

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 29/11



106 008593 9

**LA CHIMIOThERAPIE
DES METASTASES HEPATIQUES
DES CANCERS COLORECTAUX**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1991

PAR

Jean-Yves CROUZY

Né le 7 Octobre 1960 à MELUN (Seine-et-Marne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO
Monsieur le Professeur DESCOTTES
Monsieur le Professeur OLIVIER
Monsieur le Professeur PILLEGAND
Monsieur le Docteur BESSEDE, Cardiologue,
Hôpital de GUERET

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité



Ex 3

Sib. 817 764

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1991

THESE N° 29

**LA CHIMIOThERAPIE
DES METASTASES HEPATIQUES
DES CANCERS COLORECTAUX**

THESE

pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1991

PAR

Jean-Yves CROUZY

Né le 7 Octobre 1960 à MELUN (Seine-et-Marne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO
Monsieur le Professeur DESCOTTES
Monsieur le Professeur OLIVIER
Monsieur le Professeur PILLEGAND
Monsieur le Docteur BESSEDE, Cardiologue,
Hôpital de GUERET

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **BONNAUD**
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **PIVA**
Monsieur le Professeur **COLOMBEAU**

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépathologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A mon épouse Annie

A mes enfants Maud et Charles

Vous êtes ma raison d'être

A ma mère

de ma naissance à la rédaction de cette thèse tu as toujours été présente

A mon père

tu as fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui

A Marie Christine

Sache que toi aussi tu m'as manqué ces dernières années

A Yannick, Sylvie et Séverine

Vous formez une famille qui compte beaucoup pour moi

A ma grand-mère maternelle

L'affection que je te porte n'a d'égale que ta longévité

A mes grands-parents paternels

Vous me manquez beaucoup

A mon parrain, Christine, Pierre et Stéphanie

Vous êtes ma deuxième famille

A mes beaux-parents, Odette VERBELEN

Toujours présents à nos côtés

A mon beau-frère, Mimi, Marc, Doudou, Yvan et Sophie

Restons toujours unis

A mon président de jury

Monsieur CATANZANO Gilbert

. Professeur des universités d'anatomie pathologique

. Biologiste des hôpitaux

. Chef de service

. Chevalier des Palmes Académiques

Vous avez accepté de présider mon jury

Soyez remercié de l'honneur que vous me faites ainsi que de mon profond respect

A mon jury

Monsieur OLIVIER Jean-Pierre

. Professeur des Universités de cancérologie et radiothérapie

. Electroradiologiste des hôpitaux

. Chef de service

Vous m'avez guidé dans l'élaboration de ce travail

Vous m'avez enseigné l'approche du malade

L'expérience acquise dans votre service est pour moi irremplaçable

Monsieur DESCOTTES Bernard

. Professeur des universités d'anatomie

. Chirurgien des hôpitaux

Vous m'avez fait le plaisir de participer à ce jury

Vos compétences chirurgicales et votre dynamisme ont toujours été une référence pour l'étudiant que je suis

Monsieur PILLEGAND Bernard

- . Professeur des universités d'hépatologie gastro-entérologie
- . Médecin des hôpitaux
- . Chef de service

De mon passage dans le service de gastro-entérologie je garde un souvenir ému et vous suis reconnaissant de la bienveillance que vous m'avez témoignée.

A mon membre invité

Monsieur BESSEDE Gérard

- . Médecin des hôpitaux
- . Cardiologue

Vous m'avez enseigné la cardiologie à l'hôpital de GUERET

Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de ma profonde estime

A Monsieur ROBERT Claude

. Professeur honoraire d'hépatologie gastro-entérologie

Médecin des hôpitaux Chef de service

. Doyen honoraire de la Faculté

. Officier de la Légion d'Honneur

. Commandeur des Palmes Académiques

J'ai été votre élève

Vos qualités humaines et professionnelles sont pour moi objets d'admiration

A mon Maître d'armes Ernest REVENU

Vous avez marqué toute ma jeunesse

Aux Docteurs ROULLET et BACHELLERIE

J'ai apprécié vos qualités professionnelles respectives et pu bénéficier de vos enseignements dans le service de radiothérapie du C.H.U de LIMOGES

Recevez mon amitié

A mes amis Jean-François BERDAH, Pierre CLAVERE, Abdel MENZLI,
Daniel LANDART

pour leur aide précieuse

A Larbi, Dominique, et tous mes camarades de l'internat de GUERET

A mon ami Alain, Marie Annick, leurs enfants

A tout le personnel du service de radiothérapie du C.H.U de LIMOGES
pour son dévouement exemplaire

A tous mes amis du service de cardiologie de l'hôpital de GUERET

Je dédie ce travail

PLAN

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

CHAPITRE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES

CHAPITRE 3 : ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES METASTASES
HEPATIQUES

CHAPITRE 4 : HISTOIRE NATURELLE DES METASTASES HEPATIQUES

CHAPITRE 5 : CHIMIOTHERAPIE

CHAPITRE 6 : CAS PARTICULIER DES MÉTASTASES RÉSÉQUÉES
CHIRURGICALEMENT

CHAPITRE 7 : NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE

CHAPITRE 8 : CONCLUSION

INTRODUCTION

Chaque année, il est découvert plus de 120.000 nouveaux cas de cancers coliques aux U.S.A. ; en France les chiffres s'élèvent à 2.500 par an. ; ce cancer est ainsi le second par sa fréquence dans notre pays et sa mortalité est élevée.

Sur l'année 1981, le nombre de décès concernant ce type de néoplasie se situe à 53.000 aux U.S.A. contre 1.500 en France.

Lors de leur décès, 40 à 50 % des patients porteurs d'un cancer colique présentent une atteinte secondaire hépatique (ce chiffre pouvant aller jusqu'à 70% dans certaines études).

Par ailleurs 30% de ces patients ont comme localisation métastatique unique, le foie. C'est dire la considération qu'il faut apporter à l'atteinte métastatique hépatique.

L'intérêt s'est accru depuis une trentaine d'années, période où ont été testées les premières chimiothérapies comme le 5 F U (1957).

Actuellement les principes du traitement des métastases hépatiques reposent sur la chirurgie d'exérèse associée ou non à la chimiothérapie.

L'année 1988 a marqué le centenaire de la première métastasectomie réalisée par le chirurgien GARRE (39).

Depuis, chaque année, 7.000 nouveaux patients bénéficient d'une intervention chirurgicale curative pour atteinte hépatique néoplasique secondaire. La chirurgie continue à représenter le traitement de choix lorsqu'elle est réalisable.

Néanmoins, la présence de métastases hépatiques lors d'un cancer colorectal reste de mauvais pronostic puisque la survie médiane des malades non traités est de 6 mois - 1 an tout stade confondu.

Dans ce travail, les différentes modalités du traitement par chimiothérapie vont être abordées et, les résultats commentés, définissant l'orientation actuelle de la thérapeutique.

PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES

La conception actuelle de formation des métastases s'appuie sur deux points importants :

- L'essaimage métastatique s'effectue précocément dès l'initiation de la tumeur primitive ; ainsi, on ne peut plus considérer la maladie cancéreuse comme un phénomène local qui grossirait pour devenir régional puis intéresser l'organisme tout entier.
- Il est probable qu'une fraction seulement des cellules présentes dans la tumeur possède les capacités d'induire le processus métastatique, il s'agirait des cellules ayant le potentiel malin le plus important.

Nous étudierons le processus métastatique hépatique selon plusieurs phases :

- 1) L'invasion tissulaire péri-tumorale, en l'occurrence péri-colorectale et le transport des cellules cancéreuses dans la circulation.
- 2) L'implantation sur le foie.
- 3) Le développement des métastases au sein du parenchyme hépatique

1) L'invasion tissulaire péri-tumorale

Ce mécanisme repose sur la pression de croissance de la tumeur et également sur la mise en jeu d'enzymes protéolytiques.

Cellules isolées, agrégats cellulaires vont envahir les tissus péri-colorectaux pour gagner veinules et capillaires lymphatiques dont les parois sont assez fines pour être traversées.

Libérées dans la circulation de manière continue, le flux des cellules cancéreuses peut être majoré par les turbulences sanguines et les traumatismes.

FIDLER (34) a calculé qu'une tumeur de 1g (10^9 cellules) pouvait libérer dans la circulation 10^6 cellules par jour.

Il semble que seule une petite fraction présente possède toutes les capacités pour mener à bien l'ensemble du processus métastatique.

Par ailleurs, presque la totalité des cellules malignes vont être détruites dans la circulation par les macrophages et les cellules «natural killer» (lymphocytes T spécialisés, tueurs) de l'hôte.

2) L'implantation sur le foie

On peut la définir comme résultante de deux facteurs :

- L'un, vasculaire
- L'autre, cellulaire

a) Le facteur vasculaire

Les cellules tumorales provenant de la néoplasie colorectale vont cheminer jusqu'au foie par deux voies :

- la veine porte
- le réseau lymphatique

Ces deux voies semblent indissociables comme la décrit FISHER (35) en mettant en évidence l'existence d'anastomoses veino-lymphatiques au niveau des ganglions ; en effet, ces connexions sont très nombreuses au niveau du pédicule hépatique.

- la veine porte

Elle représente la voie élective de conduction au foie pour les cellules cancéreuses provenant de la région colorectale.

L'étude de MARCHAL (73) en 1976 basée sur la variabilité de la bifurcation portale suggérerait un envahissement hépatique dépendant de l'angle pris par la veine porte avant sa pénétration dans le foie.

En effet, l'angle de bifurcation fait normalement 90° environ : plus une branche est en continuité avec le tronc porte, plus la circulation se fera de manière préférentielle vers cette branche et entraînera une atteinte hépatique unilatérale.

Les bifurcations habituelles en T ou Y, banales, correspondraient à des métastases bilatérales.

En pratique, tout n'est pas aussi simple que ne le laisserait apparaître ces considérations anatomiques, la dynamique cellulaire modulant ce phénomène de contingence.

- Les lymphatiques

Il est vraisemblable qu'ils véhiculent les cellules cancéreuses jusqu'au foie de manière directe mais aussi indirectement par leurs anastomoses avec le système veineux. L'existence de ces dernières pourraient être une explication au développement précoce de métastases extra-hépatiques et aux récurrences loco-régionales du primitif.

b) Le facteur cellulaire

L'arrêt des cellules dans les capillaires pourrait être conditionné selon NICHOLSON (79)

- par le diamètre de l'agrégat et la déformabilité de ces capillaires
- par l'adhérence des cellules à l'endothélium vasculaire et/ou à la membrane basale.

3) Le développement des métastases au sein du parenchyme hépatique

Il est sous la dépendance :

- de la capacité de défense de l'hôte par l'intermédiaire de ses macrophages et/ou de ses cellules tueuses (natural killer).
- de la persistance de cellules cancéreuses à l'état quiescent, c'est-à-dire en phase G_0 ou G_1 du cycle cellulaire ; celles-ci constitueraient alors de micro métastases infra-cliniques, indétectables.
- de la présence d'un facteur d'angiogénèse qui, selon FOLKMAN (37), favoriserait la prolifération endothéliale alimentant la cellule maligne.

Pour terminer ce chapitre, il convient de citer le concept d'hétérogénéité tumorale développé par FIDLER (34) selon lequel la tumeur maligne est une structure dynamique capable à tout moment de produire des clones cellulaires nouveaux appelés variants qui ont des potentiels métastatiques différents.

**ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES
METASTASES HEPATIQUES.**

Le foie est avec le poumon l'organe le plus souvent touché par la diffusion métastatique de la plupart des tumeurs malignes de l'organisme.

Avec l'envahissement hépatique, le pronostic de la maladie cancéreuse devient défavorable quoique l'on puisse voir une survie de plusieurs années.

En pratique, la métastase hépatique va dès le début de son développement évoluer pour son propre compte indépendamment de la néoplasie dont elle issue ; elle peut elle-même essaimer localement ou à distance et ainsi développer des métastases de métastase.

1) Diagnostic histologique du primitif colorectal

Il est aisé lorsque la tumeur colorectale est connue et que la métastase apparaît à distance de celle-ci, on parle de métastase métachrone.

Il est également facile lorsque la localisation secondaire est découverte en même temps que le primitif, il s'agit d'une métastase synchrone.

Par contre, si elle précède la mise en évidence de la tumeur d'origine, la métastase est dite précessive et requiert une analyse histologique par cytoponction ou biopsie pour différencier cancer hépatique primitif ou secondaire.

L'immunohistochimie intervient alors en permettant de détecter la présence d'alpha-fœtoprotéine et d'alpha 1 anti-trypsine, tous deux marqueurs de l'hépatocarcinome. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut également être mis en évidence sur coupe histologique et orienter vers l'origine colorectale de la tumeur. En effet, parmi les néoplasies sécrétrices d'ACE, les cancers colorectaux suivis des pancréatiques sont ceux qui s'accompagnent le plus fréquemment d'une élévation de l'antigène carcino-embryonnaire.

2) Macroscopiquement

L'aspect le plus évocateur d'une origine colorectale de la tumeur métastatique est celui d'une dissémination sur le foie sain de nodules d'abord minuscules puis plus volumineux, blanchâtres, parfois ombiliqués lorsqu'ils se trouvent en surface.

Leur nombre est variable, quelquefois considérable, pouvant aboutir à la destruction de tout le parenchyme hépatique.

De temps en temps, il s'agit d'une masse solitaire tumorale qui subit des remaniements nécrotiques ischémiques lors de sa croissance.

Au cours de leur développement les métastases peuvent entraîner des compressions des voies biliaires et un ictère cholestatique ou des compressions sus-hépatiques donnant un syndrome de BUDD CHIARI.

3) Microscopiquement

Les formes de diagnostics faciles correspondent aux nodules enchassés dans le parenchyme qui le détruisent ou le refoulent sans aucun aspect de transition avec les hépatocytes et qui conservent la structure et l'activité sécrétoire de la tumeur d'origine.

Les cas difficiles sont les métastases de cancers peu ou pas différenciés ; là encore, l'immunohistochimie avec la présence de cytokératine oriente vers l'origine épithéliale de la tumeur.

Ainsi, à 90% les métastases hépatiques de cancers colorectaux ont une structure glandulaire plus ou moins bien différenciée : elles sont donc issues d'adénocarcinomes.

Plus rarement, l'origine est une tumeur carcinoïde, dont les métastases sont souvent multi nodulaires, volumineuses, jaunâtres plus ou moins ombiliquées ; leur structure est parfois difficile à distinguer d'une tumeur hépatique primitive.

Viennent ensuite les sarcomes digestifs dont les métastases hépatiques sont représentées par des lésions nodulaires à dégénérescence centrale.

**HISTOIRE NATURELLE DES
METASTASES HEPATIQUES.**

1) Généralités

Lorsque l'on découvre des métastases hépatiques, les néoplasies primitives responsables le plus fréquemment retrouvées sont les cancers digestifs. JAFFE (55) va insister sur le fait que c'est la présence ou non de métastases hépatiques qui va conditionner le pronostic et ceci d'autant plus que les métastases sont nombreuses et disséminées aux 2 lobes hépatiques. Ce dernier a également remarqué que l'origine de la tumeur primitive intervenait aussi dans la durée de survie.

En effet, sur 390 patients ayant une atteinte hépatique il trouve :

		Survie médiane
54	pancréas et voies biliaires	42 jours
75	estomac	60 jours
177	colon	146 jours

De même, FLOWERDEW et TAYLOR (36) pensent que l'atteinte hépatique s'intègre dans une diffusion plus large de la maladie tumorale dans l'organisme. Ils notent que l'atteinte du foie est certainement due à l'invasion des cellules tumorales par voie hématogène, le tronc porte.

GILBERT et collaborateurs (41), étudiant, lors de nécropsies pratiquées sur des patients décédés de cancers coliques, ont relevé que l'extension n'était limitée à la glande hépatique que dans 6,6% des cas.

BENGMARK (9) en 1969 a travaillé sur 156 cancers d'origine colorectale et divise les patients en 3 groupes selon que les patients sont porteurs d'une métastase solitaire, d'un foie multimétastatique, et d'une situation intermédiaire entre les 2 précédentes. Il s'est aperçu que paradoxalement la survie des 3 groupes de patients était identique.

Le résumé des principales études se trouve dans le TABLEAU 1.

En ce qui concerne la disparité des résultats, PETTAVEL (89) évoque une explication : «on persiste à comparer les résultats concernant des patients porteurs de petites métastases (2 - 3) à ceux d'autres malades dont 75 à 80% du volume hépatique est remplacé par du tissu tumoral.»

En effet, on peut penser que, dans ces deux cas, la fonction hépatique est différente.

TABLEAU 1

Survie spontanée des patients porteurs de métastases hépatiques dont le cancer primitif colorectal a été résecté (d'après FLOWERDEW)

ETUDE	nb	Survie (mois)		Survie (%) des patients		
		moyenne	médiane	2 ans	3 ans	5 ans
MODLIN et WALKER	17	11,2	8	18	-	0
STEANS et BINKLEY	22	18	11	-	-	-
PESTANA et col.	353	9	5,2	-	-	-
FLANAGAN et FOSTER	26	5,5	4	4	-	0
SWINTON et col.	40	13	-	17,5	10	-
JAFFE et col.	177	-	5	-	-	-
BENGMARK et HAFSTROM	173	7,8	-	-	-	-
OXLEY et ELLIS	76	-	10	-	-	-
CADY et col.	269	13	-	-	-	-
BADEN et ANDERSEN	105	-	10	-	-	3,8
FISHERMAN et col.	49	6,5	6	-	-	-
GROSLIN et col.	24	-	24	-	-	-

(-) = pas d'information

2) Facteurs pronostiques

Pour tous ces nouveaux patients atteints d'affection néoplasique comment savoir dès la découverte de leur maladie évaluer leur survie à distance ?

Connaissant l'importance de l'envahissement hépatique, de nombreux auteurs se sont intéressés au caractère pronostique que pouvaient représenter certains critères cliniques et valeurs biologiques. Ainsi pour JAFFE (55) ascite et ictère grèveraient la survie dont la médiane se situerait dans ce cas à 33 jours (contre 75 en moyenne).

CADY (19) sur 269 patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux a montré qu'il fallait aussi considérer comme éléments péjoratifs

la perte de poids

les symptômes intestinaux

l'ensemencement péritonéal

la situation dans le colon

l'extension de nécessité du geste chirurgical

(ganglions, nodules péritonéaux)

HUGHES (52) dans un travail portant sur d'autres paramètres dont l'âge et le stade de la tumeur primitive selon la classification de DUKES (voir glossaire), démontre qu'il existe des différences significatives dans la survie selon le nombre, la taille des localisations secondaires hépatiques. Il note également que pour des lésions supérieures à 4 cm de diamètre, il est préférable de réaliser une hépatectomie réglée qu'une tumorectomie, avec dans tous les cas, une marge de sécurité entre la section parenchymateuse et la tumeur de 2 cm.

Pour ADSON (1), le sexe semble également jouer un rôle et permettre une survie prolongée chez les femmes !

En fait un facteur pronostique sûr est représenté par le stade de la tumeur primitive.

Pour HUGHES, (51) la survie à 5 ans est de 89% pour le stade DUKES A

75% « B

54% « C

Pour MERLINI, (75) elle est de 100% dans le premier cas et tombe à 47% dans le dernier ; par ailleurs, les patients porteurs de métastases ne survivent en général pas 5 ans.

D'autres auteurs, dont BALCH (6) se sont intéressés aux examens biologiques en indiquant qu'il fallait tenir compte du taux de bilirubine et des phosphatases alcalines comme ayant une valeur pronostique.

Avec LAHR il a évalué 22 facteurs chez 75 patients (66) ; il s'est aperçu que les valeurs les plus déterminantes étaient par ordre décroissant :

phosphatases alcalines,

bilirubine,

bilatéralité des métastases

nombre de ganglions lymphatiques envahis.

LAHR et BALCH démontrent aussi l'absence de valeur pronostique de l'antigène carcinoembryonnaire, pris seul.

BROWNSTEIN (15), quelques années auparavant, s'était intéressé à ce paramètre, et remarquait qu'il s'élevait lors de l'augmentation de la taille des métastases. Néanmoins ce facteur est influencé par l'existence de métastases extrahépatiques et on a observé depuis l'existence de patients non sécrèteurs de CEA (10 à 15%).

Pour N. KEMENY (60) enfin, la durée de survie est diminuée

si Polynucléaires neutrophiles > 10 000/mm³

Bilirubine > 0,5mg/100ml ou 5mg/l

Lacticodeshydrogénase > 300 U Internationales

il existe une hépatomégalie clinique.

Ainsi à la détermination de facteurs prédictifs concernant l'évolutivité des patients dès la découverte de la maladie va s'ajouter la notion d'une classification des métastases hépatiques.

3) Classification des métastases hépatiques

NIELSEN en 1971, va distinguer trois classes de patients selon le nombre des métastases (81).

- Classe I : quelques unes
- Classe II : nombreuses
- Classe III : innombrables

En 1976, PETTAVEL et MORGENTHALER (92) décrivent trois stades évolutifs basés sur l'hépatomégalie et l'élévation des phosphatases alcalines. Leurs résultats ont été les suivants :

Stade évolutif	Hépatomégalie	Elévation de la PA	Survie mois
I	absente	NON	15
II	l'un ou l'autre		4,7
III	présente	OUI	1,4

La même année WOOD (120) propose une variante en séparant métastases solitaires ou multiples et atteinte uni ou bilobaire hépatique ; il obtient néanmoins des résultats sur la survie comparables à PETTAVEL et NIELSEN.

S'inspirant de ces travaux d'autres études ont vu le jour, - elles sont représentées tableau 2 (52 - 81 - 115 - 116 - 119 -120).

TABLEAU 2

histoire naturelle des patients porteurs de métastases hépatiques dont le cancer primitif colorectal a été résecté : survie pondérée à l'atteinte hépatique.

ETUDE	Extensions métastatique (métastases)	Nombre Patients	Survie (mois)		Survie (ans)		
			moyenne	médiane	2	3	5
NIELSEN et col.	quelques unes	20	18	-	-	-	-
	plusieurs	5	9	-	-	-	-
	multiples	7	7	-	-	-	-
BENGTSSON et col.	<25%	-	-	6,2	-	-	-
	25 - 75%	-	-	5,5	-	-	-
	>75%	-	-	3,4	-	-	-
WANEBO et col.	Très nombreuses	149	-	7	-	-	-
	Solitaire	18	-	19	-	-	-
WOOD et col.	Solitaire	15	17	-	-	13,3	-
	Solitaire résectable	7	25	-	-	28,5	-
	nombreuse	11	11	-	-	9,9	-
WOOD	Solitaire	15	-	-	-	-	16
WAGNER et col.	Solitaire)	39	-	21	-	20	3
	Multiple)	31	-	15	-	-	-
HUGES et col.	unilobaire)	-	-	-	37	25	18
) multiples bilobaire)	-	-	-	22	23	19

(-) = pas d'information

En 1984, FORTNER (38) publie une étude sur 114 patients atteints de métastases hépatiques ayant une chimiothérapie artérielle ; il étudie l'importance du remplacement du tissu sain par du tissu tumoral et s'aperçoit que ce facteur ou PHR (Partial Hépatie Remplacement) semble intervenir fortement dans le pronostic. Exprimé en pourcentage le PHR, varie, dans ses travaux de 5 à 95% ; il repose sur les constatations opératoires du chirurgien et a, de ce fait, une tonalité subjective.

Pourtant de nombreux auteurs avaient auparavant attaché de l'intérêt au PHR

ALMERSJO 1972 (2)

BENGMARK 1974 (10)

ELDOMEIRI 1978 (29)

DAHL 1980 (23)

BENGTSSON 1981 (11)

GENNARI 1982 (40)

et tous ont décrit 3 ou 4 stades du PHR soit :

I moins de 25% d'envahissement tumoral

II 25 - 50% «

III 50 - 75% «

IV plus de 75% «

[II et III étant souvent réunies]

Enfin, ce sont PETTAVEL, LEYVRAZ et DOUGLAS (90) qui vont affiner la classification internationale admise actuellement (International Staging System)

Stade 0 métastases réséquées curativement

Stade 1 P₁ (ni E ni S) [PHR <25%]

Stade 2 P₂ (ni E ni S) 25% < PHR < 75%

Stade 3 P₃ (ni E ni S ou n'importe quel P avec E ou S)

PHR > 75%

E : présence de métastases extrahépatiques

S : patient symptomatique.

CHIMIOThERAPIE

1) Définition

Thérapeutique employant des substances chimiques qui possèdent parmi leurs propriétés une activité anti-cancéreuse. Pour atteindre la cible hépatique, l'administration de ces drogues peut s'effectuer par voie orale, systémique (intraveineuse) ou locorégionale (intra-artérielle, porte).

2) Médicaments

Les métastases hépatiques et les cancers digestifs dont ils sont issus répondent peu à la chimiothérapie.

Les localisations colorectales primitives, par rapport aux pancréatiques et gastriques, accordent aux patients qui en sont affectés, une durée de survie telle que la chimiothérapie peut faire partie du traitement. (55)

Les principales drogues ayant retenu l'attention (réponse \geq à 5% en monothérapie) sont représentées dans le tableau de la page suivante :

Tableau 3

Produit	Abréviations usuelles	Mécanisme d'action (voir glossaire)	Meilleur schéma probable d'utilisation	Toxicité	
				aigue	tardive les plus fréquents
Fluorouracile	5 FU	antimétabolite	infusions prolongées (5 - 30 jours) IV - IA	nausées vomissements diarrhées	ulcérations buccales et gastro-intestinales dépression médullaire
Mitomycine C	MMC	alkylant	bolus/infusion courte IV	nausées vomissements	dépression médullaire
Sémustine	Méthyl CCNU	alkylant	bolus/infusion courte IV	nausées vomissements	leucopénie thrombopénie fibrose pulmonaire
Dichlorométhotrexate	DC MTX	antimétabolite	infusions prolongées (14 jours) IV	nausées vomissements diarrhées	ulcérations buccales gastro-intestinales dépression médullaire
Streptozotocine		alkylant	IV	nausées vomissements	lésions rénales troubles glycémiqes
Carmustine	BCNU	alkylant	bolus/infusion courte IV	id semustine	id semustine
Dacarbazine	DTIC	antimétabolite alkylant	IV	nausées vomissements	dépression médullaire
Vindesine		poison du fuseau mitotique	IV	réaction locale si extravasation	dépression médullaire
Adriamycine	ADM	agent intercalant	non défini IV	nausées vomissements	dépression médullaire cardiotoxicité
Fluoro 2 déoxyuridine	FUDR	antimétabolite	infusions prolongées (5 - 30 jours) IA - IV	*	*
Cisplatine	CDDP	alkylant	bolus/infusion courte IV	nausées vomissements	ototoxicité insuffisance rénale

* = voir chapitre chimiothérapie intra-artérielle - IV = intra-veineuse - IA = intra-artérielle

3) Critères de réponse au traitement

La réponse tumorale doit être appréciée de manière précise et comparative : seules les images tomодensitométriques associées à l'échographie ou à la scintigraphie permettent ce type d'approche (67).

Cependant, dans de nombreux essais thérapeutiques les critères de réponse choisis sont empreints de subjectivité ainsi, il est illusoire d'accorder de l'intérêt à la baisse isolée supérieure à 30% de l'antigène carcino-embryonnaire (7).

Pour cette raison, ne sont reconnus comme fiables que les critères de l'O.M.S.

On distingue ainsi :

la réponse complète : disparition de tous les symptômes et de tous les signes détectables de tumeur métastatiques.

la réponse partielle : réduction d'au moins 50% de la somme des produits des deux diamètres perpendiculaires mesurables.

la stabilité : régression insuffisante pour satisfaire aux critères ci-dessus ou augmentation de moins de 25% d'une lésion mesurable.

la progression : augmentation de plus de 25% d'une lésion mesurable ou apparition de nouveaux foyers métastatiques.

4) Techniques

La maladie métastatique, s'intégrant dans une diffusion du processus cancéreux à tout l'organisme, l'agent antinéoplasique peut être administré par voie intraveineuse périphérique ; en effet, sa recirculation permet le contact avec tous les viscères.

Prenant isolément la localisation secondaire hépatique, la chimiothérapie locorégionale, en particulier la voie intra-artérielle, optimise le contact entre la cellule cancéreuse et la drogue en réduisant au minimum son passage dans le reste de l'organisme.

Les voies intraveineuse et intra-artérielle hépatique seront les deux modes d'administration auxquels nous nous intéresserons.

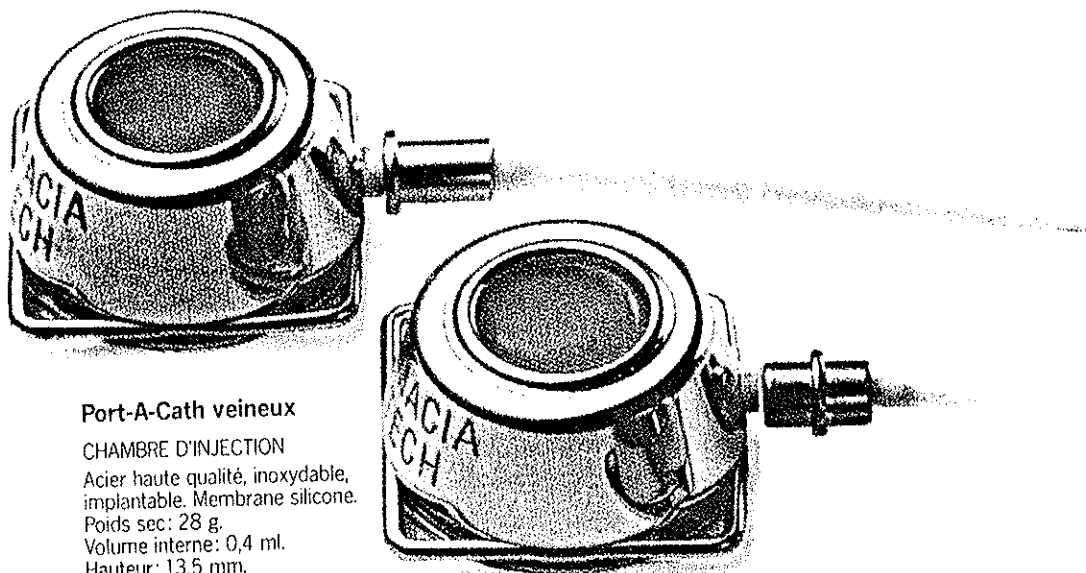
Néanmoins, d'autres méthodes d'injections ont été employées dans la chimiothérapie des métastases hépatiques : ce sont le cathétérisme de la veine porte ou l'infusion intrapéritonéale ; celles-ci connaissent un développement dans le cadre du traitement adjuvant du cancer primitif colorectal ce qui sort de notre sujet.

En pratique, l'accès intraveineux est représenté par la veine jugulaire interne ou par la veine sous-clavière. A défaut, l'abord de la veine fémorale sera privilégiée.

L'accès intra-artériel est l'objet d'un geste chirurgical délicat et sera défini dans le chapitre concernant la chimiothérapie intra-artérielle.

Ces deux voies d'abord vasculaire sont reliées par un conduit ou cathéter à un dispositif implanté sous la peau du patient permettant la réalisation de la chimiothérapie de façon simple.

Fig. 1 Les dispositifs sous-cutanés ou port-à-cath



Port-A-Cath veineux

CHAMBRE D'INJECTION
Acier haute qualité, inoxydable, implantable. Membrane silicone.
Poids sec: 28 g.
Volume interne: 0,4 ml.
Hauteur: 13,5 mm.
Largeur: 25,4 mm.
Membrane: Ø 11,4 mm.

CATHETER

Silicone haute qualité, implantable. Radio-opaque.
Diamètre intérieur: 1,02 mm.
Diamètre extérieur: 2,79 mm.
Longueur: 762,0 mm.

Port-A-Cath artériel

CHAMBRE D'INJECTION
Acier haute qualité, inoxydable, implantable. Membrane silicone.
Poids sec: 28 g.
Volume interne: 0,4 ml.
Hauteur: 13,5 mm.
Largeur: 25,4 mm.
Membrane: Ø 11,4 mm.

CATHETER

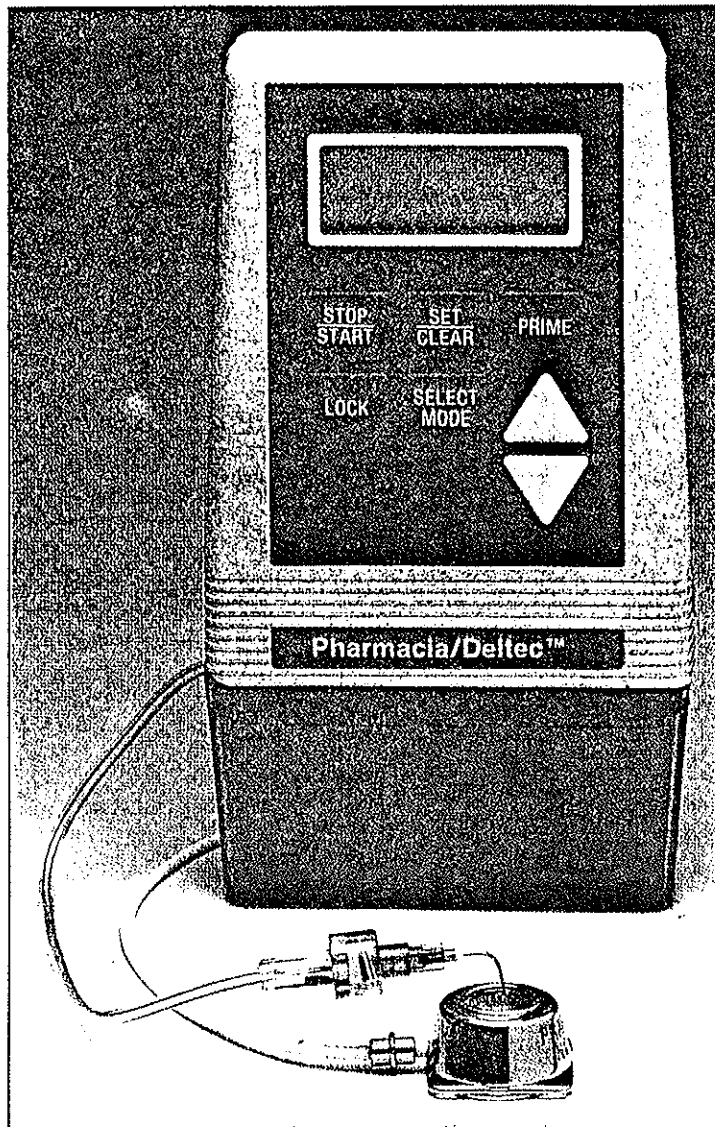
Silicone haute qualité, implantable. Radio-opaque.
Diamètre intérieur: 0,76 mm.
Diamètre extérieur: 2,29 mm.
Longueur: 609,6 mm.

Fig. 2 Dispositif en place



De plus, depuis quelques années, le patient est allégé du matériel de perfusion grâce à l'utilisation de pompes portables à la ceinture, de faible poids, remplaçant flacons et tubulures.

Fig. 3 La pompe portable



CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE

I. MONOCHIMIOThERAPIE

1) Le 5 F U

Le 5 Fluorouracile est l'agent cytotoxique de référence ; il est utilisé depuis plus de trente ans dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux. (46)

Administré seul, (76) le taux de réponse au 5 F U se situe aux alentours de 20% ; la durée de cette réponse varie de 4 à 18 mois (18 mois en cas de réponse complète) la médiane de survie étant de 7 mois.

Les autres drogues ne donnent, en monothérapie, que des résultats inférieurs. Il s'agit de la Mitomycine C (18%) et de la sémustine (méthylCCNU 17%) avec une toxicité médullaire importante pour la première des deux citées. (25)

Aujourd'hui, la plupart des auteurs semble s'entendre sur un schéma d'utilisation type perfusion continue 5 jours d'affilés tous les 28 jours (101). Historiquement, la posologie a débuté à 400 mg /m² de surface corporelle par jour : des doses de l'ordre de 1 g/m² de surface corporelle par jour sont actuellement utilisées avec une bonne tolérance de la part du patient, ce qui n'est pas le cas lorsque ce seuil est franchi.

Les principaux effets secondaires consécutifs à l'administration du fluorouracile sont, sans ordre de fréquence (101)

Nausées, vomissements

Mucite, alopécie

Diarrhée

Leucopènie

Ainsi, aucun autre agent antinéoplasique ne s'est révélé d'un rapport efficacité/effets secondaires supérieur au 5 F U ; quelques séries de référence, déjà anciennes, sont représentées dans le tableau 4.

TABEAU 4

5 FU seul en systémique dans les métastases hépatiques des cancers primitifs colorectaux.

Auteurs	Année	Nombre de patients	Protocole d'utilisation du 5 FU	Réponse %	Survie médiane
MOERTEL	1975	118	-	23	-
SEIFERT	1975	36	12 mg/kg/bolus pendant 5 jours	22	2
		34	30 mg/kg/sur 5 jours perfusion continue	44	8
BAKER	1976	11	400 mg/m ² /jour bolus hebdomadaire	0	-
			100 mg/m ² /jour toutes les 6 semaines		
GRAGE	1979	30	12 mg/kg/jour 4 jours	23	15
SHAH	1985	33	30 mg/kg/jour 3 jours toutes les 3 semaines	0	9
		31	30 mg/kg/jour toutes les 2 semaines	16	9,5
		30	30 mg/kg/jour chaque semaine	30	14
RICHARDS	1986	57	600 mg/m ² /jour	16	10

- pas d'informations

2) Le Melphalan à haute dose avec greffe de moelle autologue

Utilisée par LEFF (68) qui traite 20 patients dont 13 atteints de métastases hépatiques de cancers coliques, cette technique donne 46% de réponses objectives sans action sur la survie supérieure au 5 F U. D'autre part, la prise en charge de patients en aplasie médulaire rend cette méthode trop lourde.

II. POLYCHIMIOTHERAPIE

La monochimiothérapie au 5 F U ayant démontré une certaine efficacité mais également ses limites, il parut logique d'associer au fluorouracile d'autres agents visant à potentialiser son activité.

Les Nitrosourées étaient les mieux placés en matière de réponse tumorale, elles furent combinées au 5 F U.

A - Etudes randomisées par rapport au 5 F U (bras de contrôle).

BAKER (5) obtient un taux de réponse de 31% avec le protocole suivant 5 F U 400mg/m²/j hebdomadaire plus MéthylCCNU 175mg/m²/j toutes les 6 semaines ; la toxicité gastro-intestinale et médulaire fût beaucoup plus importante qu'avec le 5 F U seul.

BUROKER (17) note quant à lui, un taux de réponse inférieur (16%) avec la même association.

RICHARDS (95), sur une série de 130 patients dont 47 atteints de métastases hépatiques, suggère que l'association 5 F U + Mitomycine C + MéthylCCNU n'était pas plus efficace que le 5 F U seul (6 contre 13%).

KEMENY (63 - 64) a testé des combinaisons complexes (MéthylCCNU + Oncovin + 5 F U + ou - Streptozotocine) sans résultats probants.

B - Essais non randomisés sans bras de contrôle.

Les travaux de KAO (5 F U + Hydroxyurée), ROUGIER (5 F U + Doxorubicine) témoignent d'un taux de réponse faible inférieur à 6% (57 - 96).

Les associations 5 F U + Méthotrexate et 5 F U + Cisplatine, plus récentes, indiquent des taux de réponses presque toujours supérieurs et égaux à 30% (18 - 28 - 59 - 62) mais sans augmentation de la survie moyenne par rapport au 5 F U utilisé seul ; ces résultats nécessiteraient d'être confirmés lors d'études randomisées et sur une population plus nombreuse. De plus, la combinaison 5 F U + Platine semble corrélée à des effets toxiques comme neuropathie périphérique (18 - 28 - 62) et angor (62), rendant leur emploi limité

TABLEAU 5

Réponse des métastases hépatiques des carcinomes colorectaux à la polychimiothérapie systémique

Investigateur	Année	Nombre de patients	Protocole	Réponse %	Survie mois
KAO	1984	29	5 F U + hydroxyurée	4	12
BAKER	1976	41	5 F U + MECCNU	31	4,5
BUROKER	1978	93 **	5 F U + MECCNU	16	10
ROUGLER	1984	10	5 F U + doxorubicine	10	-
RICHARDS	1986	47	5 F U + MECCNU + MC	6	9,5
KEMENY	1979	29	MOF	11	1
GITSG	1984	28	MOF + streptozotidine	10	7,3
KEMENY	1979	41	MOF + streptozotidine	30	-
KEMENY	1984	33	5 F U + méthotrexate	31	-
BECK	1984	20	MC + FO + méthotrexate	50 *	15,2
DY	1986	21	5 F U + CISDDP	47	9,5
KEMENY	1987	78	5 F U + CISDDP	29	-
BURTON	1987	26 **	5 F U + CISDDP	46	4

* : Tout site métastatique confondu y compris foie

** : Primitif colique seulement

MC : Mitomycine C

FO : 5 F U + Oncovin

MOF : Mitomycine C + Oncovin + 5 F U

III. LA MODULATION DU 5 F U PAR VOIE SYSTEMIQUE

La première moitié des années 80 a été marquée par la recherche d'agents potentialisant in vitro l'activité du 5 F U. Les années suivantes vont constituer l'application clinique et thérapeutique de l'orientation entreprise.

Les principales substances chimiques ayant fait l'objet d'études approfondies sont les suivantes :

1) Le N phospho N acétyl L aspartate ou PALA :

il a la propriété d'augmenter l'incorporation du 5 F U dans le matériel génétique de la cellule.

2) La Thymidine :

elle bloque le catabolisme du fluorouracile.

3) L'acide folinique :

il renforce l'inhibition produite par le 5 F U sur une enzyme qui participe à la synthèse de l'A D N, la thymidilate synthétase (voir glossaire).

Des agents oxydants (ex : alpha tocophérol) présentent la même particularité que l'acide folinique sans avoir été l'objet de travaux aussi poussés.

Concernant le PALA et la thymidine, nous citerons seulement l'essai de la MAYO CLINIC (83); 37 patients présentant un cancer colorectal avancé dont 18 avec des métastases intéressant uniquement la glande hépatique vont recevoir:

PALA 4g/m² le 1er jour (J1)

Thymidine 15g le 2ème jour (J2)

5 F U 200mg/m² J2

Le traitement est réalisé tous les 28 jours, soit J1-J28.

22% des patients vont présenter une réponse partielle avec une survie médiane de 6 mois.

Cette voie paraissant donc peu intéressante, les regards se sont tournés vers l'association 5 F U + acide folinique.

En effet, de 1987 à 1989, 5 essais randomisés ont vu le jour.

BUDD et le SWOG (16) vont répartir 128 patients en deux groupes: chacun des deux va recevoir une même dose d'acide folinique (200 mg/m² par jour) avec pour le premier une perfusion de 1g/m²/jour de 5 F U de J1 à J4 et pour le deuxième un bolus de 375mg/m²/J1 du même produit. La réponse dans les deux populations fut identique (22%), ne permettant de privilégier l'un ou l'autre des modes d'administration.

DOROSCHOW (27) compare l'activité d'un bolus (370mg/m²/jour de J1 à J5) de 5 F U à l'association 5 F U + acide folinique (FUFOL 500mg/m²/jour de J1 à J6) chez 68 patients. La réponse fut nettement en faveur de la combinaison (45% contre 15%) avec une survie identique. Il note également la survenue dans le groupe FUFOL de sévères mucites.

ERLICHMAN (32) obtient des résultats aussi encourageants que DOROSCHOW avec une dose moindre d'acide folinique (200mg/m²), l'élément important étant une survie significativement supérieure dans le groupe FUFOL.

O'CONNELL (82) note pour sa part une meilleure réponse avec une faible dose d'acide folinique (20mg/m²/jour) et PETRELLI (88), une toxicité gastro intestinale proportionnelle à la dose d'acide folinique administrée.

D'autres auteurs, dont HERMANN (47), LEONE (69) et IGNOFFO (54), ont expérimenté des protocoles comprenant l'association FUFOL et d'autres produits tels Méthotrexate et Mitomycine C, entraînant une morbidité trop importante sur les plans médullaire et rénal.

Ainsi, malgré l'absence de retentissement sur la survie, l'acide folinique combiné au 5 F U, par rapport au 5 F U seul, entraîne une réponse objective constamment supérieure. Il reste à déterminer la dose d'acide folinique permettant une efficacité maximale au prix de peu d'effets secondaires (chimio mucites).

Les différents travaux concernant l'association 5 FU acide folinique sont reproduits dans le tableau 6 figurant page suivante

TABLEAU 6

Modulation du 5 F U par l'acide folinique

Auteurs	Nombre de patients	Dose mg/m ² /j FA 5FU	Fréquence jours	Réponse %	Différence dans la médiane de survie
BUDD	62	200x4 1000x4	J 1 - J 28	21	NON
	63	200x5 375x5	J 1 - J 28	22	
DOROSHOW	34	0 370x5	J 1 - J 28	15	NON
	29	500x6 370x5	J 1 - J 28	45	
ERLICHMAN	61	0 370x5	J 1 - J 28	7	OUI 12,6 mois/ 9,6 mois
	64	200x5 370x5	J 1 - J 28	33	
O'CONNELL	70	0 500x5	J 1 - J 28	10	NON
	70	20x5 425x5	J 1 - 28 - 36	43	
	68	200x5 370x5	J 1 - 28 - 36	26	
PETRELLI	113	0 500x5	J 1 - J 28	12,1	NON
	115	25 600)	hebdo pendant	18,8	
	115	500 600)	6 semaines	30,3	

IV. ORIENTATION DE LA CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE EN 1991

Les travaux portent sur l'association du 5 F U à l'interféron, produit dont l'activité antitumorale est connue depuis GUTTERMAN (43). Administré seul, nous savons que l'interféron ne présente aucun intérêt (70 - 106). Néanmoins, une étude multicentrique française vient de débiter, elle cherche à montrer un intérêt à associer l'interféron alpha ROCHE (ROFERON - A) au 5 F U.

CHIMIOThERAPIE INTRA ARTERIELLE

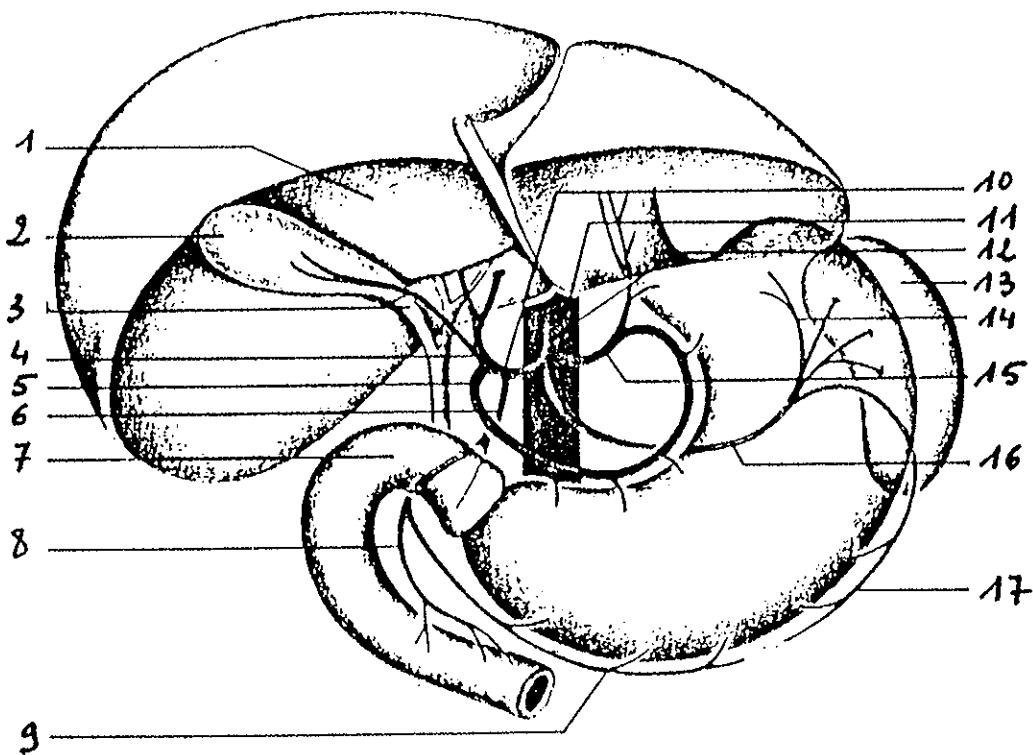
1) Principe

Il s'agit d'augmenter l'index thérapeutique grâce à un accroissement de la captation tumorale hépatique et une soustraction au reste de l'organisme, en d'autres termes, être plus efficace au sein de la tumeur et moins toxique à distance de celle-ci.

2) Bases physiopathologiques

L'anatomie nous révèle que le foie est vascularisé à 70% par la veine porte et à 30% par le réseau de l'artère hépatique et de ses branches.

Figure 4 : Schéma de la vascularisation hépatique (extrait de ROHEN et YOKOCHI)



- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1 - Foieface diaphragmatique | 10 - Artère hépatique commune |
| 2 - Vésicule biliaire | 11 - Aorte |
| 3 - Canal cystique et son artère | 12 - Tronc coeliaque |
| 4 - Rameau droit de l'artère hépatique propre | 13 - Rate |
| 5 - Artère gastrique droite | 14 - Artères gastriques courtes |
| 6 - Artère gastro-duodénale | 15 - Artère gastrique gauche |
| 7 - Duodénum | 16 - Artère splénique |
| 8 - Artère pancréatico-duodénale supérieure | 17 - Artère gastro-épiploïque gauche |
| 9 - Artère gastro-épiploïque droite | |

Dans un foie métastatique, les petites lésions inférieures à quelques millimètres dépendent de la circulation porte ; les tumeurs supérieures à 1 cm de diamètre sont alimentées par l'artère hépatique. Ces constatations sont l'oeuvre de BREEDIS chez l'animal (14) et de SIGURDSON chez l'homme (104).

GYVES et ESMINGER (45) ont démontré la présence d'une néovascularisation artérielle, irrigant à plus de 90% la tumeur.

Néanmoins plus la métastase grandit plus son centre s'isole de la circulation et se nécrose ; seule sa périphérie est vascularisée par la circulation porte.

3) Justification pharmacocinétique d'une administration locorégionale

.Les agents anticancéreux n'ont pas de spécificité d'organes : en les administrant au contact de la tumeur, on va dans le sens recherché, c'est-à-dire, une action locorégionale et une meilleure tolérance de l'organisme.

.Il existe une relation effet dose pour la majorité des agents anticancéreux.

.Certaines drogues ont une action optimale en infusion prolongée alors que d'autres, de part leurs propriétés (ex agents alkylants) peuvent être administrées en cure courte. Ainsi, ESMINGER (33) suggère un meilleur schéma probable d'administration des drogues utilisées (Tableau 3).

.Pour COLLINS, 3 paramètres interviennent dans la cinétique d'administration locorégionale (22), il s'agit de :

- A) La clearance corporelle totale du produit CLTB (capacité hépatique/reste organisme à extraire le produit de la circulation) ;
- B) Le débit de perfusion artérielle Q ;
- C) L'extraction hépatique du produit E.

A) Dépend de la drogue utilisée.

Plus elle est élevée, plus il y a avantage à administrer localement cette drogue.

B) Plus il est faible, plus l'administration intra-artérielle est intéressante.

Plusieurs moyens ont été utilisés pour réduire ce débit :

- . la ligature de l'artère hépatique (8) ;
- . la chimioembolisation par microsphères biodégradables contenant de la mitomycine C (44) ;
- . lacs entourant l'artère hépatique et l'écrasant DAHL(23) ;
- . la notion de la surexposition relative du tissu tumoral par rapport au tissu sain (113).

Ce dernier a montré clairement que la captation de 5 F U radiomarquée au niveau de la tumeur lors de l'utilisation de norépinéphrine est plus importante qu'au niveau du tissu indemne de lésions.

C) ESMINGER et GYVES (33) notent qu'elle est variable selon les drogues utilisées, qu'elle est maximale au premier passage (voir tableau 7).

Au total, COLLINS (22) illustre l'avantage «Rd» de l'administration intra-artérielle par rapport à l'administration systémique par une équation :

$$Rd = 1 + \frac{CLTB}{Q(1 - E)}$$

TABLEAU 7

Produits	1/2Vie mn	Clairance métabolique totale l/ mn	Extraction hépatique à dose conventionnelle	Facteur d'accroissement
Fluoro 2 deoxyuridine (FUDR)	< 10	2,8 à 2,9	> 90 %	300 à 600
5 Fluorouracile (5 FU)	10	1,3	60 à 80 % non linéaire	20 à 100
Bischlororéthyl-nitrosourea (BCNU)	< 5	-	0	2 à 6
Adriamycine	60	-	20 à 60 % non linéaire	2
Mitomycine C	< 10	0,57 +/- 0,11	4 - 18 %	4 à 8
Cisplastine (CDDP)	20-30	-	0	1,5 à 7
Dichloromethotrexate	-	-	40 à 70 %	6 à 8

D'après ROUGIER (98) * Estimation de l'augmentation de l'exposition tumorale par perfusion intra-artérielle.

4) Quels produits utiliser ?

.Le FUDR : le plus intéressant à tout point de vue, hormis le fait que l'absence d'un passage extrahépatique le rend inefficace sur les métastases extrahépatiques : 0,3 à 0,5mg/kg/24h pendant 21 jours (72).

.Le 5 F U également utilisé à des doses oscillant entre 10 et 30mg/kg/24h sur 3 semaines.

.Les autres produits, de par leurs caractéristiques pharmacocinétiques, sont peu utilisés.

5) Facteurs limitants

a) Notion de vascularisation des métastases hépatiques

57 patients traités par ROUGIER entre 1983 et 1987 ont subi une angioscintigraphie hépatique préalablement (96).

31% présentent des métastases hypervascularisées

24% « « isovasculaires

21% « « hypovasculaires

24% « « hétérogènes avec des zones hypovasculaires centrales.

SIGURDSON, (104) par la même méthode d'exploration, remarque que, seules les métastases classées hypervasculaires vont fixer une quantité importante de drogue (en l'occurrence FUDR radioactif).

Ainsi, on explique les moins bonnes réponses des métastases moins perfusées à laquelle s'ajoute leur chimiosensibilité inégale.

b) Variabilité de l'anatomie artérielle hépatique

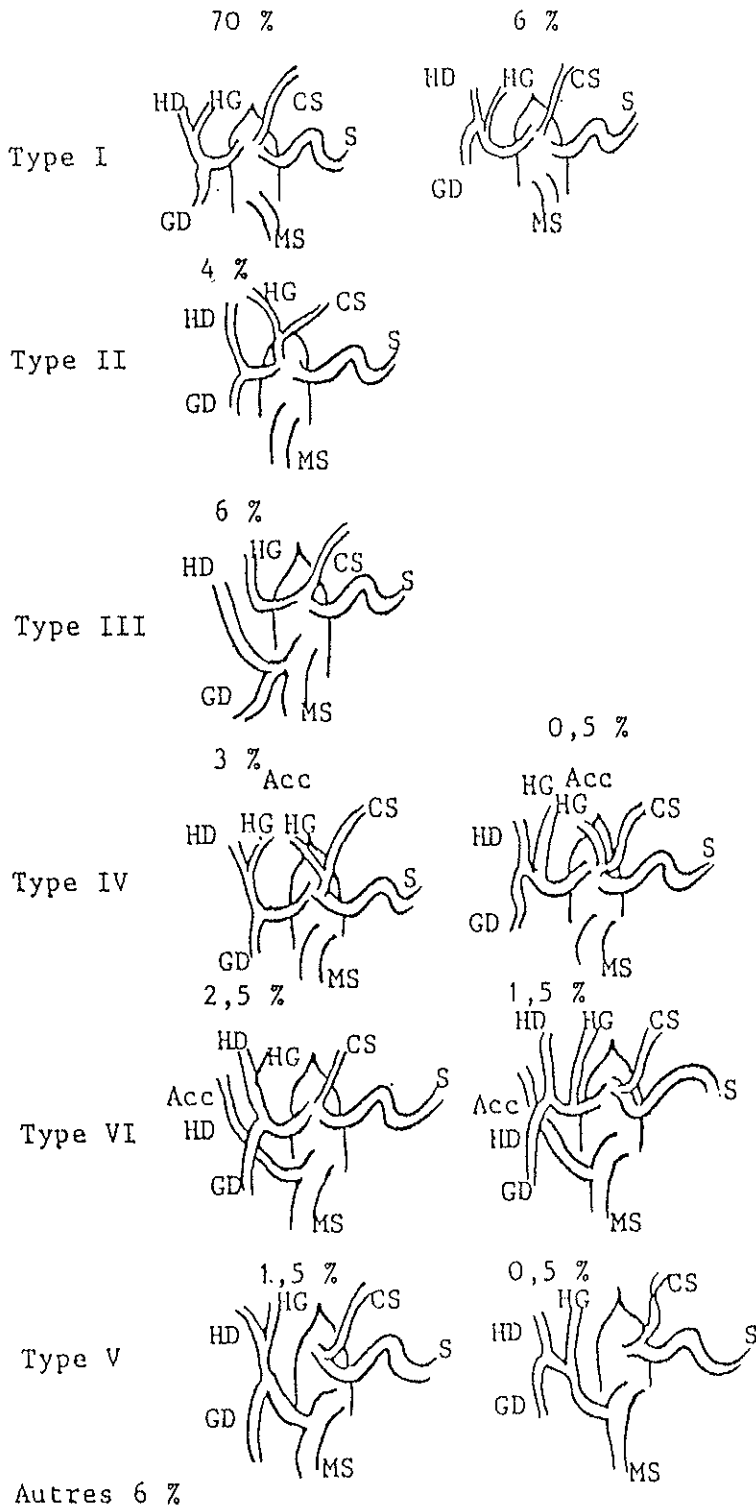
Dans 55% des cas la distribution artérielle hépatique est classique et permet à partir du cathétérisme de l'artère gastroduodénale de perfuser la totalité du foie (117).

Il existe de très nombreuses variantes anatomiques comme l'ont décrit DALY et coll.(24).

Dans tous les cas, un contrôle pré-opératoire de la qualité de la perfusion hépatique est indispensable : il est effectué par injection de fluorescine (110).

ROUGIER (96) préconise, de son côté, d'effectuer en plus, un contrôle postopératoire par perfusion de macroaggrégats d'albumine marqués au technecium 99m.

FIGURE 5 : Variations anatomiques de la vascularisation selon DALY et Col.



Distributions artérielles hépatiques. Etude rétrospective de 200 angiographies d'après Daly et coll.
 HD : hépatique droite ; HG : hépatique gauche ; CS : coronaire-stomachique ; S : splénique ; GD : gastroduodénale ; MS : mésentérique supérieure.

c) Modification anatomique artérielle au cours de la chimiothérapie

BLEDIN (13) décrit des modifications de la vascularisation hépatique au cours de la chimiothérapie artérielle : il se développe une circulation collatérale par obstruction ou sténose artérielle aboutissant à une répartition hétérogène de la drogue perfusée.

On évoque, pour expliquer ce phénomène, une conséquence de la toxicité artérielle des produits utilisés (ex adriamycine).

6) Techniques

Comme il a été vu précédemment, le choix de l'artère à perfuser impose un examen angiographique préalable. Pour la plupart des auteurs, il s'est agi de perfuser le foie par le cathétérisme de l'artère gastroduodénale avec ligature de l'artère hépatique (60).

Dans certains cas, il a fallu utiliser l'artère splénique car l'artère gastroduodénale naissait trop en aval (24).

3 méthodes d'abord artériel nous sont connues à l'heure actuelle.

a) Mise en place d'un cathéter extériorisé

La plus ancienne, le cathéter est introduit par voie axillaire ou fémorale selon la technique de SELDINGER ou bien chirurgicalement avec extériorisation à la face antérieure de l'abdomen.

Malgré de bons résultats (111), le taux de complications élevé a fait abandonner cette méthode (infections ++).

Les 2 moyens les plus utilisés récemment sont un accès sous cutané ou l'implantation d'une pompe à débit modulable.

b) Accès sous cutané

Un dispositif comprenant chambre sous cutanée reliée à l'artère hépatique par un cathéter a permis une amélioration notable dans le confort du patient et la diminution des complications (30).

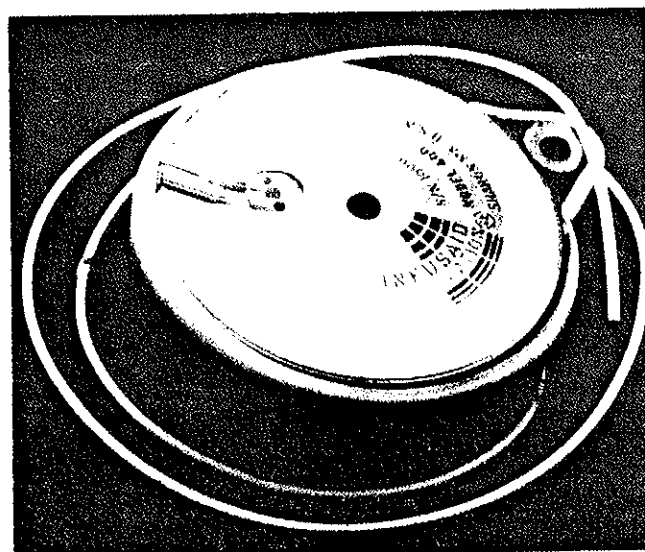
Ce système de réservoir sous cutané, appelé port-a-cath permet des ponctions à travers la peau pour la perfusion de chimiothérapies discontinues à l'aide de pompe portable.

c) Pompe implantable

Il s'agit de la méthode la plus sophistiquée utilisée comme la référence en matière de chimiothérapie intra-artérielle.

La pompe (ex. INFUSAID 400 Lab. Michel Frères) est mise en place dans la région de la fosse iliaque droite et ne connaît qu'un inconvénient majeur, son coût (45.000F). Les avantages sont nombreux, la simplicité d'utilisation et le confort du patient. En effet, cette méthode de traitement ambulatoire ne souffre que du remplissage périodique du réservoir de la pompe.

Figure 6 : La pompe implantable



7) Résultats

a) Avec le 5 F U

. GRAGE (1979) (42)

61 patients 5 F U 20mg/kg/jour pendant 14 jours

puis 10mg/kg/jour pendant 7 jours

Réponses partielles 33% complications 60%

Survie médiane 10 mois (répondeurs et non répondeurs)

16,5 mois 7,9 mois

b) Avec le FUDR seul ou en association sans bras de contrôle

Nous retiendrons, parmi les nombreuses études publiées, celles intéressant un nombre de malades supérieur à 15, les infusions artérielles étant réalisées par des pompes implantables ou portables.

. COHEN (1983) (21) 50 patients dont la réponse au traitement est évaluée selon les critères de l'OMS : 54% de réponse partielle et une médiane de survie de 12 mois pour les patients se répartissant en 3 groupes : 13 reçoivent FUDR + mitomycine C, 18 FUDR, MMC+BCNU ; 36% des patients ayant déjà reçu une chimiothérapie antérieure inefficace.

. JOHNSON (1983) (56) 40 patients recevant FUDR sans avoir reçu préalablement une autre thérapeutique

Réponse partielle 47%

Survie médiane 12 mois

. WEISS (1983) (118) 17 patients

Survie médiane 13 mois

Réponse objective partielle 29%

5 patients vont présenter une progression et 5 autres une récurrence hépatique.

. NIEDERHUBER (1984) (80) 70 patients évalués sur la diminution de l'ACE
>50% et les critères de l'OMS

. ACE 91%

. réponse partielle 83% !

. Survie médiane 18 mois

. 73% d'évolution extrahépatique ultérieure

. KEMENY N. (1984) (60) 45 patients recevant 0,3mg/kg/jour de FUDR; les patients progressant sous ce traitement se sont vus administrer de la mitomycine C à 10mg/m² sur 1h toutes les 6 semaines.

Réponse partielle 52% (patients non traités auparavant).

Survie médiane 8 mois.

Chez les patients traités auparavant la réponse est moindre au FUDR (17%). Les non répondeurs au FUDR peuvent présenter une réponse partielle à la mitomycine C (3 cas).

. SHEPARD (1984) (103) 53 patients recevant FUDR seul ou associé 32% de réponses partielles avec une survie médiane de 17 mois. Il est apparu 64% de récurrence dont 20% d'évolution extrahépatique. On note un taux de réponse élevé à l'association FUDR + dichlorométhotrexate (69%).

. KEMENY M. (1985) (58) 31 patients dont 50% avaient reçu une chimiothérapie antérieure inefficace.

Elle obtient 47% de réponse partielle et une survie médiane de 22 mois avec le FUDR.

. SCHWARTZ (1985) (100) 23 patients

Réponse partielle 15% malgré un taux d'ACE à la baisse de 75%

Survie médiane 18 mois.

. RAMMING (1986) (94) 55 patients

Réponse partielle 8% avec également un ACE ayant diminué de 88%

Une survie médiane comparable à la moyenne des essais, soit 11 mois.

. SIGURDSON (1986) (105) FUDR 0,3mg/kg/14jours avec 14 jours d'arrêt perfusé chez 16 patients.

Réponse partielle selon les critères de l'OMS 25% ; par ailleurs il montre que

l'extraction hépatique du FUDR ne dépasse pas 50% en ce qui concerne ces malades.

Mais SIGURDSON relève dans sa série un grand nombre de métastases classées hypovasculaires.

. ENCKE (1987) (31) 121 patients divisés en sous groupes :

- 52 recevant du FUDR à 0,2mg/kg/jour à l'aide d'une pompe implantable pendant 14 jours

Survie médiane 16 mois

Il estime la réponse complète à 10%

la réponse partielle à 45%

Sa réponse partielle correspond à une diminution des métastases à la TDM >50% et/ou une baisse de l'ACE >30%

- 35 patients vont recevoir du FUDR par une pompe portable (accès sous cutané) à 1mg/kg/jour pendant 5 jours

Réponse partielle à 35% et survie médiane 12 mois

- 24 patients FUDR 0,2mg/kg/jour en intra artériel pendant 14 jours à la pompe + 5FU 700mg/m²/jour pendant 3 jours par voie systémique

Survie médiane 16 mois

Réponse partielle à 71%

- 10 patients MITOMYCINE C 15mg par chimio embolisation si progression sous FUDR

Survie médiane 8 mois

Réponse partielle à 60%

La réponse partielle est appréciée sur la réduction de 50% de métastase à la tomodensitométrie et/ou une diminution de 30% de l'ACE sur plus de 3 mois ce qui explique les taux de réponse si élevés. Néanmoins, la survie ne s'en trouve pas affectée (16 mois) par rapport au 5FU.

Les résultats concernant la chimiothérapie intra-artérielle par FUDR figurent dans le tableau 8 en page suivante.

TABEAU 3
 CHIMIOETHERAPIE INTRA ARTERIELLE
 par FUDR délivré par pompe implantable

Auteurs	Nbre de patients	Réponse objective %	Survie médiane (mois)	Progression récidive %	Evolution extra hépatique %	Complications %																
						Chir						méd										
						C	C.S	T	S	I	H.T	I.C	U	G.D	D							
COHEN	50	54	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
JOHNSON	40	47	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
WEISS	17	29	13	5/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
NIEDERHUBER	70	83	18	48	73	6	1	3	2	1	32	24	3	56	-	-	-	-	-	-	-	
KEMENY	45	52	8	90	32	x	5	-	-	-	71	22	30	18	-	-	-	-	-	-	-	
SHEPARD	53	32	17	64	20	x	-	-	-	-	49	24	20	-	-	-	-	-	-	-	-	
KEMENY M.	31	73	22	-	25	32	17	7	2	-	58	-	5	11	-	-	-	-	-	-	8.7	
SCHWARTZ	23	15	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RAMMING	55	8	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SIGURDSON	16	25	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENCKE	121	52	16	-	-	-	10-20	3,4	-	4,5	40-50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

C = Cholécytite
 C.S = Cholangite Sclérosante
 T = Thrombose de l'artère hépatique
 S = Sérome de la poche d'implantation
 I = Infection locale
 H.T = Hépatite toxique
 I.C = Ictère
 U = Ulcère
 G.D = Gastroduodénite
 D = Diarrhée
 x = Cholécystectomie préalable
 - = pas d'informations

. PATT (84 - 85 - 86) propose entre 1978 et 1986 trois essais utilisant :

- FUDR seul 30% de réponse partielle, survie médiane 6 mois (86)
- une perfusion de FUDR 100mg/m² avec mitomycine C pendant 5 jours

Réponse partielle 50%

Survie médiane 6 mois (85)

Il utilise 2 types de pompes implantables : l'Infusaid 400 et la Medtronic (programmable).

- Son troisième essai utilise une alternance FUDR + mitomycine C avec FUDR + cysplatine ; ce protocole voit la durée de survie s'élever à 17 mois (84).

c) Etudes avec bras de contrôle

. BALCH (1983) (7)

81 patients auxquels ont été comparés 129 non traités ou recevant du 5 F U seul ou en association par voie systémique.

FUDR est utilisé à la dose de 0,3mg/kg/jour pendant 14 jours.

Survie médiane 26 mois

" " 8 mois dans le groupe témoin

Réponse objective estimée à 88% sur la baisse de l'ACE de 80% après 5 mois de traitement.

Récidive tumorale chez 43% des patients dont plus de la moitié tumorale intéressant le poumon et 31% le péritoine.

A partir de 1987, les études sur la chimiothérapie artérielle s'efforcent de donner des réponses à deux questions :

- 1) Le FUDR en administration intraveineuse est-il aussi efficace que par voie intra-artérielle ? Et peut-être moins toxique ?
- 2) L'efflorescence des métastases extrahépatiques, en particulier pulmonaires, pourrait elle être résolue par l'association d'une chimiothérapie systémique ? Selon quelles modalités ?

Pour répondre à la première question, CHANG (20) a comparé 64 patients en les divisant en deux groupes égaux.

- Les uns ont reçu une chimiothérapie artérielle par pompe implantable suivant le schéma classique (FUDR 0,3mg/kg/jr pendant 14 jours).
- Pour les autres, le FUDR est débuté en intraveineux à la dose de 0,125mg/kg/jr. Une diarrhée a obligé une réduction de la dose (1er groupe) allant jusqu'à 75%.

La réponse objective dans le premier groupe : 62 %

La réponse objective dans le second groupe : 17 %.

La survie à 2 ans est respectivement de 22 et de 15 %, non significativement différente entre chacun des deux échantillons de population traitée.

En ce qui concerne la toxicité, les complications telles hépatite toxique (groupe intra-artériel) et diarrhée (groupe intraveineux) sont les plus fréquemment retrouvées.

D'autre part, CHANG introduit comme facteur pronostique péjoratif l'envahissement du réseau ganglionnaire lymphatique du pédicule hépatique, ce qui n'est pas sans rappeler les constatations de KEMENY MM. (58). En effet, la survie du groupe présentant des ganglions non-envahis traité par voie intraartérielle est significativement supérieure (47% contre 13 % par voie intraveineuse).

. KEMENY N. (61) va aboutir à des résultats similaires en évaluant 45 patients par voie intrahépatique artérielle et 48 par voie systémique.

Elle obtient : 1 réponse complète

50% de réponse partielle par voie intrahépatique

20% de réponse partielle par voie systémique

La durée moyenne de réponse est de 11 mois dans le 1er groupe contre 7 dans le 2ème.

Par ailleurs, elle réalise un cross-over intraveineux vers intrahépatique pour les patients non répondeurs par voie systémique : 3 sur 13 vont finalement répondre au FUDR intrahépatique.

. HOHN (49) va aussi retrouver des résultats en faveur de la perfusion intra-artérielle de FUDR par rapport à la voie intraveineuse (42 contre 10%).

Comme KEMENY il réalise un cross-over pour 28 patients dont 19% va répondre par la voie intrahépatique.

La survie moyenne dans les 3 groupes est de 15 mois, la poursuite du traitement étant limitée par la toxicité biliaire et ceci malgré la réduction de la dose de FUDR à 0,2mg/kg/jour.

Pour répondre à la deuxième question, SAFI (99) a entrepris la comparaison entre perfusion intra-artérielle et l'association intra-artérielle/intraveineuse.

Auparavant, HOTTENROT (50) avait publié un essai sur ce sujet. Il n'avait trouvé aucune différence significative sur la réponse et la survie ; par contre, les métastases pulmonaires étaient plus fréquentes dans le groupe perfusion artérielle seule (44% contre 15%) ce qui ne surprend pas puisqu'il s'agit de l'inconvénient inhérent à ce procédé.

SAFI divise 64 patients en 3 groupes:

- un groupe pilote de 20 patients recevant FUDR intra-artériel.
- un groupe de 23 patients recevant FUDR intra-artériel.
- un troisième groupe de 21 patients recevant l'association FUDR intra-artériel 0,09mg/kg/j + intraveineux 0,21mg/kg/j.

Si une progression de la maladie est prouvée chez un patient, on ajoute à son traitement 10mg/m² de MITOMYCINE C en 30 minutes.

La réponse objective est de 52% dans le groupe IA.

La réponse objective est de 48% dans le groupe IA/IV.

La survie moyenne n'est pas différente dans les deux groupes (15 mois). On note à nouveau moins de localisations extrahépatiques dans le groupe bénéficiant de la chimiothérapie systémique (33%

61% IA

70% IA pilote)

ROUGIER (96) compare 58 patients

42 recevant du 5 F U intra-artériel

et 16 recevant du FUDR intra-artériel

. réponse objective dans les 2 groupes 52 et 53%

. médiane de survie 14 mois pour le 1er groupe

18 mois pour le 2ème groupe

Ses conclusions insistent sur 2 paramètres :

1) Coût des pompes implantables et toxicité des pompes par rapport à l'accès sous cutané

2) Toxicité du FUDR en particulier.

Enfin, pour être complet sur la chimiothérapie intra-artérielle, il faut citer l'étude de KHAYAT (65) évaluant 34 patients traités par administration d'une polychimiothérapie associant 5 FU 1g/m²/jour 3 jours, adriamycine 40mg/m²/J1, mitomycine C 10mg/m²/J1.

Ce protocole semble peu intéressant lorsque le primitif est d'origine colorectal (3 réponses partielles sur 14 patients).

On pourra enfin mentionner un essai (GERTH + AURC) dont nous ne possédons que les résultats préliminaires.

On compare une perfusion intra-artérielle de FUDR contre un traitement symptomatique associé au 5 F U intraveineux.

163 patients ont vu leur survie significativement augmentée de 1 an, 61 contre 44% et 22 contre 10% à 2 ans, au prix d'une toxicité hépatique majeure (30% de cholangite)

De plus, des études sont en cours, s'intéressant à la modulation du FUDR par cisplatine et à différents schémas d'administration du FUDR et du 5 F U en systémique et intra-artériel (3 - 72).

Ces essais de phase I (faisabilité) s'attache, tout en essayant de maintenir un taux de réponse thérapeutique satisfaisant, de proposer des doses de FUDR selon des protocoles n'entraînant pas des effets secondaires à type cholangite sclérosante (93 - 108).

Les résultats concernant la chimiothérapie intra-artérielle comparée à la chimiothérapie systémique figurent dans le tableau 9 en page suivante

TABLEAU 9
 CHIMIOETHERAPIE INTRA-ARTERIELLE
 comparée à la CHIMIOETHERAPIE SYSTEMIQUE

Auteurs	Année	Nombre patients évalués	Groupe traité Groupe contrôle	Réponse tumorale %	Survie mois	Evolution extra-hépatique % (pour IA)	Complication majeure
BALCH	1983	210	FUDR/5FU/traitement symptomatique	88	26	77	Cholécystite
KENENY	1987	93	FUDR pompe IA/IV	60/20	17/12	56	Hépatite (IA) diarrhée
CHANG	1987	64	"	62/17	27/17	-	"
HOHN	1989	143	"	42/10	15/15	48	"
HOTTENROT	1987	46	FUDR pompe IA/FUDR pompe IA + IV	50/65	16/16	54	"
SAPI	1989	64	"	52/48	16/16	61	hépatite
ROUGIER	1988	58	FUDR pompe IA/5 F U pompe ou pousse seringue IA	53/52	18/14	80	hépatite(IA)FUDR thrombose artérielle 5 F U(IA)
GERTH + AURC	1990	163	FUDR pompe IA/5 F U IV Traitement symptomatique	61/44 (1 an) 22/10 (2 ans)	- en cours d'évaluation	-	

8) Toxicité

Nous connaissons déjà la toxicité systémique des drogues utilisées mais qu'en est-il par voie artérielle ? et en particulier pour le FUDR ?

La complication chirurgicale la plus fréquemment retrouvée est la cholécystite (58). Elle est voisine de 30% selon les séries et oblige à réaliser une cholécystectomie préventive chez les patients susceptibles de recevoir une chimiothérapie intra-artérielle.

Il s'agit d'une cholécystite alithiasique, avec une vésicule mal vascularisée, sclérosée (48).

Dans 30 à 70% des cas survient une hépatite toxique(31 - 49 - 80 - 103). On remarque une élévation des phosphatases alcalines qui peuvent doubler ou tripler leur valeur de départ en dehors de toute progression de la maladie métastatique hépatique.

On note également l'élévation des TGO et de la bilirubine (48).

Cette hépatite toxique peut-être prévenue par la diminution des doses de FUDR, mais peut dans certains cas persister malgré la réduction du traitement (26).

Il s'agit histologiquement d'une fibrose portale chez la majorité des patients atteints, parfois d'une stéatose ou d'une maladie veino occlusive.

La complication biliaire la plus grave est la cholangite sclérosante

Elle s'observe dans 5 à 15% des cas (12 - 61 - 81 - 96) et son incidence diminue si le FUDR est administré à 0,2mg/kg/j.

Elle atteint souvent des segments de la voie biliaire intra ou extrahépatique. Elle n'est accessible à la thérapeutique (endoprothèse) que si la voie biliaire principale est seule en cause.

BERGMANN (12) fournit, pour expliquer sa survenue, l'hypothèse d'une induction par le FUDR de lésions inflammatoires toxiques entraînant une ischémie des artéioles biliaires : il met en parallèle les lésions découvertes par MARYMONT (74) au niveau de la vésicule. Quoiqu'il en soit, la cholangite est une affection grave dont le pronostic accable davantage le malade cancéreux.

Viennent ensuite les gastro duodénites dont le taux varie entre 20 et 60% selon les séries.

BALCH (7) pense réduire son incidence en ligaturant l'artère gastrique droite.

HOHN (48) et NIEDERHUBER (pers. communication 1985) incriminent la perfusion extra hépatique et insistent sur l'élimination des petits vaisseaux naissant des artères hépatiques et sur la technique de cathétérisme intra-artériel.

A noter que ni anti acides, ni inhibiteurs des récepteurs H2 ne semblent être efficaces sur gastrite et ulcère (60) ; même après arrêt de la chimiothérapie, leur cicatrisation demeure lente.

KEMENY MM. dénonce 8,7% de diarrhée (58)

Le reste des complications concerne la technique des pompes implantables :

Sérome (voir glossaire)

Infection locale

Thrombose de l'artère hépatique

elles sont néanmoins faibles (<5%)

9) Commentaires

. La pharmacocinétique du FUDR est telle que ce produit ne présente un intérêt que dans la perfusion intra-artérielle. De plus, il ressort de l'ensemble des travaux que l'association à une thérapeutique intraveineuse est indispensable si l'on veut minimiser la diffusion extrahépatique de la maladie.

. Malgré une supériorité du FUDR en matière de réponse objective par rapport au 5 F U intraveineux, les taux de survie à 1 an et plus ne sont pas différents.

Il s'agit probablement d'une conséquence de l'inefficacité du contrôle extrahépatique de la maladie.

Par ailleurs, comme l'a souligné encore récemment P. ROUGIER, cette technique est trop coûteuse et génère une mortalité par cholangite sclérosante.

. Ainsi, bien qu'elle ait engendré de grands espoirs, il semble que la chimiothérapie artérielle voit son avenir compromis par un coût excessif et des effets secondaires trop importants.

**CAS PARTICULIER DES
METASTASES HEPATIQUES
RESEQUEES
CHIRURGICALEMENT.**

Certains patients, dès la découverte de leur atteinte hépatique, peuvent bénéficier d'une chirurgie de leurs métastases. La chimiothérapie intervient alors en tant qu'adjuvant et ne semble pas modifier le pronostic: en effet, celui-ci reste lié d'après AUGUST à l'existence ou non d'un acte chirurgical curatif antérieur (4).

Pour KEMENY MM. (58), qui va réaliser une perfusion intra artérielle hépatique après métastaséctomie, le fait important semble que la présence ou non d'adénopathies de la région de la veine porte représente un élément défavorable. Elle non plus ne constate pas l'utilité d'un traitement adjuvant à la chirurgie curative.

**NOTRE EXPERIENCE
PERSONNELLE**

1) Présentation des malades

221 patients porteurs de cancers colorectaux ont été suivis en cancérologie dans le service du Professeur OLIVIER au CHU de LIMOGES entre 1986 et 1989. 64 d'entre eux vont présenter au cours de leur maladie une ou plusieurs localisations secondaires du foie (29%).

Si l'on sépare l'origine colique ou rectale, l'atteinte métastatique est plus fréquente lorsqu'ils s'agit d'un cancer colique (35% - 27/77), les cancers rectaux et rectosigmoïdiens ne totalisant que 25% (37/144).

. L'atteinte masculine est, dans notre étude, prédominante (77%), la tranche d'âge la plus touchée étant celle des 55-65 ans avec 28 sujets puis celle des 65-75 ans (19 malades) ; viennent ensuite les patients de 45 à 55 ans puis ceux de 75 à 85 ans.

. L'état général des malades, au moment de la découverte de la métastase, a pu être estimé et classé en bon, moyen, mauvais, ce qui correspond à peu près à diviser l'échelle de KARNOFSKI (voir glossaire) en :

Bon état général Index \geq 80%

Moyen « 40% \leq Index < 80%

Mauvais « Index < 40%

Pour les primitifs coliques, 77% des sujets étaient en bon état général au moment de l'atteinte hépatique contre 62% pour les rectaux. Ces chiffres traduisent également l'absence de tout symptôme évoquant une atteinte hépatique : ce peut être une pesanteur voire une douleur de l'hypochondre droit, un syndrome compressif des membres inférieurs, un ictère.

. L'étude du grade histopathologique selon la classification d'ASTLER COLLER (voir glossaire) montre une prédominance incontestable du grade C2 qui représente 67% des sujets atteints de métastases hépatiques ; le grade B2 intervient en 2ème position avec 18%. Si l'on compte les C exprimés dans la classification de DUKES (4 patients), ce sont 91% des patients porteurs de métastases hépatiques qui présentent une atteinte de la séreuse avec ou sans envahissement ganglionnaire.

. En ce qui concerne les sites métastatiques, le foie est le seul organe atteint dans 65% des cas ; puis le foie et le poumon se trouvent associés (11 fois) avec dans 3 cas un envahissement pulmonaire précessif.

Le tissu osseux peut également représenter un site métastatique (4 cas). A noter une atteinte des organes génitaux internes par contiguïté pour une femme porteuse d'une néoplasie caecale avec localisation hépatique (dossier n° 26).

. Sur le plan biologique, on a relevé la variation des phosphatases alcalines et des transaminases oxaloacétiques car, sans être très spécifiques du foie, ces 2 valeurs étaient les plus constamment retrouvées au sein des dossiers.

Il aurait été intéressant de noter ce que deviennent les 5' nucléotidases mais elles sont absentes de nombreux dossiers. Néanmoins, on peut constater qu'elle augmentent parallèlement au degré d'envahissement hépatique.

Donc, pour les phosphatases alcalines, les chiffres sont dans la moitié des cas normaux ou à 1,5 fois la normale. Exceptionnellement, elles se trouvent à un chiffre multiplié par 5 ou plus.

Les SGOT sont elles, majoritairement dans les limites de la normale (53%).

. On ne peut en dire autant de l'antigène carcinoembryonnaire qui est élevé dans 78% des cas lorsqu'il existe une atteinte hépatique. Ses variations, si elles sont significatives d'une valeur sur l'autre, suivent l'évolution de la maladie métastatique : au mieux, dans le cas de (dossier N° 63) atteint d'un cancer du rectum grade B2, l'ACE va redevenir normal après hépatectomie curative et s'élever de nouveau lors de l'apparition d'une métastases cérébelleuse.

Chez 22% des patients, l'ACE est non contributif et reste dans les limites de la normale malgré l'extension des atteintes hépatiques.

L'intervalle libre entre la découverte du primitif et des métastases est un paramètre intéressant à apprécier ; en effet, pour 2/3 des patients porteurs de cancers coliques, l'atteinte hépatique est synchrone du primitif alors qu'elle n'est que de 48% pour l'origine rectale de la maladie.

Ainsi dans les 18 mois qui suivent la chirurgie du primitif colique, 92% (25/27) de notre population va présenter une localisation secondaire hépatique (ils sont 86% (32/37) lorsqu'il s'agit d'un cancer rectal).

La répartition des malades selon l'apparition dans le temps de leurs métastases hépatiques est exprimée dans le tableau ci-après :

métastases primitif	Synchrones	métachrones		TOTAL
		< 18 mois	> 18 mois	
Colon	18	7	2	27
Rectum	18	14 *	5 **	37
TOTAL	36	21	7	X

* dont 1 cas précédé de métastases pulmonaires

** dont 2 cas précédés de métastases pulmonaires

Les patients, lorsque la (les) métastase(s) hépatique(s) est (sont) prouvée(s), ont 3 devenir :

1) soit un acte chirurgical peut être réalisé dans un but curatif et il doit être pratiqué ;
7 patients vont faire l'objet soit d'une hépatectomie (pour métastases multiples atteignant foie gauche ou droit) soit d'une métastasectomie (pour métastase solitaire).

Exceptés 2 dossiers (14 et 23) les patients ont une survie aussi grande (dossiers n° 11 et 63) sinon supérieure (dossiers n° 34, 58 et 62) aux patients non opérés.

Par ailleurs, 3 malades vont recevoir en traitement adjuvant une chimiothérapie (dossiers n° 11, 34 et 62) ce qui n'augmentera pas significativement leur survie par rapport aux 2 qui n'en bénéficieront pas (dossiers n° 58 et 63)

Un travail effectué au CHU de LIMOGES dans le service de chirurgie B entre 1978 et 1989 est plus explicite quant à l'importance du geste chirurgical hépatique. Parmi les patients hépatectomisés pendant cette période, 40 d'entre eux l'ont été pour métastases d'origine colorectale ; leur survie a été respectivement à 2 et 5 ans de 62% et 23% tous grades histologiques confondus.

2) soit la maladie métastatique est dépassée sur le plan chirurgical, et le mauvais état général du patient contre indique toute chimiothérapie. 17 malades de notre étude sont concernés par cette attitude thérapeutique (12 Rectums 5 Colons) ; leur survie va s'échelonner de 1 mois à un peu plus d'un an (14 mois environ).

Lorsque la cause de leur décès est connue, il s'agit le plus souvent, d'une conséquence de l'évolution métastatique soit locorégionale (foie) soit générale avec atteinte multifocale.

3) pour le troisième groupe de patients qui va bénéficier d'une chimiothérapie (21 Colons 23 Rectums) soit 44 patients, on peut distinguer une évolution dans les protocoles thérapeutiques.

a) Jusqu'en 1986, les traitements utilisés dans le service de radiothérapie sont multiples:

- 5 F U 500mg/m²/jour en perfusion continue J1 - J5
- une polychimiothérapie associant VM 26 60mg/m²/J1, CCNU 80mg/m²/J1, mitomycine C 10mg/m²/J2, 5 F U 400mg/m²/J2 à J4,
- une association 5 F U 500mg/m²/J2 méthotrexate 20mg/m²/J1,

b) En 1987, la thérapeutique est basée sur le 5 F U en perfusion continue à la dose de 1g/m²/J J1 à J5 à part 2 tentatives de chimiothérapie artérielle hépatique.

c) A partir de 1988 vont être réalisées dans le service les premières chimiothérapies associant 5FU et acide folinique 400mg/m², 20mg/m² en une perfusion hebdomadaire J 1 - J 36 - J 42 reprise 15 jours après.

2) Résultats

. Le 5 F U à 500mg/m²/J en perfusion continue

La tolérance au traitement a été bonne pour les 4 patients concernés qui ont tous reçus au moins 2 cures ; malheureusement on note la progression de la maladie pour 3 d'entre eux et une stabilisation des lésions pour le 4ème ; sachant de plus, que pour le dernier cas cité, le malade va échapper au 5 F U à moyen terme, ce protocole se révèle sans intérêt si ce n'est pour démontrer son insuffisance ; le 5 F U est d'ailleurs abandonné depuis longtemps à cette posologie d'administration.

. La polychimiothérapie VM26 60mg/m²/J1 a été utilisée chez 6 patients

CCNU 80mg/J1

MMC 10mg/m²/J2

5FU 400mg/m²/J2 - J4

En relai d'une part du 5 F U devant l'inefficacité de ce dernier (dossier n° 53) et d'autre part d'une association 5 F U méthotrexate jugée sans résultats satisfaisants ; dans les deux cas, il s'agit d'un échec agrémenté d'une mauvaise tolérance hématologique (hypoplaquettose) obligeant souvent à ne pas délivrer soit CCNU, soit mitomycine C, soit les deux.

Utilisée en première ligne, les résultats montrent une progression des métastases chez 3 patients avec une survie médiocre pour 2 d'entre eux (4 mois). La mauvaise tolérance digestive contraindra chez un 4ème malade à interrompre le traitement et à le remplacer par 5 F U en monochimiothérapie, lui aussi suspendu après 3 cures pour angor.

A noter que dans le dossier n° 15 les lésions hépatiques seront stables pendant environ 9 mois après l'arrêt définitif de toute chimiothérapie.

Les associations 5 FU + Nitrosourées semblent peu efficaces comme dans notre revue de littérature (17 - 95) et trop toxiques sur le plan hématologique.

. L'association 5 F U + méthotrexate

Concernant 2 patients (dossiers n° 25 et 62) peu de choses peuvent être dites de cette association ; dans l'un des deux cas, le patient a subi, dès la découverte de la métastase, une cure chirurgicale de celle-ci, laissant un foie totalement sain en apparence. Aussi, cette chimiothérapie va être délivrée plutôt à titre adjuvant des micrométastases.

Pour l'autre malade, on constatera une progression durant les 5 mois du traitement contraignant le soignant à un changement de thérapeutique.

Les 30% de réponses de N. KEMENY (59) sont loin d'être atteints ; par ailleurs, cette association n'a pas démontré jusqu'à présent un avantage par rapport au 5 F U en matière de survie.

. Le 5 F U en intra-artériel hépatique

Nécessitant un geste chirurgical délicat au départ, 2 malades seulement bénéficieront d'une chimiothérapie intra-artérielle. Pour l'un d'eux, la maladie va se développer au niveau pulmonaire, pour l'autre l'évolution sera locale, hépatique.

Il n'y eu pas, à notre connaissance, d'effets secondaires dûs à la technique d'administration mais le nombre des patients est faible.

. 5 F U 1g/m²/J en perfusion continue

29 patients vont bénéficier de ce traitement :

18 auront une progression de leurs lésions hépatiques (62%)

9 auront une stabilisation de leurs lésions hépatiques (31%)

on ne constatera aucune réponse objective même partielle.

2 patients ne sont pas évaluables :

. L'un ne se représentera pas pour sa 2^{ème} cure de 5 F U (dossier n° 10)

. L'autre est décédé au 3^{ème} jour de sa 1^{ère} cure d'une cause non élucidée (dossier n° 4).

- La survie des malades, dont la maladie progresse, s'étale de 3 à 9 mois (médiane 5 mois), ce qui diffère peu des patients ne recevant aucun traitement.
- deux patients dépasseront 9 mois de survie grâce ? au relai du 5 F U par FUFOL ; (dossiers n° 8 et 39)
- un seul aura le bénéfice maximum observé sous 5 F U en matière de survie, 16 mois (dossier n° 2)
- pour les malades stables sous 5 F U , leur survie médiane sera de 17 mois ; cependant, l'existence dans cette population, de 2 patients hépatectomisés peut amener à surestimer cette survie (4).

Tolérance au 5 F U toutes réponses confondues :

Bonne	66%
Mucite	16%
Diarrhée	9%
Asthénie	3%
Neutropénie	3%
Angor	3%

. Association 5 F U + acide folinique

7 patients concernés dont 4 pour qui, il s'agit d'un traitement de relai inefficace (dossiers n° 8, 9, 39 et 50).

Le schéma d'administration J1 - J5 ne sera utilisé qu'une fois (dossier n° 60, 600mg/m²/J + 300mg/m²/J) avec stabilité des lésions observées et survie de 9 mois.

Puis on retrouve le schéma classique pour 6 patients, c'est-à-dire une perfusion hebdomadaire pendant 6 à 8 semaines. 2 patients (dossiers n° 6 et 33) vont recevoir le FUFOL à ce rythme et leur maladie va progresser. Néanmoins, les résultats encourageants obtenus par ERLICHMAN (32) font citer l'association 5 F U Acide folinique comme le traitement de référence actuelle. On notera la survenue fréquente sous FUFOL de diarrhées conduisant parfois à espacer les doses hebdomadaires.

. 5 F U + Cis DDP 1g/m² J1 J5
100mg/m²/J1

1 patient (dossier n° 3) recevra ce protocole très émètisant à J1 (Cis DDP) et décèdera 5 mois plus tard d'insuffisance hépatorénale. Si l'on considère les cas de neuropathie périphérique et d'angor relevés dans la littérature (18 - 28 - 62), cette association doit être évitée.

3) Discussion

Les résultats de la chimiothérapie entreprise dans le service de cancérologie entre 86 et 89 sont finalement décevants, reflétant ceux des plus mauvaises séries de la littérature en ce qui concerne le 5 FU ; en effet, on ne note aucune réponse objective même partielle dans la population étudiée.

Il semble, pour expliquer en partie ce phénomène, qu'il faille insister sur le fait que la maladie cancéreuse est déjà très avancée chez de nombreux patients (2/3 coliques sont métastatiques, 48% des rectaux).

Ainsi, seul le dépistage précoce de la tranche d'âge à risque (55 - 65 ans) pourrait permettre de contrôler l'incidence de ces cancers colorectaux et par la même leur évolution métastatique. MOERTEL (77) laisse entrevoir de grands espoirs avec son essai sur la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du colon, souhaitons que d'autres travaux confirment les résultats qu'il a obtenus.

Par ailleurs, le défaut de symptôme chez un patient ne doit pas faire conclure trop vite à l'absence de métastases hépatiques au risque de ne pas traiter des lésions évoluant à bas bruit; si nous avons adopté cette attitude dans le service, la plupart de nos malades n'auraient pas reçu de chimiothérapie.

Pour les malades en phase de progression hépatique, si la stabilisation voire la réponse n'est pas obtenue pendant les 3 premières cures, il y a peu de chance que l'on puisse atteindre cet objectif et le décès risque de survenir dans les 9 mois.

Les malades dont les lésions hépatiques sont stables devraient bénéficier d'une chimiothérapie de celle-ci jusqu'à échappement, sachant que leur survie est supérieure tant que les métastases n'évoluent pas et que cette survie peut être de bonne qualité (9 malades stables sur 10 ont un index de KARNOFSKI $\geq 80\%$ lors de la découverte de l'atteinte hépatique).

En pratique, le traitement réévalué tous les trimestres, est souvent interrompu au bout de 6 cures si la réponse n'intervient pas ; or, la stabilisation des lésions n'est pas un paramètre négligeable à la vue de nos résultats.

Même si le foie est totalement sain lors de l'exérèse du cancer primitif, la métastase hépatique survient fréquemment dans les 18 mois qui suivent la chirurgie (21 patients sur 28) 85% de ces patients métastatiques étant porteur à l'origine d'un cancer colorectal avec atteinte de la séreuse digestive (grade histologique B2 + C2), il est donc bénéfique de réaliser une chimiothérapie adjuvante dans ce cas et idéalement pendant cette période post-opératoire de 18 mois.

Les polychimiothérapies systémiques plus toxiques, la perfusion intraartérielle très couteuse et sujette à des complications graves doivent toutes deux être l'objet d'une utilisation raisonnée.

L'association fluorouracile-acide folinique devrait être présentée dans les essais futurs à titre de référence et remplacer en cela le 5 F U

Enfin, la chirurgie hépatique garde une place prépondérante dans le schéma thérapeutique et il ne fait plus de doute depuis longtemps d'ailleurs qu'elle permet une survie prolongée comme l'a rappelé l'an passé SUGARBAKER (109).

CONCLUSION

La chimiothérapie dans les métastases hépatiques des cancers colorectaux n'a encore de nos jours que des effets thérapeutiques mineurs pour tous ces nouveaux patients chez qui elle est délivrée chaque année. Intervenant dans une situation où elle représente souvent l'ultime recours, sa place est celle d'un traitement complémentaire à la chirurgie dans les cancers coliques, complémentaire à l'association radio chirurgicale dans les cancers rectaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 ADSON M.A., VANHEERDEN J.A., ADSON M.H., WAGNER J.S., ILSTRUP D.M.
Resection of hepatic metastases from colorectal cancer
Arch.Surg. 1984, 119 : 647 - 651

- 2 ALMERSJO O., BENGMARK S., RUDENSTAM C.M., HAFSTROM L.O., NILSON L.A.V.
Evaluation of hepatic dearterialization in primary and secondary cancer of the liver.
Am.J.Surg. 1972, 124 : 5 - 8

- 3 ANDERSON N., LOKICH J., BERN M., WALLACH S., MOORE C., WILLIAMS D., UMPRAIN V.
Combined 5 fluorouracil and floxuridine administered as a 14 day infusion A phase I study
Cancer 1989, 63 : 825 - 827

- 4 AUGUST D.A., SUGARBAKER P.H., OTTOW R.T. et Col
Hepatic resection of colorectal metastases influence of clinical factors and adjuvant intraperitoneal 5 fluorouracil via tenckhoff catheter on survival
Ann.of Surg. 1985, : 210 - 218

- 5 BAKER L.H., TALLEY R.W., MATTER R., LEHANE D.E., RUFFNER B.W., JONES S.E., MORRISON F.S., STEPHENS R.L., GEHAN E.A., VAITKEVICIUS V.K.
Phase III comparison of the treatment of advanced gastrointestinal cancer with bolus weekly 5 F U VS methylCCNU plus bolus weekly 5 F U. A southwest oncology group study
Cancer 1976, 38 : 1 - 7

- 6 BALCH C.M., URIST M.M.
Intraarterielle Chemotherapie mit einer implantierbaren Infusionspumpe bei Lebermetastasen Colorectalen Tumoren and Hepatomen
Der Chirurg. 1984, 55 : 485 - 493

- 7 BALCH C.M., URIST M.M., SOONG S.J., Mc GREGOR M.
A prospective phase II clinical trial of continuous FUDR Regional chemotherapy for colorectal metastases to the liver Using a totally implantable drug infusion pump
Ann.of Surg. 1983, 198 : 567 - 573

- 8 BENGMARK S., FREDLUND P.E.
Temporary dearterialization combined with intraarterial infusion of oncolytic drugs in the treatment of liver Tumors
In Ariel IM (ed) : Progress in clinical cancer VII.
Crune and Straton, New York 1978, 207 - 216

- 9 BENGMARK S., HAFSTROM L.
The material history of primary and secondary malignant tumors of the liver
Cancer 1969, 23 : 198 -201

- 10 BENGMARK S., ROSENGREN K.
Angiographic study of the liver after ligation of the hepatic artery in man.
Am.J.Surg. 1974, 119 : 620 - 624

- 11 BENGTTSSON G., CARLSSON G., HAFSTROM L., JONSSON P. Natural
History of patients with untreated liver metastases from Colorectal Cancer
Am.J.Surg. 1981, 141 : 586 - 589

- 12 BERGMANN J.F., ROUGIER P., LIGOORY C., ZAFRANI E.S., METREAU
J.M., DHUMEAUX D.
Cholangite sclérosante après chimiothérapie par perfusion intra-arterielle
hépatique continue de fluorodeoxuridine (FUDR)
Gastroenterol.Clin.Biol. 1986, 10 : 177 - 179

- 13 BLEDIN A.A., KIM E.E., CHUAN V.P., WALLACE S., HAYNIE T.P.
Changes of arterial blood flow patterns during chemotherapy as monitored by
intraarterially injected technecium 99m macroaggregated albumin
Br.J.Radiol. 1983, 57 : 197 - 203

- 14 BREEDIS C., YOUNG G.
The blood supply of neoplasms in liver
Am. J. Pathol. 1954, 30 : 969-977

- 15 BROWNSTEIN B.R., STEDE G.D., ESMINGER W. et Col.
The Use and limitation of serial plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy
Cancer 1980, 46 : 266 - 272

- 16 BUDD G.T., FLEMING T.R., BUKOWSKI R.M., Mc CRACKEN J.D., RIVKIN S.E., O'BRYAN R.M., BALCERZAK S.P. and Mc DONALD J.S.
5 fluorouracil and folinic acid in the treatment of metastatic colorectal cancer : A randomized comparison.
A Southwest oncology group study
J.Clin.Oncol. 1987, 5 : 272 - 277

- 17 BUROKER T., KIM P.N., GROPE C., Mc CRACKEN J., O'BRYAN R., PANETTIERE F., COLTMAN C., BOTTOMLEY R., NILSON H., BONNET J., THIGPEN T., VAITIKEVICIUS V.K., HOOGSTRATEN B., HEILBRUN L.
5 F U Infusion with mitomycin C versus 5 F U infusion with methylCCNU in the treatment of advanced colon cancer.
A southwest oncology group study
Cancer 1978, 12 : 1228 - 1233

- 18 BURTON G.V., GRANT J.P., BEDROSIAN C., COX E., Cisplatin and continuous infusion 5 F U chemotherapy in metastatic colon cancer
Proc.ASCO 1987, 6 : 85

- 19 CADY B., MONSON D.O., SWINTON N.W.
Survival of patients after colonic resection for carcinoma with simultaneous
liver metastases
Surg.Gyn.Obstet. 1970, 131 : 697 - 700
- 20 CHANG A.E., SCHNEIDER P.D., SUGARBAKER P.H., SIMPSON C.,
CULNANE M., STEINBERG S.M.
A prospective randomized trial of regional versus cystemique continuous 5
fluorodeoxuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases.
Ann.of Surg. 1987, 206 : 685 - 693
- 21 COHEN A.M., KAUFMAN S.D., WOOD W.C. et Col.
Régional hepatic chemotherapy using an implantable drug infusion pump
Am.J.Surg. 1983, 145 : 519 - 533
- 22 COLLINS J.M.
J.Clin.Oncol. 1984, 2 : 498 - 504
- 23 DAHL E.P., FREDLUND P.E., TYLEN V., BENGMARK S.
Transient hepatic dearterialization followed by regional intra arterial 5
fluorouracil infusion as treatment for liver tumors
Ann.of Surg. 1981, 193 : 82 - 88

- 24 DALY J.M., KEMENY N., ODERMAN P. et Col.
Long term hepatic arterial infusion.
Arch.Surg. 1984, 119 : 936 - 941
- 25 DE GRAMONT A., KRULIK M., GONZALEZ CANALI G., CANUEL C.,
LOUVET C, DEBRAY J., GERCOD.
La chimiothérapie dans le cancer du colon, revue générale.
Revue de Médecine Interne 1988, 9 : 208 - 216
- 26 DORIA M.I., SHEPARD K.V., LEVIN B., RIDDEL R.H.
Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy hepatic
toxicity with FUDR
Cancer 1986, 58 : 85 - 861
- 27 DOROSHOW J.H. BERTRAND M., MULTHAUFP., LEONGL., GOLDBERG
D., MARGOLIN K., CARR B., AKMAN S., and HILL R.
Prospective randomized trial comparizy 5 F U versus 5 F U and high dose
folinic acid for treatment of adoaned colorectal cancer
Proc.ASCO 1987, 6 : 96
- 28 DY C., GIL A., ALGARRA S.M., APARICIO L.A., CALVO F., HERRANZ P.
Combination chemotherapy of cisplatin and 5 F U in advanced colorectal
carcinoma
Cancer Treat.Rep. 1986, 70 : 465 - 468

- 29 ELDOMEIRI A.A., MOJAB K.
Intermittent occlusion of the hepatic artery and infusion chemotherapy for carcinoma of the liver
Am.J.Surg. 1978, 135 : 771 - 775
- 30 ELIAS D., ROUGIER P., LASSER P., CHAVY A., DROZ J.P., PIOT G.
Chimiotherapie des métastases hépatiques isolées.
Utilisation d'un réservoir sous cutané pour infusions intra-artérielles.
Nouv.Presse Med. 1984, 13 : 670
- 31 ENCKE A. HOTTENROTT C., LORENZ M.
Locoregionäre chemotherapie von lebermetastasen colorectalen carcinome.
Langenbecks Arch.Chir. 372 (Kongress bericht) 1987, 519 - 424
- 32 ERLICHMAN C., FINE S., WONG A., ELHAKIM T.
A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma
J.Clin.Oncol. 1988, 6 : 469 - 475
- 33 ESMINGER W.D., GYVES J.W.
Sem.Oncol. 1983, 10 : 176 -182
- 34 FIDLER I.J.
Tumor heterogenicity and the biology of cancer invasion and metastasis
Cancer Res. 1978, 38 : 2651 - 2660

- 35 FISHER E.R. et FISHER B.
Recent observations on concepts of metastasis
Arch.Pathol. 1967, 83 : 321 - 324
- 36 FLOWERDEW A. TAYLOR I.
Approach of the treatment of colorectal liver métastases
Recent Results In Cancer Research 1988, 110 : 150 - 163
- 37 FOLKMAN J.
Tumor angiogenesisin buter FF.
Cancer a comprehensive preatise
N.York Plenum Press 1975, 3 : 355 - 388
- 38 FORTNER J.G., SILVA J.S., GOLBEY R.B., COX E.B., MACLEAN B.J.,
GALLOWITZ H.
Multivariate Analysis of a personnal series of 247 patients with liver metastases
from colorectal cancer «Treatment with intrahepatic chemotherapy»
Ann.of Surg. 1984, 199 : 317 - 324
- 39 GARRE C
BEITRAEGE ZUR LEBER-CHIRURGIE
Bruns Deitr Klin Chir (1988) 4 : 181
- 40 GENNARI L., DOCI R., BOZZETTI F., VERONESI U.
Proposal for a clinical classification of liver metastases
Tumori 1982, 68 : 443 - 449

- 41 GILBERT J.M., JEFFREY I, EVANS M., KARK A.E.
Sites of recurrent tumour after curative colorectal surgery : implications of adjuvant
thérapie
British J. Surg. 1984, 71 : 203 - 205
- 42 GRAGE T.B., VASSILOPOULOS P.P., SHINGELTON W.W. et Col. Results of a
prospective randomized study of hepatic artery. Infusion with 5 FU versus intravenous
5 F U in patients with hepatic metastases from colorectal cancer
Surgery 1979, 86 : 550 - 555
- 43 GUTTERMAN J.U., BLUMENSCHHEIN G.R., ALEXANIAN R. et Col. Leukocyte
interferon-induced tumor regression in human metastatic breast cancer, multiple
myeloma, and malignant lymphoma
Ann.of Internal Medecine 1990, 93 : 399 - 406
- 44 GYVES J.W., ESMINGER W.D, VAN HARKEND., NIEDERHUBER J., STETSON
P., WALKER S.
Improved regional selectivity of hepatic artériel Mitomycin by starch microspheres.
Clin.pharmacol.ther. 1983, 34 : 259-265
- 45 GYVES J.W., ESMINGER W.D., ZIESMANN H., NIEDERHUBER J.E., JUNI J.,
THRALL J.
Definition of hepatic tumor microcirculation by single-proton emission computed
tomography (SPECT)
Proc.Am.Assoc. Cancer Rec. 1984, 25 : 363 (résumé)

- 46 HEIDELBERGER C. CHAUDHARIN.K., DANNEBERG P. et Col. Fluorinated pyrimidine. A new class of tumor inhibitory Compounds
Nature 1957, 179 : 663 - 666
- 47 HERMANN R., SPEHN J., BEYER J.H., VONFRANQUE U., SCHMIEDER A., HOLZMANN K., ABEL U.
Sequential methotrexate and 5 fluorouracil : Improved response rate in metastatic colorectal cancer
J.Clin.Oncol. 1984, 2 : 591 - 94
- 48 HOHN D.C., RAYNER A.A., ECONOMOU J.S., IGNOFFO R.J., LEWIS B.J., STAGG R.J.
Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous floxuridine infusion
Cancer 1986, 57 : 465 - 470
- 49 HOHN D.C., STAGG R.J., FRIEDMAN M.A., HANNIGAN J.F., RAYNER A., IGNOFFO R.J., ACORD P., LEWIS B.J.
A Randomized Trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver The NCOG Trial
J.Clin.Oncol. 1989, 7 : 1646 - 1654
- 50 HOTTENROT C., LORENZ M. ENCKE A.
Kann der Erfolg einer lokalen chemotherapie der leber durch eine zersätzlich systemische cytostase verbessert werden ? Eine randomisierte multicenter erstudie Langenbechs Arch.Chir. (Kongresser) 1987, 372 : 888

- 51 HUGHES K.S.
Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases : a multi-institutional study of patterns of recurrence
Surgery 1986, 100 : 278 - 284
- 52 HUGHES K.S., SUGARBAKER P.H.
Treatment of hepatic metastases.
In ROSENBERG S.A. (ed) : Surgical Treatment of metastatic Disease
Philadelphia, JB Lippincott Co 1987
- 53 HUGUES K.S., SIMON R.M., SONGHORABODI S. et Col. Hépatocarcinome registry : Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases : A multi-institutional study of indications for resection
Surgery 1988, 103: 278 - 282
- 54 IGNOFFO R.J., FRIEDMAN M.A., GRIBBLE M., HANNIGAN J., REYNOLDS R., YU K.P., SCHIFF S., CONGDON J.E.
Phase II study of sequential methotrexate and 5 F U plus mitomycine and leucovorin in patients with disseminated large bowel cancer : A Northern California Oncology Group Study
Cancer Treat.Rep. 1984, 68 : 983 - 988
- 55 JAFFE B.M., DONEGAN W.L., WATSON F., SPRATT J.S. Jr Factors influencing survival in patients with untreated hépatocarcinome métastases
Surg.Gyn.Obstet. 1968, 127 : 1 - 11

- 56 JOHNSON L.P., WASSERMAN P.B., RIVKIN S.E.
FUdR hepatic arterial infusion via an implantable pump for treatment of
hepatic tumor
Proc.ASCO 1983, 2 : 119
- 57 KAO A.K., MUGGIA F.M., DUBIN N., LERNER W.A., STARK R., WERNZ
J.C., SPEYER J.L., BLUM R.H.
Evaluation of a sequential 5 F U and hydroxyura combination in advanced
bowel cancer
Cancer Treat.Rep. 1984, 68 : 1383 - 1385
- 58 KEMENY M.M., GOLDBERG D., BEATTY D., BLAYNEY D. et Col.
Results of a prospective randomized trial of continuous regional chemotherapy
and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal
primaries
Cancer 1986, 57 : 492 - 498
- 59 KEMENY N., AHMED T., MICHAELSON R. et Col.
Activity of low dose methotrexate and fluorouracil in advanced colorectal
carcinoma attempted correlation with tissue and blood levels of phosphoribosyl
pyrophosphate
J.Clin.Oncol. 1984, 2 : 311 - 315
- 60 KEMENY N., DALY J., ODERMAN P., SHIKE M., CHUN H., PETRONI G.,
GELLER N.
Hepatic artery pump infusion : Toxicity and results in patients with metastatic
colorectal carcinoma
J.Clin.Oncol. 1984, 2 : 595 - 600

- 61 KEMENY N., DALY J., REICHMAN B., GELLER N., BOTET J.,
ODERMAN P.
Intrahepatic et systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver
metastases from colorectal carcinoma. A Randomized trial
Ann.of Internal Medecine 1987, 107 : 459 - 465
- 62 KEMENY N., REICHMAN B., BOTET J. et Col.
Continuous infusion 5 F U and bolus cisplatin for metastatic colorectal cancer
Proc.ASCO 1987, 6 : 86
- 63 KEMENY N., YAGODA A., GOLBEY R.B.
A randomized study of two different schedules of methylCCNU, 5 F U and
vincristine for metastatic colorectal carcinoma
Cancer 1979, 43 : 78
- 64 KEMENY N., YAGODA A.,BRAUN D.
Metastatic colorectal carcinoma. A prospective randomized trial of
MethylCCNU, 5 fluorouracil (5 F U) and vincristine (MOF) versus MOF plus
streptozotocin (MOF-Strep)
Cancer 1983, 51 : 20 - 25
- 65 KHAYATD., LECESNE A., WEIL M., AZAR N., COUR V., VUTHIMYLE C.,
AUCLERC G., THILL L., VALLANTIN X., JACQUILLAT C.
Exclusive or combined intraarterial treatment of hepatic metastasis using
fluorouracile, adriamycin and mitomycin C (FAM) chemotherapeutic regimen.
Deuxième rencontre de chimiothérapie locorégionale (19 - 21 février 1988)

- 66 LAHR C.J., SOONG S.J., CLOUD G., SMITH J.W., URIST M.M.,
BALCH C.M.
A Multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases
from colorectal carcinoma
J.Clin.Oncol. 1983, 1 : 720 - 726
- 67 LECLERE J., CAPELLE J., KRAIEM A.
Rôles des méthodes d'imagerie pour le diagnostic et l'évolution des métastases
hépatiques
In. Actualités carcinologiques Ed. LEMERIE J. Masson PARIS 1985, 96 - 107
- 68 LEFF R.S., THOMPSON J.M., JOHNSON D.B., MOSLEY K.R.,
DALY M.B., KNIGHT W.A., RUXER R.L., MESSERSCHMIDT G.L.,
Phase II trial of High-dose melphalan and autologous Bone marrow
transplantation for metastatic colon carcinoma
J.Clin.Oncol. 1986, 4 : 1586 - 1591
- 69 LEONE B.A., ROMERO A., RABINOVITCH M.G., PEREZ J.E.,
MACCHIAVELLI M. and STRAUSS E.
Sequential therapy with methotrexate and 5 fluorouracil in the treatment of
advanced colorectal carcinoma
J.Clin.Oncol. 1986, 4 : 23 - 27
- 70 LILLIS P.K., BROWN T., BEOUGHE R.K. et Col.
A phase II trial of recombinant beta interferon (BETASERON) in advanced
colorectal cancer
Proc.ASCO 1987, 6 : 86

- 71 LOKICH J., ANDERSON N., BERN M., WALLACH S., MOORE C,
WILLIAMS D., UMPRAIN V.
Combined floxuridine and cisplatin in a fourteen day infusion. Phase I Study
Cancer 1988, 62 : 2309 - 2312
- 72 LOKICH J., SONNEBORN H., PAUL S., ZIROLI T.
Phase I Study of continuous venous infusion of floxuridine (FUDR)
chemotherapy
Cancer Treat.Rep. 1983, 67 : 791 - 793
- 73 MARCHAL G. CLAUSS B.
Place de l'exérèse chirurgicale dans le traitement des métastases hépatiques
des cancers colorectaux
Bordeaux Médical 1976, 26 : 2087 - 2094
- 74 MARYMONT J.V., DAHL S.R., TRAVERS H., HOUSHOLDER D.F.
Chemical cholecystitis associated with hepatic arterial chemotherapy delivered
by a permanently implanted pump.
Hum.Pathol. 1985, 16 : 986 - 990
- 75 MERLINI M., BESSON A., SAEGESSER F.
Traitement et pronostic du cancer colorectal Etude de 1357 cas
Schweiz.Med.Sch. 1983, 113 : 785 - 793
- 76 MOERTEL C.G.
Large bowel In «Cancer medecine» HOLLAND J.F., FREI E. Philadelphia,
LEA and FIBIGER 1974, 1597 - 1627

- 77 MOERTEL C.G., FLEMING T.R., Mc DONALD J.S., HALLER D.G., LAURIE J.A., GOODMAN P.J., UNGERLEIDER J.S., EMERSON W.A., TORMEY D.C., GLICK J.H., VEEDER M.H., MAILLIARD J.A.
Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.
N.Engl.J.Med. 1990, 322 : 352 - 358
- 78 MOERTEL C.G., SCHUTT A.J., HAHN M.D. and REITEMEIER R.J.
Brief communication therapy of advanced colorectal cancer with a combination of 5 fluorouracil, methyl 1 - 3 cis (2 chloroethyl) 1 nitrosourea, and vincristine
J.Nat.Cancer Inst. 1975, 54 : 69 - 71
- 79 NICHOLSON PORTE
Tumor cells diversity and host response in cancer metastasis
PORTE 1 Current Prob.Cancer VII 6
- 80 NIEDERHUBER J.E., ESMINGER W. et Col.
Regional chemotherapy of colorectal cancer metastatic to the liver
Cancer 1984, 53 : 1336
- 81 NIELSEN J., BALSSEN I., JENSEN H.
Carcinoma of the colon with liver metastases Acta.
Chir.Scand. 1971, 137 : 463 - 465
- 82 O'CONNEL M.J.
A Phase III trial of 5 fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer treatment Group Study
Cancer 1989, 63 : 1026 - 1030

- 83 O'CONNEL M.J., MOERTEL C.G., RUBIN J., HAHN R.G., KVOLS L.K.,
SCHUTT A.J.
Clinical trial of sequential N-phosphonacetyl-L-aspartate, thymidine, and 5
fluorouracil in advanced colorectal carcinoma
J.Clin.Oncol. 1984, 10 : 1133 - 1138
- 84 PATT Y.Z., BODIE A.W., CHARNSANGAVE JC. et Col.
Hepatic arterial infusion with floxuridine and cisplatin : overridrug importance
of antitumor effect versus degree of tumor burden as determinants of survival
among patients with colorectal cancer J.
Clin.Oncol. 1986, 4 : 1356 - 1364
- 85 PATT Y.Z., MAVLIGIT G.M., CHUANG V.P. et Col.
Percutaneous hepatic arterial infusion of mitomycin C et floxuridine : An
effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver
Cancer 1980, 46 : 261 - 265
- 86 PATT Y.Z., WALLACE S., HERSH E.M. et Col.
Hepatic arterial infusion of corynebacterium parvum and chemotherapy
Surg.Gyn.Obstet. 1978, 147 : 897 - 902
- 87 PESTANA C. REITEMEIER R.J., MOERTEL C.
The natural history of carcinoma of the colon and the rectum
Am.J.Surg. 1964, 108 : 826 - 829

- 88 PETRELLIN., DOUGLASS H.O. Jr, HERRERA L., RUSSEL D., STABLEIN D.M., BRUCKNER H.W., MAYER R.J., SCHINELLA R., GREEN M.D., MUGGIA F.M., MEGIBOW A, GLEENWALD E.S., BUKOWSKI R.M., HARRIS J., LEVIN B., GAYNOR E., LOUTFIA., KALSER M.H., BARKIN J.S., BENEDETTO P., WOOLEY P.V., NAUTA R., WEAVER D.W., LEICHMAN L.P. for the GTSG.
The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma : A prospective randomized trial phase III
J.Clin.Oncol. 1989, 7 : 1419 - 1426
- 89 PETTAVEL J.
Réflexion sur le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale
Rôle des exérèses chirurgicales et de la chimiothérapie
Rev.Med. Suisse Romande 1987, 107 : 1 - 27
- 90 PETTAVEL J., LEYVRAZ S., DOUGLAS P.
The necessity for staging liver metastases and standardizing treatment response criteria. The case of secondaries of colorectal origin
In Van de Velde C.J.H., SUGARBAKER P., Eds Liver Metastases - Basic aspects, detection, PETTAVEL J., management Martinus Nijhof
Publ., BOSTON 1984, 154 - 168
- 91 PETTAVEL J., MEYER A.
Indications sélectives à l'exérèse chirurgicale des metastases hepaticues
Schweitz Med.Sch. 1979, 109 : 794 - 796

- 92 PETTAVEL J., MORGENTHALER F.
Protacted arterial chemotherapy of liver tumors : An experience of 107 cases
over a 12 years periods
In Ariel I.M., Progress in Clinical Cancer, Vol.VII, Grune And Stratton, Inc.,
NEW YORK (1978)
- 93 PLANTING A.S.T., RUNHAAR E.A., VERWEY J., TAAL B.G., BLIJHAM
G., NEYT J.P.
Treatment of liver metastases from colorectal cancer with continuous high
dose intraarterial floxuridine (FUDR) and systemic fluorouracil : A phase II
study
Eur.J. cancer Clin.Oncol. 1989, 12 : 1887 - 1888
- 94 RAMMING KP., O'TOOLE K.
The use of the implantable chemofusion pump in the treatment of hepatic
metastases of colorectal cancer Arch.
Surg. 1986, 121 : 1440 - 1444
- 95 RICHARDS F. DOUGLAS CASEL., WHITE D.R., MUSS H.B., SPURR C.L.,
JACKSON D.V., COOPER M.R., ZEKAN P., CRUZ J., STUART J.J.,
CAPIZZY R.L., Mc CULLOCH J.H., Mc FARLAND J.A., KINCAID W.R.,
HARDING R.W., POPE E., Mc MAHAN R., WELLS H.B.
Combination chemotherapy (5 fluorouracil, méthylCCNU, mitomycine C)
Versus 5 fluorouracil alone for advanced previously untreated colorectal
carcinoma. A phase III study of the Piedmont Oncology Association.
J.Clin.Oncol. 1986, 4 : 565 - 570

- 96 ROUGIER P.
Chimiothérapie intra-artérielle hépatique des métastases isolées des adénocarcinomes colorectaux
Gastroent.Clin.Biol. 1986, 10 : 122 - 130
- 97 ROUGIER P., DROZ J.P., CHAVY A., CRESPON B., KAC J., ZIMMERMAN N., LEY G., SPIELMANN M., THEODORE C., ROUESSE J., AMIEL J.L.
Traitement des adénocarcinomes colorectaux par l'association 5 Fluorouracile doxorudine (ADR) Essai type II
Bull.Cancer Paris 1984, 71 : 1 70 - 76
- 98 ROUGIER P., DUCREUX M., ELIAS D., LUMBROSO J., DROZ J.P., LASSER P.
Chimiothérapie intraartérielle hépatique pour métastases hépatiques d'origine colorectale. Comparaison entre 5 F U et F U D R intra-artériels.
Deuxième rencontre de la chimiothérapie néoadjuvante (février 1988)
- 99 SAFI F., BITTNER R., ROSCHER R., SCHUMACHER K., GAUS W., BEGER G.H.
Regional chemotherapy for hepatic metastases of colorectal carcinoma (continuous intraarterial versus continuous intraarterial/Intravenous therapy).
Results of a controlled clinical Trial
Cancer 1989, 64 : 379 - 387
- 100 SCHWARTZ S.I., JONES L.S., Mc CUNE C.S.
Assessment of treatment of intrahepatic malignancies using chemotherapy via an implantable pump
Ann.of Surg. 1985, 201 : 560 - 567

- 101 SEIFERT P., BAKER L.H., REED M.L. et Col.
Comparison of continuously infused 5 FU with bolus injection in treatment of patients with colorectal carcinoma
Cancer 1975, 36 : 123 - 128
- 102 SHAH A., Mc DONALD W., GOLDIE J., GUDAUSKAS G., BRISEBOIS B.
5 F U infusion in advanced colorectal cancer : a comparison of three doses schedules
Cancer Treat. Rep. 1985, 69 : 739 - 742
- 103 SHEPARD K.V., LEVIN B., KARL R.C. et Col.
Therapy for metastatic colorectal cancer with hepatic artery infusion chemotherapy using a subcutaneous implanted pump
J.Clin.Oncol. 1985, 3 : 161
- 104 SIGURDSON E.R., RIDGE J.A., KEMENY N. et Col.
Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion
J.Clin.Oncol. 1987, 5 : 1836 - 1840
- 105 SIGURDSON E.R., RIDGE J.A., DALY J.M.
Fluorodeoxyuridine uptake by human colorectal hepatic metastases after hepatic artery infusion
Surgery 1986, 100 : 285 - 291
- 106 SILGALS R.M., AHLGREN J.D., NEEFE J.R. et Col.
A phase II trial of high dose intravenous interferon Alpha 2 in advanced colorectal cancer
Cancer 1984, 54 : 2257 - 2261

- 107 SPITZER T.R., LAZARUS H.M., BERGER N.A.
High dose melphalan misonidazole and autologous bone marrow transplantation
for metastatic colorectal carcinoma
Proc.ASCO 1987, 6 : 82
- 108 STAGG R., LEWIS B., CHASE J., VENOOK A., HOHN D.
Alternating hepatic intraarterial floxuridine and IA 5 fluorouracil for colorectal
cancer metastatic to the liver ; a rational approach to prolong the benefit of IA
fluoropyrimidine therapy by minimizing biliary and systemic toxicity
Proc.ASCO 1988, 99 : 378
- 109 SUGARBAKER P.H.
Surgical decision making for large bowel cancer metastatic to the liver
Radiology 1990, 174 : 621 - 626
- 110 SUGARBAKER P.H., KEMENY N.
Management of metastatic cancer to the liver
Adv.Surg. 1989, 22 : 1 - 56
- 111 SULLIVAN R.D., NORCROSS J.W., WATKINS E. Jr
Chemotherapy of metastatic liver cancer by prolonged hepatic artery infusion
N.Engl.J.Med. 1964, 270 : 321 - 327
- 112 The Gastro Intestinal Tumor Study Group
Phase II Study of methylCCNU, vincristine, 5 Fluorouracil and Streptozotocin
in advanced colorectal cancer
J.Clin.Oncol. 1984, 7 : 770 - 73

- 113 VAGIANOS C., PUNTIS M., JEPSSON B., STEEN S., ZOUCAS E.,
BENGMARK S.
Increased uptake of 5 F U in experimental liver tumors by simultaneous
infusion of norepinephrine.
Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 1987, 23 : 323 -327
- 114 VON ROEMELING R., HRUSHESKY W.J.M.
Circadian patterning of continuons floxuridine infusion reduces toxicity and
allows higher dose intensity in patients with widespred cancer
J.Clin.Oncol. 1989, 7 : 1710 - 1719
- 115 WAGNER J.S., ADSON M.A., VAN HEERDEN J.A., ADSON M.H.,
ILSTRUP D.M.
The natural History of hepatic metastases from colorectal cancer
Ann.of Surg. 1984, 199 : 502 - 507
- 116 WANEBO H.J., SEMOGLU C., ATTIYEH F.
Surgical Management of patients with primary operable colorectal cancer and
synchronoms metastases
Am.J.Surg. 1978, 135 : 81 - 84
- 117 WATKINS E., KHAZEI A.M., NAHRA K.S.
Surgical basis for arterial infusion chemotherapy of dissemitrated carcinoma
of the liver.
Surg.Gyn.Obstet. 1970, 130 : 581

- 118 WEISS G.R., GARNICK M.B., OSTEEEN R. et Col.
Long term hepatic arterial infusion of 5 FU DR for liver metastases using an implantable infusion pump
J.Clin.Oncol. 1983, 1 : 337 - 344
- 119 WOOD C.B. Natural History of liver metastases
In : Van de Velde CJH, SUGARBAKER PH (ads) Liver Metastases Nijhoff,
The Hague, PP 47-54 (1984)
- 120 WOOD C.B., GILLIS C.R., BLUNGART L.H.
A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer
J.Clin.Oncol. 1976, 2 : 285 - 288

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	14
PHYSIOPATHOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES	17
1) L'invasion tissulaire péri-tumorale	18
2) L'implantation sur le foie	19
a) le facteur vasculaire	19
b) le facteur cellulaire	20
3) Le développement des métastases au sein du parenchyme hépatique	20
ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES METASTASES HEPATIQUES	21
1) Diagnostic histologique du primitif colorectal	22
2) Macroscopiquement	22
3) Microscopiquement	23
HISTOIRE NATURELLE DES METASTASES HÉPATIQUES	24
1) Généralités	25
2) Facteurs pronostiques	27
3) Classification des métastases hépatiques	29

CHIMIOThERAPIE	32
1) Définition	33
2) Médicaments	33
3) Critères de réponse au traitement	35
4) Techniques	35
CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE	39
I MONOCHIMIOThÉRAPIE	39
1) le 5 F U	39
2) Le Melphalan à haute dose avec greffe de moelle antologue	41
II POLYCHIMIOThÉRAPIE	41
1) Etudes randomisées par rapport au 5 F U	41
2) Essais non randomisés sans bras de contrôle	41
III MODULATION DU 5 F U PAR VOIE SYSTÉMIQUE	43
1) Le N-phospho-Nacetyl-L-aspartate ou PALA	43
2) La thymidine	43
3) L'acide folinique	43
IV ORIENTATION DE LA CHIMIOThÉRAPIE SYSTÉMIQUE EN 1991	46

CHIMIOThERAPIE INTRA-ARTERIELLE	47
1) Principe	47
2) Bases physiopathologiques	47
3) Justification pharmacocinétique d'une administration locorégionale	48
4) Quels produits utiliser ?	50
5) Facteurs limitants	51
a) notion de vascularisation des métastases hépatiques	51
b) variabilité de l'anatomie artérielle hépatique	51`
c) modification anatomique artérielle au cours de la chimiothérapie	53
6) Techniques	53
a) Mise en place d'une cathéter extériorisé	53
b) Accès sous-cutané	54
c) pompe implantable	54
7) Résultats`	55
a) Avec le 5 F U	55
b) Avec le FUDR seul ou en association sans bras de contrôle	55
c) Etudes avec bras de contrôle	60
8) Toxicité	66
9) Commentaires	67

CAS PARTICULIER DES METASTASES HEPATIQUES RESEQUES CHIRURGICALEMENT	69
NOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE	71
1) Présentation des malades	72
2) Résultats	77
3) Discussion	80
CONCLUSION	83
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	85
TABLE DES MATIERES	109
LISTE DES ILLUSTRATIONS	113
GLOSSAIRE	114
ANNEXES	117
SERMENT D'HIPPOCRATE	124

LISTE DES ILLUSTRATIONS

- FIGURE 1 Les dispositifs sous-cutanés ou port-à-cath
- FIGURE 2 Dispositif en place
- FIGURE 3 La pompe portable
- FIGURE 4 Schéma de la vascularisation hépatique
- FIGURE 5 Variations anatomiques de la vascularisation
hépatique selon DALY et Col.
- FIGURE 6 La pompe implantable

GLOSSAIRE

AGENT ALKYLANT : Corps chimique capable de réaliser des pontages ou des cassures entre 2 brins d'ADN.

AGENT ANTIMETABOLIQUE = Antimétabolite : corps inhibant l'étape de synthèse des acides nucléiques.

AGENT INTERCALANT : Substance inactivant une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN et/ou de l'ARN.

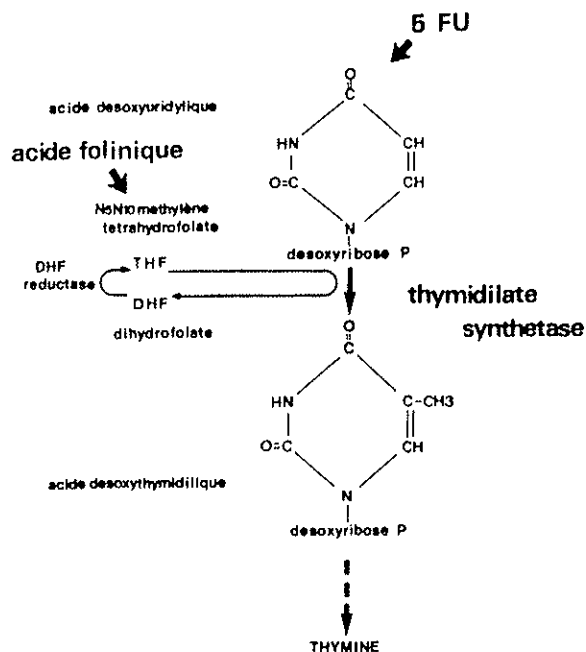
POISON DU FUSEAU MITOTIQUE : Substance intervenant lors de la phase de division

CLASSIFICATION DE DUKES	CLASSIFICATION D'ASTLER COLLER
A limité à la muqueuse	A limité à la muqueuse
B extension à la musculéuse	B1 extension à la musculéuse
	B2 atteinte de la séreuse sans envahissement ganglionnaire
C atteinte de la séreuse	C1 extension à la séreuse avec envahissement ganglionnaire
	C2 atteinte séreuse avec envahissement ganglionnaire
D métastases présentes	D1 métastases aux organes voisins
	D2 métastases à distance

INDEX DE KARNOFSKY

- 100% : sujet normal asymptotique
- 90% : symptomatologie minime
- 80% : activité normale avec quelques efforts
- 70% : incapable d'une activité normale mais peut se soigner seul
- 60% : a besoin d'aide de temps en temps
- 50% : a besoin de beaucoup d'aide et de soins médicaux
- 40% : n'est plus en état de se soigner seul
- 30% : hospitalisation nécessaire
- 20% : très malade, traitement intensif nécessaire
- 10% : moribond

SCHEMA DU METABOLISME DU 5 FU ET DE SA POTENTIALISATION PAR L'ACIDE FOLINIQUE



SEROME : sérosité s'accumulant dans la poche d'implantation de la pompe en période post-opératoire : ce phénomène peut récidiver après aspiration du résidu séreux.

ANNEXES

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SGOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
R.M H.1	62 B	C C2	P+péritoine	295 74	+	0	5FU 1g/m2 (3)	P	bonne	5 mois ?
M.JL H.2	68 B	C C2	F	208 22	+	0	5FU 1g/m2 (9)	P	diarrhée ++	16 mois évolution hépatique
M.H F.3	62 B	C C2	F	106 26	+	0	5FU 1g/m2 (3) Cis DDP 100mg/m2 J1 - J5	P	nausées vomissements	5 mois insuffisance rénale + foie
R.B H.4	59 B	C C2	F	251 39	-	0	5FU 1g/m2/3jours	/	/	décès au 3ème jour ?
C.Y F.5	55 B	C C2	F + O	/	+	0	5FU 1g/m2 (3)	P	bonne	4 mois Evolution cérébrale
B.R H.6	68 B	C C2	F	472 51	+	0	FUFOL 600 mg/m2 500 mg/m2 hebdo	P	diarrhée	9 mois évolution hépatique
P.S F.7	59 B	C C2	F + O	78 43	+	9 mois	/	/	/	> 6 mois ?
P.A H.8	69 B	C C2	F	258 53	+	0	5FU 1g/m2 (4) FUFOL 600 mg/m2 500 mg/m2 hebdo (1)	P	bonne	11 mois évolution hépatique
B.JJ H.9	55 B	C C2	F	289 60	+	0	5FU 1g/m2 (3) FUFOL 600 mg/m2 500 mg/m2 hebdo	P	bonne	3 mois évolution hépatique
M.M H.10	67 B	C C1	F	296 54	+	7 mois	5FU 1g/m2 (1)	?	?	> 2 mois ?

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SGOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
M. IV H. 11	68 B	C B2	F *	85 28	+	0	5FU 1g/m2 (4)	S	mucite syndrome main pied	> 5 mois ?
B. P H. 12	59 B	C B2	F + P	123 29	+	0	5FU 1g/m2 (9)	S	bonne	18 mois Evolution métastatique
P. ML F. 13	64 B	C B2	F + P	134 21	+	8 mois	/	/	/	2 mois Evolution métastatique
R. R H. 14	59 B	RS CL	F *	/	/	0	/	/	/	?
V. A H. 15	60 B	C C2	F	343 19	+	6 mois	. VM 26 100 mg/J1 . 5FU 850mg J1-J5 . MitomycineC 17mg/J2 4 cures puis 5 FU 1g/m2 (3)	S	mucite vomissements	18 mois Evolution métastatique
C. A H. 16	55 B	C B2	F	975 33	+	0	5FU 1g/m2 hebdo Iart. hépatique	P	angor	5 mois Evolution hépatique
M. A H. 17	62 B	C C2	F	352 22	+	3 ans	5FU 1g/m2 hebdo intraartériel hépatique	P	vomissements	7 mois Evolution hépatique
M. G H. 18	51 B	C C2	F	244 26	+	0	VM26 60mg/m2 J1 CCNU 80mg J1 5FU 400mg/m2 J1 à J4 (4)	P	amaigrissement	> 4 mois ?
P. J H. 19	60 B	C C2	F	/	+	0	/	/	/	> 11 mois ?

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SGOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
M.J F.20	53 B	C B2	F + pé- ritoine	136 25	+	0	5FU 1g/m2 (6) J1 - J5	S	bonne	17 mois Evolution hépatique
G.MC F.21	60 M	C C2	F + P	1711	+	0	/	/	/	7 mois Evolution générale
P.J H.22	65 M	C C2	F	227 73	+	3ans 7mois	5FU 1g/m2 J1 - J5	P	mucite	4 mois Evolution hépatique
O.H P.23	64 M	C C2	F *	325 13	+	0 5 mois	VM26 60mg/m2 J1 CCNU 80mg J1 5FU 400mg/m2 J2-J4 MMC 10mg/m2 J2 (4)	P	amaigrissem. Thrombopénie	4 mois métastases diffuses
T.M P.24	72 M	C C2	F	/	/	0	/	/	/	4 mois ?
R.M F.25	60 B	C C2	F	367 30	+	5 mois	5FU 500mg/m2 J1 Metho 20mg/m2 J2 hebdo->5 mois puis VM26 CCNU (2) MMC 5FU	P	bonne	8 mois Evolution hépatique
J.R H.26	57 M	C(caccum) B2	annexes utérus puis P	193 5	-	2 mois	VM26 60mg/m2 J1 MMC 10mg/m2 J2 5FU 400mg/m2 J2-J4(14 cures)	P	hypoplasie	>13 mois récidive abdominal Décès?
D.R H.27	65 M	C C2	F + P	323 10	+	9 mois	5FU 1g/m2 (4) J1 - J5	P	asthénie	7 mois Evolution métastatique
B.G H.28	61 B	R ?	F	/	/	7 mois	FUFOL proposé	/	/	≥ 1 mois ?

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SGOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
F.P. P.29	55 M	R C2	F	/	/	0	/	/	/	3 mois Evolution locale
C.M.L. P.30	59 m	R C	F	1285 65	-	5 mois	/	/	/	?
C.G. H.31	73 m	RS C	F	425 40	+	0	5FU 1g/m2 (2) J1 - J5	P	Neutropénie	4 mois Evolution locale
D.E. H.32	62 m	R C2	F + P	356 58	+	7 ans	5FU 1g/m2 (3) J1 - J5	P	bonne	3 mois Envahissement multiple
B.R. H.33	59 B	R B2	F	84 20	+	6 mois	FUFOL (3) 400mg/m2.20me/m2 hebdo	P	Coronarite	>10 mois ?
C.G. F.34	66 B	R C2	F *	/	-	9 mois	5FU 1g/m2 (6) J1 - J5	S	Mucite	>20 mois en vie
S.M. F.35	52 B	R C2	F	416 296	+	0	5FU 1g/m2 (3) J1 - J5	P	bonne	5 mois Evolution pulmonaire
B.R. H.36	56 B	R C	F + P	/	+	4 mois	5FU 1g/m2 (1) J1 - J5	P	bonne	4 mois Envahissement multiple
S.J. H.37	68 B	R C2	F	136 32	+	0	5FU 1g/m2 (9)	S	bonne	>11 mois
M.D. F.38	46 B	R C2	F	701 52	+	0	5FU 1g/m2 (6) J1 - J5	P	bonne	9 mois Evolution locale
D.MM. F.39	66 M	RS C2	F	204 16	+	0	5FU 1g/m2 (3) FUFOL (hebdo)	P	bonne	12 mois Evolution cérébrale

Nom sexe	Age Etat général	Primitif grade	sites métastases	PA SGOF	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
B.E H.40	67 B	R C2	F	147	-	0	5FU 1g/m2 (4) J1 - J5	S	bonne	5 mois ?
P.R H.41	83 B	C ?	F	/	+	10 mois	/	/	/	6 mois ?
M.C H.42	57 B	C C2	F + O	73 22	-	24 mois	5FU 1g/m2 (6) J1 - J5	S	bonne	24 mois Evolution locale
M.R H.43	78 B	R C2	F	117	+	10 mois	/	/	/	14 mois Evolution générale
J.A F.44	45 M	R C2	P + F	118 32	-	24 mois précédé de métastases pulmonair.	5FU 1g/m2 (3) J1 - J5	P	bonne	6 mois Evolution générale
T.R H.45	67 M	R ?	F + P	911 84	-	0	5FU 1g/m2 (3) J1 - J5	P	bonne	5 mois Evolution locale
D.L H.46	67 B	R C2	F	106 12	+	0	5FU 1g/m2 (5) J1 - J5	P	diarrhée	>7 mois
M.Y F.47	67 M	R C	F	105 14	+	0	5FU 1g/m2 (3) J1 - J5	P	mucite	8 mois Evolution abdominale
E.E H.48	66 M	R B2	P + F	77 20	-	18 mois	/	/	/	1 mois Evolution hépatique
M.M F.49	57 M	R C2	P + F	92 27	-	24 mois	5FU 1g/m2 (5) J1 - J5	P	bonne	8 mois Evolution hépatique
R.JJ H.50	56 B	RS B2	P	119 72	+	0	5FU 500mg/m2 (3) puis 1g/m2 (3) FUFOL hebdo	S P	bonne	19 mois Evolution hépatique

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SGOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
G.J H.51	86 B	R C2	P + neuro	112 28	-	0	/	/	/	>3 ans ?
M.P H.52	66 m	R C2	F + O	/	/	18 mois	/	/	/	8 mois ?
R.M P.53	67 B	R C2	P + P	154	+	2 mois	5FU 500mg/m2 (3) VM26 60mg/m2 (3) CCNU 80mg 5FU 500mg/m2	P	bonne	7 mois Evolution générale
M.F H.54	62 m	R C2	F + O + P	/	/	0	/	/	/	4 mois Carcinose péritonéale
T.R H.55	52 B	RS C1	F	225 15	+	0	5FU 500mg/m2 (2) J1 - J5	P	bonne	7 mois Evolution hépatique
M.R P.56	73 B	R B2	F	/	/	5 mois	/	/	/	>6 mois ?
A.J H.57	76 B	R C2	F	/	/	2 mois	/	/	/	3 mois Embolie pulmonaire
G.J H.58	75 B	R C2	F * (méta)	/	-	0	/	/	/	>15 mois ?
V.R H.59	62 B	R B2	F	191 11	+	3 ans	5FU 500mg/m2 (3) J1 - J5	P	bonne	4 mois Foie
N.R H.60	55 M	R C2	F	/	/	0	FUFOL (3) J1-J5 600mg/m2/J 300mg/m2/J	S	bonne	9 mois Métastases hépatiques
C.P H.61	80 M	R C2	F	/	+	7 mois	/	/	/	7 mois Evolution hépatique

Nom sexe	Age Etat général	primitif grade	sites métastases	PA SCOT	ACE	Intervalle libre	Chimiothérapie protocole	Réponse	Tolérance	Survie cause Décès
G.R H.62	60 B	RS C2	F * (méta)	92 13	-	0	5FU 500mg/m2/J2 Méthotrexate 40mg/J1 hebdo 1 an	S (absence de récidive)	bonne	4 ans 6 mois Récidive locale
R.A H.63	67 B	R B2	F *	/	+ **	7 mois	/	/	/	11 mois Métastase cérébelleuse
R.G H.64	60 B	R C2	F	172 44	+	0	5FU 1g/m2 (5)	S	bonne	10 mois Evolution générale

Etat général : Bon = B = Index KARNOVSKY \geq 80%
Moyen = M = 40% \leq IK < 80%
Mauvais = m = IK < 40%

Abbréviations : P = Poumon H = Homme
C = Colon O = Os
Pe = Féminin P = Progression
F = Foie R = Rectum

RS = Recto sigmoïde
S = Stabilisation

* = Chirurgie curative préalable
** = Diminution de l'ACE après hépatectomie gauche et réascension lors de l'apparition d'une métastase cérébelleuse.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 29

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La chimiothérapie est souvent la seule thérapeutique que l'on peut proposer aux patients atteints de métastases hépatiques de cancers colorectaux. Longtemps basée sur une administration intraveineuse et l'utilisation en monothérapie du Fluorouracile, elle a progressé techniquement depuis 10 ans avec la mise au point de la perfusion intra-artérielle hépatique et la découverte de nouvelles associations médicamenteuses.

Malheureusement, les résultats en matière de survie sont toujours aussi décevants et la découverte d'une localisation secondaire hépatique est souvent synonyme d'évolution défavorable en moins de 18 mois.

MOTS CLES :

- Métastase hépatique
- Cancer colorectal
- Chimiothérapie