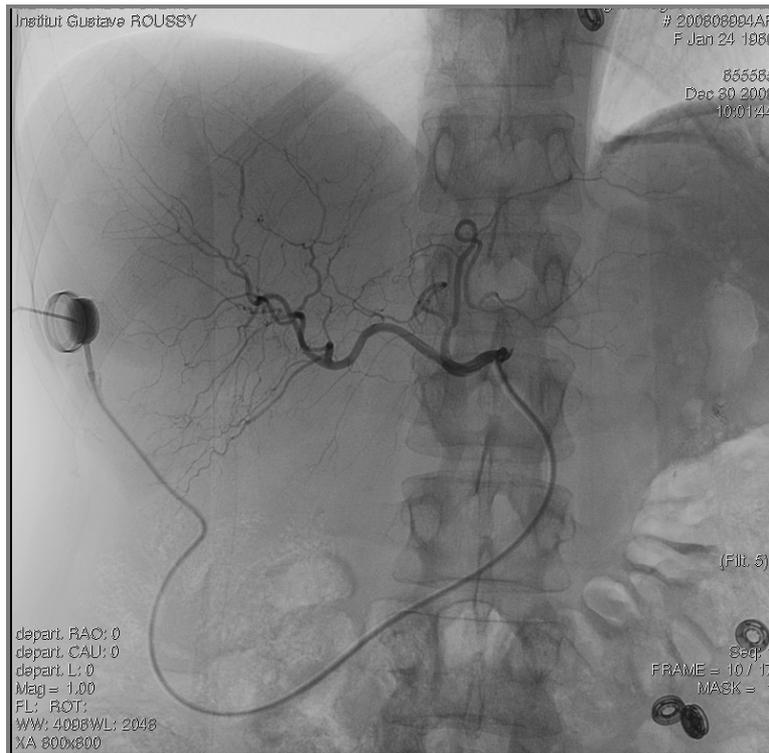
### 2.3.2.1 Technique

La chimiothérapie intra-artérielle intra-hépatique se rapproche de l'administration classique des anti-tumoraux. Elle nécessite l'implantation d'un cathéter dans l'artère hépatique, qui doit respecter deux principes généraux : la perfusion de toutes les lésions secondaires hépatiques, et une perfusion hépatique exclusive. Deux techniques de pose existent :

- **Lors d'une intervention chirurgicale** [128, 129] (lors la résection du primitif, de métastases) : l'extrémité du cathéter est placée dans l'artère gastroduodénale, reliée à une chambre vasculaire implantable. La perméabilité du cathéter doit être vérifiée en peropératoire par l'injection de fluorescéine ou de bleu de méthylène. La réalisation systématique de la cholécystectomie et des ligatures de l'artère pylorique, ainsi que de toutes les branches de l'artère hépatique à destinée gastroduodénale, permet d'éviter les cholécystites et les ulcères chimio-induits (Figures 13, 14)

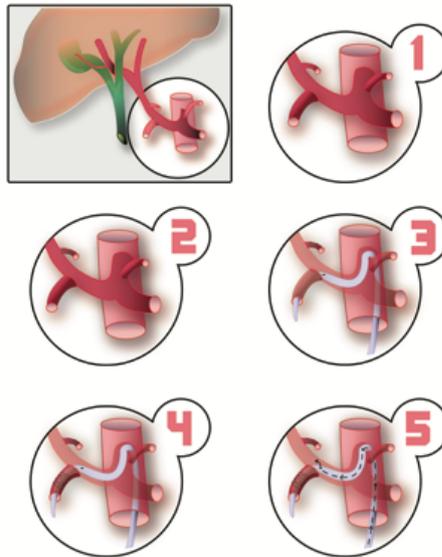


**Figure 13** : Technique d'implantation du cathéter intra-artériel hépatique par voie chirurgicale

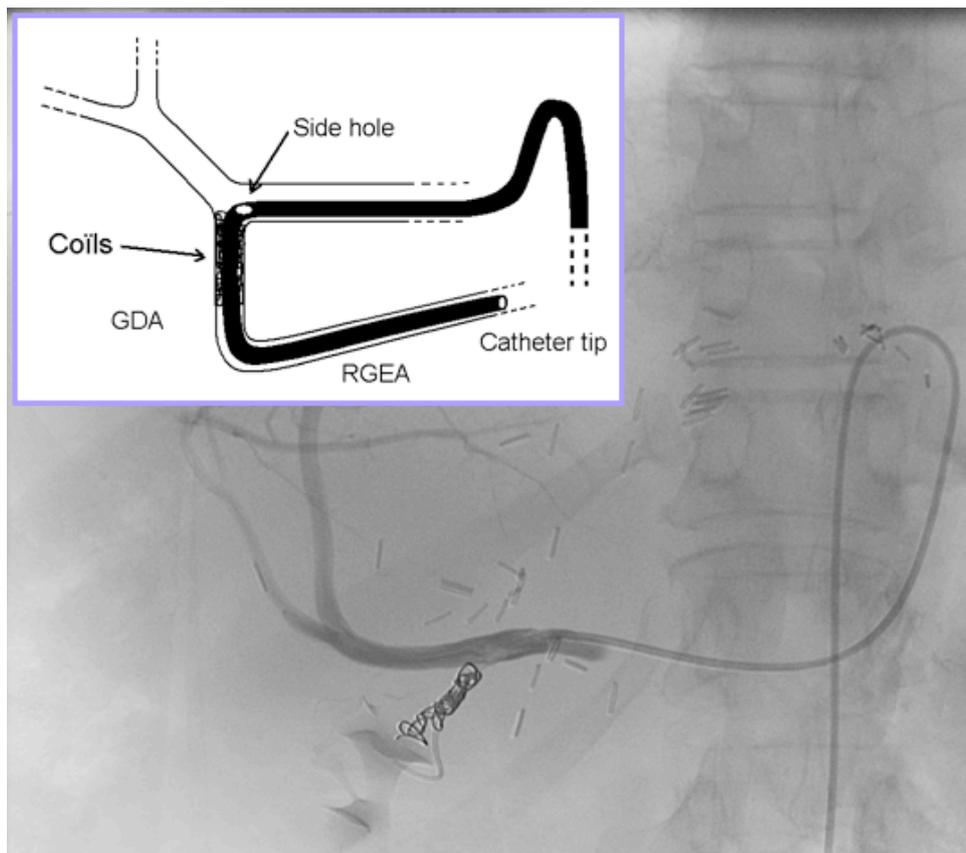


**Figure 14** : Angiographie de contrôle d'un cathéter intra-artériel hépatique placé par voie laparoscopique - Courtoisie du Docteur Frédéric Deschamps, Gustave Roussy Cancer Campus

- **En radiologie interventionnelle** [130] (Figure 15) : procédure sous anesthésie locale, sédation ou anesthésie générale. L'artériographie hépatique permet d'éliminer les variantes anatomiques et d'emboliser les éventuels artères extra-hépatiques responsables de shunt (artères gastrique droite, artère gastro duodénale). Le cathéter est monté par voie fémorale dans l'artère gastroduodénale (méthode la plus couramment utilisée, percutanée de type 2) (Figure 16), l'orifice de perfusion hépatique est situé dans l'artère hépatique commune. Le boîtier implantable est placé sous la peau en fosse iliaque droite. Le succès technique pour cette méthode est de 98%, la durée de l'implantation est en moyenne de 2h30 [131]



**Figure 15** : Étapes de pose d'un cathéter intra-artériel hépatique par voie percutanée de type 2



**Figure 16** : Pose d'un cathéter intra-artériel hépatique par voie percutanée en radiologie interventionnelle – Méthode percutanée de type 2  
 Courtoisie du Docteur Frédéric Deschamps, Gustave Roussy Cancer Campus

Après la pose, un contrôle isotopique est nécessaire en médecine nucléaire, s'assurant du bon positionnement du cathéter, de sa perméabilité, du caractère exclusif de la perfusion hépatique et de l'homogénéité de la perfusion intra-hépatique.

Le traitement est administré après avoir placé une aiguille de Huber® dans la chambre implantable, de façon continue à l'aide d'un pousse seringue électrique. Ce dispositif permet l'administration de cures répétées, souvent bimensuelles. Le contrôle de fonctionnalité est indiqué toutes les deux cures par artériographie [132].

Cette technique nécessite donc une certaine expertise pour le placement du cathéter intra-artériel, la rendant disponible seulement dans certains centres référents.

La concentration des doses délivrées en intra-hépatique est multipliée par 5 pour l'oxaliplatine et de 10 à 300 pour les dérivés des fluoropyrimidines (floxuridine (FU-DR) et 5FU) comparativement à la voie intraveineuse.

La voie intra-artérielle (IA) a été étudiée pour plusieurs produits : le 5FU, l'oxaliplatine, la mitomycine C, voire l'irinotécan.

### 2.3.2.2 Indication

- Patient présentant une maladie métastatique hépatique dominante, symptomatique du fait du volume tumoral
- Patient ayant une maladie hépatique rapidement progressive, réfractaire à un traitement systémique, non résécable ou récidivante [133]

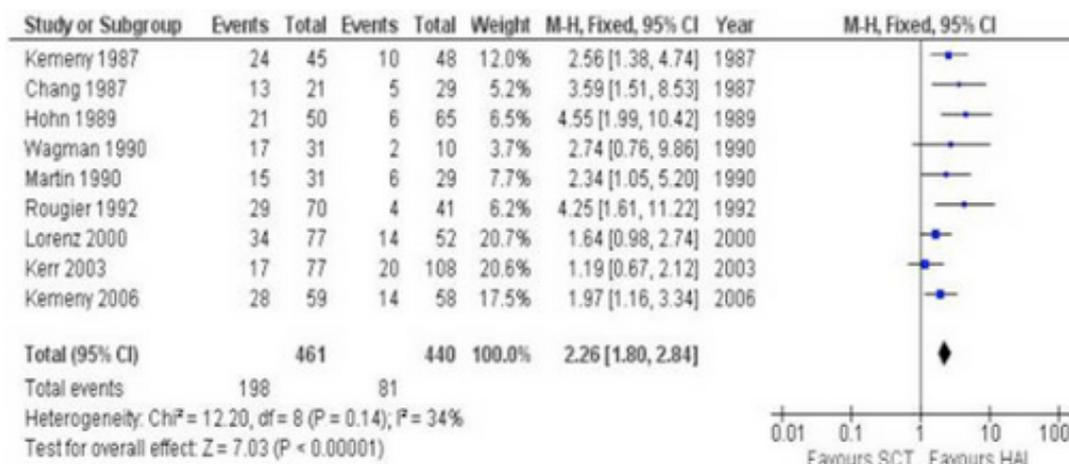
### 2.3.2.3 Complications

- **Migration** du cathéter : 11% tout mode de pose confondu, < 1% avec la méthode percutanée de type 2 [130, 131]
- **Ulcère** chimio-induit : secondaire à la perfusion extra-hépatique de chimiothérapie. Décrite dans 8% en cas de vaso-occlusion initiale de l'artère gastrique droite, 28% en l'absence de celle-ci [132]
- **Occlusion** du cathéter (12%)
- **Infection** de chambre implantable (3%)
- **Hématome** au point de ponction (3%)
- **Dissection** d'artère fémorale (1%)

### 2.3.2.4 Résultats

Les **fluoropyrimidines** (5FU en France) ont été étudiées depuis de nombreuses années dans cette indication. Plusieurs autres études randomisées ont été regroupées dans une méta-analyse publiée en 2009 [128] : cette dernière reprenait les essais ayant randomisé un traitement par fluoropyrimidine par voie intra-artérielle ou par voie systémique chez des patients ayant des métastases hépatiques de CCR, majoritairement naïfs de tout traitement.

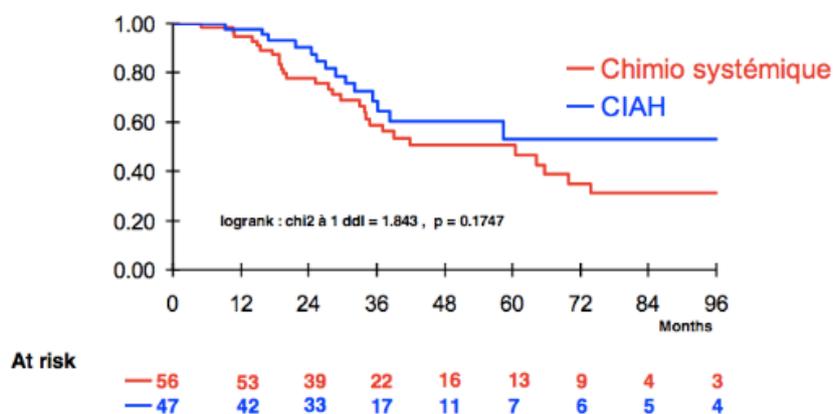
Dix études ont été retenues, comparant pour la plupart de la FUDR intra-artérielle à de la FUDR intraveineuse dans 3 essais et du 5FU IV dans 7 autres essais [5]. Les taux de réponse tumorale étaient clairement en faveur du traitement intra-artériel : 42,9% versus 18,4% dans le traitement IV (RR=2,26 [1,8-2,84],  $p < 0,0001$ , Figure 17). Il n'y avait en revanche pas de différence significative de survie globale qui atteignait 15,9 mois dans le groupe IA, contre 12,4 mois dans le groupe IV ( $p = 0,24$ , HR=0,9 [0,76-1,07]).



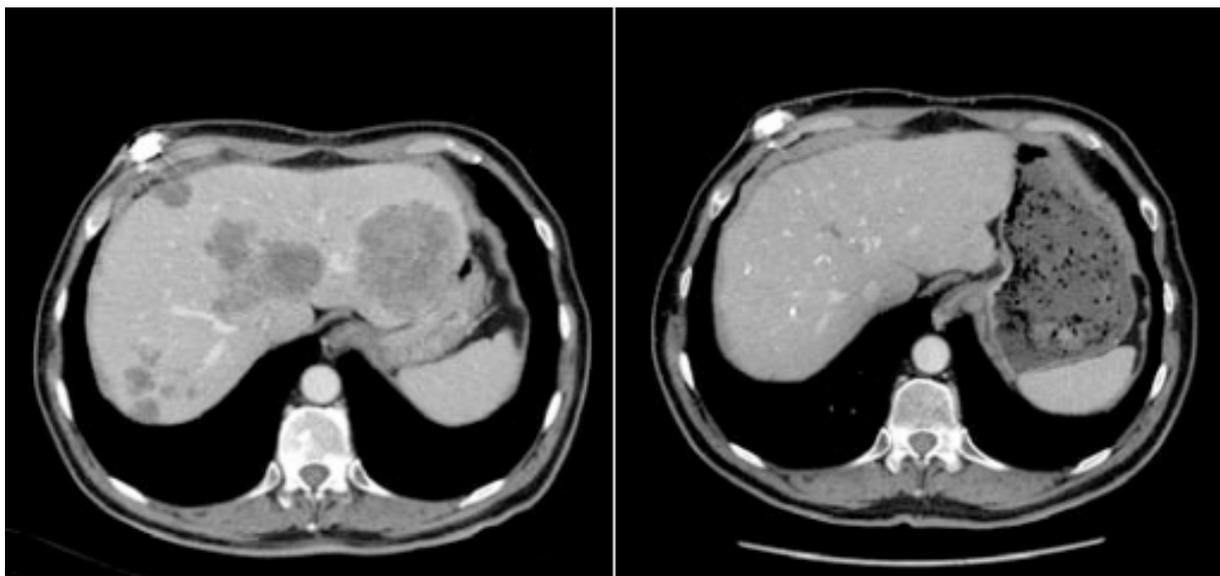
**Figure 17** : Forrest Plot des *risk ratio* pour la réponse tumorale. D’après Mocellin et al. Cochrane database 2009 [127] (une seule étude sur les 10 ne donne pas de taux de réponse et n’est donc pas présentée sur cette figure)

Comparativement à la chimiothérapie systémique seule, une méta-analyse des études comparant Fluoropyrimidine intra-artérielle hépatique et intraveineuse systémique décrit dans ces groupes respectifs un taux de réponse tumorale de 42,9% versus 18,4%, et une médiane de survie globale estimée à 15,9 et 12,4 mois [127]. La chimio-infusion intra-artérielle hépatique permet une résection secondaire décrite dans 26% à 47% des cas, chez des patients initialement non résecables [129, 133].

Boige et al., dans une série rétrospective de 44 patients entre 2000 et 2004, ont démontré également que l'oxaliplatine intra-artérielle hépatique est efficace chez les patients en échappement à ce même traitement par voie systémique, permettant un taux de résection secondaire dans 18% des cas. Dans cette série, 64% des patients étaient prétraités par deux lignes de chimiothérapie (FOLFOX et FOLFIRI), et 98% par oxaliplatine [134]. Enfin, la chimio-infusion intra-artérielle hépatique permettrait d'augmenter la survie globale des patients opérés, à haut risque de récurrence hépatique (Figures 18, 19) [129].



**Figure 18** : Survie globale des patients opérés traités par chimio-infusion intra-artérielle hépatique adjuvante après résection de lésions secondaires [129,135]



**Figure 19** : Scanner abdominal avant (gauche) et après (droite) 6 cures de chimio-infusion intra-artérielle hépatique : réponse complète des lésions secondaires bilobaires

Au-delà des fluoropyrimidines, **l'oxaliplatine** et **l'irinotécan** ont été testées par voie intra-artérielle. Cependant, aucune étude randomisée comparative évaluant l'approche intra-artérielle avec ces nouvelles drogues n'est aujourd'hui disponible. Dans un essai multicentrique de phase II mené par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer [136], parmi 28 patients atteints de CCR avec des métastases uniquement intra-hépatiques, non résecables, 75% avaient déjà reçu une première ligne de chimiothérapie systémique sans oxaliplatine. Le traitement à base d'oxaliplatine intra-artérielle et de LV5FU2 IV répétés toutes les 2 semaines permettait d'atteindre un taux de réponse tumorale de 64% (IC 95% [44-81%]), et une résection secondaire était possible chez cinq patients (17,8%). Les médianes de survie sans progression et globale avec cette combinaison thérapeutique étaient toutes deux de 27 mois, et le taux de contrôle de la maladie après 4 ou 8 cycles était de 75%.

### **2.3.3 Traitements intra-artériels comportant une embolisation**

Quatre méthodes de traitements intra-artériels hépatiques avec embolisation sont détaillées ici : l'embolisation seule ou embolothérapie, la chimioembolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle, la chimioembolisation aux microparticules chargées, la radioembolisation (Figure 20).

#### **2.3.3.1 Caractéristiques communes**

##### *2.3.3.1.1 Technique*

**Procédure** [14,15] : Les traitements intra-artériels hépatiques sont réalisés sous contrôle fluoroscopique, dans une salle de radiologie interventionnelle.

Le patient est classiquement admis le jour même. La procédure s'effectue à jeun, installé en décubitus dorsal, sous anesthésie locale, sédation ou antesthésie générale selon les procédures. Une prémédication est recommandée dont les modalités sont à la discrétion de l'opérateur, généralement composée d'une hydratation orale et intraveineuse, d'une antibiothérapie prophylactique couvrant les bacilles gram négatifs [137], d'antiémétiques et d'antalgiques de palier II, ± de stéroïdes. Une préparation digestive n'est pas nécessaire.

La ponction artérielle est fémorale droite dans la majorité des cas [138], après désinfection cutanée par une chaîne bétadinée. L'artère mésentérique supérieure et le tronc cœliaque sont successivement cathétérisés dans le but de réaliser une angiographie artérielle afin d'apprécier les variantes anatomiques et la perméabilité du tronc porte.

Une artériographie sélective est pratiquée dans un second temps pour cartographier les lésions hépatiques secondaires et décider du secteur traité lors de la séance (lobaire/segmentaire/sous-segmentaire). Un traitement complémentaire ou une embolisation par coïls d'artères extra-hépatiques nourrissant la masse tumorale peut s'avérer nécessaire (artère phréniques, mammaires internes, rénale, intercostale), de mêmes que la circulation collatérale développée entre les séances de traitement. L'embolisation doit-être sélective et éviter autant que possible l'artère cystique. En cas d'impossibilité d'évitement, le traitement reste possible mais s'accompagne de douleurs accrues, sans augmentation significative du risque d'atteinte vésiculaire associée [139].

En cas de traitement lobaire les sessions sont classiquement réalisées à quatre semaines d'intervalle, et en cas de localisation bilobaire elles sont espacées de 15 jours et réalisées en alternance sur les lobes droit et gauche. Néanmoins aucun essai randomisé n'a jusqu'ici évalué la fréquence de traitement optimale.

Le succès technique est de 99%.

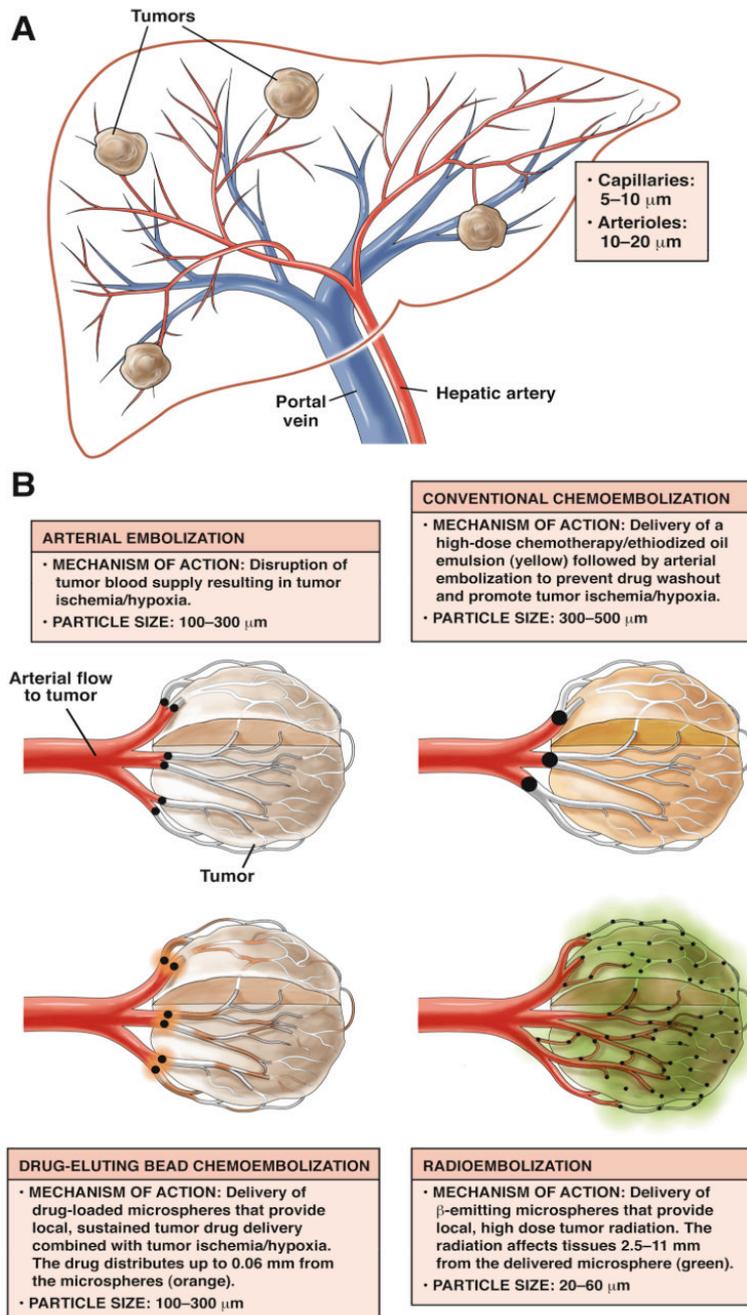
**Post-procédure :** une antibioprophylaxie couvrant le geste est administrée ou non selon le type d'embolisation, couvrant les bacilles gram négatifs [137]. Les antiémétiques sont poursuivis à la demande du patient, de même que les antalgiques.

#### *2.3.3.1.2 Suivi en imagerie*

Le suivi est réalisé 4 à 6 semaines après le geste, par imagerie en coupes. Si deux sessions de traitements sont prévues, il n'est pas indiqué de procéder à un contrôle systématique durant l'intercure [14,15].

Les critères d'évaluation de la réponse tumorale nécessitent l'application de règles strictes et reproductibles. Ces critères sont principalement morphologiques et sont choisis en fonction des caractéristiques tumorales : dimensionnels en présence de lésions non hypervasculaires (*RECIST Response Evaluation Criteria In Solid Tumor* [41]) ou évaluant la cinétique de

rehaussement en présence de lésions hypervasculaires (mRECIST/RECIST modifié, critères de CHOI). Ils sont aussi choisis en fonction du type de traitement. En scanner, une acquisition sans injection est indispensable pour pouvoir affirmer une prise de contraste résiduelle au temps artériel. L'absence de rehaussement est en faveur de la nécrose tumorale en cas de lésions initialement hypervasculaires. En IRM, les séquences de diffusion sont également indispensables. Le suivi post-thérapeutique chez les patients considérés stables ou en rémission complète s'effectue tous les 4 à 6 mois.



**Figure 20** : Illustration des différentes méthodes d'embolisation intra-artérielles hépatiques [138]

#### 2.3.3.1.3 *Contres indications*

- Insuffisance hépatocellulaire sévère (absolue)
- Cholestase ictérique sévère
- Présence d'une prothèse biliaire non extractible
- Thrombose portale complète ou réduction sévère du flux porte
- Insuffisance rénale sévère et terminale
- Comorbidités cardio-pulmonaires lourdes, altération majeure d'état général
- Dissémination tumorale extra-hépatique (non-indication)
- Obstacle et dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, béance papillaire (contre-indication relative)

#### 2.3.3.1.4 *Complications*

Des complications surviennent chez environ 10% des patients [14,15]. Elles sont référencées dans le tableau 7.

Le syndrome post-embolisation (association de fièvre, douleurs, syndrome inflammatoire biologique) n'est pas considéré comme une complication propre mais un effet attendu de l'embolisation [139]. Il s'apparente biologiquement à un syndrome de lyse tumorale. Il est marqué par une élévation des transaminases, de la kaliémie et de la créatininémie, et survient dans 10% à 85% des cas en fonction de la procédure réalisée [140]. La disparition des effets secondaires se fait en sept à dix jours. 4,6% des patients présentent cependant une forme accrue requérant une hospitalisation prolongée ou une ré-hospitalisation.

Les taux des différentes complications retrouvés dans la littérature dépendent directement de la catégorie de patient sélectionnée et du nombre de patients inclus dans la cohorte étudiée, et sont par conséquent un peu plus élevés en pratique courante.

<b>Complications rapportées</b>	<b>Taux (%)</b>
Insuffisance hépatique	2,3
Abcès (sphincter d'Oddi fonctionnel)	1-2
Syndrome post-embolisation requérant hospitalisation	4,6
Abcès en contexte de stent biliaire anastomose biliodigestive/sphincterotomie	0-15
Cholécystite aiguë avec prise en charge chirurgicale	<1
Biliome avec prise en charge chirurgicale	<1
Embolie pulmonaire	<1
Ulcère gastroduodénal	<1
Dissection iatrogénique	<1
Décès < 30 jours post-procédure	2-4

**Tableau 7** : Complications communes aux procédures de l'embolisation artérielle [15]

### **2.3.3.2 Embolisation seule**

Le but de l'embolisation seule est de créer l'ischémie suivie de nécrose de la masse tumorale, de façon sélective [140, 141]. Les méthodes ont évolué depuis utilisation de microparticules de polyvinyl alcool (PVA) vers les microbilles calibrées d'ordre croissant. Plus les particules injectées sont petites, plus l'ischémie est distale et la nécrose importante. Cette méthode est supposée être plus reproductible, car l'absence de chimiothérapie associée limiterait la toxicité exercée sur l'intima, préservant le système vasculaire artériel hépatique et permettant d'éviter une résistance secondaire à cette chimiothérapie. Cependant aucune étude actuellement disponible ne compare la chimioembolisation intra-artérielle à l'embolisation seule pour cette indication. Seule la reproductibilité et la facilité d'accès au système artériel hépatique a été décrite [142,143]. L'embolisation seule présente un coût inférieur à la chimioembolisation conventionnelle, qui doit cependant être mis en balance avec une durée d'hospitalisation supérieure, étant donnée la survenue plus fréquente et plus sévère d'un syndrome post-embolisation, et de complication biliaires [144]. Tanaka et al. rapportent l'efficacité de micro-particules de 40µm pour potentialiser les effets d'une thermodestruction par radiofréquence [145].

### **2.3.3.3 Chimioembolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle (CEIAH)**

La CEIAH se définit par l'injection d'un ou plusieurs agents de chimiothérapie directement dans la tumeur via le flux artériel, dans le but d'obtenir une synergie entre mécanisme ischémique et action toxique d'un agent de chimiothérapie.

Cette procédure est courante en radiologie interventionnelle depuis les années 1980. Il existe une large variété de matériel d'embolisation et de pratiques : dans le choix et la dose de

l'agent de chimiothérapie, la fin de procédure (recherche d'un arrêt de flux, d'un ralentissement ou non). Les drogues les plus employées sont la doxorubicine ± la mitomycine C et/ou la cisplatine, rarement la gemcitabine ou l'irinotécan.

La chimiothérapie est émulsionnée de façon extemporanée avec du Lipiodol® (Guerbet, Roissy-France), une huile iodée, selon la technique décrite par Lo et al. dans un essai randomisé [146]. Le LUF sert de vecteur et partiellement d'agent embolisant, et agit également sur la membrane cellulaire, permettant la pénétration intra-cellulaire de chimiothérapie [147]. L'injection peut être suivie d'une embolisation complémentaire soit par *gelfoam*, gélatine résorbable en quatre heures à deux semaines, soit des sphères non résorbables (polyvinyle alcool, trisacryl, hydrogels).

L'embolisation du carcinome hépatocellulaire constitue l'indication principale de cette thérapie. Quelques essais rapportent l'emploi de la CEIAH conventionnelle dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal, mais concluent à des taux médiocres de survie à 2 ans (entre 10 et 28%), de survie sans progression (< 3mois), et de survie globale (Tableau 8).

Réf.	NDP	Année	Etude	Taux de réponse (RC, RP, SD)	SSP (mois)	S 1an (%)	S 2ans %	SM (mois)
Lang& Brown [148]	II-2	1993	CEIAH doxorubicine Prospective 46 patients	63	NR	65	22	NR
Hong&al [148]	II-2	2009	CEIAH cisplatine + doxorubicine + mitomycine C Rétrospective 21 patients	NR	NR	43	10	7.7
Vogl&al [150]	II-2	2009	CEIAH mitomycine C ± gemcitabine vs irinotécan Prospective 463 patients	63	NR	62	28	14
Albert&al [151]	II-2	2011	CEIAH à la doxorubicine Rétrospective 121 patients	43	433	36	13	9

Réf : référence, NDP : niveau de preuve, SSP : survie sans progression, S : survie à un an, S : survie à deux ans, SM : survie médiane, NR : non renseigné, CEIAH : Chimioembolisation Intra-Artérielle Hépatique

**Tableau 8** : Rapport de littérature - Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale par chimioembolisation intra-artérielle hépatique conventionnelle [142]

### 2.3.3.4 Chimioembolisation avec billes chargées

#### 2.3.3.4.1 Les microparticules chargées

Les emboles ou microbilles chargées (DEB : Drug Eluting Beads) sont une nouvelle catégorie de biomatériaux. Il s'agit de microparticules de calibre variant entre 100 et 900 µm,

biocompatibles et pour l'instant non biodégradables, chargées avec des molécules cytotoxiques. Le chargement s'effectue par liaisons covalentes entre la bille et le cytotoxique. Tous les agents ne sont pas chargeables.

Les approbations commerciales en France sont les suivantes :

- o Dc-Beads (Biocompatible Farnham-Royaume-Uni) : doxorubicine et irinotécan (DEBDOX®, DEBIRI®)
- o Hépasphères® (Biosphère Roissy-France) : doxorubicine
- o Embozene Tandem® (Boston Scientifics, Malborough-Etats-Unis)
- o LifePearl® (Terumo, Leuven-Belgique)

Ces billes délivrent l'agent anticancéreux sur le site lésionnel par gradient de concentration entre le système vasculaire et la tumeur, et obstruent les vaisseaux capillaires tumoraux, entraînant ainsi un phénomène ischémique supplémentaire.

#### **Cas particulier des billes chargées à l'irinotécan :**

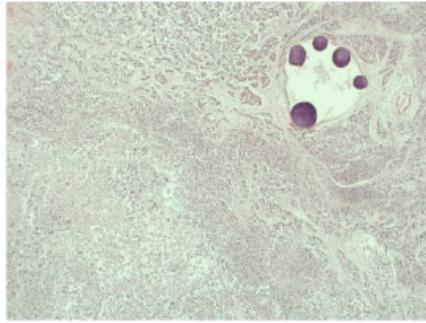
Les microbilles sont disponibles en deux calibres : 75-150 et 100-300 microns (Figure 21). Elles sont faites d'une polymérisation de macromères de polyvinyl-alcool (PVA) en suspension huileuse, puis chargées avec 50mg d'irinotécan pour 100mL de solution, et un maximum de 200mg pour 4 mL de microbilles [152].

L'irinotecan (**Campto™**) est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine et inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. Il induit des lésions simple-brin de l'ADN, ce qui bloque la fourche de répllication de l'ADN en phase S, via son métabolite actif, le SN38.

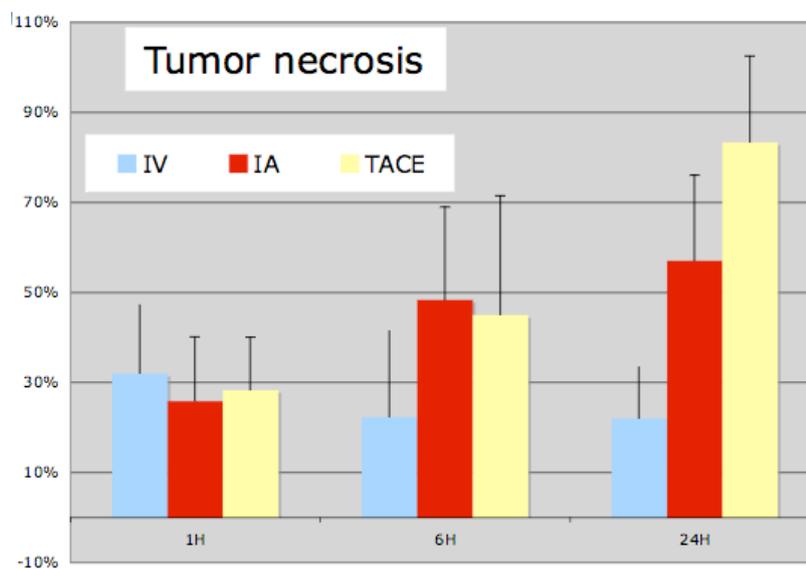
Le SN38, est éliminé principalement par excrétion biliaire. Sa clairance est diminuée de 40% et sa toxicité est majorée lorsque la bilirubinémie est comprise entre 1,5 et 3 fois la normale.

#### *2.3.3.4.2 Technique*

Il n'existe pas de consensus sur le choix de la taille et de l'agent d'embolisation. Plus l'embolie est petite, plus l'ischémie induite est élevée, permettant d'espérer une majoration du taux de nécrose tumorale (Figure 22) [153], cependant au prix d'une élévation potentielle de morbidité. De fait, l'embolisation est généralement la plus sélective possible: on utilise un microcathéter pour diriger le traitement dans un pédicule artériel tumoral identifié en angiographie ± reconstructions 3D (*Cone Beam Computed Tomography*). Néanmoins, la topographie des atteintes secondaires hépatiques nécessite souvent un traitement sélectif lobaire.



**Figure 21** : Coupe histologique d'un vaisseau tumoral contenant des microbilles de 100 à 300 microns après embolisation [153]



**Figure 22** : Taux de nécrose tumorale après chimiothérapie systémique, chimioembolisation intra-artérielle conventionnelle et aux microparticules chargées [153]

- Taux basal de nécrose estimé à 30%, habituelle dans une tumeur VX2
- Nécrose à 6h : équivalente entre CEIAH et embolisation aux billes chargées
- Nécrose à 24h : significativement plus élevée après embolisation aux billes chargées

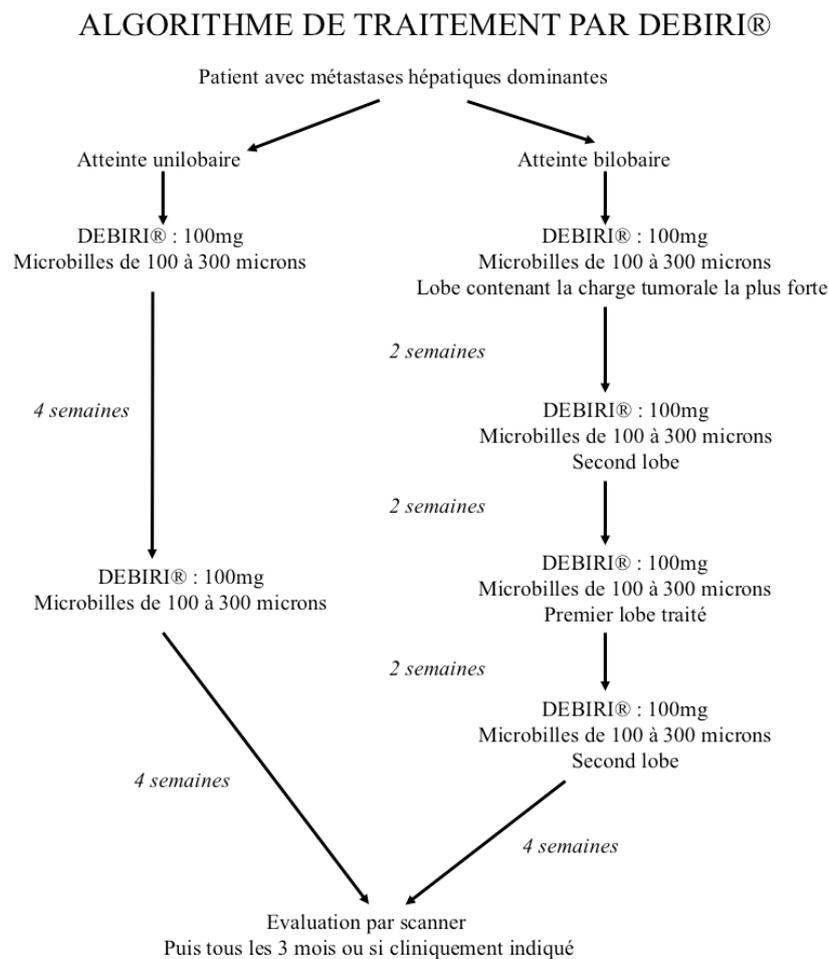
### **Cas particulier des billes chargées à l'irinotécan :**

Les microbilles sont chargées pour chaque patient, de manière extemporanée par la pharmacie, environ deux heures avant la procédure. Les emboles sont placés en suspension saline dont le surnageant est retiré, et mis en suspension dans 10 à 20mL de produit de contraste non ionique afin d'éviter qu'ils ne se déchargent de la dose de chimiothérapie. Le cathéter est positionné en façon sélective (approche lobaire) ou supra sélective (approche segmentaire ou sous-segmentaire) et visant à obtenir un blocage le flux d'aval. Une embolisation complémentaire n'est pas indiquée, même si le flux persiste à l'issue de la procédure.

Par précaution antalgique, l'injection des microparticules est précédée d'une injection intra-artérielle de 2 à 5mL de Lidocaïne® en amont immédiat de l'embolisation.

Les séances de traitement sont recommandées comme suit :

- En cas d'atteinte unilobaire, deux séances espacées de quatre semaines d'intervalle
- En cas d'atteinte bilobaire : quatre séances espacées de quinze jours, alternant les côtés traités (Figure 23) [22].



**Figure 23** : Plan de traitement par DEBIRI® en fonction de l'atteinte hépatique

#### 2.3.3.4.3 Avantages

Il en existe plusieurs qui sont spécifiques :

- o Simplicité de réalisation du cathétérisme hyper sélectif
- o Reproductibilité des procédures du fait de la standardisation du calibre des sphères
- o Pharmacocinétique contrôlée et durable, du fait d'un faible passage systémique [154]

- o Des propriétés pharmacodynamiques et cinétiques permettant un seuil de chimiotoxicité élevé et durable [155]
- o Elle ne nécessite pas la mise en place d'un cathéter intra-artériel, ni l'administration d'un agent radioactif imposant des contraintes d'utilisation lourdes (paragraphe 2.3.3.5), mais requiert la collaboration d'un radiologue vasculaire et d'un oncologue digestif

#### 2.3.3.4.4 Tolérance

La tolérance de la chimioembolisation est habituellement bonne ; le principal effet secondaire est le syndrome post-embolisation. Une asthénie marquée se prolongeant un mois est souvent observée avec l'utilisation des microparticules chargées de chimiothérapie [156]. Cependant, des complications graves de type rupture tumorale hémorragique, abcès hépatique, biliome, thrombose artérielle et artérite chimique peuvent survenir [156, 157].

#### **Cas particulier des billes chargées à l'irinotécan :**

Les effets secondaires connus après administration systémique d'irinotécan (Diarrhées, syndrome cholinergique, granulopénie) ne surviennent pas après l'administration intra-artérielle [17]. Dans la littérature, une étude prospective de 30 patients réalisée par Martin et al. [158] présente les résultats d'une cohorte de patients traités par billes chargées à l'Irinotécan, en échappement thérapeutique après une première ligne de chimiothérapie. La tolérance, la morbidité et la mortalité y sont rapportées. La durée moyenne d'hospitalisation était de 23 heures (23h-3j). Une toxicité de grade III (Classification OMS) a été observée chez 4 patients. 50% des patients ont présenté un syndrome post-embolisation. Un patient est mort des suites d'une insuffisance hépatique aigue à J28.

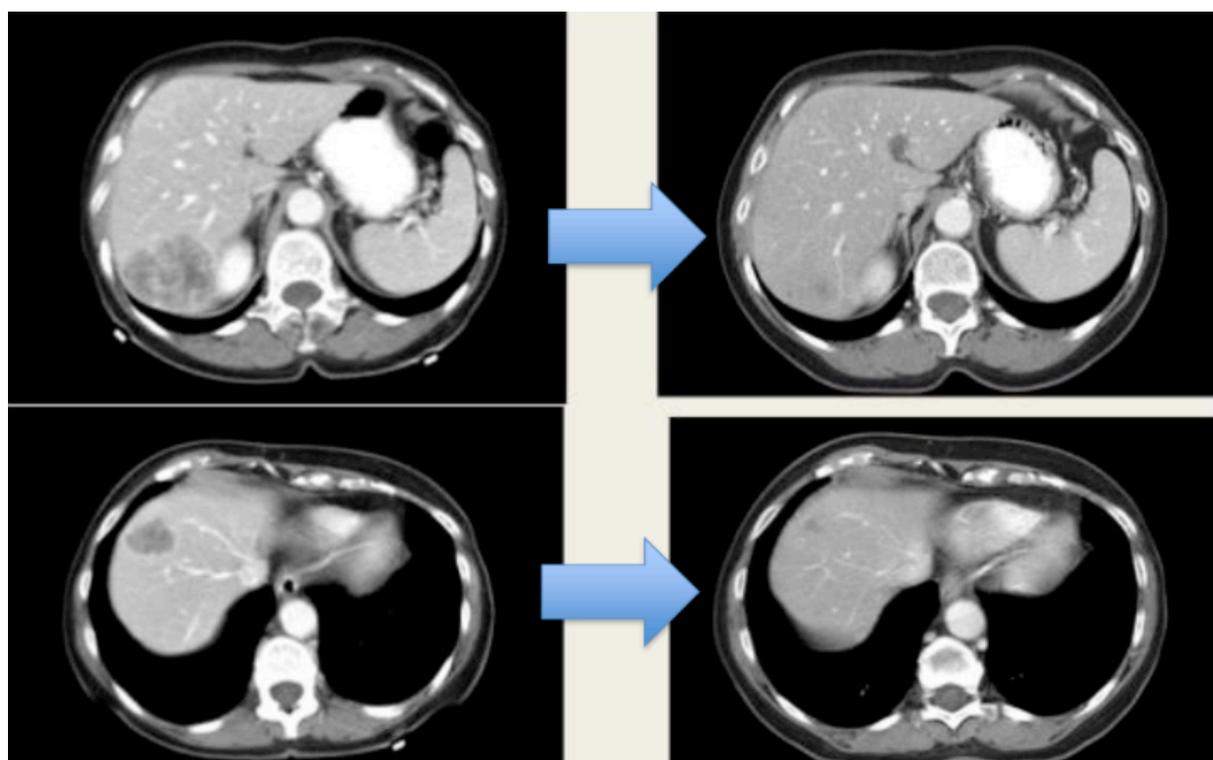
#### 2.3.3.4.5 Résultats oncologiques

Les résultats oncologiques sont présentés dans le tableau 9 et illustrés par la figure 24.

Réf.	NDP	Année	Etude	Taux de réponse (RC, RP, SD)	SSP (mois)	S 1an (%)	S 2ans %	SM (mois)
Martin & al [158]	II-2	2011	Billes chargées à l'irinotécan Prospective 55 patients	NR	NR	75	NR	19
Fiorentini & al [15]	I	2012	Billes chargées à l'irinotécan contre FOLFIRI Essai randomisé contrôlé 74 patients	80	7	NR	56	15
Narayanan & al [21]	II-2	2013	Billes chargées à l'irinotécan Rétrospective 28 patients	68.6	3	NR	NR	13.3
Iezzi & al [159]	II-1	2015	Billes chargées à l'irinotécan+Capecitabine Essai de phase II 20 patients	60	4	NR	NR	7.3

Réf : référence, NDP : niveau de preuve, SSP : survie sans progression, S : survie à un an, S : survie à deux ans, SM : survie médiane, NR : non renseigné

**Tableau 9** : Rapport de littérature - Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale par chimioembolisation intra-artérielle hépatique aux microparticules chargées + **Cas particulier de l'irinotécan** [142]



**Figure 24** : Cas de rémission partielle après 4 cures de chimioembolisation intra-artérielle hépatique à l'irinotécan, atteinte initiale bilobaire

### 2.3.3.5 Radioembolisation

La radioembolisation consiste à délivrer sélectivement, par voie intra-artérielle, une dose élevée d'irradiation à toutes les tumeurs hépatiques à l'aide de microsphères contenant de

l'yttrium 90 ( $^{90}\text{Y}$ ), tout en maintenant une dose d'irradiation faible dans le parenchyme sain et en dehors du foie.

#### 2.3.3.5.1 *Les microsphères*

Pour être administré par voie intra-artérielle, l'yttrium 90 est fixé sur ou dans les microsphères.

Actuellement, deux sociétés commercialisent ce produit radiothérapeutique : Sirtex Medical Limited –SIR-Sphères®- (Lane Cove, Australie) et MDS Nordion - TheraSphere®- (Ottawa, Canada). Les microsphères sont inertes, biocompatibles et non résorbables.

- Les **SIR-Sphères®** sont des microsphères en résines chargées d' $^{90}\text{Y}$ . Leur diamètre est de 30 $\mu\text{m}$ . Elles contiennent une activité radioactive de 50 becquerels (Bq) par sphère. Chaque flacon contient 40 à 80 millions de microsphères  $^{90}\text{Y}$  dans 5mL d'eau stérile, soit une dose moyenne de 3GBq
- Les **TheraSphere®** sont des microsphères de verre qui contiennent l' $^{90}\text{Y}$ , mesurent en moyenne de 25 $\mu\text{m}$  de diamètre, et renferment une activité de 2500 Bq. Les flacons de TheraSphere® comprennent des doses allant de 3GBq à 20GBq

L'Yttrium 90 est un émetteur de rayonnement  $\beta^-$ , sa demi-vie est de 64,2 heures. Le rayonnement  $\beta^-$  est un rayonnement fortement énergétique (2200Kev) avec une faible pénétration tissulaire (2,5 mm), ce qui permet de préserver le parenchyme péri-tumoral et rend inutile le confinement du patient. L'Yttrium 90 se désintègre en Zirconium 90, métal de transition stable non radioactif [160, 161].

Aucun de type de microsphères n'est pour l'instant pris en charge par l'assurance maladie. Leur utilisation est réglementée et doit faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'autorité de sûreté nucléaire (ASN).

#### 2.3.3.5.2 *Technique*

Un certain nombre d'étapes sont nécessaires avant-traitement, lors d'une hospitalisation courte préalable :

- Une artériographie hépatique qui étudie la vascularisation du foie, les variantes anatomiques, les modifications dues aux métastases [160] et permet l'embolisation par coils préventifs des collatérales de l'artère hépatique (artère gastrique droite,

phréniques, gastroduodénales, arcades pancréatiques) pour prévenir un reflux de microsphères dans ces territoires viscéraux [162, 163, 164]

- Une scintigraphie par injection intrahépatique de macro-agrégats d'albumine marqués au technétium 99m pour évaluer l'importance d'un shunt hépato-pulmonaire afin d'adapter la dose à injecter. Un shunt supérieur à 20% est une contre-indication à la radioembolisation [162, 165]
- L'analyse des images de scintigraphie en SPECT (fusion d'image scintigraphique et scanner) pour cibler précisément le meilleur site d'administration
- Une IRM ou un scanner, nécessaire au calcul de la dose à délivrer par l'évaluation des volumes de foie sain et tumoral selon les abaques des fabricants [162]

Une seule séance de traitement est nécessaire, réalisée au cours d'une hospitalisation brève d'un à deux jours.

Le cathétérisme artériel hépatique est sélectif, mais les particules doivent être injectées à l'aide d'un microcathéter, placé en aval de la bifurcation de l'artère hépatique commune pour un traitement généralement bilobaire, ces particules sont soumises aux conditions hémodynamiques de la néovascularisation tumorale des métastases hépatiques, générant un hémodétournement. Le rayonnement  $\beta^-$  de l'yttrium 90 contenu dans les microsphères est délivré directement au tissu tumoral [160].

#### 2.3.3.5.3 *Indications*

Dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal, le patient candidat est non éligible à un traitement chirurgical et réfractaire à un traitement systémique, ne présentant pas de contre-indication à une radioembolisation. La présence d'une thrombose portale n'est pas une contre-indication au traitement, contrairement aux autres méthodes de chimioembolisation.

#### 2.3.3.5.4 *Résultats*

Dans la littérature, la plupart des essais sont monocentriques et de petite taille. Un essai récent (SIRFLOX [166]) montre une augmentation de la survie sans progression chez les patients traités par radioembolisation, sans effet sur la survie globale. Deux essais (FOXFIRE [167], EPOC [168]) sont en cours pour évaluer l'efficacité de ce traitement en association à de la

chimiothérapie systémique, contre de la chimiothérapie systémique seule en première ligne de traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal.

**Les résultats oncologiques** sont en faveur d'une tendance à l'amélioration de la survie sans progression, de la survie globale (Tableau 10, Figures 25, 26) lorsque la radioembolisation est effectuée en association à un traitement systémique [169].

**Concernant la toxicité**, les taux de morbi-mortalité associés à la procédure sont faibles, étant donnée la réalisation systématique de celle-ci dans des centres experts du fait de la lourdeur du plateau technique nécessaire [142, 170, 171].

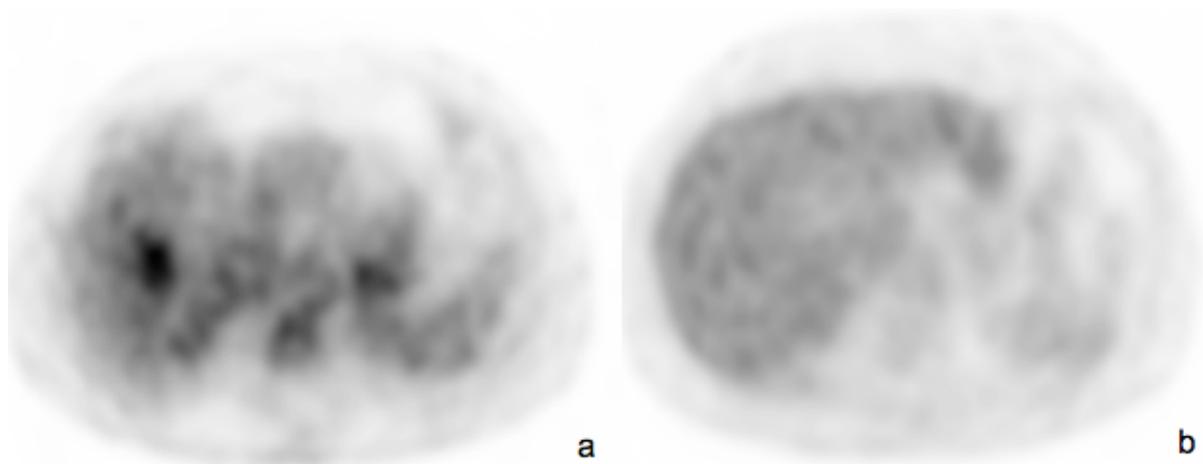
Réf.	NDP	Année	Etude	SSP (mois)	SM (mois)
Benson & al [172]	II-2	2013	Phase II - Prospective 61 patients (CCR) Thérasphères seules	29	8.8
Sofocleous & al [173]	II-2	2014	Phase I 19 patients SIR-Sphères seules CEIAH et chimiothérapie systémique préalables	5.2	14.9
Gray & al [174]	I	2001	Phase III Essai randomisé contrôlé 74 patients Première ligne - radioembolisation ± CEIAH	15,9 vs 9.7	17 vs 15,9 (NS)
Van Hazel [169]	I	2004	Phase II Essai randomisé contrôlé 21 patients Première ligne - radioembolisation ± 5FU/LV	11,5 vs 4	29.4 vs 11.8
Hendlisz [175]	I	2010	Phase III Essai randomisé contrôlé Première ligne – radioembolisation ± 5FU	5.5 vs 2.1	10 vs 7.3

Réf : référence, NDP : niveau de preuve, SSP : survie sans progression, SM : survie médiane, NR : non renseigné, CCR : cancer colorectal, CEIAH : Chimioembolisation intra-artérielle hépatique, NS : non significatif

**Tableau 10** : Revue de littérature, essais sur le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale par radioembolisation



**Figure 25** : Contrôle scintigraphique post-radioembolisation, fixation intense de la masse tumorale hépatique droite

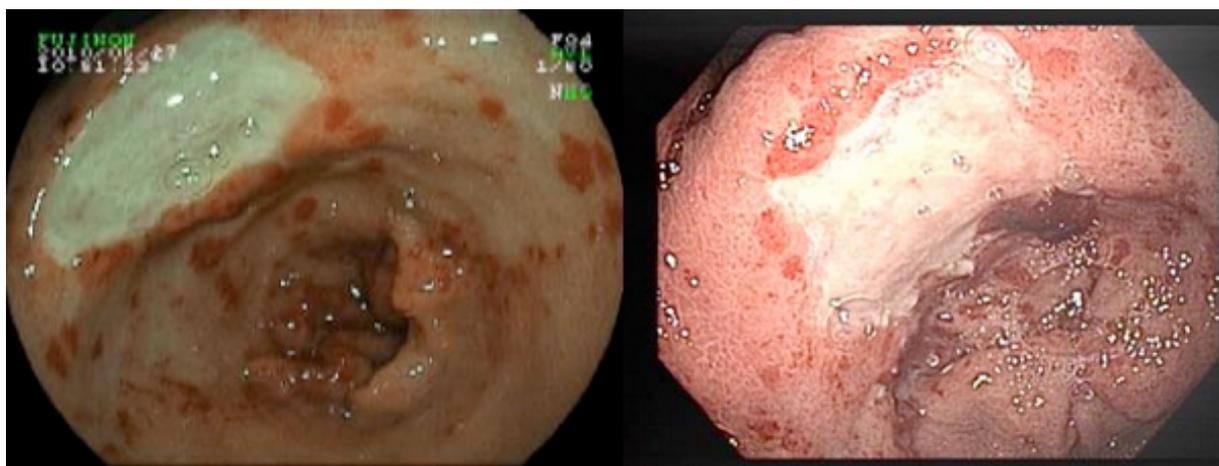


**Figure 26** : Contrôle scintigraphique avant (a) et à quatre mois (b) post-radioembolisation. Disparition de la fixation hépatique droite.

#### 2.3.3.5.5 Complications

Complications	Taux
Syndrome post-radioembolisation	20-55%
Ulcère digestif	10%
Complications biliaires (nécrose, biliome, cholécystite, sténose)	<10%
Dysfonction hépatique	0-4%
Hypertension portale	Décrites
Pneumonie radique	<1%
Lésions digestives radiques (Figure 27)	<5%
Lésions vasculaires	Décrites
Lésions abdominales antérieures	Décrites

**Tableau 10** : Type et taux de complications post-radioembolisation [176]



**Figure 27** : Illustration d'un ulcère gastrique radio-induit à 4 mois post-traitement par radioembolisation (gauche) et à 6 semaines d'un traitement par inhibiteurs de pompe à protons. Absence totale de guérison indiquant une prise en charge chirurgicale

## **2.4 AUTRES TRAITEMENTS**

### **2.4.1 Chimio-infusion portale**

Le groupe suisse SAKK [177] a décrit une augmentation de la survie globale des patients traités par chimio-infusion portale d'un mélange de chimiothérapie par mitomycine C + 5FU, ne s'accompagnant cependant pas d'une réduction du volume ou d'une moindre récurrence des lésions secondaires. Un essai randomisé multicentrique de 753 patients a ensuite été réalisé, incluant des patients atteints de cancer colorectal de stade I à III, placés dans trois bras thérapeutiques pour la prise en charge des lésions secondaires hépatiques : un bras avec prise en charge chirurgicale, un bras traité par chimio-infusion portale, un bras traité par chimiothérapie systémique. Le taux de décès dans le groupe traité par chimio-infusion portale était significativement plus élevé et de façon plus précoce [178]. Ce traitement n'est donc pas une alternative thérapeutique viable dans cette indication.

### **2.4.2 Viro-embolisation**

L'herpès simplex virus (HSV)-1 utilise les mécanismes d'une cellule hôte pour sa propre réplication. Seule une faible portion de son patrimoine génétique est consacrée à celle-ci, permettant de créer artificiellement un virus mutant par la modification spécifique de son génome, puis d'infecter sélectivement les cellules tumorales, tout en inactivant le virus porteur par l'administration concomitante d'aciclovir [179].

Bien qu'encore expérimentale, cette méthode de traitement pourrait avoir recours à la radiologie interventionnelle, permettant un traitement directement dirigé vers l'organe cible via l'artère hépatique [142].

### Rationnel

Les objectifs actuels de la recherche sont d'accroître le taux de résecabilité, la survie sans récurrence, et de prolonger la durée et la qualité de vie des patients présentant un cancer colorectal avec atteinte métastatique hépatique dominante.

Dans cette optique, et parallèlement à la chirurgie hépatique, plusieurs types de traitements locorégionaux se sont développés en radiologie interventionnelle, accessibles par voie percutanée (destructions thermiques et non thermiques), ou intravasculaire artérielle et veineuse. Parmi eux, la chimiothérapie intra-artérielle hépatique réalisée avec des microparticules chargées de chimiothérapie sont en cours d'évaluation et présentent des résultats encourageants [15-17,20-24]. Il est nécessaire d'en définir la place dans l'algorithme de prise en charge de ces patients.

Le but de notre étude était d'évaluer la toxicité et l'efficacité de la chimioembolisation intra-artérielle hépatique par microbilles chargées à l'irinotécan dans une série de patients présentant des métastases hépatiques dominantes, d'origine colorectale et réfractaires à la chimiothérapie systémique.

### Matériels et Méthodes

#### **2.5 INCLUSION DES PATIENTS**

Cette étude bicentrique et rétrospective a été menée dans deux centres hospitalo-universitaires référents en oncologie digestive (Hôpital L'Archet II, CHU de Nice, France ; Centre Léon Bérard, Lyon, France).

Nous avons inclus tous les patients consécutifs traités par chimioembolisation intra-artérielle hépatique avec emboles chargés à l'irinotécan (DEBIRI®) pour des métastases hépatiques d'origine cancer colorectale, de Janvier 2012 à Septembre 2014. Tous les patients avaient une preuve histologique de lésions secondaires de carcinome colorectal, et ont été soumis à

l'approbation thérapeutique des membres d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) incluant des oncologues, des chirurgiens hépatobiliaires, des anatomopathologistes et des radiologues diagnostiques et interventionnels. Les patients âgés de plus de 75 ans bénéficiaient également d'une évaluation oncogériatrique déterminant leur aptitude à suivre le traitement.

### **2.5.1 Critères d'inclusion**

Pour être admissible au traitement, les patients devaient répondre aux critères suivants :

- Présenter des métastases hépatiques non résécables
- Être en maladie progressive selon RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumor*) [41] après une ou plusieurs lignes de chimiothérapie systémique
- Avoir une maladie métastatique dominante hépatique, et un nombre nul ou limité de métastases extra-hépatiques. Une maladie dominante hépatique était définie par 80% ou plus de la charge tumorale corporelle totale localisée dans le foie
- Avoir un remplacement hépatique inférieur à 60% du volume de foie total

### **2.5.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient, en dehors des contre-indications classiques à la chimioembolisation (*cf.* Deuxième partie, paragraphe 2.3.3.1.1) :

- Un *Performans Status* tel que défini par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [180] supérieur à 3
- Une charge tumorale hépatique supérieure ou égale à 60%
- Une maladie extra-hépatique prédominante
- Une thrombose portale complète
- Une cholestase ictérique secondaire au remplacement du foie sain par tumoral ou à un envahissement métastatique endobiliaire
- Des métastases cérébrales. Toute autre localisation extra-hépatique n'était pas un critère d'exclusion absolu
- Un traitement par bévacizumab non arrêté depuis au moins 4 semaines, du fait du risque thromboembolique
- Une évaluation oncogériatrique défavorable

### **2.5.3 Total**

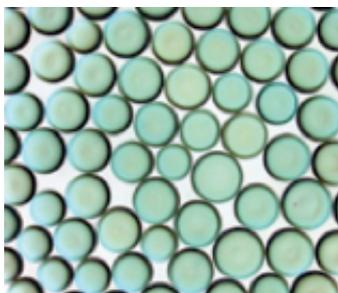
Au total, 36 patients consécutifs ont été inclus (24 hommes (66,6%), 12 femmes (33,3%)). La moyenne d'âge était de 66 ans (45-82 ans).

## **2.6 TRAITEMENT ET HOSPITALISATION**

### **2.6.1 Conditionnement du traitement**

Les microparticules chargées à l'irinotécan étaient préparées extemporanément, le jour du traitement, par la pharmacie de l'hôpital où se déroulait la procédure.

Les flacons étaient identiques dans chaque procédure, contenant des billes de 100 à 300 microns (Biocompatibles, Farham, Royaume-Uni) (Figure 28) chargées avec 100mg d'irinotécan, deux heures au moins avant l'injection puis délivrés en salle de radiologie interventionnelle.



**Figure 28 :** Microbilles de 100 à 300 microns

### **2.6.2 Préparation des patients**

Avant la procédure, tous les patients ont été informés des effets secondaires et des risques comportés par le traitement. Un consentement libre et éclairé a été recueilli pour chaque patient.

Les patients avaient pour consigne une mise à jeun stricte à partir de minuit la veille de la procédure. Ils étaient admis le matin de l'intervention. A leur arrivée, les patients bénéficiaient d'une hydratation intraveineuse par un mélange de solution saline (NaCl) et de

glucosé à 5% (G5%) au débit de 200 à 300ml/h et suivaient un protocole de traitements préventifs analgésiques, antiémétiques et d'antibioprophylaxie (Tableau 12).

### 2.6.2.1 Analgésie

L'irinotécan (Mylan, Saint-Priest, France) est un dérivé de la camptothécine connu pour être très irritant au contact. Des consignes de gestion de la douleur étaient appliquées pour chaque patient, comprenant :

- Une injection de 10 mg de sulfate de morphine (Cooper, Melun, France) 30 minutes avant l'intervention
- 10 mg de sulfate de morphine six heures après la procédure, suivie d'hydromorphone (Mundipharma, Paris, France) à la demande durant les 48 heures suivant la procédure, par un système de PCA (*Patient Controlled Analgesia*)
- 25 mg de prednisone orale (Mylan, Saint-Priest, France) 6 heures avant et après le traitement

### 2.6.2.2 Antibioprophylaxie

Les infections ont été prévenues avec 2 grammes de céfazoline intraveineuse (Panpharma, Luitré, France) avant et 12 heures après la procédure.

### 2.6.2.3 Antiémétiques

Huit milligrammes d'ondansétron (Mylan, Saint-Priest, France) étaient injectés en intraveineux trente minutes avant, six heures après la procédure puis à la demande pendant 48 heures.

Molécule	Dose	Administration
Morphine IV	10mg	30' avant/6h après
Hydromorphone IV	1,2mg	A la demande (maximum/J)
Lidocaïne intra-artérielle	5ml	Avant l'injection des billes
Céfazoline IV	2g	8h- 20h
Ondansétron IV	8mg	30' avant/6h après/à la demande
Prednisone orale	25mg	6h avant et après
Hydratation IV par NaCl/G5%	2000ml	J-1/J0/J1/J2

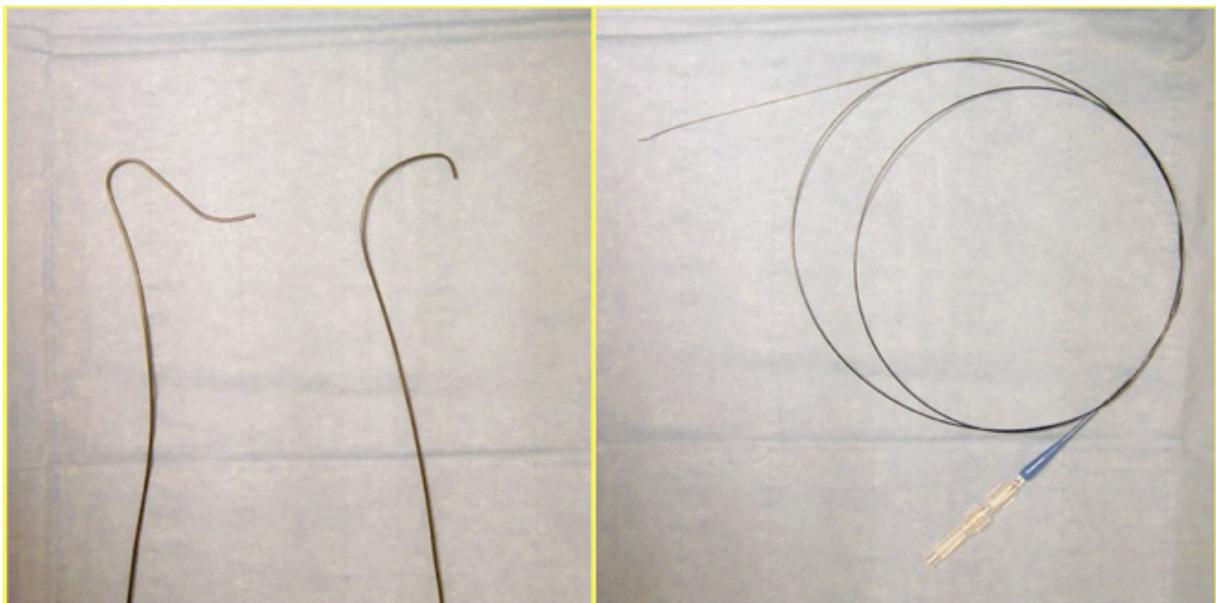
**Tableau 12** : Protocole médicamenteux analgésique, antiémétique, antibioprophylaxie encadrant la procédure

## 2.6.3 Procédures

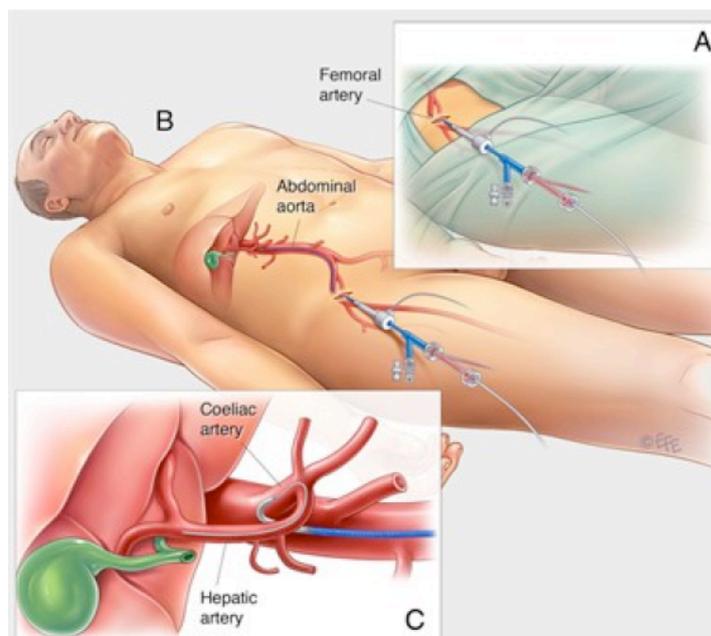
### 2.6.3.1 Intervention

La chimioembolisation était réalisée sous sédation ou anesthésie générale, en décubitus dorsal, sous contrôle fluoroscopique sur une table d'angiographie 3D (*Cone Beam Computed Tomography 3D*). L'abord artériel était fémoral et majoritairement droit, après désinfection cutanée bétadinée en trois temps. Les opérateurs étaient des radiologues interventionnels expérimentés.

La sonde utilisée pour le cathétérisme de l'artère hépatique commune était de type Cobra ou Simmons Glide 4 French (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ) (Figure 29) dans laquelle on plaçait un microcathéter 2.7F (Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ), intra-hépatique, en amont de la masse tumorale pour l'injection du traitement (Figure 30).



**Figure 29** : Exemple de sondes de cathétérisme de type Simmons et Cobra 4F (à gauche) et d'un microcathéter 2.7F (à droite)



**Figure 30** : Exemple illustré d'un cathétérisme artériel hépatique par voie fémorale  
**A** : ponction fémorale, **B** : cathétérisme aortique puis du tronc coeliaque, **C** : cathétérisme de l'artère hépatique (crédits Sirtex®, Sydney, Australie)

Une artériographie viscérale diagnostique était systématique (Angiographie digitale avec soustraction - DSA) selon les recommandations récentes [25] afin d'évaluer les variations anatomiques des artères hépatiques et la qualité du retour veineux portal. Si nécessaire, l'opérateur procédait - selon son appréciation - à une embolisation préventive de vascularisation tumorale collatérale en vue de redistribuer le flux vers les branches de l'artère hépatique.

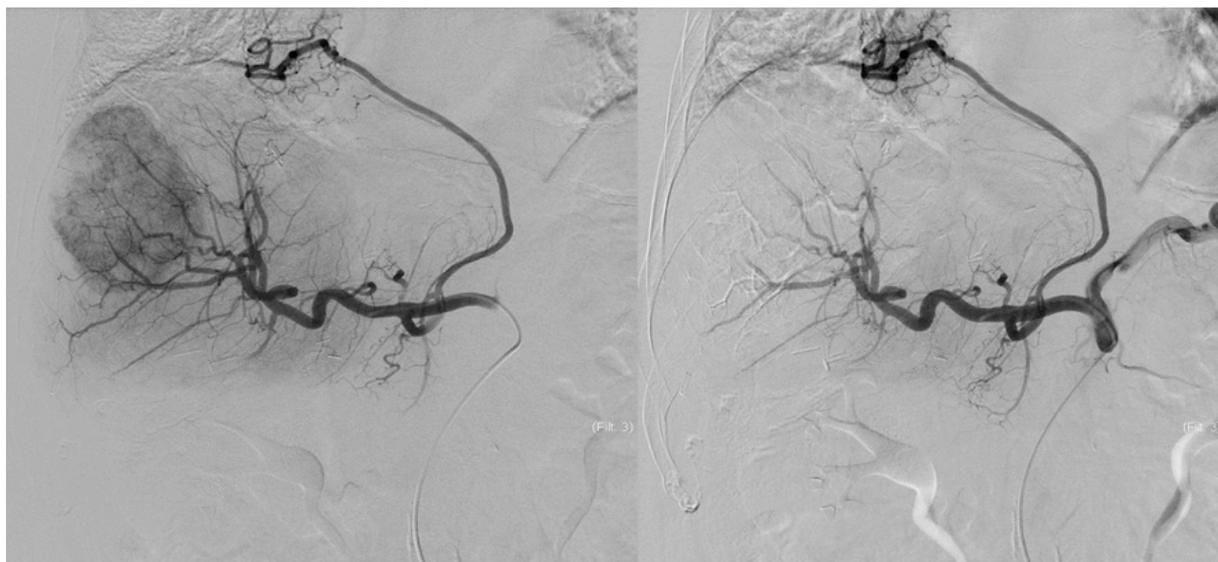
Une seconde acquisition angiographique artérielle hépatique proximale était effectuée pour cartographier les lésions secondaires (nombre et topographie) (Figure 31). La stratégie de traitement dépendait de la répartition tumorale : les patients avec un nombre limité de métastases étaient traités aussi sélectivement que possible, tandis qu'une atteinte lobaire nécessitait une embolisation plus large, cependant systématiquement via le microcathéter.



**Figure 31** : Exemple d'une angiographie artérielle hépatique plan (à gauche) et après reconstruction 3D CB-CT (à droite) : volumineuse lésion secondaire hépatique hypervasculaire

A leur réception, les microbilles étaient préalablement mises en suspension dans 10 à 20ml de produit de contraste non ionique, au moins 20 minutes avant leur injection, selon les recommandations de la littérature [25]. Une injection intra-artérielle de 5 ml de lidocaïne 2% (AstaZeneca, Courbevoie, France) précédait immédiatement l'embolisation pour améliorer l'analgésie locale.

Les microbilles étaient injectées très lentement, « l'une après l'autre », jusqu'à la délivrance de la dose totale ou la stase complète du flux artériel (Figure 32). Aucun agent embolique supplémentaire n'a été injecté au décours.



**Figure 32** : Exemple d'une angiographie artérielle hépatique avant (à gauche) et après injection de microbilles (à droite) : on visualise respectivement un rehaussement tumoral artériel lésionnel du foie droit et son absence totale par interruption de flux à l'issue du traitement

### **2.6.3.2 Algorithme de traitement**

Selon les recommandations récentes [25], l'algorithme de traitement (Figure 23) est le suivant :

- Deux procédures à quatre semaines d'intervalle pour les atteintes unilobaires
- Deux procédures par lobe soient quatre au total pour les atteintes bilobaires, séparées par deux semaines chacune, en alternant les côtés traités

L'intervalle entre les procédures était prolongé si une toxicité significative était signalée (voir ci-dessous).

### **2.6.3.3 Evènements indésirables**

Les événements indésirables ont été enregistré et gradués selon les critères communs de terminologie des événements indésirables du programme d'évaluation du traitement des cancers (Cancer Therapy Evaluation Program of Adverse Events version 3.0 [181]).

Les décès survenus dans les 30 jours suivant le traitement ont été considérés comme liés au traitement. En l'absence d'effets indésirables ou de complications, les patients sortaient 24 à 48 heures après la procédure, avec un rendez-vous de suivi par scanner abdomino-pelvien à 4-6 semaines, puis tous les 3 à 6 mois.

## **2.7 SUIVI ET RÉSULTATS**

### **2.7.1 Suivi oncologique**

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner abdomino-pelvien avec injection de contraste entre 4 et 6 semaines après la fin des séances de chimioembolisation, afin d'évaluer la réponse au traitement, puis tous les trois mois. Les examens ont été réalisés avec un scanner multibarrettes (respectivement GE® 64 barrettes à Nice et Siemens® 128 barrettes à Lyon), avec épaisseur de coupe et intervalles de reconstructions 1,25 mm. Les acquisitions étaient polyphasiques, après l'injection intraveineuse de 2ml/kg de produit de contraste iodé, non ionique, contenant 350 mg d'iode par millilitre, via un cathéter de calibre 16 à 18 Gauges dans une veine du pli du coude. Le débit d'injection était de 4 ml/s, utilisant un injecteur automatique (Meadrad, Pittsburgh, PA, USA). L'acquisition était réalisée à la phase portale, 70 secondes après le début de l'injection.

Les images étaient interprétées par un radiologue spécialisé en imagerie digestive, en aveugle quant au type de chimiothérapie intra-artérielle reçue. La réponse tumorale était évaluée selon les critères RECIST 1.1 [41].

### **2.7.2 Analyse statistique**

Les résultats sont présentés comme des moyennes (écart-type) ou médianes (gammes) pour les données quantitatives, et par le nombre de cas (pourcentage des cas) pour les variables catégorielles. La comparaison entre les caractéristiques des sous-groupes a été réalisée avec le test t de Student et le test U de Mann-Whitney pour les variables continues selon la distribution. Les données qualitatives ont été comparées avec le test Chi2 ou le test exact de Fisher si nécessaire.

La fin de la période d'étude a été le 1er Octobre 2014. La survie globale (OS) a été mesurée à partir de la date de la première session de chimioembolisation intra-artérielle jusqu'à la date du décès, quelle qu'en soit la cause, ou censurée à partir de la date des dernières nouvelles lors du suivi. La survie sans progression a été mesurée à partir de la date de la première session de traitement jusqu'à la date de maladie progressive (*PD-Progressive Disease* selon RECIST [41]), ou censurée à partir de la date des dernières nouvelles lors du suivi. Les courbes de survie ont été générées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées à l'aide du test du log-rank de Mantel-Cox, selon les résultats finaux de réponse. Une valeur de  $p=0,05$  a été considérée comme significative, et tous les intervalles de confiance à 95% ont été calculés. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel de statistiques pour les sciences sociales (SPSS) (version 20.0. SPSS Inc., Chicago, IL).

### **2.7.3 Résultats**

#### **2.7.3.1 Caractéristiques des patients et des masses tumorales**

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 14.

Un total de 36 patients (24 hommes, 67%), avec un âge médian de 66 (47-82) ans ont été analysés. Le *Performans Status* selon les critères ECOG [179] était estimé égal à 0 (38% ; n = 14) ou 1 (38% ; n = 14) dans la plupart des cas, ou à 2 (22%, n = 8).

Vingt-huit patients (78%) avaient préalablement subi une ou plusieurs ablations de lésion(s) secondaire(s) hépatique(s) par hépatectomie :

- Segmentectomie anatomique (n = 22, 61%)
- Lobectomie droite (n = 4, 11%)
- Lobectomie gauche (n = 6, 17%)

Les gestes associés à l'ablation étaient l'embolisation portale (n = 2, 6%), la radiothérapie externe hépatique (n = 1, 3%). Une destruction thermique par radiofréquence avait eu lieu chez 14 patients (39%). Tous les patients avaient précédemment reçu deux (n = 24, 67%), trois ou plus (n = 12, 33%) lignes de chimiothérapie (tableau 14). L'antigène carcino-embryonnaire (CEA) était élevé chez 50% des patients (moyenne = 667,8 ; 1-6677). Douze patients (33%) avaient une mutation KRAS, et un patient (3%) avait une mutation BRAF. La topographie des métastases était unilobaire dans 64% (n = 23), et bilobaire dans 36% (n = 13) des cas. La plupart des patients (n = 23, 64%) avaient plus de trois lésions secondaires. Toutes les tumeurs coliques primitives avaient été réséquées, et les métastases hépatiques étaient respectivement synchrones et métachrones dans 67% (n = 24) et 33% (n = 12), des cas. Les tumeurs envahissaient moins de 50% et 50% ou plus du volume hépatique total dans 64% (n = 23) et 36% (n = 13) des cas, respectivement. Dix-neuf patients (53%) avaient une atteinte extra-hépatique associée, principalement pulmonaire (n = 12, 33%), ganglionnaire lymphatique dans trois cas (8%) (tableau 14).

<b>PATIENTS</b>	<b>N = 36</b>
Âge médian (années)	65.7 (45-82)
<b>Genre</b>	
Hommes	24 (66.6%)
Femmes	12 (33.3%)
<b>Performans Status</b>	
0	14 (39%)
1	14 (39%)
2	8 (22%)
<b>TUMEURS HÉPATIQUES</b>	
Synchrones	24 (66.6%)
Métachrones	12 (33.3%)
<b>TRAITEMENT PRÉALABLE</b>	
Segmentectomie/Tumorectomie	22 (61%)
Lobe droit	4 (11%)
Lobe gauche	6 (17%)
Radiofréquence	14 (39%)
Embolisation portale	2 (6%)
<b>NOMBRE DE LÉSIONS PAR PATIENT</b>	
1	3 (8%)
2	10 (28%)
3 ou plus	23 (64%)
<b>ENVAHISSEMENT HÉPATIQUE</b>	
<50%	23 (64%)
>50%	13 (36%)
<b>Lobe (%)</b>	
- Droit	19 (53%)
- Gauche	23 (64%)
<b>LIGNES DE CHIMIOTHÉRAPIES PRÉALABLES</b>	
2	24 (66.6%)
3 ou plus	12 (33.3%)
<b>MALADIE EXTRA-HÉPATIQUE</b>	
Poumons	12 (33.3%)
Ganglions	3 (9%)
Autres	4 (12%)

Tableau 14 : Caractéristique des patients

### 2.7.3.2 Caractéristiques des traitements

Les patients ont bénéficié au total de 91 séances de traitements, avec une médiane de 2,5 séance par patient (de 1 à 5). Le traitement était uni lobaire chez 17 (47 %) d'entre eux et bilobaire dans 19 cas (53 %). Le taux de succès technique était de 100%. La dose délivrée par session était de 50 à 100 mg, et l'exposition hépatique totale était de 200 mg (50 - 500 mg) au cours du traitement.

Vingt-deux patients (61 %) ont suivi en totalité le traitement initialement prévu, quatorze (39%) l'ont arrêté précocement. Les raisons étaient le refus du patient du fait des douleurs (n = 4), la survenue d'un abcès hépatique (n=2), une réponse complète à un mois (n=1), une maladie progressive extra-hépatique précoce (n=1), insuffisance hépatique aiguë (n=1), une péritonite (n=1), des vomissements/nausées de grade III (n=1). Les données manquaient chez trois patients. Les caractéristiques des traitements sont rapportées dans le tableau 15.

<b>Nombre de patients</b>	N=36
<b>Total des séances de traitement</b>	N=91
<b>Nombre de séances par patient</b>	2-3 (1-5)
<b>1</b>	5 (14%)
<b>2</b>	13 (36%)
<b>3</b>	13 (36%)
<b>4</b>	1 (3%)
<b>5</b>	1 (4%)
<b>Succès technique</b>	100%
<b>Taille des billes 100-300 microns</b>	100%
<b>Dose délivrée par session (écarts)</b>	50-100 mg
<b>Exposition hépatique totale (médiane)</b>	200 (50-500) mg

**Tableau 15** : Caractéristiques des traitements

### 2.7.3.3 Réponse tumorale

Le délai médian entre la dernière séance de traitement et le premier scanner de contrôle post-procédure était de 59 jours (7-91) (Figure 33). Une réponse complète (RC) a été observée dans 10% (n=3), une réponse partielle (RP) dans 13% des cas (n=4), la maladie était considérée stable (MD) dans 37% des cas (n=11), et progressive (MP) dans 40% des cas (n=12).

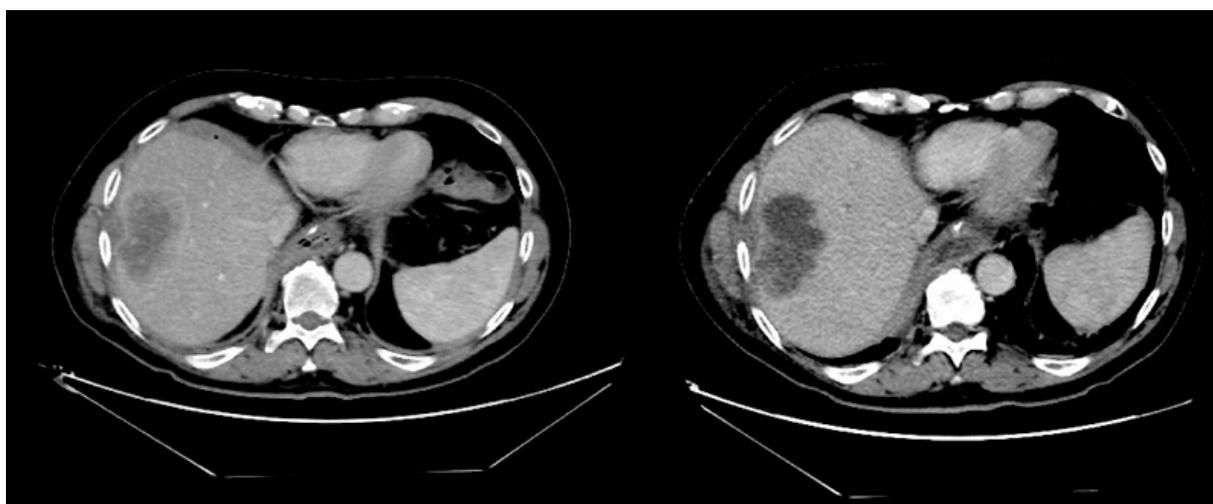
Parmi les patients qui progressaient, tous progressaient en intra-hépatique, 11 (92%) progressaient également en extra-hépatique.

La survie globale médiane (SG) pour l'ensemble de la cohorte était de  $16 \pm 4$  mois, et la survie sans progression (SSP) était de  $2 \pm 0,4$  mois. Les patients présentant une réponse initiale objective avaient une médiane de survie significativement plus importante ( $16 \pm 2$  mois contre  $9 \pm 3$  mois,  $p = 0,045$ ) (Figure 34). La survie sans progression moyenne n'était statistiquement pas différente entre les patients ayant eu une réponse initiale objective et les autres (médiane de  $4 \pm 2,5$  mois vs  $2 \pm 0,5$  mois,  $p = 0,27$ ). Aucun patient n'a bénéficié d'une exérèse chirurgicale après traitement.

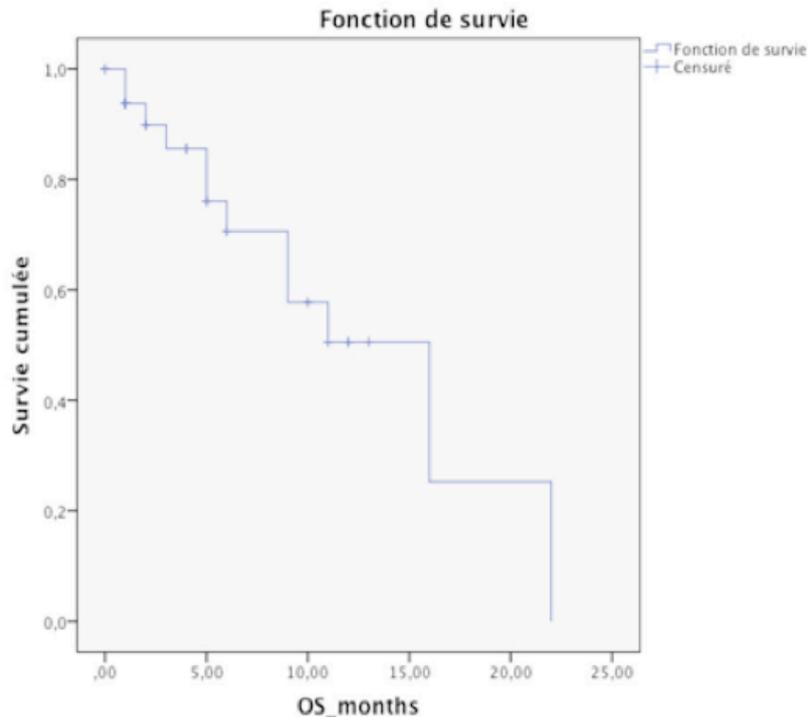
Les résultats concernant la réponse tumorale sont présentés dans le tableau 16 et la figure 35.

RECIST 1.1	N (%)
Réponse complète	3 (10%)
Réponse partielle	4 (13,3%)
Maladie stable	11 (36,7%)
Maladie progressive	12 (40%)

**Tableau 16 :** Réponse tumorale au premier contrôle suivant la fin du traitement, selon les critères RECIST 1.1 [41]



**Figure 33 :** **A gauche :** Exemple d'un patient de 65 ans. Scanner abdominal en coupes axiales, temps d'injection portal : volumineuse masse avec hypodensité centrale, rehaussée en périphérie par le produit de contraste, correspondant à une métastase à la jonction des segments VII et VIII hépatiques  
**A droite :** Même patient, scanner à quatre semaines après la deuxième cure de DEBIRI : volume stable, absence de rehaussement



**Figure 34 :** Survie globale la fin de la période d'observation

#### 2.7.3.4 Tolérance et Toxicité

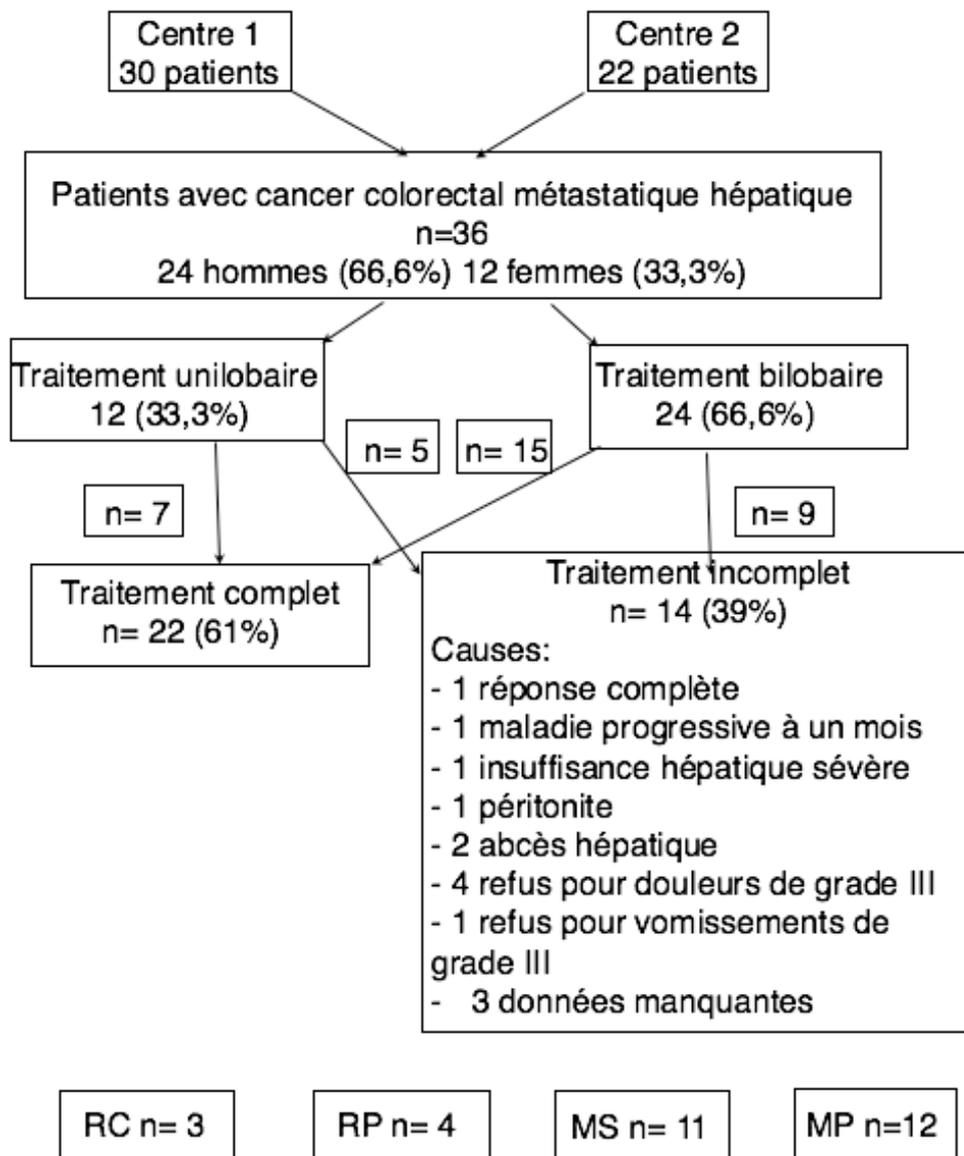
La durée moyenne du séjour d'hospitalisation était de 2,7 jours (1-5). Le grade moyen des événements indésirables survenus par patient était de 3 (1-5), 28 patients (78%), rapportant des événements indésirables mineurs (inférieur ou égale à 2), 16 patients (45%) des événements indésirables majeurs (supérieur ou égal à 3). Tous les événements indésirables sont rapportés dans le tableau 17.

La douleur était l'événement indésirable mineur le plus fréquent (69%, n=25), suivi par les nausées/vomissements (36%, n=13) et la fièvre (14%, n=5), (tableau 17).

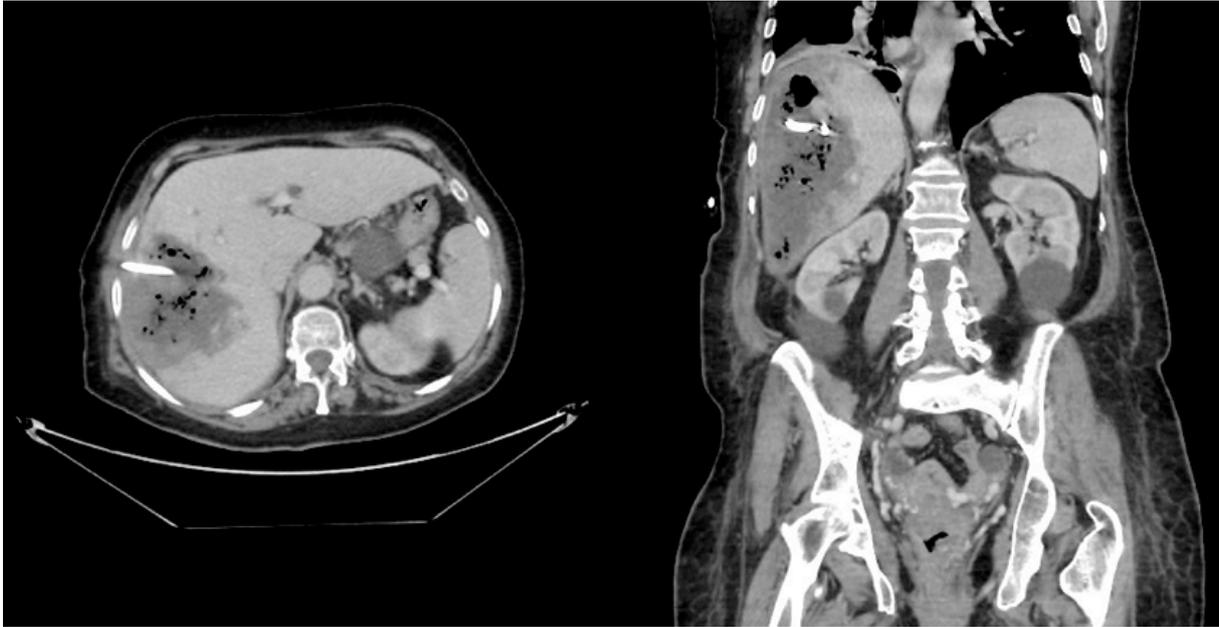
En ce qui concerne les événements indésirables majeurs, 33% (n=12) des patients ont présenté des douleurs requérant une analgésie de palier III, 14% (n=5) ont eu des nausées/vomissements, et 8% (n=4) ont développé un abcès du foie traité par antibiothérapie, dont un (2,7%) compliqué de sepsis sévère (n=3) et un nécessitant un drainage percutané (n=1) (Figure 36). Un patient (2,7%) a présenté une pancréatite aiguë sévère, un patient a été drainé pour ascite et épanchement pleural symptomatiques. Aucun patient n'est décédé d'une complication liée à la procédure. Aucun facteur était significativement associé à la survenue d'événements indésirables.

<b>Nombre de patients</b>	N=36
<b>EFFETS SECONDAIRES</b>	
COMPLICATIONS MINEURES	
<b>Douleurs</b>	25 (69.4%)
<b>Nausées</b>	13 (36.1%)
<b>Hypertension artérielle</b>	2 (5.6%)
<b>Fièvre</b>	5 (13.5%)
<b>Malaise vagal</b>	1 (2.7%)
<b>Asthénie</b>	1 (2.7%)
<b>Insuffisance hépatique</b>	1 (3%)
<b>Cholestase chronique</b>	2 (5.6%)
COMPLICATIONS MAJEURES	
<b>Douleurs (requérant analgésiques de palier III)</b>	12 (33.3%)
<b>Nausées résistantes au traitement médical</b>	5 (13.5%)
<b>Hypertension artérielle requérant traitement médical (&gt;180 TAS persistante)</b>	9 (5.7%)
<b>Ascite volumineuse, épanchement pleural symptomatique</b>	1 (2.7%)
<b>Pancréatite aiguë sévère</b>	1 (2.7%)
<b>Abcès hépatique</b>	4 (8.3%)
<b>Sepsis sévère</b>	1 (2.7%)

**Tableau 18** : Rapport des événements indésirables selon la CTCAE [180]



**Figure 35** : Diagramme de flux des résultats. RC : réponse complète, RP : réponse partielle, MS : maladie stable, MP : maladie progressive



**Figure 36** : Exemple de complication : nécrose massive d'une masse tumorale de la colonne postérieure du foie droit, secondairement surinfectée. Pose d'un drain dans l'abcès par voie percutanée sous scanner

## DISCUSSION

---

Malgré les progrès des chimiothérapies systémiques, la survie à long-terme des patients présentant des lésions secondaires hépatiques de cancer colorectal n'est pas possible sans traitement local [182,183]. Leur prise en charge adéquate est un enjeu majeur, tant au moment du diagnostic initial qu'à chaque récurrence.

Bien que la résection chirurgicale soit la référence thérapeutique, offrant les meilleurs taux de survie à long-terme, 70% des patients sont initialement considérés comme non-résécables [109, 182]. La majorité des patients réséqués récidiveront dans les deux ans qui suivent la chirurgie [184], de même que 60 à 90 % des patients traités par chimiothérapie systémique, conduisant à un taux de survie à cinq ans de 25%. La combinaison d'une chimiothérapie systémique par 5-fluorouracile (5FU) et leucovorine (LV) associée aux thérapies ciblées et aux anticorps monoclonaux permet actuellement d'obtenir un taux de réponse de 80% en première ligne et une médiane de survie de 20 à 26 mois [185,186,187] chez les patients métastatiques hépatiques non résécables. Les possibilités de résections hépatiques multiples sont rapidement limitées par l'état général de ces patients, étant donnée la gravité de la maladie initiale. Les traitements systémiques posent le problème de la non-réponse tumorale après l'emploi de lignes multiples, et d'un risque de maladie veino-occlusive hépatique [188]. En outre, il semble que le contrôle des lésions hépatiques chez les patients multi métastatiques conditionne également la survie [189].

Dans le but de prolonger la durée et la qualité de vie des malades présentant des métastases hépatiques dominantes d'origine colorectale et réfractaires à la chimiothérapie systémique, nous avons évalué la toxicité et l'efficacité de la chimioembolisation intra-artérielle hépatique par microbilles chargées à l'irinotécan.

Nous avons montré que le traitement conduit à des taux de réponse encourageant, avec près de 25% des patients présentant une réponse objective, et 60% une maladie contrôlée. Ces résultats sont à mettre en balance avec le taux de réponse attendu de 10%, après l'échec préalable de deux lignes ou plus de chimiothérapie systémique, souvent associées à des traitements loco-régionaux, chirurgicaux ou en radiologie interventionnelle [27, 28].

Il a été démontré qu'un traitement de deuxième ligne combinant irinotécan ou oxaliplatine avec le 5FU (fluorouracile) / LV (leucovorine), après échec de première ligne par oxaliplatine ou irinotécan par voie systémique, permet un taux de réponse global variant de 4% à 21%, et de survie sans progression de 2.5 à 4.8 mois [29]. L'association d'agents biologiques tels le bevacizumab et le cetuximab augmente les taux de réponse globale à 23%, la survie sans progression à 4,1 mois et la survie globale à 8,6 mois [30].

Dans l'essai contrôlé randomisé de Martin et al. (CEIAH à l'irinotécan et FOLFOX + Bevacizumab simultanés) et l'essai multicentrique de phase III publié par Fiorentini et al. [15,24] les bénéfices oncologiques du traitement par chimioembolisation intra-artérielle hépatique aux microparticules chargées à l'irinotécan étaient significativement supérieurs à la chimiothérapie systémique, en terme de qualité de vie et de survie sans progression (7 contre 4 mois). La survie globale médiane augmentait de 15 à 22 mois. Une étude multicentrique récente a rapporté un taux de réponse de 44% à 3 mois chez des patients ayant déjà été traités par irinotécan systémique, ce qui est non négligeable étant donnée la sévérité de l'atteinte initiale et le caractère réfractaire aux traitements systémiques augmentant avec le nombre de lignes de chimiothérapies [16]. Ces résultats sont plus optimistes que ceux de notre série en ce qui concerne la survie sans progression et la survie globale. Ceci peut être expliqué d'une part par le caractère consécutif de notre sélection de patients, reflétant la pratique clinique, d'autre part par la gravité de la maladie lors du traitement. Les patients inclus étaient lourdement prétraités, en échec thérapeutique après 2 (n=24 ; 67%) à 3 (n=12 ; 33%) lignes de chimiothérapie systémique et une intervention locale chirurgicale ou de radiologie interventionnelle dans 78% des cas. Par ailleurs, malgré l'administration systématique d'un traitement préventif des effets secondaires, dans notre série seuls 61% des patients ont bénéficié d'un traitement complet, ce qui à notre connaissance n'a pas encore été rapporté. Nous n'avons observé aucune complication technique, telles que rapportées dans d'autres études [21-24]. Nous avons observé un taux important de effets indésirables. En effet, trois patients sur quatre ont déclaré un effet indésirable mineur, et 45% ont nécessité une prise en charge hospitalière. La douleur était la complication mineure et majeure la plus fréquemment observée dans notre étude, comme dans la littérature, et ce malgré un protocole de traitement analgésique préventif en amont, per-procédure et dans les 48 heures suivants l'intervention, tel qu'il est recommandé [25]. Après la douleur, les complications mineures les plus fréquentes étaient les nausées et vomissements, les dysfonctions hépatiques, l'hypertension et la fièvre. Quatre patients ont développé un abcès hépatique, dont un imposant une prise en charge interventionnelle et la pose d'un drain percutané sous scanner du fait d'un sepsis

sévère. Aucune augmentation significative des marqueurs biologiques hépatiques n'a été observée, de même qu'aucune toxicité médullaire de la chimiothérapie. Nous n'avons pas mis en évidence de toxicité biliaire développée à long-terme chez des patients soumis à des injections artérielles répétées, telle qu'elle a pu être rapportée dans les embolisations aux particules chargées des carcinomes hépatocellulaires et des métastases hépatiques de tumeurs neuro-endocrines [190]. Dans l'étude de phase III comparant un traitement par billes chargées à l'irinotécan à du FOLFIRI systémique, Fiorentini et al. ont rapporté que l'effet secondaire le plus fréquent était un syndrome post-embolisation chez 42% de patients. La douleur (30%), les nausées et vomissements (25%) et l'asthénie (20%) étaient fréquemment rapportés. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de toxicité étaient l'absence d'injection de lidocaïne dans l'artère hépatique, plus de 3 séances de traitement, plus de 100 mg d'irinotécan par traitement, et une bilirubinémie à plus de 2 µg/dL avec plus de 50% du foie envahi. L'analyse de la qualité de vie, faite chez 65% des patients, était cependant en faveur du traitement local par irinotécan [15]. Les rapports précédents de Narayanan et al. [21] ont trouvé des résultats similaires : douleurs abdominales post-procédure durant 2 à 7 jours, et effets indésirables tels que des vomissements et abcès hépatiques. Fiorentini et al. [15] décrivent la survenue des douleurs abdominales principalement au moment de l'injection des billes. C'est pourquoi dans notre protocole, l'injection du traitement était réalisée après l'injection de lidocaïne intra-artérielle. Cette toxicité n'est pas négligeable, et de façon notable dans notre étude, les complications de grade 3 et plus (CTCAE 4.0), principalement la douleur et les nausées, étaient la cause d'une interruption prématurée du traitement.

Notre étude présente certaines limites. Les patients ont été recrutés dans deux centres différents, mais dont les protocoles étaient standardisés pour le traitement et le suivi. La population est petite et analysée rétrospectivement, sans possibilité de comparaison à un groupe contrôle. Cependant l'échantillon semble refléter la réalité clinique par le choix de nos critères de sélection : une maladie hépatique métastatique dominante, réfractaire à au moins une deuxième ligne de chimiothérapie systémique et d'autres traitements locaux, la problématique de récidives hépatiques multiples conditionnant le pronostic à court terme.

D'autres traitements locaux existent, comme nous l'avons vu, reposant également sur le phénomène de néo-vascularisation tumorale hépatique, selon lequel l'apport vasculaire des lésions secondaires est pourvu majoritairement par le réseau artériel [33]. La chimio-infusion intra-hépatique par exemple, mais dont la pose technique spécifique est peu disponible (en centres experts), demandant un entretien lourd pour une durée de traitement de plusieurs

mois, et qui semble davantage indiquée chez des patients ayant une maladie métastatique hépatique limitée, avec un objectif secondaire de résection et de curabilité [129]. La radioembolisation hépatique offre des résultats similaires à la chimioembolisation [8,9,10,11] à une population comparable de patients, mais cette méthode a l'inconvénient d'être plus difficile à mettre en œuvre, disponible uniquement dans des centres spécialisés et d'exiger une séance de traitement supplémentaire pour préparer le foie (monopédiculation hépatique).

L'ensemble de ces alternatives thérapeutiques doit en réalité être envisagé en complémentarité et non en compétition pour cette catégorie de patients. Les patients doivent être sélectionnés sur des critères bien définis pour chaque type de traitement, à la lumière d'études randomisées comparatives, ayant un objectif de survie à long terme et de qualité de vie plus que de guérison dans une population fragile. Les traitements locaux percutanés et endovasculaires, s'ils sont bien tolérés, doivent être reconnus comme des options thérapeutiques potentielles, à condition d'établir des protocoles définis aussi bien dans un but oncologique que d'optimisation de la tolérance via la prévention des effets indésirables.

Ainsi, en qualité de thérapie délivrant une dose importante d'agent cytotoxique, la chimioembolisation intra-artérielle hépatique pourrait devenir un pivot central dans la réduction des récidives locales, l'allongement de la survie globale, ou l'amélioration de la qualité de vie et des soins.

Beaucoup de paramètres sont toutefois encore à préciser. Concernant les microbilles, à titre d'exemple récent, Lewis et al. ont démontré que le calibre de la microparticule est susceptible d'augmenter la dose de chimiothérapie délivrée [154]. D'autres drogues telles le 5-fluorouracile pourraient faire l'objet d'un traitement intra-artériel sur particules chargées.

Des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour définir la place optimale de ce traitement et son bénéfice potentiel. Chez les patients dont le but du traitement est curatif, il peut être envisagé en complément adjuvant d'une exérèse chirurgicale en cas de haut risque de récurrence locale. Chez les patients chimioréfractaires, il pourrait être utilisé en synergie avec les options systémiques, notamment les nouveaux anti-angiogéniques (bevacizumab, aflibercept, regorafenib), les thérapies moléculaires ciblées mais aussi les traitements délivrés localement (chimio-infusion, embolisation artérielle, radiofréquence hépatique). Avant une chimioembolisation intra-artérielle hépatique aux billes chargées à l'irinotécan, objectifs et méthodes doivent être expliqués au patient qui doit donner son consentement éclairé formel, et cela avant de commencer une procédure de 2 à 4 étapes, afin d'effectuer un traitement complet pour espérer les meilleurs taux de survie globale et sans progression.

## CONCLUSION

---

En conclusion, chez les patients atteints d'un cancer colorectal avec une atteinte métastatique hépatique dominante ou exclusive réfractaire aux traitements systémiques, et pour lesquels une prise en charge chirurgicale n'est pas envisageable, la chimioembolisation intra-artérielle hépatique par microbilles chargées à l'irinotécan peut être considérée comme une option thérapeutique. En effet, elle permet d'obtenir des survies sans progression et globale encourageantes compte tenu de la gravité initiale de la maladie. La prise en charge des effets indésirables, en particulier de la douleur, doit être strictement appliquée, conformément aux recommandations, afin d'éviter l'arrêt précoce du traitement. Des travaux sont nécessaires afin de définir précisément la place de cette technique dans le programme de soin du patient, en association aux autres options thérapeutiques, aussi bien systémiques que locorégionales.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) [Accessed 17.11.14].
2. **Lykoudis** PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605–12.
3. **Adam**, René, Dennis A. Wicherts, Robbert J. de Haas, Oriana Ciacio, Francis Lévi, Bernard Paule, Michel Ducreux, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, and Denis Castaing. “Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure?” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, no. 11 (April 10, 2009): 1829–35. doi:10.1200/JCO.2008.19.9273.
4. **Cutsem**, E. Van, A. Cervantes, B. Nordlinger, and D. Arnold. “Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology* 25, no. suppl 3 (September 1, 2014): iii1–9. doi:10.1093/annonc/mdu260.
5. **Wagner**, J. S., M. A. Adson, J. A. Van Heerden, M. H. Adson, and D. M. Ilstrup. “The Natural History of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. A Comparison with Resective Treatment.” *Annals of Surgery* 199, no. 5 (May 1984): 502–8.
6. **Sadot**, Eran, Bas Groot Koerkamp, Julie N. Leal, Jinru Shia, Mithat Gonen, Peter J. Allen, Ronald P. DeMatteo, et al. “Resection Margin and Survival in 2368 Patients Undergoing Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Surgical Technique or Biologic Surrogate?” *Annals of Surgery* 262, no. 3 (September 2015): 476–85; discussion 483–85. doi:10.1097/SLA.0000000000001427.
7. **Siriwardena**, Ajith K., James M. Mason, Saifee Mullaitha, Helen C. Hancock, and Santhalingam Jegatheeswaran. “Management of Colorectal Cancer Presenting with Synchronous Liver Metastases.” *Nature Reviews. Clinical Oncology* 11, no. 8 (August 2014): 446–59. doi:10.1038/nrclinonc.2014.90.
8. **Maeda**, Yoshiaki, Toshiki Shinohara, Akihisa Nagatsu, Noriaki Futakawa, and Tomonori Hamada. “Long-Term Outcomes of Conversion Hepatectomy for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases.” *Annals of Surgical Oncology* 23 Suppl 2 (February 2016): 242–48. doi:10.1245/s10434-015-4460-0.
9. **Hickey**, Ryan, Michael Vouche, Daniel Y. Sze, Elias Hohlastos, Jeremy Collins, Todd Schirmang, Khairuddin Memon, et al. “Cancer Concepts and Principles: Primer for the Interventional Oncologist-Part II.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 24, no. 8 (August 2013): 1167–88. doi:10.1016/j.jvir.2013.04.023.
10. **Mehrzaad**, Valiollah, Mahnaz Roayaei, Mohammad Saleh Peikar, Elham Nouranian, Fariborz Mokarian, Mohsen Khani, and Somaieh Farzannia. “Bevacizumab plus FOLFOX or FOLFIRI Regimens on Patients with Unresectable Liver-Only Metastases of Metastatic Colorectal Cancer.” *Advanced Biomedical Research* 5 (2016): 10. doi:10.4103/2277-9175.175243.
11. **Lencioni**, Riccardo, Thierry de Baere, Robert C. Martin, Charles W. Nutting, and Govindarajan Narayanan. “Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies - A Western Perspective.” *Liver Cancer* 4, no. 4 (December 2015): 208–14. doi:10.1159/000367747.

12. **Hickey**, Ryan, Robert John Lewandowski, Totianna Prudhomme, Eduardo Ehrenwald, Brian Baigorri, Jeffrey Critchfield, Joseph Ralph Kallini, et al. "Y90 Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, December 3, 2015. doi:10.2967/jnumed.115.166082.
13. **Saxena**, Akshat, Baerbel Meteling, Jada Kapoor, Sanjeev Golani, David L. Morris, and Lourens Bester. "Is Yttrium-90 Radioembolization a Viable Treatment Option for Unresectable, Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases? A Large Single-Center Experience of 302 Patients." *Annals of Surgical Oncology* 22, no. 3 (March 2015): 794–802. doi:10.1245/s10434-014-4164-x.
14. **Brown**, Daniel B., Boris Nikolic, Anne M. Covey, Charles W. Nutting, Wael E. A. Saad, Riad Salem, Constantinos T. Sofocleous, Daniel Y. Sze, and Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. "Quality Improvement Guidelines for Transhepatic Arterial Chemoembolization, Embolization, and Chemotherapeutic Infusion for Hepatic Malignancy." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 23, no. 3 (March 2012): 287–94. doi:10.1016/j.jvir.2011.11.029.
15. **Fiorentini**, Giammaria, Camillo Aliberti, Massimo Tilli, Luca Mulazzani, Francesco Graziano, Paolo Giordani, Andrea Mambrini, et al. "Intra-Arterial Infusion of Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads (DEBIRI) versus Intravenous Therapy (FOLFIRI) for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Final Results of a Phase III Study." *Anticancer Research* 32, no. 4 (April 2012): 1387–95.
16. **Martin**, R. C. G., J. Howard, D. Tomalty, K. Robbins, R. Padr, P. M. Bosnjakovic, and Cliff Tatum. "Toxicity of Irinotecan-Eluting Beads in the Treatment of Hepatic Malignancies: Results of a Multi-Institutional Registry." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 33, no. 5 (October 2010): 960–66. doi:10.1007/s00270-010-9937-4.
17. **Fiorentini**, Giammaria, Camillo Aliberti, Gina Turrisi, Alessandro Del Conte, Susanna Rossi, Giorgio Benea, and Petros Giovanis. "Intraarterial Hepatic Chemoembolization of Liver Metastases from Colorectal Cancer Adopting Irinotecan-Eluting Beads: Results of a Phase II Clinical Study." *In Vivo* (Athens, Greece) 21, no. 6 (December 2007): 1085–91.
18. **Fiorentini**, Giammaria, Camillo Aliberti, Luca Mulazzani, Paolo Coschiera, Vincenzo Catalano, David Rossi, Paolo Giordani, and Stefano Ricci. "Chemoembolization in Colorectal Liver Metastases: The Rebirth." *Anticancer Research* 34, no. 2 (February 2014): 575–84.
19. **Collins**, J. M. "Pharmacologic Rationale for Regional Drug Delivery." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2, no. 5 (May 1984): 498–504.
20. **Richardson**, Arthur J., Jerome M. Laurence, and Vincent W. T. Lam. "Transarterial Chemoembolization with Irinotecan Beads in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: Systematic Review." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 24, no. 8 (August 2013): 1209–17. doi:10.1016/j.jvir.2013.05.055.
21. **Narayanan**, Govindarajan, Katuzka Barbery, Rekha Suthar, Gabriella Guerrero, and Geetika Arora. "Transarterial Chemoembolization Using DEBIRI for Treatment of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer." *Anticancer Research* 33, no. 5 (May 2013): 2077–83.
22. **Eichler**, K., S. Zangos, M.G. Mack, R. Hammerstingl, T. Gruber-Rouh, C. Gallus, and T.J. Volg. "First Human Study in Treatment of Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer with Irinotecan-Loaded Beads (DEBIRI)." *International Journal of Oncology* 41, no. 4 (July 25, 2012): 1213–20. doi:10.3892/ijo.2012.1572.

23. **Stutz**, M., A. Mamo, D. Valenti, A. Hausvater, T. Cabrera, P. Metrakos, P. Chaudhury, et al. “Real-Life Report on Chemoembolization Using DEBIRI for Liver Metastases from Colorectal Cancer, Real-Life Report on Chemoembolization Using DEBIRI for Liver Metastases from Colorectal Cancer.” *Gastroenterology Research and Practice* 2015 (February 26, 2015): e715102. doi:10.1155/2015/715102, 10.1155/2015/715102.
24. **Martin**, Robert C. G., Charles R. Scoggins, Marshall Schreeder, William S. Rilling, Christopher J. Laing, Clifton M. Tatum, Lawrence R. Kelly, et al. “Randomized Controlled Trial of Irinotecan Drug-Eluting Beads with Simultaneous FOLFOX and Bevacizumab for Patients with Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastasis.” *Cancer* 121, no. 20 (October 15, 2015): 3649–58. doi:10.1002/cncr.29534.
25. **Lencioni**, Riccardo, Camillo Aliberti, Thierry de Baere, Ricardo Garcia-Monaco, Govindarajan Narayanan, Elizabeth O’Grady, William S. Rilling, Duncan Walker, and Robert C. G. Martin. “Transarterial Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases with Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads: Technical Recommendations.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 25, no. 3 (March 2014): 365–69. doi:10.1016/j.jvir.2013.11.027.
26. **Borner** MM. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases of colorectal cancer – too good to be true? *Ann Oncol* 1999;10:623–6.
27. **Ducieux**, M., O. Bouche, J. P. Pignon, M. Mousseau, J. L. Raoul, P. Cassan, B. Leduc, et al. “Randomised Trial Comparing Three Different Schedules of Infusional 5FU and Raltitrexed Alone as First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. Final Results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 Trial.” *Oncology* 70, no. 3 (2006): 222–30. doi:10.1159/000094357.
28. **Portier**, Guillaume, Dominique Elias, Olivier Bouche, Philippe Rougier, Jean-François Bosset, Jean Saric, Jacques Belghiti, et al. “Multicenter Randomized Trial of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid Compared with Surgery Alone after Resection of Colorectal Liver Metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, no. 31 (November 1, 2006): 4976–82. doi:10.1200/JCO.2006.06.8353.
29. **Yaffee**, Patrick, Arsen Osipov, Carly Tan, Richard Tuli, and Andrew Hendifar. “Review of Systemic Therapies for Locally Advanced and Metastatic Rectal Cancer.” *Journal of Gastrointestinal Oncology* 6, no. 2 (April 2015): 185–200. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.112.
30. **Hochster**, Howard S., Eileen M. O’Reilly, Jaffer A. Ajani, and Alan P. Venook. “Section III: Treatment of Advanced Gastrointestinal Cancers.” *Gastrointestinal Cancer Research : GCR* 1, no. 6 Suppl 3 (2007): S8–12.
31. **Misiakos**, Evangelos P, Nikolaos P Karidis, and Gregory Kouraklis. “Current Treatment for Colorectal Liver Metastases.” *World Journal of Gastroenterology : WJG* 17, no. 36 (September 28, 2011): 4067–75. doi:10.3748/wjg.v17.i36.4067.
32. Mises à jour sur le Cancer Colorectal, *Guide des Affections Longue Durée* de la Haute Autorité de Santé (2008).
33. Colorectal Cancer Case-Control Study | INDOX Cancer Research Network. Accessed April 27, 2016. <http://www.indox.org.uk/research/epidemiology/colorectalcancer.html>.
34. **Jemal**, Ahmedin, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Taylor Murray, Jiaquan Xu, and Michael J. Thun. “Cancer Statistics, 2007.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 57, no. 1 (February 2007): 43–66.
35. Dépistage et prévention du cancer colorectal, actualisation du *Référentiel de bonnes pratiques de l’examen périodique de santé* (EPS), Haute Autorité de Santé – 2013.

36. **Phelip JM**, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Bedenne L. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, février 2014.
37. **Gunderson**, Leonard L., John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart. “Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data.” *Journal of Clinical Oncology* 28, no. 2 (January 10, 2010): 264–71. doi:10.1200/JCO.2009.24.0952.
38. **Gospodarowicz**, Christian Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition* (Editor), ISBN: 978-1-4443-3241-4 336 pages November 2009, Wiley-Blackwell
39. **Nordlinger**, Bernard, Halfdan Sorbye, Bengt Glimelius, Graeme J Poston, Peter M Schlag, Philippe Rougier, Wolf O Bechstein, et al. “Perioperative Chemotherapy with FOLFOX4 and Surgery versus Surgery Alone for Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): A Randomised Controlled Trial.” *Lancet* 371, no. 9617 (March 22, 2008): 1007–16. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9.
40. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27, HS2 : B14-B15.
41. **Therasse**, Patrick, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, et al. “New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.” *Journal of the National Cancer Institute* 92, no. 3 (February 2, 2000): 205–16. doi:10.1093/jnci/92.3.205.
42. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, syndromes HNPCC/Lynch. *Recommandations et référentiels de l’Institut National du Cancer*, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.
43. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique, polypose adénomateuse familiale et polypose liée à MYH. *Recommandations et référentiels de l’Institut National du Cancer*, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.
44. “Recommandations Pour La Polypectomie Lors de L’endoscopie Digestive Basse - Polypectomie\_endodigbas.pdf.” Accessed April 28, 2016. [http://www.sfed.org/files/documents\\_sfed/files/recommandations/Polypectomie\\_endodigbas.pdf](http://www.sfed.org/files/documents_sfed/files/recommandations/Polypectomie_endodigbas.pdf).
45. **Gunderson**, Leonard L., John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, and Andrew K. Stewart. “Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, no. 2 (January 10, 2010): 264–71. doi:10.1200/JCO.2009.24.0952.
46. Cancer Du Côlon | SNFGE.org - Société Savante Médicale Française D’hépto-Gastroentérologie et D’oncologie Digestive.” Accessed April 28, 2016. <http://www.snfge.org/content/3-cancer-du-colon>.
47. **Kim**, George P, and Axel Grothey. “Targeting Colorectal Cancer with Human Anti-EGFR Monoclonal Antibodies: Focus on Panitumumab.” *Biologics : Targets & Therapy* 2, no. 2 (June 2008): 223–28.
48. **Van Cutsem**, Eric, Marc Peeters, Salvatore Siena, Yves Humblet, Alain Hendlisz, Bart Neyns, Jean-Luc Canon, et al. “Open-Label Phase III Trial of Panitumumab plus Best Supportive Care Compared with Best Supportive Care Alone in Patients with Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no. 13 (May 1, 2007): 1658–64. doi:10.1200/JCO.2006.08.1620.
49. **Mamounas**, E., S. Wieand, N. Wolmark, H. D. Bear, J. N. Atkins, K. Song, J. Jones, and H. Rockette. “Comparative Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Dukes’ B versus

- Dukes' C Colon Cancer: Results from Four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03, and C-04)." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17, no. 5 (May 1999): 1349–55.
50. **Sakamoto**, Junichi, Yasuo Ohashi, Chikuma Hamada, Marc Buyse, Tomasz Burzykowski, Pascal Piedbois, Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, and Meta-Analysis Group in Cancer. "Efficacy of Oral Adjuvant Therapy after Resection of Colorectal Cancer: 5-Year Results from Three Randomized Trials." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, no. 3 (February 1, 2004): 484–92. doi:10.1200/JCO.2004.04.065.
  51. **Gill**, Sharlene. "Adjuvant Therapy for Resected High-Risk Colon Cancer: Current Standards and Controversies." *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 35, no. 3 (2014): 197–202. doi:10.4103/0971-5851.142032.
  52. **Figueredo**, Alvaro, Manya L. Charette, Jean Maroun, Melissa C. Brouwers, and Lisa Zuraw. "Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: A Systematic Review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, no. 16 (August 15, 2004): 3395–3407. doi:10.1200/JCO.2004.03.087.
  53. **O'Connor**, Erin S., David Yu Greenblatt, Noelle K. LoConte, Ronald E. Gangnon, Jinn-Ing Liou, Charles P. Heise, and Maureen A. Smith. "Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer With Poor Prognostic Features." *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 25 (September 1, 2011): 3381–88. doi:10.1200/JCO.2010.34.3426.
  54. **Zhou**, Wei, Steven N. Goodman, Gennaro Galizia, Eva Lieto, Francesca Ferraraccio, Carlo Pignatelli, Colin A. Purdie, et al. "Counting Alleles to Predict Recurrence of Early-Stage Colorectal Cancers." *Lancet* (London, England) 359, no. 9302 (January 19, 2002): 219–25. doi:10.1016/S0140-6736(02)07448-2.
  55. **Pagès**, Franck, Amos Kirilovsky, Bernhard Mlecnik, Martin Asslaber, Marie Tosolini, Gabriela Bindea, Christine Lagorce, et al. "In Situ Cytotoxic and Memory T Cells Predict Outcome in Patients with Early-Stage Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, no. 35 (December 10, 2009): 5944–51. doi:10.1200/JCO.2008.19.6147.
  56. **Buyse M**, Piedbois P. Should DUKES'B patients recieve adjuvant therapy ? A statistical perspective; *Sem Oncol* 2001 ; 1 , suppl 1 : 20-24.
  57. **Zaniboni**, A., R. Labianca, S. Marsoni, V. Torri, P. Mosconi, R. Grilli, G. Apolone, S. Cifani, and A. Tinazzi. "GIVIO-SITAC 01: A Randomized Trial of Adjuvant 5-Fluorouracil and Folinic Acid Administered to Patients with Colon Carcinoma--Long Term Results and Evaluation of the Indicators of Health-Related Quality of Life. Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuante Colon." *Cancer* 82, no. 11 (June 1, 1998): 2135–44.
  58. **Lembersky**, Barry C., H. Samuel Wieand, Nicholas J. Petrelli, Michael J. O'Connell, Linda H. Colangelo, Roy E. Smith, Thomas E. Seay, et al. "Oral Uracil and Tegafur plus Leucovorin Compared with Intravenous Fluorouracil and Leucovorin in Stage II and III Carcinoma of the Colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, no. 13 (May 1, 2006): 2059–64. doi:10.1200/JCO.2005.04.7498.
  59. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995 ; 345:939-44.

60. **Francini G**, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994 ;106:899-906.
61. **O'Connell, M. J.**, J. A. Mailliard, M. J. Kahn, J. S. Macdonald, D. G. Haller, R. J. Mayer, and H. S. Wieand. "Controlled Trial of Fluorouracil and Low-Dose Leucovorin given for 6 Months as Postoperative Adjuvant Therapy for Colon Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15, no. 1 (January 1997): 246–50.
62. **Group, QUASAR Collaborative.** "Adjuvant Chemotherapy versus Observation in Patients with Colorectal Cancer: A Randomised Study." *The Lancet* 370, no. 9604 (December 15, 2007): 2020–29. doi:10.1016/S0140-6736(07)61866-2.
63. **Haller, Daniel G.**, Paul J. Catalano, John S. Macdonald, Mark A. O'Rourke, Michael S. Frontiera, Don V. Jackson, and Robert J. Mayer. "Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no. 34 (December 1, 2005): 8671–78. doi:10.1200/JCO.2004.00.5686.
64. **Moertel CG**, Fleming TR, Mac Donald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
65. **André T**, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. For the GERCOR Group, Paris France. Bimonthly Regimen of 5-Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2) as Adjuvant Therapy in Stage II and III Côlon Cancer: 4-Year Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2003, 21:2896-903.
66. **André T**, Quinaux E, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients (abstr 3576). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Sup 16S): 251s.
67. **Carrato, C.** Köhne, L. Bedenne, I. Popov, O. Bouche, E. Gaspar, P. Rougier, U. Schubert, F. Biertz, H. Becker, for AIO/CAO, FFCD, TTD, EORTC. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO ; 24 (18S) : 3563
68. **Twelves, Chris**, Alfred Wong, Marek P. Nowacki, Markus Abt, Howard Burris, Alfredo Carrato, Jim Cassidy, et al. "Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer." *The New England Journal of Medicine* 352, no. 26 (June 30, 2005): 2696–2704. doi:10.1056/NEJMoa043116.
69. **Twelves, C.**, W. Scheithauer, J. McKendrick, J.-F. Seitz, G. Van Hazel, A. Wong, E. Díaz-Rubio, F. Gilberg, and J. Cassidy. "Capecitabine versus 5-Fluorouracil/folinic Acid as Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results from the X-ACT Trial with Analysis by Age and Preliminary Evidence of a Pharmacodynamic Marker of Efficacy." *Annals of Oncology*, September 6, 2011, mdr366. doi:10.1093/annonc/mdr366.
70. **FFCD.** Que faire devant un cancer digestif en 2003? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1140-64. (on line). 2005
71. **Vilgrain, Valérie**, Maxime Esvan, Maxime Ronot, Aurore Caumont-Prim, Christophe Aubé, and Gilles Chatellier. "A Meta-Analysis of Diffusion-Weighted and Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging for the Detection of Liver Metastases." *European Radiology*, February 16, 2016. doi:10.1007/s00330-016-4250-5.

72. **Wiering**, Bastiaan, Paul F. M. Krabbe, Gerrit J. Jager, Wim J. G. Oyen, and Theo J. M. Ruers. "The Impact of Fluor-18-Deoxyglucose-Positron Emission Tomography in the Management of Colorectal Liver Metastases." *Cancer* 104, no. 12 (December 15, 2005): 2658–70. doi:10.1002/cncr.21569.
73. **Bipat**, Shandra, Maarten S. van Leeuwen, Emile F. I. Comans, Milan E. J. Pijl, Patrick M. M. Bossuyt, Aeilko H. Zwinderman, and Jaap Stoker. "Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis--Meta-Analysis." *Radiology* 237, no. 1 (October 2005): 123–31. doi:10.1148/radiol.2371042060.
74. **Ruers** TJ, Wiering B, Van de Sijp, Toumen RM, de Jong KP et al. Improved Selection of Patients for Hepatic Surgery of Colorectal Liver Metastases with 18F-FDG PET : A Randomized study, *Journal of Nuclear Medicine* 2009 Jun 12.
75. **Hochster** HS, Hart LL, Ramanathan RK, Cjilds BH, Hainsworth JD, Cohn AL et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer : results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology* 2008.
76. **Glehen** O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origine. *British Journal of Surgery* 2004 ; 91 :747-54.
77. **Guimbaud** R. Quelle est la place de la chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et palliative dans la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale ? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 ;27 (suppl2):B63-79.
78. **Kanas**, Gena P, Aliko Taylor, John N Primrose, Wendy J Langeberg, Michael A Kelsh, Fiona S Mowat, Dominik D Alexander, Michael A Choti, and Graeme Poston. "Survival after Liver Resection in Metastatic Colorectal Cancer: Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors." *Clinical Epidemiology* 4 (November 7, 2012): 283–301. doi:10.2147/CLEP.S34285.
79. **Tomlinson**, James S., William R. Jarnagin, Ronald P. DeMatteo, Yuman Fong, Peter Kornprat, Mithat Gonen, Nancy Kemeny, Murray F. Brennan, Leslie H. Blumgart, and Michael D'Angelica. "Actual 10-Year Survival after Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no. 29 (October 10, 2007): 4575–80. doi:10.1200/JCO.2007.11.0833.
80. **Ito** K, Govindajaran A., Anand, Ito H., Fong Y. Surgical Treatment of Hepatic Colorectal Metastasis: Evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatment in the 21st century. *The Cancer Journal*. Accessed May 5, 2016.
81. **Chiche** L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 (suppl2):B41-B62.
82. **Vauthey**, Jean-Nicolas, Timothy M. Pawlik, Eddie K. Abdalla, James F. Arens, Rabih A. Nemr, Steven H. Wei, Debra L. Kennamer, Lee M. Ellis, and Steven A. Curley. "Is Extended Hepatectomy for Hepatobiliary Malignancy Justified?" *Annals of Surgery* 239, no. 5 (May 2004): 722–32. doi:10.1097/01.sla.0000124385.83887.d5.
83. **Taylor** R, Fong Y. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. In: Blumgart LH. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 4th Ed. Philadelphia, PA:Saunders Elsevier, 2007: 1178-1194.
84. **Vauthey**, Jean-Nicolas, Timothy M. Pawlik, Dario Ribero, Tsung-Teh Wu, Daria Zorzi, Paulo M. Hoff, Henry Q. Xiong, et al. "Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality after Surgery for Hepatic Colorectal Metastases." *Journal of Clinical Oncology*:

*Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, no. 13 (May 1, 2006): 2065–72. doi:10.1200/JCO.2005.05.3074.

85. **Adam**, René, Valérie Delvart, Gérard Pascal, Adrian Valeanu, Denis Castaing, Daniel Azoulay, Sylvie Giacchetti, et al. “Rescue Surgery for Unresectable Colorectal Liver Metastases Downstaged by Chemotherapy: A Model to Predict Long-Term Survival.” *Annals of Surgery* 240, no. 4 (October 2004): 644–57; discussion 657–58.
86. **Tournigand**, Christophe, Thierry André, Emmanuel Achille, Gérard Lledo, Michel Flesh, Dominique Mery-Mignard, Emmanuel Quinaux, et al. “FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study.” *Journal of Clinical Oncology* 22, no. 2 (January 15, 2004): 229–37. doi:10.1200/JCO.2004.05.113.
87. **Buyse**, Marc. “Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of Hepatic Arterial Infusion in the Treatment of Non Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer,” 1996. <https://uhdSPACE.uhasselt.be/dSPACE/handle/1942/7269>.
88. **Elias**, Dominique, Jean-Francois Ouellet, Thierry De Baère, Philippe Lasser, and Alain Roche. “Preoperative Selective Portal Vein Embolization before Hepatectomy for Liver Metastases: Long-Term Results and Impact on Survival.” *Surgery* 131, no. 3 (March 2002): 294–99.
89. **Covey**, Anne M., Karen T. Brown, William R. Jarnagin, Lynn A. Brody, Lawrence Schwartz, Scott Tuorto, Constantinos T. Sofocleous, et al. “Combined Portal Vein Embolization and Neoadjuvant Chemotherapy as a Treatment Strategy for Resectable Hepatic Colorectal Metastases.” *Annals of Surgery* 247, no. 3 (March 2008): 451–55. doi:10.1097/SLA.0b013e31815ed693.
90. **Aussilhou**, Béatrice, Safi Dokmak, Sandrine Faivre, Valérie Paradis, Valérie Vilgrain, and Jacques Belghiti. “Preoperative Liver Hypertrophy Induced by Portal Flow Occlusion before Major Hepatic Resection for Colorectal Metastases Can Be Impaired by Bevacizumab.” *Annals of Surgical Oncology* 16, no. 6 (June 2009): 1553–59. doi:10.1245/s10434-009-0447-z.
91. **De Baere**, T., J. M. Robinson, F. Deschamps, P. Rao, C. Teriitheau, D. Goere, and D. Elias. “Preoperative Portal Vein Embolization Tailored to Prepare the Liver for Complex Resections: Initial Experience.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 33, no. 5 (October 2010): 976–82. doi:10.1007/s00270-009-9785-2.
92. **Pang**, Yeung Yuk. “The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. HPB 2000; 2:333-39.” *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 4, no. 2 (2002): 99; author reply 99–100. doi:10.1080/136518202760378489.
93. **Zorzi**, Daria, John T. Mullen, Eddie K. Abdalla, Timothy M. Pawlik, Axel Andres, Andrea Muratore, Steven A. Curley, Gilles Mentha, Lorenzo Capussotti, and Jean-Nicolas Vauthey. “Comparison between Hepatic Wedge Resection and Anatomic Resection for Colorectal Liver Metastases.” *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 10, no. 1 (January 2006): 86–94. doi:10.1016/j.gassur.2005.07.022.
94. **Machi**, Junji, Hiroharu Isomoto, Toshihiko Kurohiji, Yuichi Yamashita, Kazuo Shirouzu, Teruo Kakegawa, Bernard Sigel, Howard A. Zaren, and Joaquin Sarriego. “Accuracy of Intraoperative Ultrasonography in Diagnosing Liver Metastasis from Colorectal Cancer: Evaluation with Postoperative Follow-up Results.” *World Journal of Surgery* 15, no. 4 (July 1991): 551–56. doi:10.1007/BF01675662.
95. “Resection of the Liver for Colorectal Carcinoma Metastases: A Multi-Institutional Study of Indications for Resection. Registry of Hepatic Metastases.” *Surgery* 103, no. 3 (March 1988): 278–88.

96. **Fujita S**, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 7-11.
97. **Tanaka**, Kuniya, Hiroshi Shimada, Kenichi Matsuo, Yasuhiko Nagano, Itaru Endo, Hitoshi Sekido, and Shinji Togo. "Outcome after Simultaneous Colorectal and Hepatic Resection for Colorectal Cancer with Synchronous Metastases." *Surgery* 136, no. 3 (September 2004): 650–59. doi:10.1016/j.surg.2004.02.012.
98. **Martin**, Robert, Philip Paty, Yuman Fong, Andrew Grace, Alfred Cohen, Ronald DeMatteo, William Jarnagin, and Leslie Blumgart. "Simultaneous Liver and Colorectal Resections Are Safe for Synchronous Colorectal Liver Metastasis." *Journal of the American College of Surgeons* 197, no. 2 (August 2003): 233–41; discussion 241–42. doi:10.1016/S1072-7515(03)00390-9.
99. **Fong**, Y., J. Fortner, R. L. Sun, M. F. Brennan, and L. H. Blumgart. "Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases." *Annals of Surgery* 230, no. 3 (September 1999): 309–18; discussion 318–21.
100. **Adam**, R., E. Avisar, A. Ariche, S. Giachetti, D. Azoulay, D. Castaing, F. Kunstlinger, F. Levi, and F. Bismuth. "Five-Year Survival Following Hepatic Resection after Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal." *Annals of Surgical Oncology* 8, no. 4 (May 2001): 347–53.
101. **Ercolani G**, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, Del Gaudio M, Nardo B, Cavallari A. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002; 137: 1187-1192
102. **Jaeck**, Daniel, and Patrick Pessaux. "Bilobar Colorectal Liver Metastases: Treatment Options." *Surgical Oncology Clinics of North America* 17, no. 3 (July 2008): 553–68, ix. doi:10.1016/j.soc.2008.02.006.
103. **Sharma**, Sharad, Cemalettin Camci, and Nicolas Jabbour. "Management of Hepatic Metastasis from Colorectal Cancers: An Update." *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 15, no. 6 (2008): 570–80. doi:10.1007/s00534-008-1350-x.
104. **Bozzetti**, F, R Doci, P Bignami, A Morabito, and L Gennari. "Patterns of Failure Following Surgical Resection of Colorectal Cancer Liver Metastases. Rationale for a Multimodal Approach." *Annals of Surgery* 205, no. 3 (March 1987): 264–70.
105. **Benoist**, Stéphane, Antoine Brouquet, Christophe Penna, Catherine Julié, Mostafa El Hajjam, Sophie Chagnon, Emmanuel Mitry, Philippe Rougier, and Bernard Nordlinger. "Complete Response of Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Does It Mean Cure?" *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, no. 24 (August 20, 2006): 3939–45. doi:10.1200/JCO.2006.05.8727.
106. **Pessaux**, Patrick, Emilie Lermite, Olivier Brehant, Jean-Jacques Tuech, Gérard Lorimier, and Jean-Pierre Arnaud. "Repeat Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastases." *Journal of Surgical Oncology* 93, no. 1 (January 1, 2006): 1–7. doi:10.1002/jso.20384.
107. **Adam**, René, Gérard Pascal, Daniel Azoulay, Kuniya Tanaka, Denis Castaing, and Henri Bismuth. "Liver Resection for Colorectal Metastases: The Third Hepatectomy." *Annals of Surgery* 238, no. 6 (December 2003): 871–83; discussion 883–84. doi:10.1097/01.sla.0000098112.04758.4e.
108. **Abdalla**, Eddie K., René Adam, Anton J. Bilchik, Daniel Jaeck, Jean-Nicolas Vauthey, and David Mahvi. "Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement." *Annals of Surgical Oncology* 13, no. 10 (October 2006): 1271–80. doi:10.1245/s10434-006-9045-5.

109. **Choti**, Michael A., James V. Sitzmann, Marcelo F. Tiburi, Wuthi Sumetchotimetha, Ram Rangsin, Richard D. Schulick, Keith D. Lillemoe, Charles J. Yeo, and John L. Cameron. "Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases." *Annals of Surgery* 235, no. 6 (June 2002): 759–66.
110. **Cunningham**, David, Yves Humblet, Salvatore Siena, David Khayat, Harry Bleiberg, Armando Santoro, Danny Bets, et al. "Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer." *The New England Journal of Medicine* 351, no. 4 (July 22, 2004): 337–45. doi:10.1056/NEJMoa033025.
111. **Saltz**, L. B., J. V. Cox, C. Blanke, L. S. Rosen, L. Fehrenbacher, M. J. Moore, J. A. Maroun, et al. "Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. Irinotecan Study Group." *The New England Journal of Medicine* 343, no. 13 (September 28, 2000): 905–14. doi:10.1056/NEJM200009283431302.
112. **Weiss**, Matthew J., and Michael I. D'Angelica. "Patient Selection for Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer." *Journal of Gastrointestinal Oncology* 3, no. 1 (March 2012): 3–10. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.001.
113. **Wood**, C. B., C. R. Gillis, and L. H. Blumgart. "A Retrospective Study of the Natural History of Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer." *Clinical Oncology* 2, no. 3 (September 1976): 285–88.
114. **Steele**, G., R. Bleday, R. J. Mayer, A. Lindblad, N. Petrelli, and D. Weaver. "A Prospective Evaluation of Hepatic Resection for Colorectal Carcinoma Metastases to the Liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9, no. 7 (July 1991): 1105–12.
115. **Adson**, M. A., J. A. van Heerden, M. H. Adson, J. S. Wagner, and D. M. Ilstrup. "Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer." *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 119, no. 6 (June 1984): 647–51.
116. **Abitabile**, P., U. Hartl, J. Lange, and C. A. Maurer. "Radiofrequency Ablation Permits an Effective Treatment for Colorectal Liver Metastasis." *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 33, no. 1 (February 2007): 67–71. doi:10.1016/j.ejso.2006.10.040.
117. **Gillams**, A. R., and W. R. Lees. "Radio-Frequency Ablation of Colorectal Liver Metastases in 167 Patients." *European Radiology* 14, no. 12 (December 2004): 2261–67. doi:10.1007/s00330-004-2416-z.
118. **Van Tilborg**, A. a. J. M., M. R. Meijerink, C. Sietses, J. H. T. M. Van Waesberghe, M. O. Mackintosh, S. Meijer, C. Van Kuijk, and P. Van Den Tol. "Long-Term Results of Radiofrequency Ablation for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Potentially Curative Intervention." *The British Journal of Radiology* 84, no. 1002 (June 2011): 556–65. doi:10.1259/bjr/78268814.
119. **Curley**, Steven A., Paolo Marra, Karen Beaty, Lee M. Ellis, J. Nicolas Vauthey, Eddie K. Abdalla, Courtney Scaife, et al. "Early and Late Complications after Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors in 608 Patients." *Annals of Surgery* 239, no. 4 (April 2004): 450–58.
120. **Mulier**, S., P. Mulier, Y. Ni, Y. Miao, B. Dupas, G. Marchal, I. De Wever, and L. Michel. "Complications of Radiofrequency Coagulation of Liver Tumours." *The British Journal of Surgery* 89, no. 10 (October 2002): 1206–22. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02168.x.
121. **Lubner**, Meghan G., Christopher L Brace, J. Louis Hinshaw, and Fred T. Lee. "Microwave Tumor Ablation: Mechanism of Action, Clinical Results and Devices." *Journal of Vascular and*

*Interventional Radiology: JVIR* 21, no. 8 Suppl (August 2010): S192–203. doi:10.1016/j.jvir.2010.04.007.

122. “Microwave Coagulation Therapy for Multiple Hepatic Metastases from Colorectal Carcinoma - Shibata - 2000 - Cancer - Wiley Online Library.” Accessed May 2, 2016.
123. **Groeschl**, Ryan T., Charles H. C. Pilgrim, Erin M. Hanna, Kerri A. Simo, Ryan Z. Swan, David Sindram, John B. Martinie, et al. “Microwave Ablation for Hepatic Malignancies: A Multiinstitutional Analysis.” *Annals of Surgery* 259, no. 6 (June 2014): 1195–1200. doi:10.1097/SLA.0000000000000234.
124. **Lahat**, Eylon, Rony Eshkenazy, Alex Zendel, Barak Bar Zakai, Mayan Maor, Yael Dreznik, and Arie Ariche. “Complications after Percutaneous Ablation of Liver Tumors: A Systematic Review.” *Hepatobiliary Surgery and Nutrition* 3, no. 5 (October 2014): 317–23. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
125. **Littrup**, Peter J., Hussein D. Aoun, Barbara Adam, Mark Krycia, Matt Prus, and Anthony Shields. “Percutaneous Cryoablation of Hepatic Tumors: Long-Term Experience of a Large U.S. Series.” *Abdominal Radiology (New York)* 41, no. 4 (April 2016): 767–80. doi:10.1007/s00261-016-0687-x.
126. **Silk**, Mikhail T., Thomas Wimmer, Kyungmouk S. Lee, Govindarajan Srimathveeravalli, Karren T. Brown, Peter T. Kingham, Yuman Fong, Jeremy C. Durack, Constantinos T. Sofocleous, and Stephen B. Solomon. “Percutaneous Ablation of Peribiliary Tumors with Irreversible Electroporation.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 25, no. 1 (January 2014): 112–18. doi:10.1016/j.jvir.2013.10.012.
127. **Ensminger**, William D., Andre Rosowsky, Vic Raso, David C. Levin, Michael Glode, Steven Come, Glenn Steele, and Emil Frei. “A Clinical-Pharmacological Evaluation of Hepatic Arterial Infusions of 5-Fluoro-2'-Deoxyuridine and 5-Fluorouracil.” *Cancer Research* 38, no. 11 Part 1 (November 1, 1978): 3784–92.
128. **Mocellin**, Simone, Sandro Pasquali, and Donato Nitti. “Fluoropyrimidine-HAI (hepatic Arterial Infusion) versus Systemic Chemotherapy (SCT) for Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3 (2009): CD007823. doi:10.1002/14651858.CD007823.pub2.
129. **Goéré**, Diane, Isabelle Deshaies, Thierry de Baere, Valérie Boige, David Malka, Frédéric Dumont, Clarisse Dromain, Michel Ducreux, and Dominique Elias. “Prolonged Survival of Initially Unresectable Hepatic Colorectal Cancer Patients Treated with Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin Followed by Radical Surgery of Metastases.” *Annals of Surgery* 251, no. 4 (April 2010): 686–91. doi:10.1097/SLA.0b013e3181d35983.
130. **Farouil**, Geoffroy, Frederic Deschamps, Alireza Barah, Anne Auperin, Diane Goere, Dominique Elias, and Thierry de Baere. “Interventional Revisions of Malfunctions Affecting Surgically Implanted Port-Catheters for Hepatic Artery Infusion.” *Surgical Oncology* 22, no. 1 (March 2013): 48–54. doi:10.1016/j.suronc.2012.10.002.
131. **Deschamps**, Frederic, Pramod Rao, Christophe Teriitehau, Antoine Hakime, David Malka, Valerie Boige, Michel Ducreux, Dominique Elias, Diane Goere, and Thierry de Baere. “Percutaneous Femoral Implantation of an Arterial Port Catheter for Intraarterial Chemotherapy: Feasibility and Predictive Factors of Long-Term Functionality.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 21, no. 11 (November 2010): 1681–88. doi:10.1016/j.jvir.2010.08.003.
132. **Deschamps**, F., D. Elias, D. Goere, D. Malka, M. Ducreux, V. Boige, A. Auperin, and T. de Baere. “Intra-Arterial Hepatic Chemotherapy: A Comparison of Percutaneous versus Surgical Implantation of Port-Catheters.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 34, no. 5 (October 2011): 973–79. doi:10.1007/s00270-010-9996-6.

133. **Cardona**, Kenneth, Dino Donataccio, T. Peter Kingham, Peter J. Allen, Ronald P. DeMatteo, Yuman Fong, William R. Jarnagin, Andrea Cercek, Nancy E. Kemeny, and Michael I. D'Angelica. "Treatment of Extensive Metastatic Colorectal Cancer to the Liver with Systemic and Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Two-Stage Hepatic Resection: The Role of Salvage Therapy for Recurrent Disease." *Annals of Surgical Oncology* 21, no. 3 (March 2014): 815–21. doi:10.1245/s10434-013-3351-5.
134. **Boige**, Valérie, David Malka, Dominique Elias, Marine Castaing, Thierry De Baere, Diane Goere, Clarisse Dromain, Marc Pocard, and Michel Ducreux. "Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin and Intravenous LV5FU2 in Unresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer after Systemic Chemotherapy Failure." *Annals of Surgical Oncology* 15, no. 1 (January 2008): 219–26. doi:10.1245/s10434-007-9581-7.
135. **Rougier**, P., A. Laplanche, M. Huguier, J. M. Hay, J. M. Ollivier, J. Escat, R. Salmon, M. Julien, J. C. Rouillet Audy, and D. Gallot. "Hepatic Arterial Infusion of Floxuridine in Patients with Liver Metastases from Colorectal Carcinoma: Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 10, no. 7 (July 1992): 1112–18.
136. **Ducreux**, Michel, Marc Ychou, Agnès Laplanche, Erick Gamelin, Philippe Lasser, Fares Hussein, François Quenet, et al. "Hepatic Arterial Oxaliplatin Infusion plus Intravenous Chemotherapy in Colorectal Cancer with Inoperable Hepatic Metastases: A Trial of the Gastrointestinal Group of the Federation Nationale Des Centres de Lutte Contre Le Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no. 22 (August 1, 2005): 4881–87. doi:10.1200/JCO.2005.05.120.
137. "Practice Guideline for Adult Antibiotic Prophylaxis during Vascular and Interventional Radiology Procedures - QI32.pdf." Accessed May 9, 2016. <http://www.sirweb.org/clinical/cpg/QI32.pdf>.
138. **Salem**, Riad, and Robert J. Lewandowski. "Chemoembolization and Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 11, no. 6 (June 2013): 604–e44. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.039.
139. **Leung**, D. A., J. E. Goin, C. Sickles, B. J. Raskay, and M. C. Soulen. "Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 12, no. 3 (March 2001): 321–26.
140. **Kessel** D., Robertson I. *Interventional Radiology: A Survival Guide*. Accessed May 11, 2016. <http://www.biblio.com/book/interventional-radiology-survival-guide-davidkessel/d/676943187>.
141. **Boily**, Gino, Jean-Pierre Villeneuve, Luc Lacoursière, Prosanto Chaudhury, Félix Couture, Jean-François Ouellet, Réal Lapointe, Stéphanie Goulet, Normand Gervais, and Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. "Transarterial Embolization Therapies for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: CEPO Review and Clinical Recommendations." *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17, no. 1 (January 2015): 52–65. doi:10.1111/hpb.12273.
142. **Sag**, Alan Alper, Fatih Selcukbiricik, and Nil Molinas Mandel. "Evidence-Based Medical Oncology and Interventional Radiology Paradigms for Liver-Dominant Colorectal Cancer Metastases." *World Journal of Gastroenterology* 22, no. 11 (March 21, 2016): 3127–49. doi:10.3748/wjg.v22.i11.3127.
143. **Erinjeri**, Joseph P., Husam M. Salhab, Anne M. Covey, George I. Getrajdman, and Karen T. Brown. "Arterial Patency after Repeated Hepatic Artery Bland Particle Embolization." *Journal of*

*Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 21, no. 4 (April 2010): 522–26.  
doi:10.1016/j.jvir.2009.12.390.

144. **Tanaka**, Toshihiro, Hideyuki Nishiofuku, Shinsaku Maeda, Testuya Masada, Hiroshi Anai, Hiroshi Sakaguchi, and Kimihiko Kichikawa. “Repeated Bland-TAE Using Small Microspheres Injected via an Implantable Port-Catheter System for Liver Metastases: An Initial Experience.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 37, no. 2 (April 2014): 493–97. doi:10.1007/s00270-013-0691-2.
145. **Tanaka**, Toshihiro, Peter Isfort, Till Braunschweig, Saskia Westphal, Anna Weitok, Tobias Penzkofer, Philipp Bruners, Kimihiko Kichikawa, Thomas Schmitz-Rode, and Andreas H. Mahnken. “Superselective Particle Embolization Enhances Efficacy of Radiofrequency Ablation: Effects of Particle Size and Sequence of Action.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 36, no. 3 (June 2013): 773–82. doi:10.1007/s00270-012-0497-7.
146. **Lo**, Chung-Mau, Henry Ngan, Wai-Kuen Tso, Chi-Leung Liu, Chi-Ming Lam, Ronnie Tung-Ping Poon, Sheung-Tat Fan, and John Wong. “Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 35, no. 5 (May 2002): 1164–71. doi:10.1053/jhep.2002.33156.
147. **Kruskal**, J. B., L. Hlatky, P. Hahnfeldt, K. Teramoto, K. R. Stokes, and M. E. Clouse. “In Vivo and in Vitro Analysis of the Effectiveness of Doxorubicin Combined with Temporary Arterial Occlusion in Liver Tumors.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 4, no. 6 (December 1993): 741–47.
148. **Lang**, E. K., and C. L. Brown. “Colorectal Metastases to the Liver: Selective Chemoembolization.” *Radiology* 189, no. 2 (November 1993): 417–22. doi:10.1148/radiology.189.2.8210369.
149. **Hong**, Kelvin, Jeremy D. McBride, Christos S. Georgiades, Diane K. Reyes, Joseph M. Herman, Ihab R. Kamel, and Jean-François H. Geschwind. “Salvage Therapy for Liver-Dominant Colorectal Metastatic Adenocarcinoma: Comparison between Transcatheter Arterial Chemoembolization versus Yttrium-90 Radioembolization.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 20, no. 3 (March 2009): 360–67. doi:10.1016/j.jvir.2008.11.019.
150. **Vogl**, Thomas J., Tatjana Gruber, Jörn O. Balzer, Katrin Eichler, Renate Hammerstingl, and Stefan Zangos. “Repeated Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Liver Metastases of Colorectal Cancer: Prospective Study.” *Radiology* 250, no. 1 (January 2009): 281–89. doi:10.1148/radiol.2501080295.
151. **Albert**, Marissa, Matthew V. Kiefer, Weijing Sun, Daniel Haller, Douglas L. Fraker, Catherine M. Tuite, S. William Stavropoulos, Jeffrey I. Mondschein, and Michael C. Soulen. “Chemoembolization of Colorectal Liver Metastases with Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin C, Ethiodol, and Polyvinyl Alcohol.” *Cancer* 117, no. 2 (January 15, 2011): 343–52. doi:10.1002/cncr.25387.
152. **Martin**, Robert C. G., Charles R. Scoggins, Dana Tomalty, Marshall Schreeder, Tiffany Metzger, Clifton Tatum, and Vivek Sharma. “Irinotecan Drug-Eluting Beads in the Treatment of Chemo-Naive Unresectable Colorectal Liver Metastasis with Concomitant Systemic Fluorouracil and Oxaliplatin: Results of Pharmacokinetics and Phase I Trial.” *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 16, no. 8 (August 2012): 1531–38. doi:10.1007/s11605-012-1892-8.
153. **Rao**, Pramod P., Florentina Pascale, Atman Seck, Anne Auperin, Laurence Drouard-Troalen, Frederic Deschamps, Christophe Teriitheau, et al. “Irinotecan Loaded in Eluting Beads: Preclinical Assessment in a Rabbit VX2 Liver Tumor Model.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 35, no. 6 (December 2012): 1448–59. doi:10.1007/s00270-012-0343-y

154. **Lewis**, Andrew L., M. Victoria Gonzalez, Andrew W. Lloyd, Brenda Hall, Yiqing Tang, Sean L. Willis, Simon W. Leppard, Laura C. Wolfenden, Rosemary R. Palmer, and Peter W. Stratford. "DC Bead: In Vitro Characterization of a Drug-Delivery Device for Transarterial Chemoembolization." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 17, no. 2 Pt 1 (February 2006): 335–42. doi:10.1097/01.RVI.0000195323.46152.B3.
155. **Namur**, Julien, Steven J. Citron, Marty T. Sellers, Mark H. Dupuis, Michel Wassef, Michel Manfait, and Alexandre Laurent. "Embolization of Hepatocellular Carcinoma with Drug-Eluting Beads: Doxorubicin Tissue Concentration and Distribution in Patient Liver Explants." *Journal of Hepatology* 55, no. 6 (December 2011): 1332–38. doi:10.1016/j.jhep.2011.03.024.
156. **Vogl**, Thomas J., Stephan Zangos, Katrin Eichler, Danny Yakoub, and Mohamed Nabil. "Colorectal Liver Metastases: Regional Chemotherapy via Transarterial Chemoembolization (TACE) and Hepatic Chemoperfusion: An Update." *European Radiology* 17, no. 4 (April 2007): 1025–34. doi:10.1007/s00330-006-0372-5.
157. **Liapi**, Eleni, and Jean-Francois H. Geschwind. "Transcatheter and Ablative Therapeutic Approaches for Solid Malignancies." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, no. 8 (March 10, 2007): 978–86. doi:10.1200/JCO.2006.09.8657.
158. **Martin**, Robert C. G., Jonathan Joshi, Ken Robbins, Dana Tomalty, Ryan O'Hara, and Cliff Tatum. "Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry." *Journal of Oncology* 2009 (2009): 539795. doi:10.1155/2009/539795.
159. **Iezzi**, Roberto, Valentina Angela Marsico, Alessandra Guerra, Eleonora Cerchiaro, Alessandra Cassano, Michele Basso, Ersilia Devicienti, Elena Rodolfino, Carlo Barone, and Lorenzo Bonomo. "Trans-Arterial Chemoembolization with Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads (DEBIRI) and Capecitabine in Refractory Liver Prevalent Colorectal Metastases: A Phase II Single-Center Study." *Cardiovascular and Interventional Radiology* 38, no. 6 (December 2015): 1523–31. doi:10.1007/s00270-015-1080-9.
160. **Kennedy**, Andrew, Subir Nag, Riad Salem, Ravi Murthy, Alexander J. McEwan, Charles Nutting, Al Benson, et al. "Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 68, no. 1 (May 1, 2007): 13–23. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.060.
161. **Pellerin**, O., and J.-F. Geschwind. "[Intra-arterial treatment of liver metastases from colorectal carcinoma]." *Journal De Radiologie* 92, no. 9 (September 2011): 835–41. doi:10.1016/j.jradio.2011.07.008.
162. **Lau**, W. Y., S. Ho, T. W. Leung, M. Chan, R. Ho, P. J. Johnson, and A. K. Li. "Selective Internal Radiation Therapy for Nonresectable Hepatocellular Carcinoma with Intraarterial Infusion of 90yttrium Microspheres." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 40, no. 3 (February 1, 1998): 583–92.
163. **Salem**, Riad, and Robert J. Lewandowski. "Chemoembolization and Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 11, no. 6 (June 2013): 604–e44. doi:10.1016/j.cgh.2012.12.039.
164. **Young JY**, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepato-cellular carcinoma. *Journal of Vascular Interventional Radiology* 2007; 18(11):1375–82.

165. **Dancey**, J. E., F. A. Shepherd, K. Paul, K. W. Sniderman, S. Houle, J. Gabrys, A. L. Hendler, and J. E. Goin. "Treatment of Nonresectable Hepatocellular Carcinoma with Intrahepatic 90Y-Microspheres." *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 41, no. 10 (October 2000): 1673–81.
166. **Gibbs**, Peter, Val GebSKI, Mark Van Buskirk, Kenneth Thurston, David N. Cade, Guy A. Van Hazel, and SIRFLOX Study Group. "Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with Yttrium-90 Resin Microspheres plus Standard Systemic Chemotherapy Regimen of FOLFOX versus FOLFOX Alone as First-Line Treatment of Non-Resectable Liver Metastases from Colorectal Cancer: The SIRFLOX Study." *BMC Cancer* 14 (2014): 897. doi:10.1186/1471-2407-14-897.
167. **Dutton**, Susan J., Nicola Kenealy, Sharon B. Love, Harpreet S. Wasan, Ricky A. Sharma, and FOXFIRE Protocol Development Group and the NCRI Colorectal Clinical Study Group. "FOXFIRE Protocol: An Open-Label, Randomised, Phase III Trial of 5-Fluorouracil, Oxaliplatin and Folinic Acid (OxMdG) with or without Interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as First-Line Treatment for Patients with Unresectable Liver-Only or Liver-Dominant Metastatic Colorectal Cancer." *BMC Cancer* 14 (2014): 497. doi:10.1186/1471-2407-14-497.
168. EPOCH Clinical Trial Information. Disponible en ligne, URL: <http://www.theraspheretrials.com/epoch-102>
169. **Van Hazel**, Guy, Anthony Blackwell, James Anderson, David Price, Paul Moroz, Geoff Bower, Giuseppe Cardaci, and Bruce Gray. "Randomised Phase 2 Trial of SIR-Spheres plus Fluorouracil/leucovorin Chemotherapy versus Fluorouracil/leucovorin Chemotherapy Alone in Advanced Colorectal Cancer." *Journal of Surgical Oncology* 88, no. 2 (November 1, 2004): 78–85. doi:10.1002/jso.20141.
170. **Sag**, Alan A., Michael A. Savin, Nirish R. Lal, and Rajul R. Mehta. "Yttrium-90 Radioembolization of Malignant Tumors of the Liver: Gallbladder Effects." *AJR. American Journal of Roentgenology* 202, no. 5 (May 2014): 1130–35. doi:10.2214/AJR.13.10548.
171. **Atassi**, Bassel, Affaan K. Bangash, Robert J. Lewandowski, Saad Ibrahim, Laura Kulik, Mary F. Mulcahy, Ravi Murthy, et al. "Biliary Sequelae Following Radioembolization with Yttrium-90 Microspheres." *Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR* 19, no. 5 (May 2008): 691–97. doi:10.1016/j.jvir.2008.01.003.
172. **Benson**, Al B., Jean-Francois Geschwind, Mary F. Mulcahy, William Rilling, Gary Siskin, Greg Wiseman, James Cunningham, et al. "Radioembolisation for Liver Metastases: Results from a Prospective 151 Patient Multi-Institutional Phase II Study." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49, no. 15 (October 2013): 3122–30. doi:10.1016/j.ejca.2013.05.012.
173. **Sofocleous**, Constantinos T., Alessandra R. Garcia, Neeta Pandit-Taskar, Kinh G. Do, Lynn A. Brody, Elena N. Petre, Marinela Capanu, et al. "Phase I Trial of Selective Internal Radiation Therapy for Chemorefractory Colorectal Cancer Liver Metastases Progressing after Hepatic Arterial Pump and Systemic Chemotherapy." *Clinical Colorectal Cancer* 13, no. 1 (March 2014): 27–36. doi:10.1016/j.clcc.2013.11.010.
174. **Gray**, B., G. Van Hazel, M. Hope, M. Burton, P. Moroz, J. Anderson, and V. GebSKI. "Randomised Trial of SIR-Spheres plus Chemotherapy vs. Chemotherapy Alone for Treating Patients with Liver Metastases from Primary Large Bowel Cancer." *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 12, no. 12 (December 2001): 1711–20.
175. **Hendlisz**, Alain, Marc Van den Eynde, Marc Peeters, Geert Maleux, Bieke Lambert, Jaarke Vannoote, Katrien De Keukeleire, et al. "Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or with Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy." *Journal of Clinical*

*Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, no. 23 (August 10, 2010): 3687–94. doi:10.1200/JCO.2010.28.5643.

176. **Sangro**, Bruno, Mercedes Iñarrairaegui, and Andrew S. Kennedy. “Radioembolization-Induced Liver Disease.” In *Liver Radioembolization with 90Y Microspheres*, edited by José Ignacio Bilbao and Maximilian F. Reiser, 177–85. *Medical Radiology*. Springer Berlin Heidelberg, 2013. [http://link.springer.com/chapter/10.1007/174\\_2013\\_817](http://link.springer.com/chapter/10.1007/174_2013_817).
177. **SAKK** Swiss Group for Clinical Cancer Research. “Long-Term Results of Single Course of Adjuvant Intraportal Chemotherapy for Colorectal Cancer.” *The Lancet* 345, no. 8946 (February 11, 1995): 349–53. doi:10.5555/uri:pii:S0140673695903402.
178. **Laffer**, U.; Metzger, U.; Aeberhard, P.; Lorenz, M.; Harder, F.; Maibach, R.; Zuber, M.; Herrmann, R. “EBSCOhost | 35276937 | Adjuvant Perioperative Portal Vein or Peripheral Intravenous Chemotherapy for Potentially Curative Colorectal Cancer: Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial.” *International Journal of Colorectal Disease*, Accessed May 5, 2016.
179. **Fong**, Yuman, Teresa Kim, Amit Bhargava, Larry Schwartz, Karen Brown, Lynn Brody, Anne Covey, et al. “A Herpes Oncolytic Virus Can Be Delivered via the Vasculature to Produce Biologic Changes in Human Colorectal Cancer.” *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy* 17, no. 2 (February 2009): 389–94. doi:10.1038/mt.2008.240.
180. ECOG Performance Status - [ECOG\\_performance\\_status.pdf](http://www.npcrc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf). Accessed May 6, 2016. [http://www.npcrc.org/files/news/ECOG\\_performance\\_status.pdf](http://www.npcrc.org/files/news/ECOG_performance_status.pdf).
181. **Colevas**, A. D., and A. Setser. “The NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 3.0 Is the New Standard for Oncology Clinical Trials.” *ASCO Meeting Abstracts* 22, no. 14\_suppl (July 15, 2004): 6098.
182. **Sjövall**, A., V. Järv, L. Blomqvist, T. Singnomklao, B. Cedermark, B. Glimelius, and T. Holm. “The Potential for Improved Outcome in Patients with Hepatic Metastases from Colon Cancer: A Population-Based Study.” *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 30, no. 8 (October 2004): 834–41. doi:10.1016/j.ejso.2004.06.010.
183. **Scoggins**, Charles R., Michael L. Campbell, Christine S. Landry, Beatrix A. Slomiany, Charles E. Woodall, Kelly M. McMasters, and Robert C. G. Martin. “Preoperative Chemotherapy Does Not Increase Morbidity or Mortality of Hepatic Resection for Colorectal Cancer Metastases.” *Annals of Surgical Oncology* 16, no. 1 (January 2009): 35–41. doi:10.1245/s10434-008-0190-x.
184. **Abdalla**, Eddie K., Jean-Nicolas Vauthey, Lee M. Ellis, Vickie Ellis, Raphael Pollock, Kristine R. Broglio, Kenneth Hess, and Steven A. Curley. “Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/ablation for Colorectal Liver Metastases.” *Annals of Surgery* 239, no. 6 (June 2004): 818–25; discussion 825–27.
185. **Borner**, M. M., M. Castiglione, M. Bacchi, W. Weber, R. Herrmann, M. F. Fey, O. Pagani, et al. “The Impact of Adding Low-Dose Leucovorin to Monthly 5-Fluorouracil in Advanced Colorectal Carcinoma: Results of a Phase III Trial.” *Annals of Oncology* 9, no. 5 (May 1, 1998): 535–41.
186. **Goldberg**, Richard M., Daniel J. Sargent, Roscoe F. Morton, Charles S. Fuchs, Ramesh K. Ramanathan, Stephen K. Williamson, Brian P. Findlay, Henry C. Pitot, and Steven R. Alberts. “A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients with Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, no. 1 (January 1, 2004): 23–30. doi:10.1200/JCO.2004.09.046.

187. **Van Cutsem**, Eric, Claus-Henning Köhne, Erika Hitre, Jerzy Zaluski, Chung-Rong Chang Chien, Anatoly Makhson, Geert D'Haens, et al. "Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer." *The New England Journal of Medicine* 360, no. 14 (April 2, 2009): 1408–17. doi:10.1056/NEJMoa0805019.
188. **Cleary**, James M., Kenneth T. Tanabe, Gregory Y. Lauwers, and Andrew X. Zhu. "Hepatic Toxicities Associated with the Use of Preoperative Systemic Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Adenocarcinoma to the Liver." *The Oncologist* 14, no. 11 (November 2009): 1095–1105. doi:10.1634/theoncologist.2009-0152.
189. **Stillwell**, Andrew P., Yik-Hong Ho, and Craig Veitch. "Systematic Review of Prognostic Factors Related to Overall Survival in Patients with Stage IV Colorectal Cancer and Unresectable Metastases." *World Journal of Surgery* 35, no. 3 (March 2011): 684–92. doi:10.1007/s00268-010-0891-8.
190. **Guiu**, Boris, Frédéric Deschamps, Serge Aho, Flore Munck, Clarisse Dromain, Valérie Boige, David Malka, et al. "Liver/biliary Injuries Following Chemoembolisation of Endocrine Tumours and Hepatocellular Carcinoma: Lipiodol vs. Drug-Eluting Beads." *Journal of Hepatology* 56, no. 3 (March 2012): 609–17. doi:10.1016/j.jhep.2011.09.012.

## Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale (MH-CCR) réfractaires à la chimiothérapie systémique, par injection intra-artérielle hépatique (IAH) de billes chargées à l'Irinotecan (DEBIRI®)

**But :** Analyser toxicité et résultats oncologiques de l'injection IAH de DEBIRI® dans le traitement des MH-CCR réfractaires à la chimiothérapie.

**Méthode :** Étude rétrospective bicentrique, incluant tout patient porteur de MH-CCR réfractaires et traité par DEBIRI® de sept. 2012 à nov. 2014. Les données clinico-biologiques et de suivi ont été recueillies. Complications mineures, majeures et toxicité ont été relevées (critères OMS). La réponse tumorale a été évaluée selon les critères RECIST. La survie (SG) globale et sans progression (SSP) ont été calculées.

**Résultats :** 36 patients (25 H, 70%) âge moyen 66±10 ans, étaient analysés. Les patients avaient 1, 2 et ≥ 3 lésions dans 8%, 28% et 64% des cas. Le PS était ≥ 1 chez 22 patients (61%). Les lésions étaient dans le foie droit (53%), ou bilobaires (36%), synchrones chez 24 patients (67%). 17 patients (47%) avaient une maladie extra-hépatique. Les patients ont reçu 1, 2, 3, 4 et 5 séances dans 14%, 36%, 36%, 11% et 3% des cas. 17 (47%) ont complété le traitement prévu. Au total, 29 patients (81%) ont eu une toxicité significative ou plus: 25 (70%) des douleurs (grade III, 12 [33%]), 13 (36%) des vomissements. Les données manquaient chez 6 patients. Parmi les 30 analysés, 7 (23%) avaient une réponse (3 réponses complètes), 11 (36%) étaient stables, et 12 (40%) progressaient à M1 (taux de contrôle initial de 60%). À 6 mois, 22 ont progressé (61%), 12 sont morts (33%). Les SG et SSP médianes étaient de 16±4 mois et 2±0,4 mois.

**Conclusion :** L'injection IAH de DEBIRI® présente une toxicité notable, mais permet un contrôle tumoral dans 2/3 des cas, et un taux de survie acceptable étant donnée la gravité initiale de la maladie.

**Mots clés :** oncologie, métastases hépatiques, cancer-colo-rectal, chioembolisation intra-artérielle hépatique, irinotécan, particules chargées, radiologie interventionnelle

## Transarterial chemoembolization (TACE) with irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) in refractory liver colorectal metastases (CR-LM)

**Introduction:** Define oncological effectiveness, OS, toxicity and adverse events (AE) of TACE using DEBIRI® in patients with unresectable refractory CR-LM.

**Material and Methods:** From September 2012 to November 2014, we included all patients presenting chemo-refractory CRLM from two University Hospitals. Clinical and biological data were collected. Minor and major AE and toxicity were evaluated according to the WHO classification. We used RECIST criteria for tumor response evaluation. OS and PFS survival were analysed.

**Results:** 36 patients (25 men, 70%), mean age at 66±10 were included. Patients presented tumor lesion number of 1, 2 and >3 in 8%, 28% and 64%. PS was >1 in 22 (61%) patients. CRLM were localised in the right hepatic lobe in 53%, in both hepatic lobes in 36%, disease was synchronous in 67%. 17 (47%) patients had extra-hepatic disease. Patients received 1, 2, 3, 4, 5 cures, respectively in 14%, 36%, 36%, 11%, 3% cases. 47% went under the treatment initially planned. Significant toxicity was observed in 29 (81%) patients: 29 (70%) pain (level III-WHO pain killers in 12 (33%)), 13 (36%) vomiting. Six patients were lost of sight. Tumoral response was efficient in 7 (23%, 3 complete responses), stable diseased and progressive were respectively in 11 (36%) and 12 (40%) after first evaluation. Mean follow-up was 6 months: PD was observed in 22 (61%) patients and death in 12 (33%), corresponding to an OS of 16±4 and PFS of 2±0.4 months.

**Conclusion:** TACE with DEBIRI in CRLM is associated with significant toxicity, but this therapeutic alternative leads to oncological control in 2/3 patients and acceptable OS and PFS according to the severity of the initial disease.

**Key-words :** oncology, liver metastases, colorectal cancer, trans arterial chemo embolization, irinotecan, loaded beads, interventional radiology

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06