

# L'apport de la chimiothérapie dans le traitement des métastases hépatiques colorectales

## Influence of chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases

Henri Bismuth, René Adam, Éric Vibert

*Centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse, Villejuif*

### Mots clés

- ◆ Métastases hépatiques colorectales
- ◆ chirurgie
- ◆ chimiothérapie

### Résumé

L'exérèse chirurgicale par une hépatectomie radicale, seul traitement curatif des métastases hépatiques colorectales, n'est possible que dans 75 à 85% des cas. L'originalité de notre travail a été de montrer dans les années 1990 que la chimiothérapie pouvait transformer les métastases irrésécables pour les rendre résécables. Notre expérience porte maintenant sur plus de 200 cas d'hépatectomies pour des malades irrésécables avec une survie à 5 ans de 30% et à 10 ans de 18%. Cette chirurgie est généralement lourde avec 55% d'hépatectomies majeures, 36% de réhépatectomies (jusqu'à 4 hépatectomies successives chez le même patient) et 20% de résections pulmonaires associées. En même temps que l'objectif de la diminution des tumeurs pour les rendre résécables, nous avons développé le principe de l'augmentation du parenchyme hépatique sain pour permettre des hépatectomies larges évitant le risque de l'insuffisance hépatique due à un trop petit territoire de parenchyme restant.

D'année en année, les nouvelles chimiothérapies - les dernières étant les anticorps monoclonaux (cetuximab) et les anti-angiogéniques (bevacizumab) - sont plus efficaces, offrant par une plus grande réduction tumorale à davantage de malades la chance d'être opéré, but ultime de la stratégie associant chimiothérapie et chirurgie.

### Keywords

- ◆ Colorectal liver metastases
- ◆ surgery
- ◆ chemotherapy

### Abstract

Surgical treatment by radical hepatectomy, only curative treatment of colorectal liver metastases, is feasible in 75 to 85% of patients. Our works was singular because it has shown in 1990 that chemotherapy allowed to cured patient with primarily unresectable colorectal liver metastases. Our experience involved now more than 200 such patients with a 5-year and 10-year overall survival of 30% and 18%, respectively. This difficult surgery implies 55% of major hepatectomies, 36% of repeat hepatectomies (until 4 successive hepatectomies for one patient) and 20% of associated pulmonary resection. Simultaneously of chemotherapy success, we have developed principle of liver parenchyma increasment to allow major hepatectomies without post-operative liver insufficiency due to small liver remnant.

Recently, new chemotherapies including monoclonal antibodies against tumoral growth factors (cetuximab) and vascular growth factors (bevacizumab) are more efficient and allow better tumoral reduction to obtain more chances to be resected, the only goal of oncosurgical strategy.

Le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal s'est profondément modifié au cours des 10 dernières années. La chimiothérapie a connu une vraie « révolution » en termes d'efficacité. Reposant jusque dans les années 1990 essentiellement sur le 5-fluorouracile (5-FU) avec des taux de réponse objective de 20 à 25%, elle a considérablement gagné en efficacité grâce à de nouvelles molécules comme l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Ainsi les médianes de survie ont triplé, atteignant 20 mois tandis que les taux de réponses ont

plus que doublé... L'avènement récent des biothérapies anti-facteurs de croissance (cétuximab) ou anti-angiogénèse (bévacizumab) promet d'amplifier encore l'efficacité des traitements.

La chirurgie a elle aussi progressé en termes de moindre risque (mortalité opératoire < 2%) et de résultats (survie à 5 ans de 40 à 50%, voire plus) et cela malgré une extension des indications.

### Correspondance :

*Pr Henri Bismuth  
centre hépato-biliaire, hôpital Paul-Brousse  
94800 Villejuif*

## Histoire naturelle des métastases hépatiques de cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est le 4<sup>e</sup> cancer le plus fréquent au monde et le 3<sup>e</sup> en France après le cancer du sein et de la prostate. En Europe, c'était en 2000, la seconde cause de mortalité par cancer. En France, la même année, 36 257 nouveaux cas et 16 000 décès lui ont été imputés. Ce chiffre est en hausse, car entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas annuels de CCR a augmenté de 50% [1].

Après la survenue d'un cancer colorectal, 40 à 50% des malades vont développer des métastases hépatiques (MHCCR). Les MHCCR synchrones, présentes lors de la découverte du cancer colorectal, sont observées dans 15 à 20% des cas [1]. Le taux de MHCCR métachrones, découvertes à distance du traitement de la tumeur primitive, est de 15 à 20% dans les 1 à 5 ans [1]. Ces MHCCR métachrones sont isolées dans environ 80 à 90% des cas.

La dernière série importante de malades non traités est extraite d'une cohorte de 1 099 malades ayant des MHCCR affirmées histologiquement et analysés entre 1980 et 1990 [2]. Dans cette série, la médiane de survie des patients non traités (n = 484) était de 7,5 mois, avec une survie à 1 an de 31,3%, à 3 ans de 2,6% et à 5 ans de 0,9% (3 malades).

## Traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal

L'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques est le seul traitement susceptible d'offrir une survie à long terme. Actuellement, la survie à 5 ans après chirurgie varie entre 37 et 58% [3, 4] avec une survie à 10 ans de l'ordre de 20 à 25% [5, 6]. La chimiothérapie prolonge indiscutablement la survie à court et moyen terme, mais la survie à 5 ans en l'absence de chirurgie associée, est exceptionnelle. Les traitements de destruction locale, de type radiofréquence ou cryothérapie, peuvent être efficaces sur des métastases isolées de petite taille et offrir une rémission prolongée [7]. Néanmoins, le consensus est de réserver ces traitements locaux aux situations où une exérèse chirurgicale n'est pas réalisable [8].

La chirurgie d'exérèse constitue actuellement la seule perspective de survie à long terme et, en tant que telle, doit toujours être envisagée en premier dans l'arsenal thérapeutique des métastases hépatiques de cancer colorectal. Le principe consiste à procéder à l'exérèse de toutes les lésions tumorales en laissant au moins 30% de parenchyme hépatique non tumoral bien vascularisé. Cette proportion de foie restant est en effet la condition *sine qua non* pour éviter une insuffisance hépatique postopératoire. La résection hépatique obéit en outre à la loi du « tout ou rien » : seule l'ablation de toutes les lésions justifie la chirurgie. En effet, l'exérèse incomplète des métastases a un pronostic voisin de celui des malades non opérés [9]. La recommandation est donc de faire l'exérèse de toutes les métastases ou de ne pas faire d'hépatectomie. La seule exception à ce principe est représentée par les hépatectomies en 2 temps dont le principe consiste, dans les tumeurs non résécables en un seul temps, à réséquer une partie de la tumeur par une première hépatectomie, d'attendre la régénération du foie restant et de procéder dans un deuxième temps à l'exérèse « radicale » du tissu tumoral résiduel [10].

La mortalité postopératoire de la chirurgie des métastases est actuellement comprise entre 0 et 3,7% dans la plupart des séries récentes [11]. Quant aux complications postopératoires, leur fréquence varie entre 15 et 46% [11]. Ce risque faible rend compte des indications de plus en plus poussées de ce type de chirurgie, seul traitement en mesure d'apporter un bénéfice de survie prolongée.

## Facteurs pronostiques

### Facteurs généraux

L'âge ne doit pas être considéré en soi comme une contre-indication à la chirurgie hépatique. Nombre de malades âgés de plus de 75 ans, voire 80, sont actuellement opérés sous réserve de l'absence de contre-indication liée aux comorbidités, plus fréquentes à cet âge. Les résultats de survie sont peu différents de ceux des malades plus jeunes [12].

### Facteurs liés à la tumeur primitive

La présence de ganglions envahis et un intervalle libre de moins de un an entre la résection du primitif et les métastases hépatiques sont tous deux associés à un moins bon pronostic [6, 13], ainsi que le siège sur le côlon droit ou le rectum. Le haut grade et le stade du primitif sont également corrélés à une moins bonne survie [13].

### Facteurs liés aux métastases hépatiques

Nombre et taille des métastases. Jusque dans les années 1990, il était classique de considérer que seuls les malades ayant 3 métastases au plus étaient susceptibles de bénéficier à long terme de la résection. Cette recommandation n'a plus cours actuellement. Dans notre expérience, la survie à 5 ans des malades réséqués d'au moins 4 métastases est de 30% et même si elle est inférieure à celle des malades avec au plus 3 lésions (45%), la résection n'en reste pas moins la seule possibilité de survie à long terme [14]. Les patients ayant de petites métastases ont un meilleur pronostic que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Plus que la taille, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une vraie valeur pronostique [15], avec une survie à 5 ans de seulement 15% au-dessus de 50% de foie envahi [15].

Marqueurs tumoraux. L'augmentation de l'ACE préopératoire est un facteur de mauvais pronostic [6, 16]. Le Ca 19.9, souvent moins étudié, pourrait également avoir une valeur pronostique importante [5].

Marges de résection. Il est traditionnel de recommander une marge de résection de 1 cm pour toute exérèse de lésion tumorale maligne au niveau du foie. Cependant, une équipe japonaise a récemment montré que 80% des récidives locales se développent dans une marge de 2 mm par rapport à la métastase [17]. Une marge de 2 mm pourrait donc s'avérer suffisante dans la majorité des cas [17].

Facteurs liés aux métastases extrahépatiques. C'est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études. Néanmoins, la résection séquentielle des 2 sites métastatiques, quand elle se révèle potentiellement complète, est compatible avec un bénéfice de survie à long terme. Cela est particulièrement vrai pour les métastases pulmonaires dont l'exérèse séquentielle combinée à celle des métastases hépatiques offre une espérance de survie de 25 à 45% à 5 ans [18].

## La chimiothérapie

### La chimiothérapie à visée palliative

Elle constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables, car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie. Alors que les taux de réponse objective n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association de 5-FU et d'acide folinique, l'apport de nouveaux médicaments comme l'oxaliplatine ou l'irinotécan a permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [19]. L'émergence des biothérapies telles que les inhibiteurs des récep-

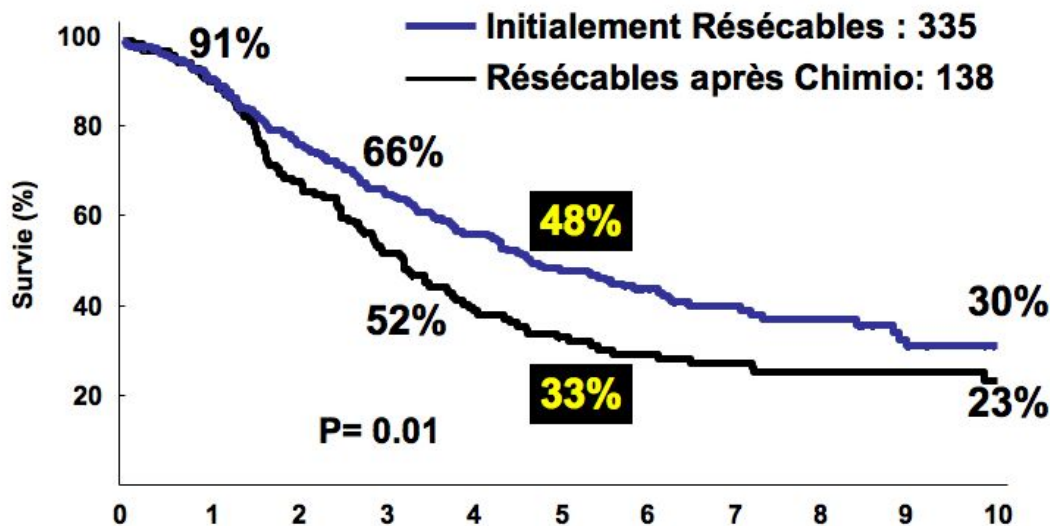


Figure 1 - Survie à long terme des patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal d'emblée résécables ou devenues résécables grâce à une chimiothérapie.

teurs de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) (cétuximab) ou les inhibiteurs de l'angiogenèse (bevacizumab) sont susceptibles d'améliorer encore ces résultats [20]. Ceux-ci restent néanmoins obérés à long terme par le fait que la survie à 5 ans des patients uniquement traités par chimiothérapie est inférieure à 1%. Pour cette raison, la chirurgie est une perspective recherchée en cas de réponse à la chimiothérapie, car elle est la seule à autoriser une survie prolongée.

### La chimiothérapie associée à la chirurgie

#### La chimiothérapie préopératoire

Elle est qualifiée de « néo-adjuvante » lorsqu'elle s'adresse à des patients d'emblée considérés comme résécables. C'est une chimiothérapie « d'induction » quand elle est administrée de nécessité devant des métastases non résécables. Dans ce dernier cas, c'est la réduction tumorale observée sous l'effet de la chimiothérapie qui peut rendre ces patients résécables. L'expérience de l'hôpital Paul-Brousse (fig. 1) a montré à ce titre que la résection après chimiothérapie des MHCCR s'accompagne d'une survie de 34% à 5 ans, et les taux de résécabilité peuvent être augmentés de 20 à 30% [5]. Cette expérience initialement rapportée après administration chronomodulée de 5-FU, acide folinique et oxaliplatine, est actuellement partagée par la plupart des centres, avec parfois des protocoles différents mais ayant pour point commun leur efficacité sur la réduction tumorale. Le consensus actuel consiste donc à proposer une résection hépatique à tous les patients initialement non résécables mais qui le deviennent sous l'effet de la chimiothérapie. L'effet bénéfique de la chimiothérapie combinée à la chirurgie dans les formes non résécables a étendu la problématique de l'intérêt de la chimiothérapie préopératoire aux formes d'emblée résécables. Une étude rétrospective a ainsi pu montrer que la chimiothérapie préopératoire serait susceptible d'augmenter la survie à long terme dans les formes multinodulaires ( $\geq 5$  métastases) [21]. Une étude européenne (EORTC) est actuellement en cours pour tester cette hypothèse de façon prospective randomisée et multicentrique en utilisant une chimiothérapie de type « FolFox » (5-Fu, acide folinique et oxaliplatine) en pré- et postopératoire comparativement à la chirurgie seule [22].

#### La chimiothérapie postopératoire

Le risque de récurrence après résection des métastases hépatiques est de 60 à 70%, même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées [6]. Le principe de la chimio-

thérapie postopératoire repose donc sur le traitement de la maladie microscopique potentielle que le chirurgien méconnaît lors de l'intervention d'exérèse. À ce jour, la seule étude ayant montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post-résection est celle du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de New York. Avec l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle utilisant le FUDR, la survie à 2 ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra-artérielle combinée à la chimiothérapie systémique [23]. Le bénéfice de la chimiothérapie intra-artérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe « chimiothérapie intra-artérielle » contre 60% dans le groupe « chimiothérapie systémique » ( $p < 0,001$ ) [23]. La chimiothérapie systémique, avec l'utilisation de 5-FU, s'est révélée bénéfique dans une étude rétrospective [24]. Il y a tout lieu de penser, néanmoins, que les essais en cours sont susceptibles de révéler une meilleure efficacité grâce à l'association du 5-FU à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan, voire aux biothérapies (cétuximab, bevacizumab).

### Les traitements locaux

La cryothérapie qui induit une nécrose par la congélation des tumeurs à des températures pouvant atteindre moins 180 °C et la radiofréquence qui vise la destruction tumorale par la chaleur à des températures pouvant atteindre 100 °C sont habituellement réservées aux métastases hépatiques non résécables. Les indications concernent essentiellement les tumeurs de taille inférieure à 4 cm et en nombre  $\leq 3$ . Pour les tumeurs inférieures à 25 mm, une nécrose tumorale est observée dans plus de 90% des cas. En revanche, pour les tumeurs de taille plus importante, la récurrence locale est fréquente.

### Les stratégies thérapeutiques

Le concept de résécabilité est un élément crucial dans la stratégie thérapeutique, car de la résécabilité découle le recours ou non à la chirurgie. C'est aussi la notion la plus difficile à définir, tant la résécabilité peut varier d'une équipe à l'autre en fonction de l'expertise chirurgicale et de l'interprétation que chacun peut avoir de la balance bénéfice/risque. L'évolution de ces dernières années s'est clairement faite vers une « agressivité » plus grande du traitement chirurgical et des stratégies dites « oncochirurgicales » combinant la chirurgie à la chimiothérapie.

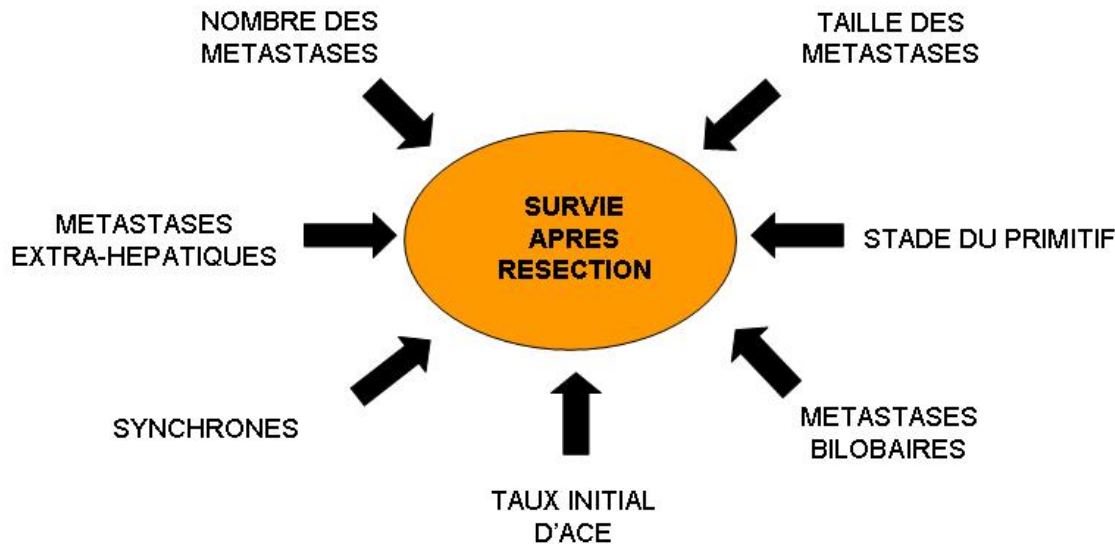


Figure 2 - Facteurs pronostiques de la survie à long terme après résection des métastases hépatiques de cancer colorectal.

Quatre grandes catégories de malades existent au moment du diagnostic des métastases :

- les patients d'emblée résécables (métastases hépatiques uniques ou  $\leq 3$ , de siège unilatéral, à distance des vaisseaux) ;
- les patients marginalement résécables (contact vasculaire, marge prévisionnelle étroite, proportion de foie restant « limite ») ;
- les patients non résécables, mais susceptibles de le devenir en cas de réponse à la chimiothérapie (métastases hépatiques bilatérales mais à nette prédominance unilatérale, sans localisations extrahépatiques ou avec métastases extrahépatiques limitées et potentiellement résécables) ;
- les patients définitivement non résécables (métastases multinodulaires étendues, localisations extrahépatiques multiples non résécables...).

### Les métastases d'emblée résécables

La chirurgie doit être envisagée d'emblée, car c'est le seul traitement à visée curative. Néanmoins, la prise en compte des facteurs pronostiques négatifs chez un malade donné, l'efficacité plus grande de la chimiothérapie a fait émerger des nuances dans la prise en charge des malades résécables. Dans l'attente des résultats de l'étude multicentrique européenne analysant l'intérêt de la chimiothérapie préopératoire sur les métastases résécables, la résécabilité « technique » des MHCCR ne doit pas forcément impliquer une chirurgie d'emblée. De plus en plus, l'évolutivité de la maladie tumorale est prise en compte dans la chronologie de la décision chirurgicale et l'utilité d'une chimiothérapie première peut se discuter dans au moins 4 situations cliniques :

- dans les formes multinodulaires ( $\geq 5$  nodules), il semble que la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante améliore le pronostic ;
- dans les cas de résécabilité douteuse (classe II), une chimiothérapie première peut permettre la réalisation d'une hépatectomie moins importante, plus satisfaisante au plan carcinologique, moins risquée et permettant plus facilement la réalisation de résections itératives ultérieures [25] ;
- dans les situations d'évolutivité tumorale rapide, l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante est d'utiliser une période de traitement pour tester l'agressivité du cancer et sa réponse au traitement, éléments qui reflètent la biologie tumorale, non encore directement appréciable en pratique courante. Nous avons récemment étudié cet aspect sur un groupe de 131 patients ayant au moins 4 MHCCR et opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante d'« épreuve » [26].

Après un suivi médian de 30 mois, la survie globale à 5 ans des patients progressant sous chimiothérapie n'était que de 8% alors qu'elle était respectivement de 37 et 30% chez les malades répondeurs ou stables ;

- dans les MHCCR synchrones, l'utilisation et la réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante après la résection de la tumeur primitive colique peut aussi être une source d'amélioration de la survie après résection des métastases hépatiques.

Au total, même s'il n'existe, en l'état actuel, aucune étude prospective randomisée justifiant formellement l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans les MHCCR résécables, il existe des arguments en faveur de son utilisation, dans certaines situations. L'efficacité croissante de la chimiothérapie et les bons résultats obtenus chez les malades initialement non résécables et qui le deviennent grâce à la chimiothérapie viennent renforcer ces convictions. L'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante chez des malades ayant des facteurs de mauvais pronostic permet aussi de mieux sélectionner ceux pour lesquels la chirurgie a le plus de chance d'apporter un réel bénéfice de survie. Reste cependant à bien évaluer la toxicité potentielle que peut comporter la chimiothérapie sur le foie et son impact sur les complications de la chirurgie des métastases. Les premiers travaux révèlent qu'une toxicité existe [27], mais que son impact sur la morbidité postopératoire est limité.

### Les métastases d'emblée non résécables

Dans ces cas, la chimiothérapie est actuellement la référence thérapeutique. Elle utilise le plus souvent le 5-fluorouracile combiné à l'une des 2 substances « majeures », l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Ces combinaisons ont en effet démontré leur supériorité par rapport au « Fu-Fol » (5-Fu - acide folinique) classique [19]. La tendance est même actuellement d'y associer des produits de type anti-facteurs de croissance de type cetuximab [20] ou anti-angiogénèse de type bevacizumab [28].

L'objectif du traitement est clairement d'augmenter la survie dans un cadre palliatif, mais au-delà de permettre à certains patients d'être réséqués de leurs métastases alors qu'elles étaient au départ non résécables. Par cette stratégie qui s'est fait jour ces dernières années, le caractère palliatif du traitement s'ouvre vers une possibilité de rémission prolongée, voire de traitement curatif.

Dans l'expérience pionnière de l'hôpital Paul-Brousse [29, 5], parmi 1 439 patients avec MHCCR, 335 (23%) étaient d'emblée résécables et 1 104 (77%) étaient non résécables [5]. Avec la

chimiothérapie, 138 de ces 1 104 patients (12,5%) ont pu être opérés (fig. 1). Des métastases extrahépatiques potentiellement résécables étaient présentes chez 38% de ces patients. C'est une réponse à une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne (77% des cas), de 2<sup>e</sup> ligne (12%) ou de 3<sup>e</sup> ligne (9%) qui a permis d'atteindre cette résécabilité secondaire. Une chronochimiothérapie par FolFox était utilisée dans 87% des cas. Une résection curative a pu être effectuée chez 111 des 138 patients (80%), et 27 patients (20%) ont eu une chirurgie incomplète soit du fait d'une résection incomplète au niveau hépatique (9 cas) soit de l'impossibilité d'effectuer la résection ultérieure des localisations extrahépatiques chez 18 patients. Avec un suivi moyen de 48,7 mois, la survie globale a été de 52, 33 et 23% respectivement à 3, 5 et 10 ans et la survie sans récurrence était respectivement de 30, 22 et 17%. En analyse multivariée, 4 facteurs préopératoires se sont révélés prédictifs d'une diminution de la survie après hépatectomie : un primitif de type cancer du rectum, un CA 19-9 > 100 UI/L, un nombre de plus de 2 métastases hépatiques et un diamètre maximal de plus de 10 cm. En fonction de la présence ou non de ces facteurs, un modèle permet d'estimer la survie à 5 ans qui est de 59% en l'absence de tout facteur, de 30% en présence d'un facteur, de 7% en présence de deux facteurs et de 0 à 1% en présence de plus de deux facteurs. Il importe bien sûr de confirmer ces résultats de façon prospective, mais la prise en compte de ces facteurs disponibles avant la chirurgie peut constituer un élément important dans la prise de décision.

De nombreuses études ont maintenant reproduit cette expérience première avec des taux de résécabilité secondaire variant de 2 à 58%, et des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine, d'irinotécan, voire de l'association des deux. Un consensus s'est donc fait sur le concept de proposer une chirurgie de résection à tous les patients ayant « répondu » de telle sorte à la chimiothérapie que leurs métastases puissent être potentiellement enlevées.

Élément notable dans notre étude, 7,2% des patients avaient une nécrose complète des métastases sur la pièce de résection après chimiothérapie. Autrement dit, 93% des malades, pourtant très répondeurs pour la plupart à la chimiothérapie, avaient encore des tumeurs actives. Ces données incitent fortement à réséquer autant que possible, tous les anciens sites tumoraux métastatiques. La possibilité d'une disparition complète des métastases sous chimiothérapie (réponse complète) est la principale raison pour laquelle les malades doivent être périodiquement réévalués afin que les métastases restent visibles pour être réséquées dès qu'une hépatectomie potentiellement curative est réalisable.

Récemment, une étude portant sur 15 malades, qui avaient une réponse clinique complète après chimiothérapie, a montré que 4 d'entre eux (27%) ont dû être réséqués sur les données de l'échographie peropératoire qui avait finalement retrouvé une métastase. Onze patients ont été simplement suivis avec au moins une métastase qui avait disparu [30]. Parmi eux, 6 n'ont pas eu de chimiothérapie complémentaire et un seul a récidivé localement à 3 mois. Les autres ont été suivis respectivement à 55, 43, 33, 31, 31 et 25 mois et n'ont pas eu de récurrence hépatique.

Cependant, cette dernière étude est trop limitée pour permettre de remettre en cause le principe admis généralement de réséquer autant que possible les anciens sites métastatiques compte tenu de la forte probabilité de tumeur résiduelle même en cas de réponse complète.

### Les métastases hépatiques synchrones

C'est une situation où il est actuellement difficile d'établir des recommandations claires, car plusieurs stratégies sont possibles depuis la chimiothérapie première à la résection en un temps des métastases et de la tumeur primitive.

Le choix entre chimiothérapie ou chirurgie première dépend surtout de 2 facteurs : le caractère symptomatique du cancer

colorectal et la résécabilité potentielle des métastases hépatiques.

En cas de symptomatologie occlusive, la résection de la tumeur primitive est d'emblée indiquée. La seule alternative serait la mise en place d'une prothèse colique susceptible d'éviter l'occlusion tout en autorisant la mise en route rapide d'une chimiothérapie.

La résécabilité potentielle des métastases hépatiques, sous-tendue par l'importance de l'envahissement tumoral hépatique, peut également intervenir dans le choix thérapeutique. En cas d'envahissement hépatique important et de métastases non résécables, le pronostic est davantage lié à la progression tumorale hépatique qu'à la prévention du risque occlusif. Une chimiothérapie première qui contrôle la progression tumorale avant toute chirurgie, même limitée à la tumeur primitive, peut tout à fait se justifier. Dans une étude récente portant sur des patients ayant des métastases hépatiques non résécables, cette attitude a permis, sans modifier la survie, d'éviter le risque de la chirurgie colique et diminuer la durée d'hospitalisation des malades non opérés par rapport aux malades comparables traités par chirurgie première de la tumeur primitive [31].

### Les métastases définitivement non résécables ne relevant d'aucune chimiothérapie

### Les récurrences tumorales après hépatectomie

Malgré le respect des règles carcinologiques, près de deux tiers des malades auront une récurrence tumorale dans les suites d'une chirurgie des métastases hépatiques.

La chimiothérapie adjuvante postopératoire est-elle susceptible de réduire le risque de récurrence ? Cette prévention a pu être établie grâce à une chimiothérapie intra-artérielle hépatique utilisant du FUDR combinée à une chimiothérapie systémique [23]. En ce qui concerne la chimiothérapie systémique seule, l'administration de 5-Fu associé à l'acide folinique n'a pas fait définitivement la preuve de son efficacité. Les protocoles utilisant des associations plus efficaces de type FolFox ou FolFiri seront plus en mesure de démontrer dans un proche avenir leur efficacité dans cette indication [22].

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une deuxième hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies.

Une évaluation récente que nous avons faite des troisièmes hépatectomies a permis d'établir des résultats analogues [11] : la mortalité opératoire est aussi faible et le bénéfice de survie à 5 ans (32%) comparable à celui des hépatectomies préalables. Il convient donc de proposer une hépatectomie itérative chez tous les patients pour lesquels la résection est potentiellement curative.

La même attitude s'applique à la survenue de métastases extrahépatiques, en particulier pulmonaires dont la résection après hépatectomie autorise une survie à 5 ans de 35%, tout à fait comparable à celle des métastases hépatiques ou pulmonaires isolées [18].

### Conclusion

Le traitement des MHCCR, qui ne comportait il y a quelques années que la chirurgie comme possibilité de survie à long terme chez un nombre très limité de patients, s'est désormais enrichi d'autres moyens thérapeutiques. La chimiothérapie permet d'améliorer la survie globale des patients et chez

certaines d'entre eux leur offre la possibilité d'être opérés de leur métastases alors qu'ils étaient au départ non opérables. Les traitements locaux (radiofréquence, cryothérapie) en agissant sur les lésions non résecables permettent à une proportion plus grande de patients de bénéficier d'un traitement chirurgical « combiné ». De cette multidisciplinarité des traitements émerge une efficacité plus grande de la prise en charge des MHCCR, les réunions de concertation multidisciplinaire venant, par l'intervention combinée du chirurgien, du gastro-entérologue, de l'oncologue et du radiologue, asseoir la décision du « bon traitement » à chaque moment de l'évolution de plus en plus longue des patients porteurs de MHCCR.

## Références

- Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. *Bull Acad Natl Med* 2003;187:815-23.
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343:1405-10.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-27.
- Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004;139:1168-72.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-58.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997;225:39-50.
- Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 4):iv103-6.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990;77:1241-6.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777-85.
- Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003;238:871-84.
- Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004;240:858-65.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-62.
- Adam R. Current surgical strategies for the treatment of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Cancer* 2004;2(suppl7):21-6.
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002;137:1187-92.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.
- Kokudo N, Miki Y, Sugai S, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833-40.
- Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1066-71.
- de Gramont A, Figueras A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
- Taberno JM, Van Cutsem E, Sastre J. An international phase II study of cetuximab in combination with FOLFOX4 in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR): Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:261.
- Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Lévi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003;90:963-9.
- Nordlinger B, Sorbye H, Debois M. Feasibility and risks of preoperative chemotherapy with folfox4 and surgery for resectable colorectal cancer liver metastases. Interim results of the EORTC intergroup randomized phase III study 40983. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005.
- Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
- Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001;88:980-5.
- Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-62.
- Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052-64.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-6.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-22.
- Elias D, Youssef O, Sideris L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol* 2004;86:4-9.
- Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155-60.