

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : CHIRURGIE GENERALE

Par

Sandra AISSOU

Née le 23/04/1983 à Montreuil sous Bois

Présentée et soutenue publiquement le : 06 mars 2015

***TRAITEMENT PAR RADIOFREQUENCE DES METASTASES HEPATIQUES
DES CANCERS COLO-RECTAUX. OUI MAIS POUR QUELS PATIENTS?***

Président : Monsieur le Professeur HAMY Antoine

Directeur : Madame le Professeur LERMITE Emilie

UNIVERSITE D'ANGERS

FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N°.....

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : CHIRURGIE GENERALE

Par

Sandra AISSOU

Née le 23/04/1983 à Montreuil sous Bois

Présentée et soutenue publiquement le : 06 mars 2015

***TRAITEMENT PAR RADIOFREQUENCE DES METASTASES
HEPATIQUES DES CANCERS COLO-RECTAUX. OUI MAIS POUR QUELS
PATIENTS?***

Président : Monsieur le Professeur HAMY Antoine

Directeur : Madame le Professeur LERMITE Emilie

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE D'ANGERS

Doyen
Vice doyen recherche
Vice doyen pédagogie

Pr. RICHARD
Pr. PROCACCIO
Pr. COUTANT

Doyens Honoraires : Pr. EMILE, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. SAINT-ANDRÉ

Professeur Émérite : Pr. Gilles GUY, Pr. Jean-Pierre ARNAUD

Professeurs Honoraires : Pr. ACHARD, Pr. ALLAIN, Pr. ALQUIER, Pr. BASLÉ, Pr. BIGORGNE, Pr. BOASSON, Pr. BOYER, Pr. BREGEON, Pr. CARBONNELLE, Pr. CARON-POITREAU, Pr. M. CAVELLAT, Pr. COUPRIS, Pr. DAUVER, Pr. DELHUMEAU, Pr. DENIS, Pr. DUBIN, Pr. EMILE, Pr. FOURNIÉ, Pr. FRANÇOIS, Pr. FRESSINAUD, Pr. GESLIN, Pr. GINIÈS, Pr. GROSIEUX, Pr. GUY, Pr. HUREZ, Pr. JALLET, Pr. LARGET-PIET, Pr. LARRA, Pr. LE JEUNE, Pr. LIMAL, Pr. MARCAIS, Pr. PARÉ, Pr. PENNEAU, Pr. PENNEAU-FONTBONNE, Pr. PIDHORZ, Pr. POUPLARD, Pr. RACINEUX, Pr. REBEL, Pr. RENIER, Pr. RONCERAY, Pr. SIMARD, Pr. SORET, Pr. TADEI, Pr. TRUELLE, Pr. TUCHAIS, Pr. VERRET, Pr. WARTEL

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie
ASFAR Pierre	Réanimation
AUBÉ Christophe	Radiologie et imagerie médicale
AUDRAN Maurice	Rhumatologie
AZZOUZI Abdel-Rahmène	Urologie
BARON Céline	Médecine générale
BARTHELAIX Annick	Biologie cellulaire
BATAILLE François-Régis	Hématologie ; Transfusion
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEAUCHET Olivier	Gériatrie et biologie du vieillissement
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation
BIZOT Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BONNEAU Dominique	Génétique
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie
CALÈS Paul	Gastroentérologie ; hépatologie
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie
CHABASSE Dominique	Parasitologie et mycologie
CHAPPARD Daniel	Cytologie et histologie
COUTANT Régis	Pédiatrie
COUTURIER Olivier	Biophysique et Médecine nucléaire
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie
DARSONVAL Vincent	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
de BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique
DIQUET Bertrand	Pharmacologie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie
ENON Bernard	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
FANELLO Serge	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie
FURBER Alain	Cardiologie
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie

GARNIER François	Médecine générale
GARRÉ Jean-Bernard	Psychiatrie d'adultes
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion
HAMY Antoine	Chirurgie générale
HUEZ Jean-François	Médecine générale
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion
JEANNIN Pascale	Immunologie
JOLY-GUILLOU Marie-Laure	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation
LAUMONIER Frédéric	Chirurgie infantile
LEFTHÉRIOTIS Georges	Physiologie
LEGRAND Erick	Rhumatologie
LERMITE Emilie	Chirurgie générale
LEROLLE Nicolas	Réanimation
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MALTHIÉRY Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie
MENEI Philippe	Neurochirurgie
MERCAT Alain	Réanimation
MERCIER Philippe	Anatomie
MILEA Dan	Ophtalmologie
NGUYEN Sylvie	Pédiatrie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie
PICHARD Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile
PROCACCIO Vincent	Génétique
PRUNIER Fabrice	Cardiologie
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
RODIEN Patrice	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROHMER Vincent	Endocrinologie et maladies métaboliques
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail
ROUGÉ-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique
SAINT-ANDRÉ Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques
SENTILHES Loïc	Gynécologie-obstétrique
SUBRA Jean-François	Néphrologie
URBAN Thierry	Pneumologie
VERNY Christophe	Neurologie
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale

ZAHAR Jean-Ralph
ZANDECKI Marc

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hématologie ; transfusion

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANNAIX Claude
ANNWEILER Cédric
AUGUSTO Jean-François
BEAUVILLAIN Céline
BELIZNA Cristina
BELLANGER William
BLANCHET Odile
BOURSIER Jérôme
BRIET Marie
CAILLIEZ Éric
CAPITAIN Olivier
CASSEREAU Julien
CHEVAILLER Alain
CHEVALIER Sylvie
CONNAN Laurent
CRONIER Patrick
de CASABIANCA Catherine
DINOMAS Mickaël
DUCANCELLE Alexandra
DUCLUZEAU Pierre-Henri
FERRE Marc
FORTRAT Jacques-Olivier
HINDRE François
JEANGUILLAUME Christian
JOUSSET-THULLIER Nathalie
KEMPF Marie
LACOEUILLE Franck
LETOURNEL Franck
MARCHAND-LIBOUBAN Hélène
MAY-PANLOUP Pascale
MESLIER Nicole
MOUILLIE Jean-Marc
PAPON Xavier
PASCO-PAPON Anne
PENCHAUD Anne-Laurence
PIHET Marc
PRUNIER Delphine
PUISSANT Hugues
SIMARD Gilles
TANGUY-SCHMIDT Aline
TURCANT Alain

Biophysique et médecine nucléaire
Gériatrie et biologie du vieillissement
Néphrologie
Immunologie
Médecine interne
Médecine générale
Hématologie ; transfusion
Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pharmacologie
Médecine générale
Cancérologie ; radiothérapie
Neurologie
Immunologie
Biologie cellulaire
Médecine générale
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Médecine générale
Médecine physique et de réadaptation
Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Nutrition
Biologie moléculaire
Physiologie
Biophysique
Biophysique et médecine nucléaire
Médecine légale et droit de la santé
Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
Biophysique et médecine nucléaire
Biologie cellulaire
Histologie
Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Physiologie
Philosophie
Anatomie
Radiologie et Imagerie médicale
Sociologie
Parasitologie et mycologie
Biochimie et biologie moléculaire
Génétique
Biochimie et biologie moléculaire
Hématologie ; transfusion
Pharmacologie

novembre 2014

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur HAMY Antoine

Directeur de thèse :

Madame le Professeur LERMITE Emilie

Membres du jury :

Madame le Professeur LERMITE Emilie

Monsieur le Professeur AUBE Christophe

Monsieur le Professeur CAROLI-BOSC François-Xavier

Madame le Docteur CARTIER Victoire

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hamy,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement que vous nous apportez au
quotidien tant sur le plan théorique que pratique.
Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Lermite,

Tu as accepté la direction de ce travail et je t'en suis extrêmement reconnaissante.
Je te remercie pour ton enseignement, ta disponibilité et ton écoute.
Reçois ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Aubé,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
C'est grâce à vous que ce travail a pu être mené.
Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Caroli-Bosc,

Vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Cartier,

Tu as accepté avec « joie » de juger ce travail.
Tu m'as guidée et soutenue durant ces cinq années.
Ma chère amie, reçois ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Au Professeur Arnaud, à Madame Casa, à Stéphanie, à Carlos, à Arnaud.

Merci de m'avoir « driver » depuis mes premiers pas chirurgicaux.

A Aurélien, Fred, Karina, Emilie et Dorothée.

Pour m'avoir supportée.

A Fleur,

Pour ton aide et pour ton soutien. Plus qu'une chef maintenant !

Au Professeur De Calan, au Professeur Salamé et à toute l'équipe de Tours,

Pour m'avoir fait partager leur expérience. Je vous en suis très reconnaissante.

A Marcel, pour m'avoir tant fait rire durant ces 6 mois.

Et au Docteur Soule, qui m'a bien fait rire aussi d'ailleurs... on en avait bien besoin !

A mes 38 co-internes d'ici et d'ailleurs,

Pour avoir partagé avec moi tous ces bons et parfois difficiles moments de l'internat.

A Hervé, à Cathy et à Robert,

Merci pour votre enseignement.

Et oui, même au soleil on peut en apprendre des choses...

A Nicolas Paillocher.

A toute l'équipe de chirurgie vasculaire.

A toutes les infirmières et aides soignantes de l'U20, U21, et de l'USC et à notre

Benjamin !

A mes chères secrétaires, Maryse et Marylène.

A Jérôme Lebigot, à Catherine Ridereau, à Cosmina et aux autres radiologues,

Pour votre aide et votre enseignement radiologique si précieux.

Et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ma formation...

TABLE DES MATIERES

<i>Page de couverture</i>	1
<i>Liste des enseignants de la faculté</i>	2
<i>Composition du jury</i>	5
<i>Remerciements</i>	6
<i>Table des matières</i>	9
<i>Liste des abréviations</i>	10
<i>Plan</i>	11
<i>Introduction</i>	12
<i>Patients et méthode</i>	13
1) Objectif de l'étude.....	13
2) Critères inclusion et d'exclusion.....	13
3) Bilan pré-opératoire.....	13
4) Suivi.....	14
5) Définitions.....	14
6) Analyses statistiques.....	15
<i>Résultats</i>	16
1) Population.....	16
2) Radiofréquence.....	19
3) Morbidité/ mortalité de la RFA.....	20
4) Récidive.....	23
5) Survies.....	26
a) Survie globale	
b) Survie sans récurrence	
<i>Discussion</i>	29
1) Morbidité Mortalité.....	29
2) Récidive après traitement.....	30
3) Survies.....	31
4) L'avenir.....	32
<i>Conclusion</i>	33
<i>Références</i>	34
<i>Liste des figures et des tableaux</i>	38
<i>Annexes</i>	39
<i>Serment d'Hippocrate</i>	45

LISTE DES ABREVIATIONS

CCR : cancer colo-rectal

MHCCR : métastases hépatiques de cancers colo-rectaux

RFA : ablation par radiofréquence

CIAH : chimiothérapie intra-artérielle hépatique

IRM : imagerie par résonance magnétique

TDM : tomodensitométrie

TDM-TAP: tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

IV: intraveineux

TEP: Tomodensitométrie par émission de positons

ASA score: American Society of Anesthesiology score

PS: performance status

IH: intrahépatique

EH: extrahépatique

Mm: millimètres

Cm: centimètres

OR: odds-ratio

IC: intervalle de confiance

PLAN

Introduction

Patients et méthode

- 1) Objectif de l'étude
- 2) Critères inclusion et d'exclusion
- 3) Bilan pré-opératoire
- 4) Suivi
- 5) Définitions
- 6) Analyses statistiques

Résultats

- 1) Population
- 2) Radiofréquence
- 3) Morbidité/ mortalité de la RFA
- 4) Récidive
- 5) Survies
 - 1) Survie globale
 - 2) Survie sans récurrence

Discussion

- 1) Morbidité Mortalité
- 2) Récidive après traitement
- 3) Survies
- 4) L'avenir

Conclusion

Introduction

Le cancer colo-rectal (CCR) se classe au troisième rang des cancers en France après le cancer de la prostate avec 53465 nouveaux cas par an, et le cancer du sein avec 48763 nouveaux cas en 2012. Il est au premier rang des cancers digestifs avec 42152 nouveaux cas en 2012 (1).

Le nombre de décès lié au CCR est d'environ 17000 par an. L'âge moyen de découverte est de 65 ans. Tous stades confondus, la survie globale à 5 ans est de 56% (1).

Les métastases hépatiques sont observées dans 40 à 60 % des cas. Dans 15 à 20% des cas, il s'agit de métastases synchrones et dans 20 à 25% des cas de métastases métachrones (2).

La résection chirurgicale des métastases hépatiques est le seul traitement à visée curative avec 40% de survivants à 5 ans (3). Seuls 10 à 20% des patients sont d'emblée résécables. La majorité des patients est donc initialement non résécable et se voit proposer une chimiothérapie grâce à laquelle un pourcentage variable de patients (10-20 %) deviendra résécable secondairement (4).

Cependant, de nouvelles méthodes de traitement loco-régional sont apparues ces dernières années telles que la chimiothérapie intra-artérielle, la cryothérapie, la radiofréquence (RFA) et la thermo-ablation par micro-ondes (5 ; 6). La RFA est la technique de destruction focalisée la plus employée. Elle peut être considérée comme une alternative thérapeutique chez les patients non résécables (7).

Le but notre étude était d'évaluer l'efficacité de la radiofréquence après plus de 10 années d'utilisation dans notre centre afin de définir sa place dans la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux (MHCCR).

Patients et méthode

1) Objectif de l'étude

Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la RFA dans la prise en charge des MHCCR par l'analyse des survies globale et sans récurrence à 1 an, 3 ans et 5 ans. Les objectifs secondaires étaient l'étude de la morbi-mortalité de la RFA et la récurrence locale. Des facteurs de risque de complication et de récurrence locale ont également été recherchés.

2) Critères inclusion et d'exclusion

De juillet 2001 à décembre 2012, tous les patients traités par RFA pour une ou plusieurs MHCCR au CHU d'Angers ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient non éligibles à la chirurgie du fait de leur état général et/ou de la présence d'une ou plusieurs métastases hépatiques jugées non résécables en totalité (tumeurs bi-lobaires ou situées à proximité des grosses structures biliaires ou vasculaires, réserve fonctionnelle hépatique prévisible insuffisante). Une résection chirurgicale hépatique complémentaire pouvait être réalisée si l'état général le permettait. La radiofréquence était réalisée à but curatif.

Les critères d'exclusion étaient : la grossesse, l'âge < 18ans, l'existence d'une anastomose bilio-digestive. En cas d'abord percutané, les patients présentant des troubles de la coagulation (TP < 50% et/ou plaquettes < 50000) étaient exclus. L'existence d'une maladie extra-hépatique n'était pas un critère d'exclusion si celle-ci était chirurgicalement résécable ou contrôlée par un traitement systémique.

3) Bilan pré-opératoire

Tous les dossiers étaient présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence de chirurgiens hépato-biliaires, de radiologues et d'oncologues digestifs.

Un bilan radiologique complet, comportant un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou échographie hépatique étaient réalisés afin de juger de la résécabilité ou non des lésions et de la possibilité d'un traitement par radiofréquence par voie percutanée, laparoscopique ou par laparotomie. Le bilan était complété par une tomographie par émission de positons (TEP) lorsqu'il existait un doute sur la présence d'une maladie extra-hépatique.

A l'échographie, les MHCCR étaient hyperéchogènes. A la TDM, elles se caractérisaient par une hypodensité avant injection, un réhaussement faible, périphérique, associé ou non à une prise de contraste progressive et hétérogène. La présence de calcifications centrales renforçait le diagnostic de MHCCR (8). Ces critères radiologiques associés à l'histoire clinique du patient étaient jugés suffisants pour le diagnostic de métastase hépatique. Aucune biopsie n'a été réalisée.

4) Suivi

Un premier contrôle par examen clinique et TDM-TAP et/ou IRM hépatique était systématiquement réalisé à 6 semaines. Puis, le suivi s'effectuait selon les recommandations de la conférence de consensus, du thésaurus national de cancérologie de 2014 et des recommandations de l'HAS sur le cancer colo-rectal de 2012 (2 ; 9), à savoir, une consultation avec imagerie tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

Les données étaient recueillies de manière rétrospective après accord du comité d'éthique du CHU d'Angers.

5) Définitions

Les complications observées dans cette étude étaient définies selon la classification de Clavien et Dindo (10) (Annexe 1). Un événement classé ≥ 2 était défini comme grave. Pour les événements classés ≥ 3 un traitement sous anesthésie générale était nécessaire.

La récurrence locale était définie par l'apparition d'une ou plusieurs lésions sous forme d'une prise de contraste à l'IRM ou à la TDM, sur le site de la radiofréquence ou au contact des marges de destruction. La récurrence globale était définie par l'apparition d'une lésion sur le site de la RFA ou à distance de la zone de RFA en intrahépatique ou en extrahépatique.

La survie globale était calculée à partir de la date du diagnostic de la maladie primitive. La survie sans récurrence était calculée à partir de la date du diagnostic de la maladie métastatique.

6) Analyses statistiques

Pour l'étude de la morbi-mortalité de la radiofréquence, nous avons comparé les séances compliquées aux séances non compliquées. Pour l'étude de la récurrence locale nous avons comparé les lésions ayant récidivé localement aux lésions n'ayant pas récidivé localement.

Pour la recherche des facteurs de risque de complication et de récurrence locale, une analyse univariée a été réalisée. Tout item dont la valeur du p était inférieure à 0.10 en analyse univariée a été intégré dans un modèle de régression logistique. Les analyses statistiques étaient réalisées grâce aux tests du Chi2 et de Fisher pour la comparaison des groupes. Une valeur du $p < 0.05$ en analyse multivariée indiquait une valeur significative. Les survies globale et sans récurrence étaient estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparée grâce au test du log-rank. Les données continues ont été exprimées en années pour la survie globale et en mois pour la survie sans récurrence.

Résultats

1) Population

De juillet 2001 à décembre 2012, soixante douze patients ont été traités par radiofréquence au CHU d'Angers pour une ou plusieurs métastases hépatiques de cancer colorectal. Il y avait 42 hommes (58.3%) et 30 femmes (41.7%). L'âge moyen était de 65 ans +/- 12,4 ans [20-91]. L'origine du cancer était colique chez 59 patients (82%) et rectal chez 13 patients (18%). La lésion primitive avait été réséquée antérieurement au geste de radiofréquence chez 59 patients (82%). Dans plus de la moitié des cas les métastases hépatiques étaient synchrones (56.9%). Elles étaient multiples (>1) chez 58 patients (80.5%) et bi-lobaires chez 45 patients (62.5%). (Tableau I)

Soixante patients (83.3%) avaient reçu une chimiothérapie péri-opératoire. Les molécules les plus souvent administrées (38%) étaient le 5FU-oxaliplatine-acide folinique dans le cadre du protocole FOLFOX6 (Tableau III) (Annexe 2). Les patients avaient reçu en moyenne 8 cycles (11). Trente et un patients (43%) ont eu un geste chirurgical associé à la radiofréquence. (Tableau II).

Tableau I. Caractéristiques des patients, de la lésion primitive et des métastases .

Nombre de patients n=72 (%)	
Age moyen (ans)	65 (20-91)
Sexe ratio H/F	42/30 (58.3/41.7)
ASA	
I	37 (51.4)
II	23 (31.9)
III	12 (16.7)
Origine du primitif	
Colique	59 (82)
Rectale	13 (18)
Stade	
T1-T2	4 (5.6)
T3-T4	68 (94.4)
Réséqué avant RFA	59 (81.9)
Métastases hépatiques	
Synchrones/ Métachrones	41/31 (57/ 43)
Unique/multiples	14/58 (19.4/ 80.6)
Unilobaire/Bi-lobaires	27/45 (37.5/62.5)
Autres localisations	
Poumon	5 (6.9)
Péritoine	8 (11.1)
Ovaire	1 (1.3)

Tableau II. Traitements de la lésion primitive et des métastases associés à la RFA.

Traitement	Nombre de patients (%)
Chirurgical associé	31 (43)
Résection hépatique seule	21 (29)
Résection digestive seule	4 (5.5)
Résection digestive et hépatique	6 (8)
Médical	
<u>Colon</u>	59 (82)
Chimiothérapie	49 (68)
Pas de chimiothérapie	10 (13.9)
<u>Rectum</u>	13 (18)
Radio-chimiothérapie	7 (10)
Radiothérapie seule	1 (1.4)
Chimiothérapie seule	4 (5.5)
Absence de traitement	1 (1.4)

Tableau III. Type de chimiothérapie administrée selon l'indication.

Type de chimiothérapie	Chimiothérapie du primitif	Chimiothérapie des MHCCR
FOLFOX	38%	38%
FOLFOX + BEVACIZUMAB	8%	10%
FOLFIRI	18%	15%
FOLFIRI + BEVACIZUMAB	10%	16%

6) Radiofréquence

Quatre-vingt quatorze procédures (86%) étaient réalisées à l'aide d'aiguilles unipolaires 1500X (RITA® Medical System, Fremont, California) avec électrode expansible StarBust® XL, de calibre 16 Gauge, ainsi que deux plaques de dispersion. Les autres procédures étaient réalisées à l'aide du générateur Haute Fréquence (Celon/Olympus, Teltow, Allemagne) avec aiguilles multipolaires (Annexes 3 et 4).

Au total, 109 séances de radiofréquence ont été réalisées, 60 percutanées sous neuroleptanalgie, et 49 par laparotomie au bloc opératoire sous anesthésie générale.

Toutes les séances étaient réalisées par 2 radiologues interventionnels expérimentés.

Quatre vingt quinze séances (87%) ont été effectuées sous guidage échographique et 14 sous repérage TDM (13%).

Trente et un patients ont eu un geste de résection chirurgicale associé (43%) dont 7 hépatectomies majeures (3 hépatectomies droites, 4 hépatectomies gauches) et 20 tumorectomies pour moins de 3 lésions. Dans 10% des cas la lésion primitive était réséquée dans le même temps (Tableau II).

Au total, 179 lésions ont été traitées par radiofréquence.

7) Morbidité/ mortalité de la RFA

Parmi les 72 patients traités, quatre ont été hospitalisés en réanimation pour incident grave (Clavien >2). Celles-ci n'étaient pas directement imputables au geste de radiofréquence. Sur ces 4 patients, deux sont décédés, soit un taux de mortalité de 2.7%. La première, à J3 des suites d'un pneumothorax bilatéral iatrogène. Le deuxième, à J 19 d'une insuffisance hépatocellulaire après hépatectomie droite.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 9.3 jours [2-60]. Sur les 109 séances de radiofréquence réalisées, 28 se sont compliquées avant le trentième jour post-opératoire, soit un taux de morbidité de 25.7% par séance. Ces complications sont survenues chez 26 patients (36%). Pour 13 d'entre elles, soit 11.9%, les complications étaient directement imputables au geste de RFA. Les complications retrouvées étaient l'abcès (n=3), l'hématome (n=3), l'épanchement pleural (n=5), la fièvre (n=2), la thrombose porte et la thrombose de la veine cave inférieure (n=2), et une brûlure au niveau de la plaque de dispersion a été observée. Le tableau IV résume ces complications selon la classification de Clavien et Dindo (10). Dans 42% des cas, ces complications avaient nécessité un traitement sous anesthésie générale ($\geq$ Clavien 3b).

Des facteurs de risque de complications ont été identifiés et sont résumés dans le tableau V.

Trois d'entre eux étaient significatifs en analyse multivariée:

- l'âge ≥ 75 ans ($p= 0.036$) OR 3.167 [1.077 ; 9.314],
- le statut PS > 0 ($p= 0.0272$) OR 3.052 [1.134 ; 8.217]
- la voie d'abord ($p= 0.0044$) OR 0.210 [0.072 ; 0.615].

Tableau IV. Morbidité de la RFA et de la RFA + résection selon la classification de Clavien-Dindo.

	liées à la RFA	liées à la chirurgie	N=28 (%)
Clavien $\leq$ 3a	9 (32%)	7 (25%)	16 (57%)
Clavien 3b	4 (14.5%)	4 (14.5%)	8 (29%)
Clavien 4	0	2 (7%)	2 (7%)
Clavien 5	0	2 (7%)	2 (7%)
Total	13 (46.5%)	15 (53.5%)	28 (100%)

Tableau V. Facteurs de risque de complication de la radiofréquence en analyse univariée.

	RFA compliquée n=28	RFA non compliquée n=81	p
Sexe			
- homme	14	49	0.55
- femme	14	32	
Age			
- < 75 ans	8	44	0.055
- ≥ 75 ans	20	37	
PS			
- 0	13	54	0.012
- 1-2	15	27	
ASA			
- 1	12	51	0.039
- 2-3	16	30	
Diabète			
- oui	10	12	0.027
- non	18	69	
Origine primitif			
- colon	21	70	0.07
- -rectum	7	11	
Stade T			
- T1-T2	2	9	0.82
- T3-T4	25	71	
- NR	1	1	
Stade N			
- N0	7	22	0.09
- N1	19	57	
- NR	2	2	
Métastases			
- Unique	8	15	0.21
- Multiples > 0	20	66	0.40
- Unilobaires	13	30	
- Bilobaires	15	51	0.66
- Synchrones	15	47	
- Métachrones	13	34	
Voie d'abord			
- percutanée	9	47	0.0048
- laparotomie	19	34	
Au moins une lésion ≥ 30 mm			
- oui	12	23	0.14
- non	14	58	
- NR	2		
Contact vaisseaux			
- oui	5	14	0.88
- non	21	65	
- NR	2	2	
Hépatectomie associée			
- oui	12	20	0.06
- non	16	61	
Résection du primitif associée			
- oui	7	5	0.01
- non	21	76	
Chimiothérapie post RFA			
- oui	11	27	0.54
- non	17	54	

PS: performance status; ASA: American score of anesthesiologists ; NR: non renseigné.

8) Récidive

Le diagnostic de récurrence avait été posé grâce à l'imagerie dans 100% des cas, principalement à l'IRM et à la TDM (74%).

Sur les 179 lésions traitées par radiofréquence, 46 (25.7%) avaient récidivé localement soit sur site, soit en périphérie mais au contact de la zone traitée.

Le diamètre moyen des lésions était de 23.5mm [7; 45] dans le groupe de lésions ayant récidivé localement vs 19.4mm [5:50] dans le groupe de lésions n'ayant pas récidivé localement. Huit lésions (4.5%) se trouvaient au contact d'une structure vasculaire dans le groupe des lésions ayant récidivé contre 13 (7%) dans le groupe des lésions n'ayant pas récidivé ; trois (1.7%) étaient sous capsulaires dans le groupe ayant récidivé contre 16 (9%) dans le groupe n'ayant pas récidivé.

Les facteurs de risque de récurrence locale sont résumés dans le tableau V. En analyse multivariée, 2 facteurs de risque de récurrence ont été identifiés :

- un diamètre ≥ 30 mm ($p=0,0139$; OR= 2.669, IC 95% [1.221 ; 5.831]),
- le caractère multiple des lésions ($p= 0.0427$; OR 0.363, IC 95% [0.136 ; 0.967]).

Les critères tels que le contact avec une structure vasculaire ou un organe n'étaient pas retrouvés comme facteur de risque.

Après un premier traitement par RFA, 43 patients (59.7%) avaient récidivé en intrahépatique, 6 (8.3%) en extrahépatique et 17 (23.6%) sur les deux sites. Dans 24.4% des cas le traitement de sauvetage a été la radiofréquence (Figure 2).

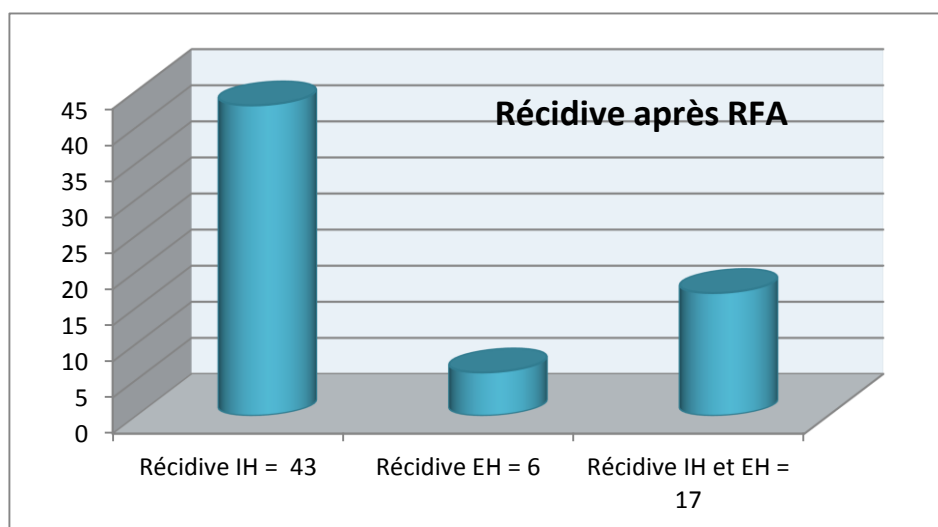


Figure 1. Localisation de la récurrence après RFA. IH : intrahépatique ; EH : extrahépatique.

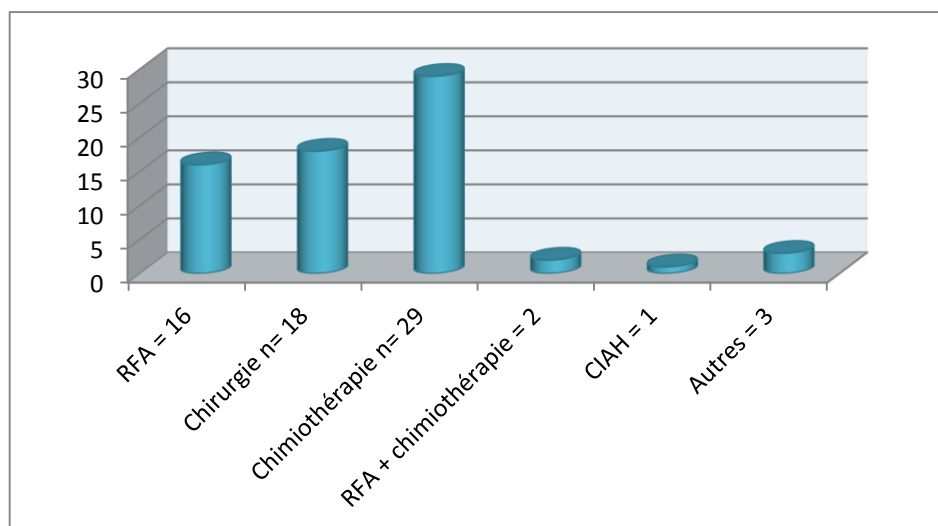


Figure 2. Traitement de sauvetage de la première récurrence. RFA: ablation par radiofréquence; CIAH: chimiothérapie intra-artérielle.

Tableau VI. Facteurs de risque de récurrence locale après RFA. Analyse univariée.

	Récurrence locale n=46 (%)	Pas de récurrence locale n= 133 (%)	<i>p</i>
Taille de la lésion			
- ≥ 30 mm	18 (10)	22 (12)	0.002
- <30 mm	28 (15%)	111 (62)	
Contact			
- vaisseaux	8 (4)	13 (7)	0.211
- capsule	3 (1.7)	16 (9)	0.402
- organe	4 (2)	7 (4)	0.472
Primitif réséqué			
- oui	38 (21)	122 (67)	0.098
- non	8 (4)	11 (6)	
Geste associé			
- résection du primitif	6 (3) 12 (6.7)	15 (8.4) 54 (30)	0.791 0.304
- résection hépatique			
Voie d'abord			
- laparotomie	19 (10)	81 (45)	0.025
- percutanée	27 (15)	52 (29)	
Métastases			
- multiples (<1)	35 (19.5)	121 (67)	0.012
- bilobaires	27 (15)	99 (55)	
Chimiothérapie			
- oui	39 (21)	111 (62)	0.833
- non	7 (4)	22 (12)	
Complications post-RFA			
- oui	8 (4)	37 (20)	0.171
- non	38 (21)	96 (53)	

9) Survies

a) Survie globale

Le suivi médian était de 45.4 mois [1.2 ; 192] La survie globale pour tous les patients est représentée par la figure 3A. Les taux étaient de 94.4% [85.8% ; 97.8%] à 1 an, 68.2% [55.8% ; 77.8%] à 3 ans et 45.5% [33.0% ; 57.1%] à 5 ans. La médiane de survie était de 51.4 mois IC95% [40.5 ; 74.6]. La survie globale selon le traitement est représentée par la figure 2B. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les taux de survie globale des 2 groupes : RFA et RFA + résection (survie à 1 an 93.2% vs 96.1% ; à 3 ans 69.5% vs 63.5% ; à 5 ans 43.3% vs 43.9% $p= 0.7784$) (Figure 3B).

b) Survie sans récurrence

Le délai moyen de survenue d'une récurrence locale ou à distance était de 10.31 mois [2-20 mois].

La survie médiane était de 18.2 mois IC95% [14.9 ; 20.2].

Les taux de survie sans récurrence sont représentés par la figure 4.

A 1 an, 3 ans et 5 ans ceux-ci étaient respectivement de 76.8% [64.9% ; 85.0%], 15.9% [8.4% ; 25.4%] et 9.9% [4.2% ; 18.4%] pour tous les patients. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe de patients traités par RFA et le groupe traité par RFA + chirurgie (92.2% vs 87.5% à 1 an ; 24.4% vs 25.0% à 3 ans ; 5.4% vs 4.2% à 5 ans. $p=0.4143$) (Figure 4B).

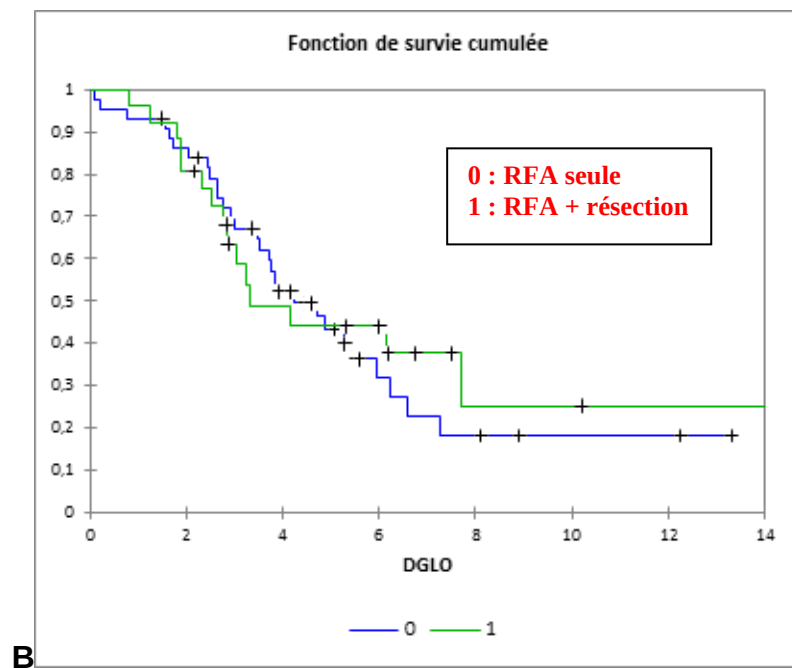
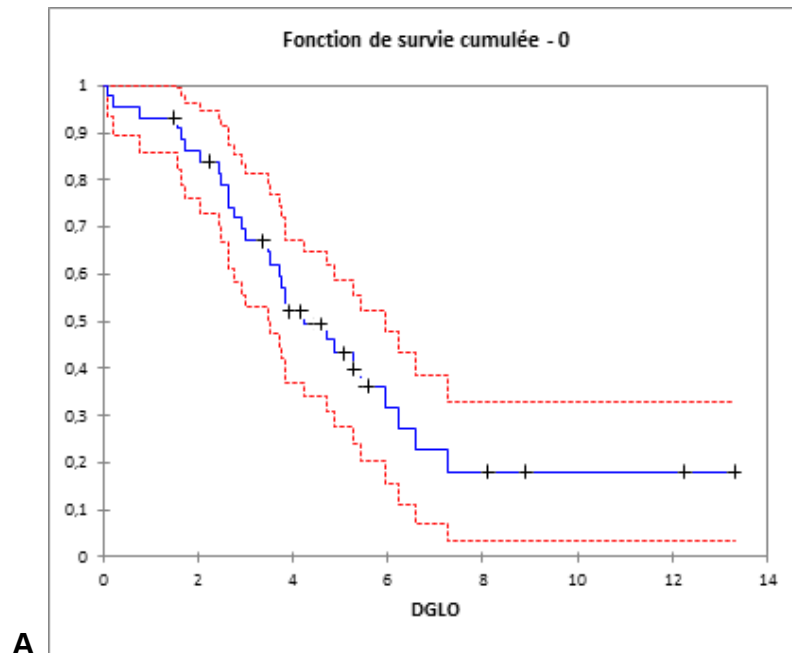


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier représentant les taux de survie globale en années. (A) Pour tous les patients. (B) Selon le traitement.

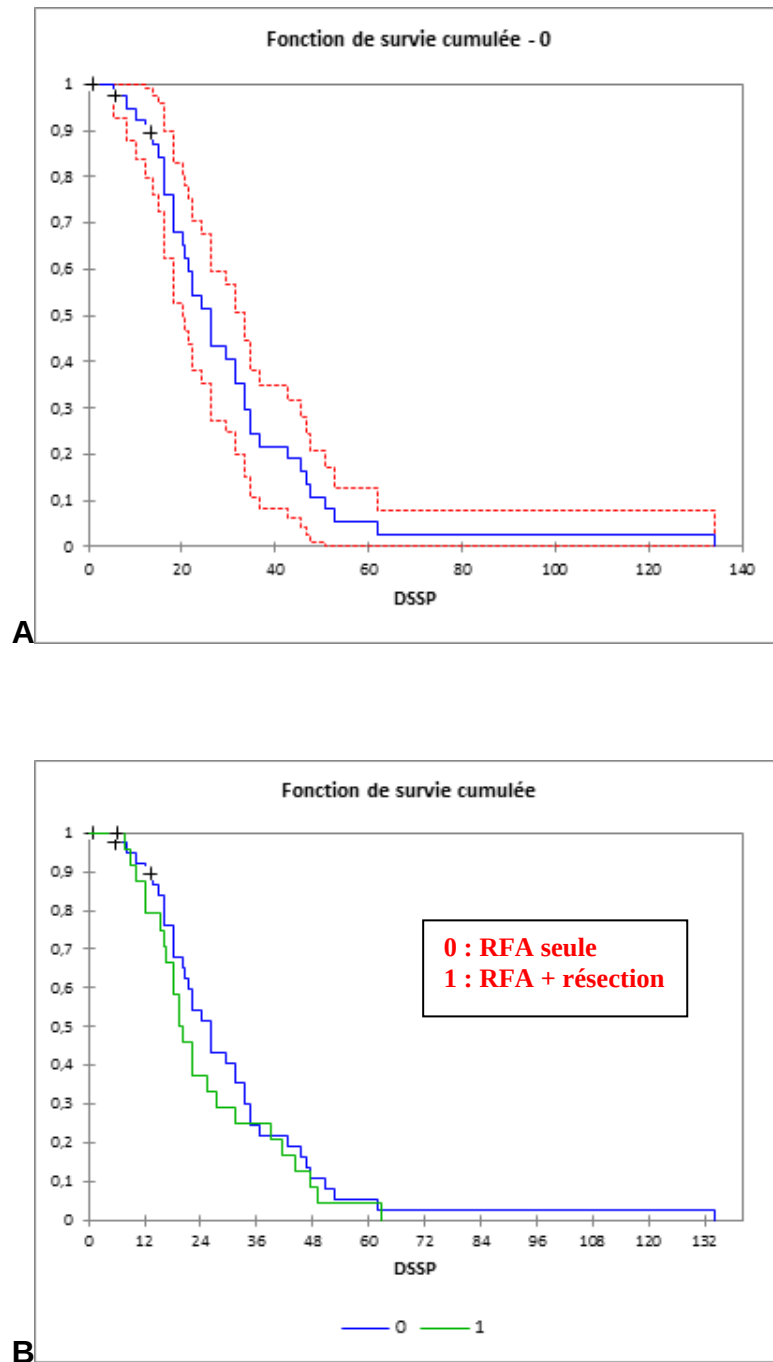


Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier représentant les taux de survie sans récidence en mois. (A) pour tous les patients. (B) selon le traitement.

Discussion

3) Morbidité Mortalité

La résection chirurgicale est le « gold standard » dans la prise en charge des MHCCR. Les taux de survie globale à 5 ans, après résection hépatique varient de 23% (12) à 66% (13). Cependant, seul 10 à 20% des patients peuvent bénéficier de ce traitement au moment du diagnostic. Avec un recul de plus de dix ans, nous avons montré que la radiofréquence est une alternative au traitement chirurgical, avec une morbidité et une mortalité acceptable.

En effet, le taux de mortalité retrouvé dans notre étude était de 2.7%. Dans la littérature les taux de mortalité varient de 0.09% (14) à 4% (15). Les étiologies étaient un pneumothorax bilatéral iatrogène sur pose de cathéter veineux central chez une patiente de 91 ans et une insuffisance hépato-cellulaire dans les suites d'une hépatectomie droite associée à une chimiothérapie intra-péritonéale. Aucun patient n'était décédé dans le groupe de patients traités par RFA seule. L'insuffisance hépato-cellulaire, la thrombose porte et le sepsis sur péritonite sont les causes les plus fréquentes de décès des malades comme l'ont décrit De Baere et al. (16) et Livraghi et al. en 2003 (17).

La morbi-mortalité de la radiofréquence est donc liée en partie à l'association à un geste chirurgical comme cela a été démontré en 2002 par Mulier et al. (18), une des premières études à évaluer ce critère. Depuis, selon les séries, les taux de complications majeures retrouvés varient de 2.2% (17) à 43.4% (19). Récemment, une méta-analyse incluant 1 étude prospective et 12 études rétrospectives a rapporté un taux de mortalité moyen de 0.34% vs 0.31% et un taux de morbidité moyen de 9.98% vs 24.10% selon la voie d'abord: radiologique ou chirurgicale (20). Les principales complications décrites dans la littérature sont de type hémorragiques (hémopéritoine, hématome sous capsulaire) infectieuses (abcès, péritonites) et les sténoses des voies biliaires (14 ; 19).

Nous n'avons aucune sténose des voies biliaires à déplorer, néanmoins, nos taux de complication et les étiologies retrouvées étaient similaires à ceux de la littérature. En effet, dans notre étude, le taux de complication était de 25.7% (n=28/109). Les principales étiologies étaient la collection post-opératoire (abcès, biliome) pour les patients traités par RFA et chirurgie et l'épanchement pleural (9/13) pour les patients traités uniquement par RFA.

Même si les taux de morbi-mortalité de la radiofréquence sont relativement faibles et acceptables, le respect de bonnes indications permettrait probablement d'en diminuer la fréquence. C'est pourquoi l'identification de facteurs de risque est importante. L'âge ≥ 75 ans, le statut PS > 0 et la laparotomie étaient des facteurs de risque de complication dans notre étude. Ceux-ci n'étaient pas retrouvés dans la littérature. Nous pouvons également retenir que l'anastomose bilio-digestive est une contre-indication relative et nécessite une antibioprophylaxie car responsable d'abcès post-opératoire, et que la cirrhose a également été décrite comme facteur de risque de complication mais est le plus souvent retrouvée chez des patients porteurs de CHC (16). Dans notre étude, aucun patient ne présentait d'anastomose bilio-digestive ou de cirrhose.

4) Récidive

Après un traitement par radiofréquence, la cicatrice laissée a une taille égale ou supérieure à la taille de la lésion initiale. L'évaluation de la récidive sur ce seul critère n'est donc pas possible. La récidive locale est donc définie par l'apparition d'une prise de contraste en particulier en périphérie de la zone d'ablathermie à la TDM. En IRM, la nécrose reste en hyposignal T1, T2 sans prise de contraste (7). Dans la littérature, le taux de récidive locale par lésion ou par patient varie entre 1.7% et 60% selon les études (21; 22). Dans la première, il s'agissait d'un sous groupe de patients présentant des lésions de moins de 3 cm et dans la deuxième, les patients traités par RFA avaient une maladie considérée comme non résécable.

Des facteurs de risque de récidive locale ont donc été mis en évidence dans plusieurs autres études. Notamment, la taille de la lésion supérieure ou égale à 30mm (23), le caractère multiple des lésions (>3), le contact de la lésion avec un vaisseau et un dosage d'ACE pré-traitement supérieur à 10 (24 ; 25). La taille des lésions ainsi que le nombre de lésions supérieures à 3 a également été retrouvé comme facteur pronostic de survie par Gillams et al. (26). Dans notre étude, 33 patients (45%) avaient récidivé localement au terme d'un suivi moyen de 45.4 mois. Ceci représentait un taux de récidive locale par lésion de 25.7% (46/179 lésions). Le diagnostic avait été posé par l'imagerie dans 100% des cas, dont 73% à l'IRM ou à la TDM. La taille de la lésion (≥ 30 mm) ainsi que le caractère multiple des lésions étaient des facteurs de risque de récidive locale.

5) Survies

L'efficacité de la radiofréquence a déjà été évaluée dans de nombreuses études rétrospectives. Notre étude également rétrospective mais monocentrique avec un recul de plus de dix ans a montré des taux de survie comparables à ceux de la littérature avec des survie globale et sans récurrence à 5 ans de 45.3% et 9.9% sur des patients non résectables. Aucune différence significative n'a été mise en évidence lorsqu'était comparé les survies des patients traités par RFA seule ou par RFA et résection hépatique.

En effet, dans la littérature, les seules survies sont celles de méta analyses (27; 20 ; 28) et d'études rétrospectives évaluant l'efficacité de la RFA seule (29 ; 30 ; 31) ou la comparant au traitement chirurgical (32 ; 33 ; 34). Dans ces séries, les taux de survies varient de 21 à 49% (12 ; 13) à 5 ans pour la survie globale et de 0 à 69.7% à 5 ans (3, 35) pour la survie sans récurrence. De tels écarts sont expliqués par le fait que dans la plupart des études les patients traités par radiofréquence avaient des métastases hépatiques non résectables, le plus souvent multiples ou des critères clinico-biologiques non compatibles avec un traitement chirurgical (24 ; 36).

A ce jour, aucune étude prospective randomisée n'a permis d'identifier clairement la place de la radiofréquence notamment par rapport au traitement de référence. Le seul essai français randomisé ayant pour but de comparer les 2 techniques pour les patients porteurs de 1 à 3 métastases résectables (FFCD 2002-02) a été arrêté faute d'inclusion.

Concernant la chimiothérapie, le premier essai randomisé évaluant l'efficacité de la radiofréquence et chimiothérapie vs chimiothérapie seule est l'essai CLOCC (11). Il a permis de mettre en évidence une différence significative en termes de survie sans récurrence à 3 ans en faveur du traitement combiné. Les résultats sur la survie globale n'étaient pas concluants. Dans notre étude, 83.3% des patients avaient reçu un traitement systémique.

6) Avenir

La radiofréquence présente comme avantage de pouvoir être réalisée par voie percutanée, ouverte ou par coelioscopie (37). Cette voie d'abord permet le traitement des lésions sous capsulaires, au contact des organes de voisinage, du diaphragme ainsi que des lésions multiples nécessitant un traitement chirurgical associé. Néanmoins, l'échographie peropératoire étant indispensable, cette technique ne peut être utilisée par tous les centres. C'est une des raisons pour lesquelles aucun traitement par laparoscopie n'a été réalisé dans notre étude.

Quatre-vingt sept pour cent de nos procédures ont été réalisées par radiofréquence unipolaire utilisant une seule aiguille contenant plusieurs électrodes (4 à 12) et générant un courant de radiofréquence sinusoïdal de plusieurs centaines de Hertz. L'échauffement tissulaire par friction aboutit à une destruction cellulaire (38).

Pour les autres procédures, nous avons utilisé la méthode multipolaire, existant déjà depuis plusieurs années. Celle-ci consiste à implanter plusieurs électrodes en périphérie de la tumeur. Celles-ci délivrent un courant énergétique de façon centripète. Cette technique présente plusieurs avantages à savoir, un meilleur rendement énergétique à dose égale, une meilleure prédictibilité des limites des zones d'ablation, l'absence de contact avec la lésion et le traitement de lésions centro-hépatiques. (39). Avec les micro-ondes et l'électroporation irréversible, elle fait partie des techniques émergentes faisant actuellement leurs preuves dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire avec des taux de morbi-mortalité faibles (40 ; 41).

Ces différentes techniques percutanées, attractives de par leur faible invasivité et leur rapidité d'exécution, devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement des MHCCR chez des patients bien sélectionnés. Néanmoins, leur place reste encore à définir dans cette indication.

Conclusion

A ce jour, le traitement de référence des MHCCR reste la résection chirurgicale associée à la chimiothérapie. La radiofréquence, qu'elle soit unipolaire ou multipolaire doit faire partie de l'arsenal thérapeutique dans le traitement des MHCCR mais chez des patients et pour des lésions bien sélectionnés.

En effet, notre étude et l'analyse de la littérature montrent que la radiofréquence lorsqu'elle est pratiquée chez des patients présentant moins de 3 lésions mesurant moins de 3cm, permet d'obtenir des taux de survie similaires à ceux du traitement chirurgical et ce avec une morbidité et une mortalité moindre.

Des essais prospectifs randomisés comparant la chirurgie à la radiofréquence sont techniquement et éthiquement difficiles à entreprendre car les bons candidats à la chirurgie sont souvent les mauvais candidats à la radiofréquence et vice versa. Celui-ci ne sera donc probablement jamais réalisé.

La RFA peut donc être proposée aux patients présentant des MHCCR résécables ou non résécables, dont le nombre est inférieur ou égal à 3 et qui mesurent moins de 3 centimètres.

REFERENCES

1. Les cancers en France en 2013. Institut National du Cancer. 2013.
2. Phelip et al. Cancer colorectal métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2014.
3. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg. mars 2007;11(3):256-63.
4. Adam de R, Boudjema K, Figueiras J, Gorden L, Mentha G, Rougier P, et al. Résécabilité secondaire des métastases hépatiques initialement non résécables chez les patients porteurs d'un cancer colorectal : un véritable enjeu ! : 111e Congrès Français de Chirurgie 2009. Journal de Chirurgie Viscérale. avr 2010;147, Supplément 3:S40-54.
5. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. Ann Surg. oct 2007;246(4):559-65; discussion 565-7.
6. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. J Clin Oncol. 1 mars 2005;23(7):1358-64.
7. Stoltz A, Gagnière J, Dupré A, Rivoire M. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. J Visc Surg. avr 2014;151 Suppl 1:S33-44.
8. Luciani A., Jourdan G., Itti E., Tran Van Nhieu J., Djabbari M, Zegai B., Karoui M, Anglade MC., Rahmouni A. et al. Imagerie des métastases hépatiques. EMC 2007.
9. Haute Autorité de Santé. Cancer colorectal. Adénocarcinome. Janvier 2012.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_colon_version_web.pdf
10. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. Ann Surg. août 2004;240(2):205-13.
11. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. Eur J Cancer. mars 2014;50(5):912-9.
12. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. mars 2009;13(3):486-91.
13. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee WY, Kim S-J, Choi S-H, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver

- metastasis. *J Clin Gastroenterol.* sept 2008;42(8):945-9.
14. Rhim H, Yoon K-H, Lee JM, Cho Y, Cho J-S, Kim SH, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics.* févr 2003;23(1):123-34; discussion 134-6.
 15. Kong W-T, Zhang W-W, Qiu Y-D, Zhou T, Qiu J-L, Zhang W, et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. *World J Gastroenterol.* 7 juin 2009;15(21):2651-6.
 16. De Baère T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol.* sept 2003;181(3):695-700.
 17. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the « test-of-time approach ». *Cancer.* 15 juin 2003;97(12):3027-35.
 18. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* oct 2002;89(10):1206-22.
 19. Desolneux G, Vara J, Razafindratsira T, Isambert M, Brouste V, McKelvie-Sebileau P, et al. Patterns of complications following intraoperative radiofrequency ablation for liver metastases. *HPB (Oxford).* nov 2014;16(11):1002-8.
 20. Weng M, Zhang Y, Zhou D, Yang Y, Tang Z, Zhao M, et al. Radiofrequency ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e45493.
 21. Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol.* févr 2007;33(1):67-71.
 22. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surg.* 2009;2009:346863.
 23. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I, Pagano E, Fava C, Gandini G. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* oct 2008;31(5):948-56.
 24. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, et al. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg.* juin 2013;37(6):1333-9.
 25. Elias D, Baton O, Sideris L, Matsuhisa T, Pocard M, Lasser P. Local recurrences after intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases: a comparative study with anatomic and wedge resections. *Ann Surg Oncol.* mai 2004;11(5):500-5.
 26. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol.* mai 2009;19(5):1206-13.

27. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. juill 2009;45(10):1748-56.
28. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, Montedori A, Cavaliere D, Parisi A, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD006317.
29. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. oct 2001;221(1):159-66.
30. Sørensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol*. avr 2007;48(3):253-8.
31. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology*. déc 2012;265(3):958-68.
32. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg*. oct 2003;90(10):1240-3.
33. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim PN, Won HJ, Kim JC. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis from colorectal cancer after curative surgery. *Ann Surg Oncol*. janv 2008;15(1):227-32.
34. Aloia TA, Vauthey J-N, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. mai 2006;141(5):460-6; discussion 466-7.
35. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg*. juin 2009;197(6):728-36.
36. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. juin 2004;239(6):818-25; discussion 825-7.
37. Lee SD, Han H-S, Cho JY, Yoon Y-S, Hwang DW, Jung K, et al. Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *J Korean Surg Soc*. juill 2012;83(1):36-42.
38. De Baere T. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2012;16(5-6):339-43.
39. Seror O. Percutaneous hepatic ablation: what needs to be known in 2014. *Diagn Interv Imaging*. août 2014;95(7-8):665-75.

40. De Baere T, Deschamps F. Nouvelles techniques d'ablation tumorale en cancérologie (micro-onde, électroporation). *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. juill 2014;95(7–8):665–71.
41. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, Zakai BB, Maor M, Dreznik Y, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr*. oct 2014;3(5):317–23.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Localisation de la récurrence après radiofréquence.

Figure 2. Traitement de sauvetage après la première récurrence

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier représentant les taux de survie globale en fonction du temps (années). A. pour tous les patients. B. selon le traitement

Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier représentant les taux de survie sans récurrence en fonction du temps (mois). A. pour tous les patients. B. selon le traitement.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques des patients, de la lésion primitive et des métastases.

Tableau II. Traitement de la lésion primitive et des métastases associés à la radiofréquence.

Tableau III. Type de chimiothérapie administrée selon l'indication.

Tableau IV. Morbidité de la RFA et de la RFA + résection selon la classification de Clavien et Dindo.

Tableau V. Facteurs de risque de complication de la radiofréquence en analyse univariée.

Tableau VI. Facteurs de risque de récurrence locale après RFA. Analyse univariée.

Annexe 1. Classification de Clavien

Grade 1

Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique

Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie.

Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

Grade 2

Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

Grade 3

a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale

b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

Grade 4

Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs

a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)

b) Dysfonction multiorganique

Grade 5

Décès du patient

Annexe 2. Protocole FOLFOX 6



Protocole FOLFOX6

Indications :

Cancer colorectal métastatique (première ou seconde ligne)

Protocole d'administration :

Association Oxaliplatine ($100\text{mg}/\text{m}^2$) + LV5FU2 simplifié

Durée d'une cure : 2 jours ; intervalle entre 2 cures : 2 semaines (J1=J15)

J1

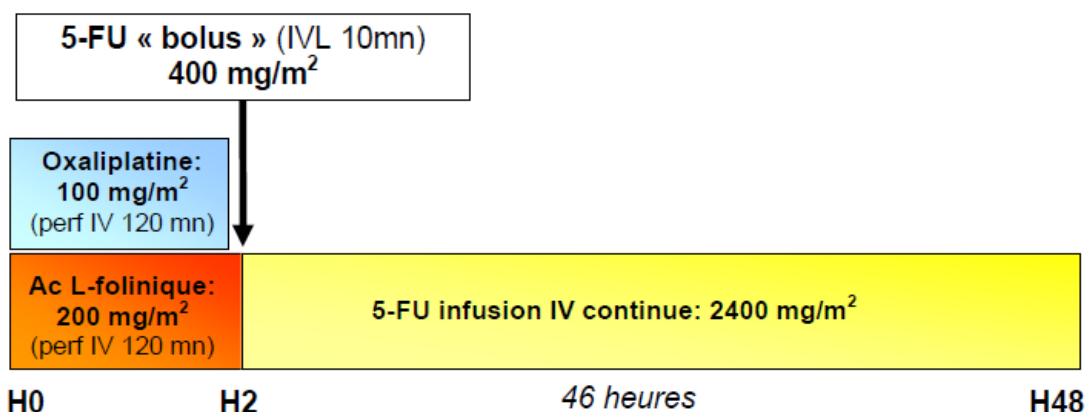
- Oxaliplatine ELOXATINE® : $100\text{ mg}/\text{m}^2$
en perfusion IV de 120 min (en Y avec l'acide folinique)
- Acide folinique : $400\text{ mg}/\text{m}^2$ ou Acide L-folinique : $200\text{ mg}/\text{m}^2$
en perfusion IV de 120 min (en Y avec l'oxaliplatine)
- 5-Fluoro-uracile « bolus » : $400\text{ mg}/\text{m}^2$
en perfusion IV de 10 min
- 5-Fluoro-uracile « infusionnel » : $1200\text{ mg}/\text{m}^2$
en infusion IV continue de 22h (infuseur ou pompe)*

J2

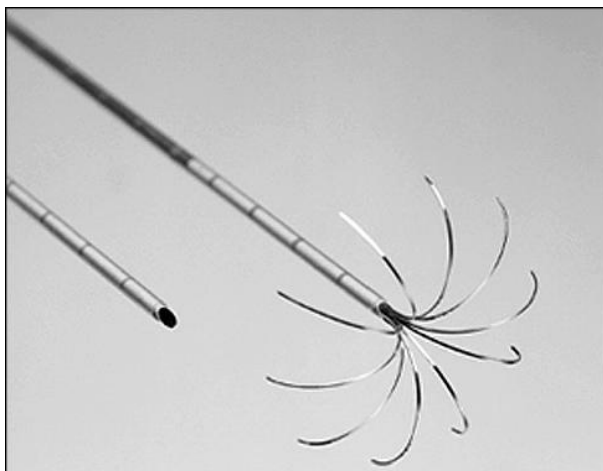
- 5-Fluoro-uracile « infusionnel » : $1200\text{ mg}/\text{m}^2$
en infusion IV continue de 24h (infuseur ou pompe)*

* en pratique, mise en place à J1 d'une infusion intra-veineuse continue de 46 heures de $2400\text{ mg}/\text{m}^2$ de 5-fluoro-uracile

Synopsis



Annexe 3. Générateur RITA et aiguilles StarBust® XL

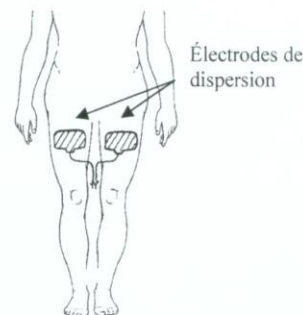


Marche à suivre pour la préparation et le fonctionnement du générateur HF modèle 1500 et 1500X et de StarBurst™ & XL de RITA®



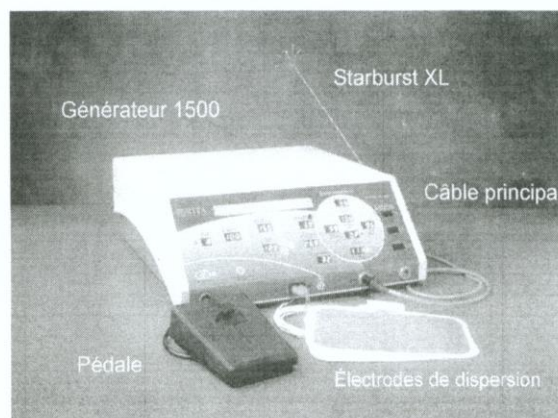
PRÉPARATION

- Stériliser le câble principal en respectant les instructions du mode d'emploi.
- Placer une électrode de dispersion sur la partie antérieure de chaque cuisse.
- Avant l'emploi, rincer le dispositif avec une solution saline par l'orifice de perfusion.
- Raccorder le cordon d'alimentation du générateur HF et le brancher dans la prise appropriée.
- Connecter la pédale et les électrodes au générateur HF.
- Mettre le générateur HF sous tension en utilisant l'interrupteur arrière.
- Après le test automatique de démarrage, appuyer sur le bouton RF ON/OFF (HF marche/arrêt).
- Le mode de contrôle par défaut est « A » (Average of all).
- Régler la puissance (Power), la température (Temperature) et le temps (Time) selon les paramètres du tableau ci-dessous. (Commencer toujours par régler les paramètres pour un déploiement de 2 cm.)



PLACEMENT

- Placer le dispositif et effectuer un déploiement de la taille de l'ablation désirée. Utiliser une pression avant et surveiller le déplacement du tissu (ou l'impression que le dispositif exerce une pression arrière en direction de l'opérateur). Après les déploiements, appliquer la pression avant pour stabiliser le dispositif. Rétracter ensuite le déploiement à sa position de démarrage de 2 cm pour une ablation de 3 cm, 4 cm ou 5 cm.
- Connecter le dispositif au câble principal. Raccorder le câble principal au générateur HF. Vérifier que la température et l'impédance sont affichées sur le générateur HF.



ABLATION

- Démarrer la puissance HF à l'aide de la pédale ou du bouton RF ON/OFF.

Ablation de 5 cm :

Déploiement à : (1ère étape obligatoire)	Régler la température à :	Régler la puissance à :	Régler la minuterie à :	Maintenir pendant la durée suivante :
2 cm	105°C	150 W	15,0 min.	Jusqu'à ce que la température sélectionnée soit atteinte (un bip est émis), déployer alors à 3 cm.
3 cm	105°C	150 W	14,5 min.	Jusqu'à ce que la température sélectionnée soit atteinte (un bip est émis, ou pas), déployer alors à 4 cm.
4 cm	105°C	150 W	14,0 min.*	7 minutes à la température sélectionnée (Après le bip ou pas, attendre 7 minutes.), déployer alors à 5 cm.
5 cm	105°C	150 W	7,0 min.**	7 minutes à la température sélectionnée (Après le bip ou pas, attendre 7 minutes.) et passer en mode de refroidissement (Cool Down).

* S'assurer que la minuterie est réglée au moins à 14 minutes après le déploiement à 4 cm. Si la durée est inférieure à 14, augmenter le temps réglé à 14.

- ** S'assurer que la minuterie est réglée au moins à 7 minutes après le déploiement à 5 cm. Si la durée est inférieure à 7, augmenter le temps réglé à 7.
- Remarque : un déploiement de 2 cm à 3 cm, 3 cm à 4 cm et de 4 cm à 5 cm doit s'accompagner d'une baisse de la température et d'une élévation de la puissance de sortie. L'absence de ces phénomènes indique que le dispositif risque de ne pas être déployé correctement. Dans ce cas, rétracter et re-déployer pour obtenir les modifications de température et de puissance souhaitées.

Ablation de 4 cm :

Déploiement à : (1ère étape obligatoire)	Régler la température à :	Régler la puissance à :	Régler la minuterie à :	Maintenir pendant la durée suivante :
2 cm	105°C	150 W	8,0 min.	Jusqu'à ce que la température sélectionnée soit atteinte (un bip est émis, ou pas), effectuer alors un déploiement à 3 cm.
3 cm	105°C	150 W	7,5 min.	Jusqu'à ce que la température sélectionnée soit atteinte (un bip est émis), déployer alors à 4 cm.
4 cm	105°C	150 W	7,0 min.**	7 minutes à la température sélectionnée.

** S'assurer que la minuterie est réglée au moins à 7 minutes après le déploiement à 4 cm. Si la durée est inférieure à 7, augmenter le temps réglé à 7.

Ablation de 3 cm :

Déploiement à : (1ère étape obligatoire)	Régler la température à :	Régler la puissance à :	Régler la minuterie à :	Maintenir pendant la durée suivante :
2 cm	105°C	150 W	5,5 min.	Jusqu'à ce que la température sélectionnée soit atteinte (un bip est émis), effectuer alors un déploiement à 3 cm.
3 cm	105°C	150 W	5,0 min.*	5 minutes à la température sélectionnée.

* S'assurer que la minuterie est réglée au moins à 5 minutes après le déploiement à 3 cm. Si la durée est inférieure à 5, augmenter le temps réglé à 5.

- À la fin du temps réglé avec la minuterie, le générateur HF passe automatiquement en mode de refroidissement (**Cool Down**) pendant 30 secondes (affichage de 0,5 minute sur le générateur HF).
- Une fois le refroidissement terminé, vérifier les températures pour s'assurer qu'elles sont toutes supérieures à 70°C. Si ce n'est pas le cas, continuer l'ablation pendant 5 minutes supplémentaires à la température sélectionnée. (Une autre solution consiste à rétracter le déploiement du dispositif, le faire pivoter de 45 degrés et le re-déployer pour vérifier les températures ; continuer l'ablation si nécessaire.)
- Pour l' **ablation du trajet de l'aiguille**, rétracter le déploiement et appuyer sur le bouton Track Ablation ON/OFF (Ablation du trajet marche/arrêt). Une fois prêt, appuyer sur le bouton RF ON/OFF pour commencer le retrait de l'aiguille.
 - Remarque : surveiller la température n°5 seulement. Quand elle atteint 75°C, retirer l'aiguille d'environ 1 cm. Répéter jusqu'à ce que toute l'aiguille soit retirée.

Dépannage

Si la température sélectionnée n'est pas atteinte dans les 3 minutes quelque soit le déploiement: Augmenter la puissance de 20 W.

Si une température est très différente des autres :

- Si une température est très basse mais que l'impédance est comprise entre 35 et 100 ohms, ne pas intervenir.
- Si une température est très basse et que l'impédance est très élevée (>100 ohms) ou très basse (<35 ohms), il est conseillé de retirer la température basse de l'algorithme.
- Si une température est très élevée et que l'impédance est comprise entre 35 et 100 ohms, il est conseillé de retirer la température élevée de l'algorithme pour permettre à la puissance d'augmenter les autres températures.

Si l'impédance est élevée (>100 ohms) :

- Si elle est élevée au début de l'intervention, vérifier le placement des électrodes de dispersion et s'assurer que le dispositif est entièrement déployé à la taille de l'ablation désirée.
- Si elle est élevée pendant l'intervention, on peut abaisser la température sélectionnée ou retirer la température la plus basse ou encore rétracter le déploiement et faire pivoter le dispositif.
- Si la puissance est également élevée, on peut diminuer la puissance.

Annexe 4. Générateur CELON et aiguilles multipolaires



SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Madame AISSOU Sandra

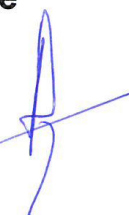
Vu, le Directeur de thèse



Docteur Emilie LERMITTE
N° RPPS 10002594504
Chirurgie viscérale
CHU - 49933 ANGERS Cedex 9

Vu, le Président du jury de thèse

Professeur Antoine HANOT
N° RPPS 10002523388
Chirurgie viscérale et endocrinienne
CHU - 49933 ANGERS Cedex 9



**Vu, le Doyen de la
Faculté de Médecine
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD

Vu et permis d'imprimer



T4_FORM_permiss_imprimer

TRAITEMENT DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLO-RECTAUX. OUI MAIS POUR QUELS PATIENTS?

RESUME

Objectif. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux par l'analyse des survies à 5 ans et définir ainsi sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Patients et méthode. Une étude rétrospective incluant tous les patients traités par radiofréquence pour une ou plusieurs métastases hépatiques non résécables a été réalisée.

Résultats. Entre 2001 et 2012, 72 patients ont été inclus, 109 séances de radiofréquence réalisées, 179 lésions traitées. 45 patients ont été traités par radiofréquence et 27 par radiofréquence + chirurgie hépatique. 83.3% des patients avaient reçu une chimiothérapie systémique. Le taux de mortalité était de 2.7%, le taux de morbidité de 25.7%. L'âge supérieur à 75 ans, un score OMS > 0 et la voie d'abord par laparotomie étaient des facteurs de risque de complication. Le suivi médian était de 45.4 mois. La récurrence locale concernait 25.7% des lésions. Une taille de lésion > à 29 mm et le caractère multiple des lésions étaient des facteurs de risque de récurrence locale. Les taux de survies à 1 an, 3 ans et 5 ans étaient de 94.4%, 68.2% et 45.5% pour la survie globale et 76.8%, 15.9% et 9.9% pour la survie sans récurrence. Il n'y avait aucune différence significative en terme de survie entre les patients traités par radiofréquence seule ou radiofréquence + chirurgie.

Conclusion. La radiofréquence a montré son efficacité dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux résécables ou non résécables, avec certaines limites. Elle peut être proposée aux patients présentant jusqu'à 3 lésions dont le diamètre est inférieur ou égal à 3 cm.

MOTS-CLES

Radiofréquence

Métastases hépatiques

Cancer colorectal

FORMAT

☐ Mémoire

☒ Article¹ : ☒ à soumettre ☐ soumis ☐ accepté pour publication ☐ publié

suivi par : Pr LERMITE Emilie

¹ statut au moment de la soutenance