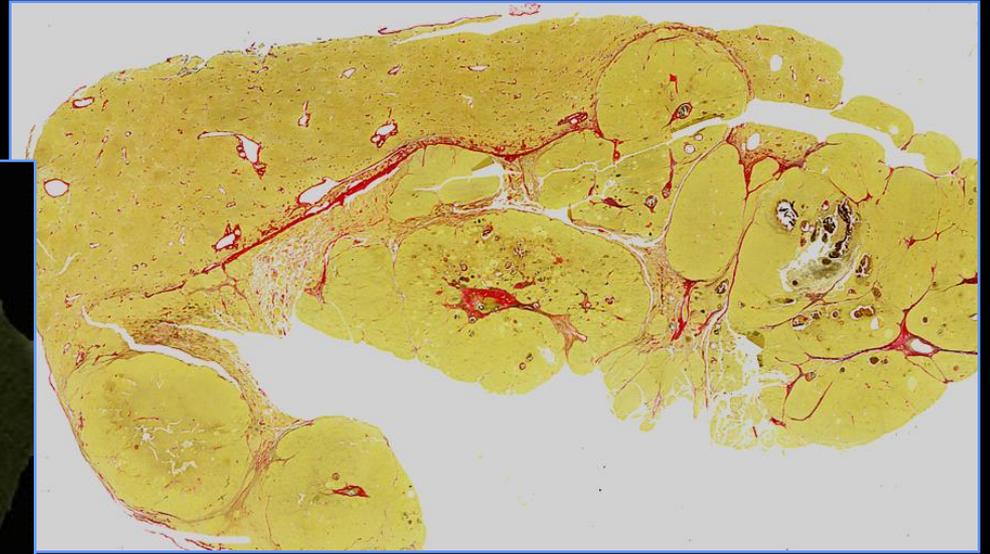


Tumeurs malignes

- **Tumeurs primitives** (sur foie non cirrhotique)
 - CHC
 - Formes particulières
 - Carcinome fibro lamellaire
 - Hépatocholangiocarcinome
 - Cholangiocarcinome intrahépatique
 - Cystadénocarcinome biliaire
 - Hémangio endothéliome épithélioïde
 - Angiosarcome
 - Lymphome
 - Sarcomes embryonnaires
- **Tumeurs secondaires**
 - Métastases des cancers colo rectaux
 - Métastases des tumeurs endocrines

CHC sur foie non cirrhotique

Macroscopie



20 % des cas en Occident

Facteurs favorisants:) ou hormonaux, traitements par androgènes ou estrogènes , fongiques (aflatoxine B1)

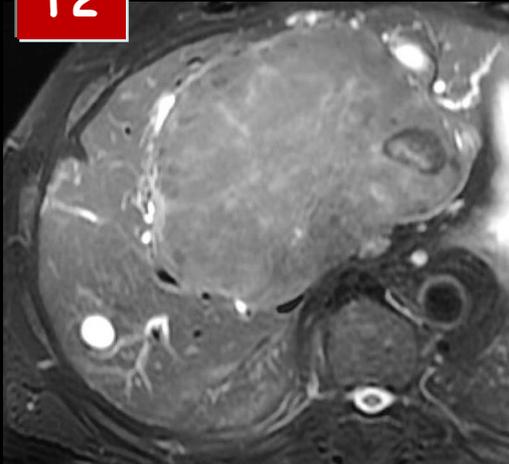
CHC sur foie non cirrhotique

Homme, 80 ans

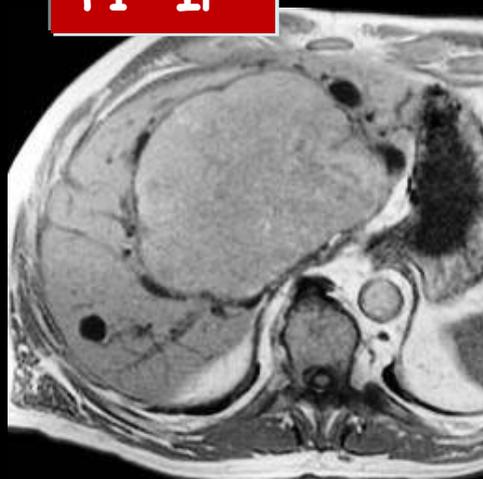
Bilan d'ADK rénal droit

Découverte lésion hépatique sur TDM

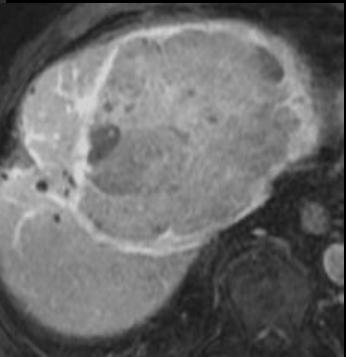
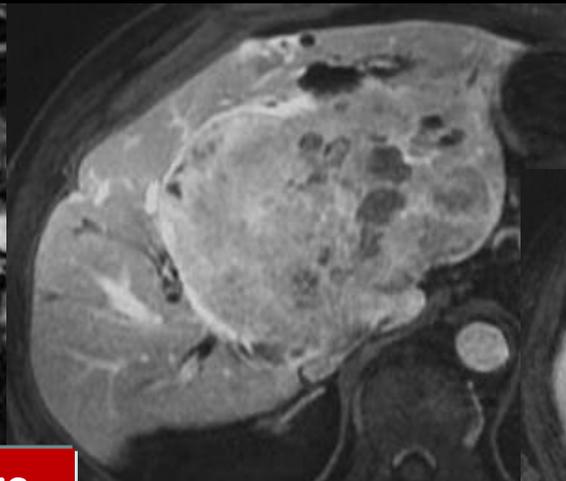
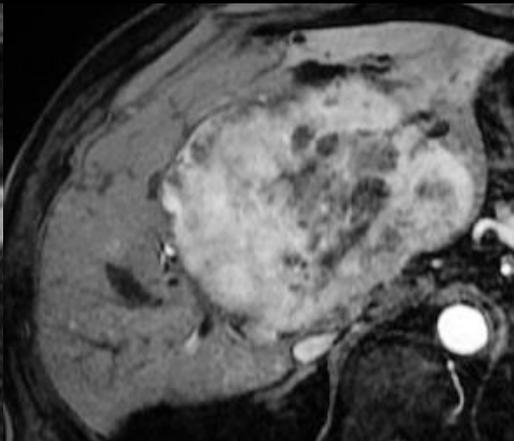
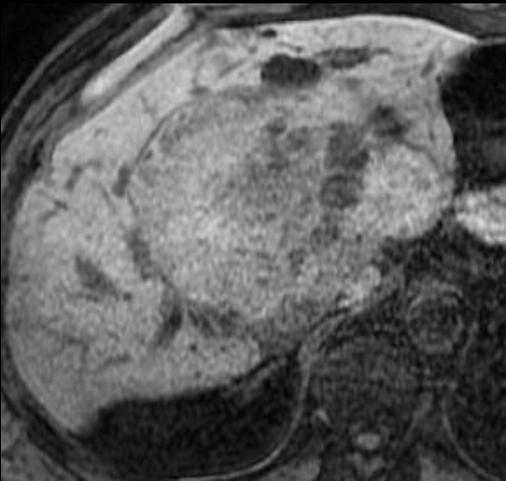
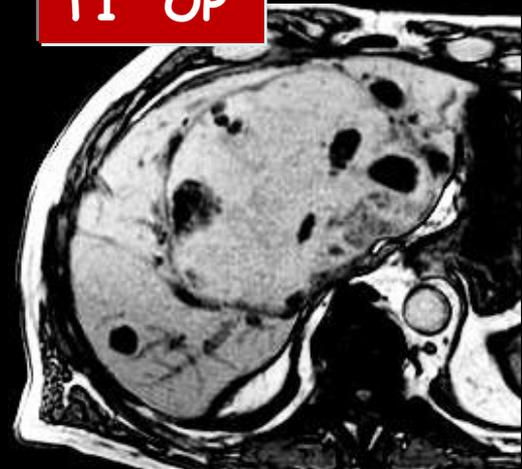
T2



T1 IP



T1 OP



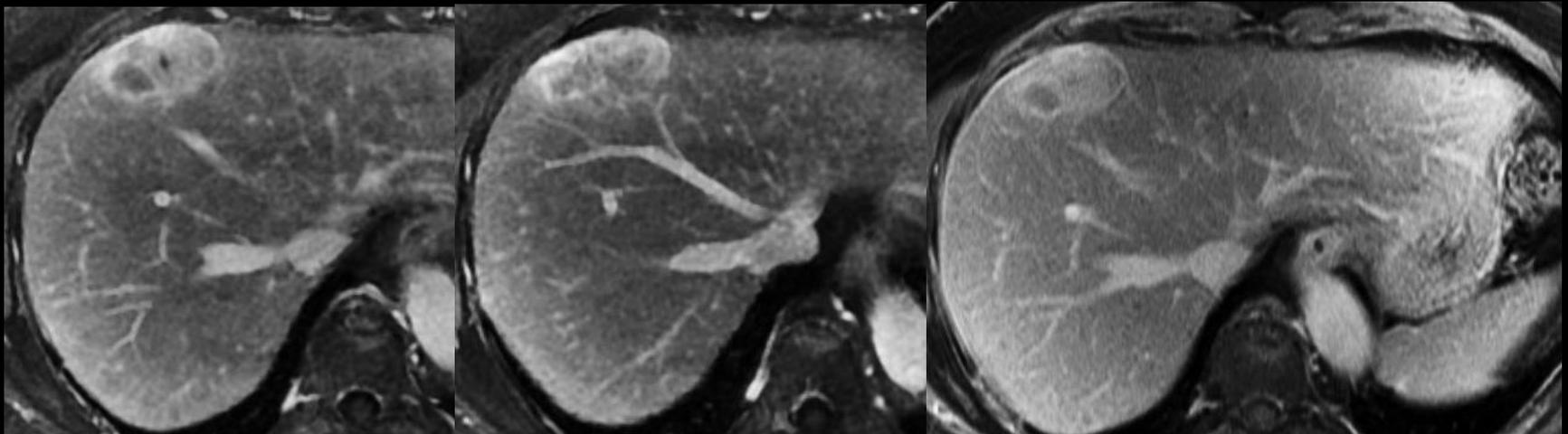
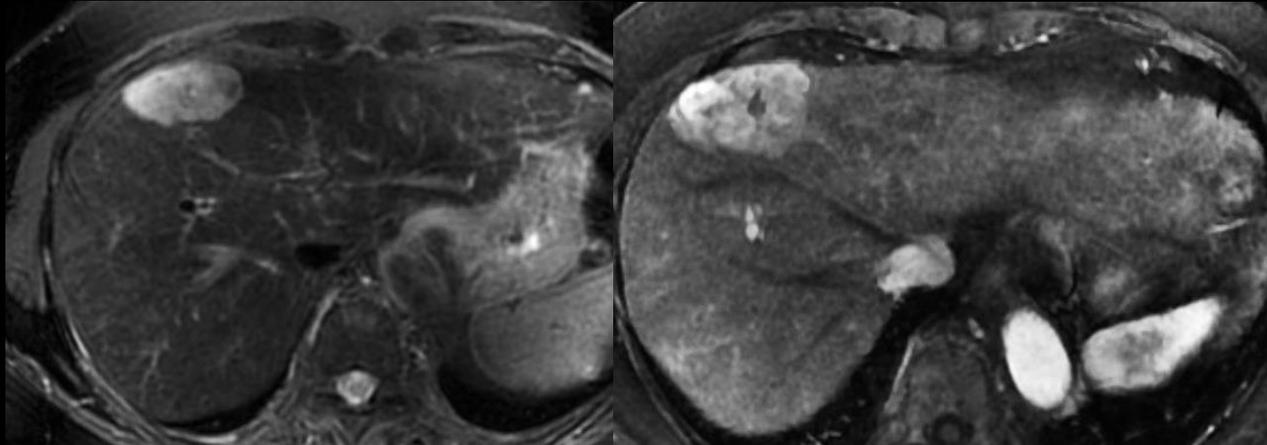
T2T1 gado multiphasique

CHC sur foie non cirrhotique

femme, 57 ans

Aucun antécédent

TDM TAP : lésion unique hépatique



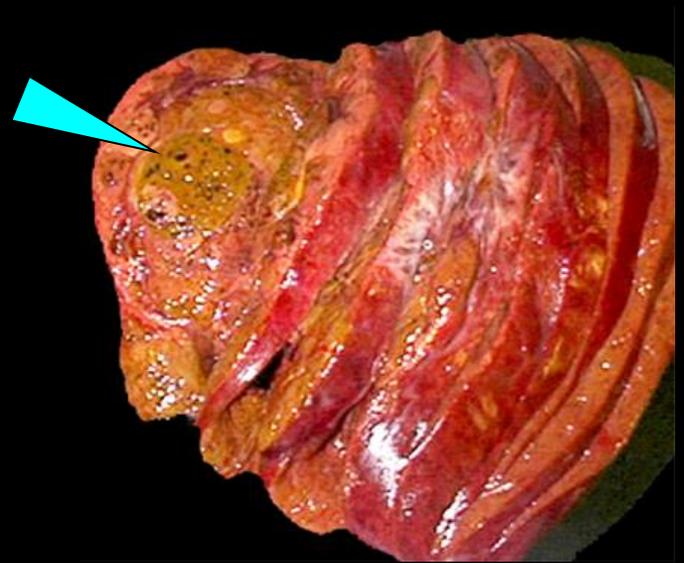
CHC sur foie non cirrhotique



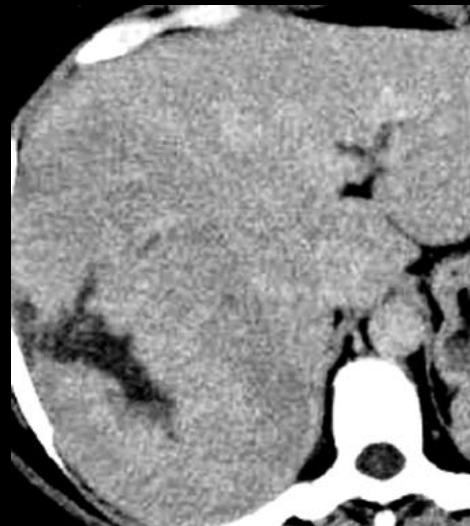
CT avant injection



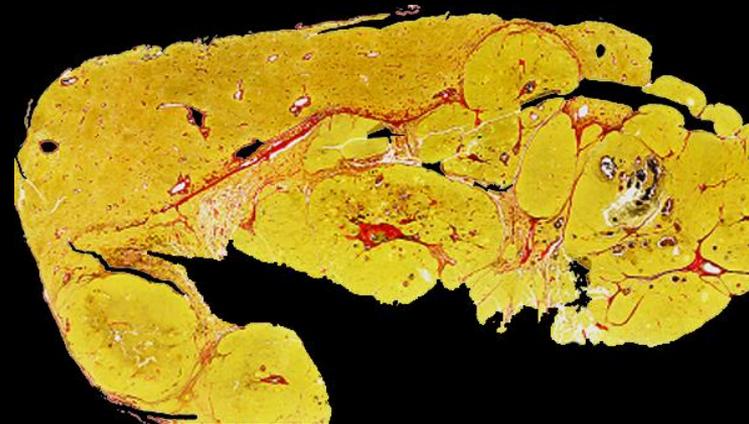
CT 40"



CT 70"



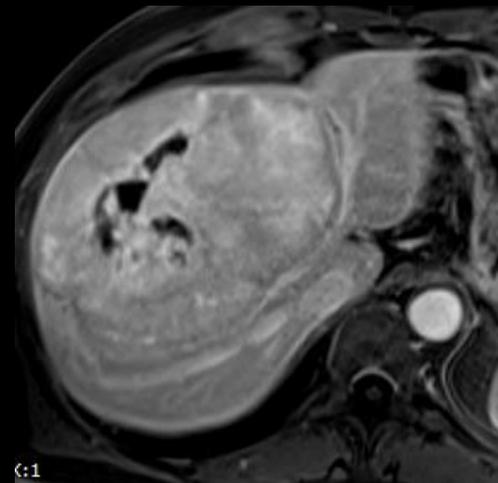
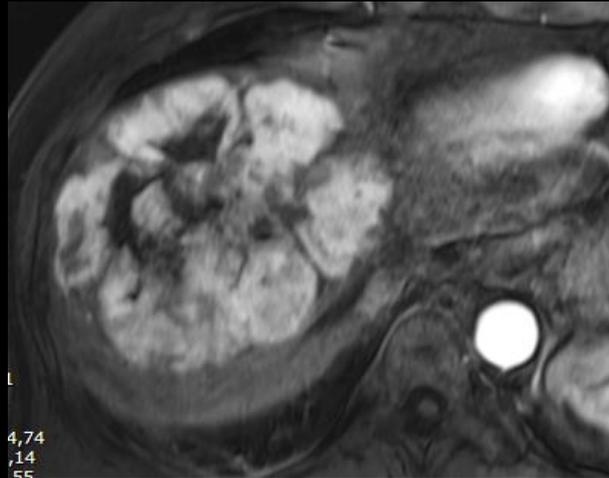
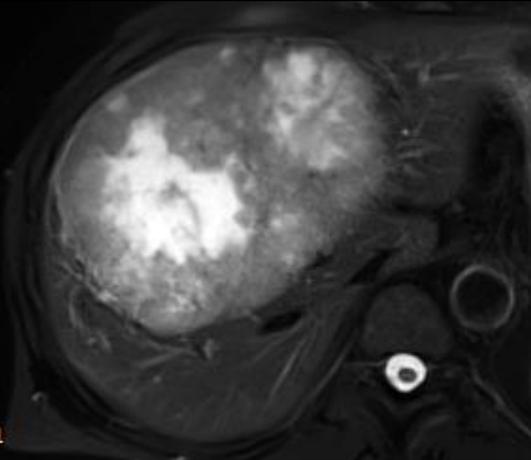
CT 7'

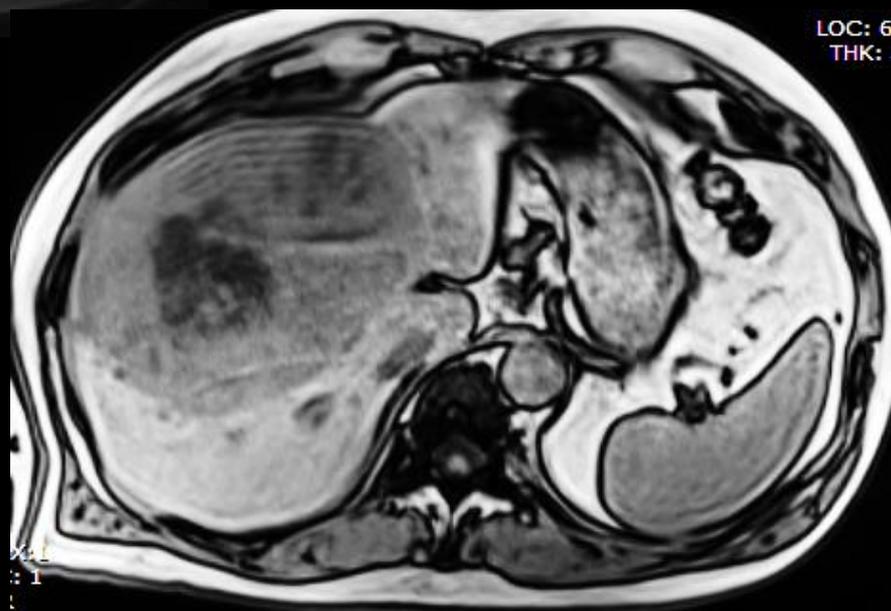
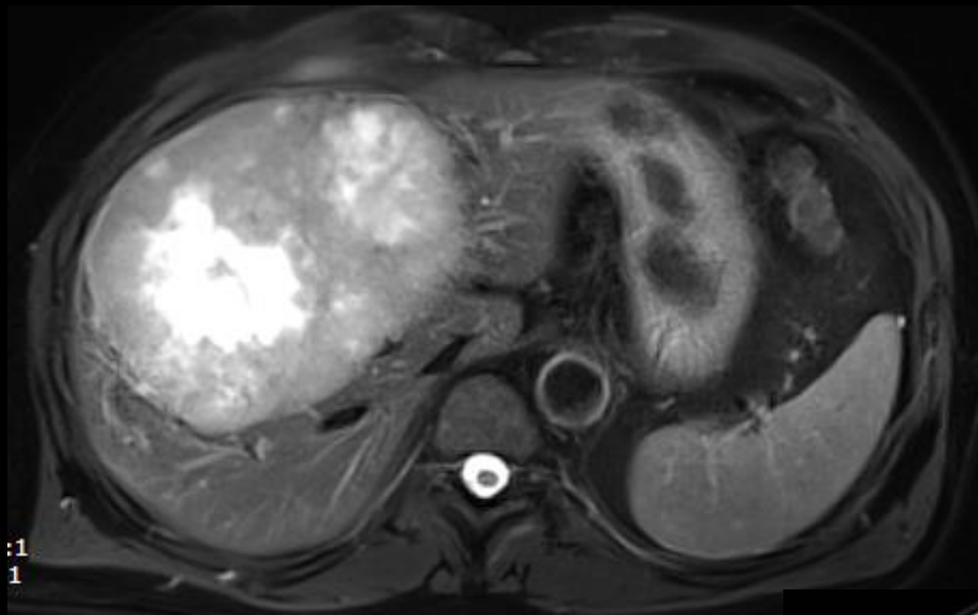


Rouge Sirius fibrose collagène

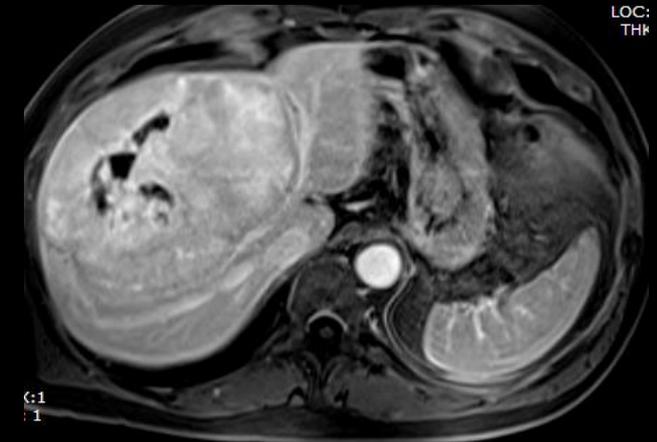
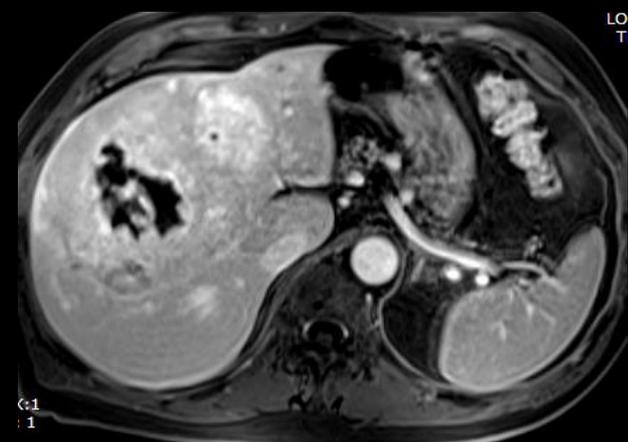
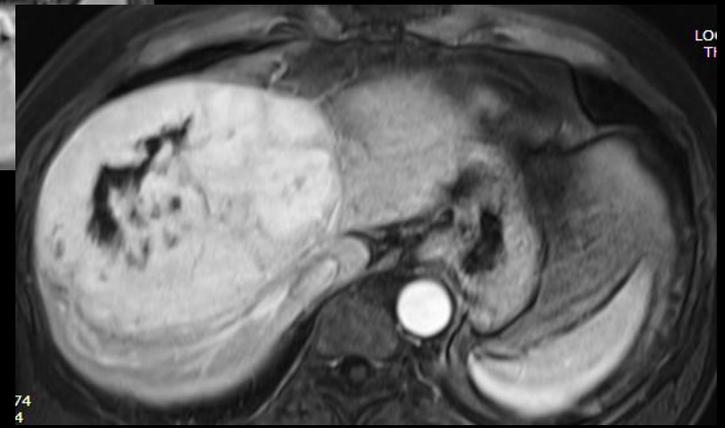
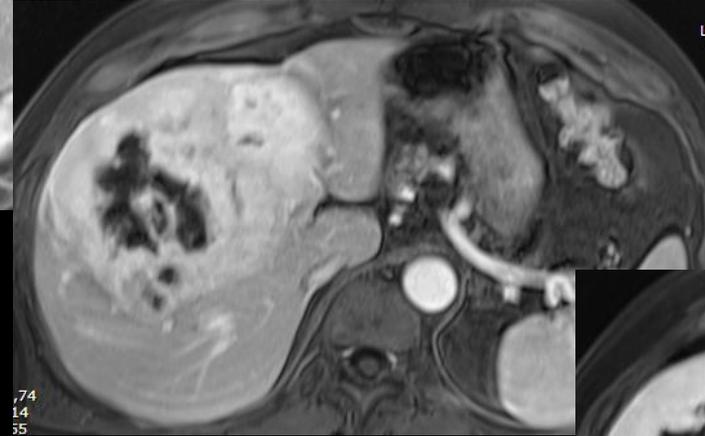
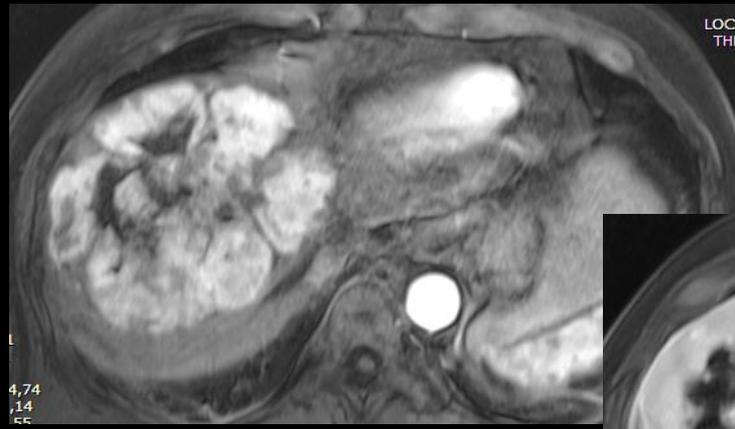
CHC sur foie non cirrhotique

Homme de 55 ans. Perturbations modérées du bilan biologique hépatique.
Aucun ATCD,





CHC atypique

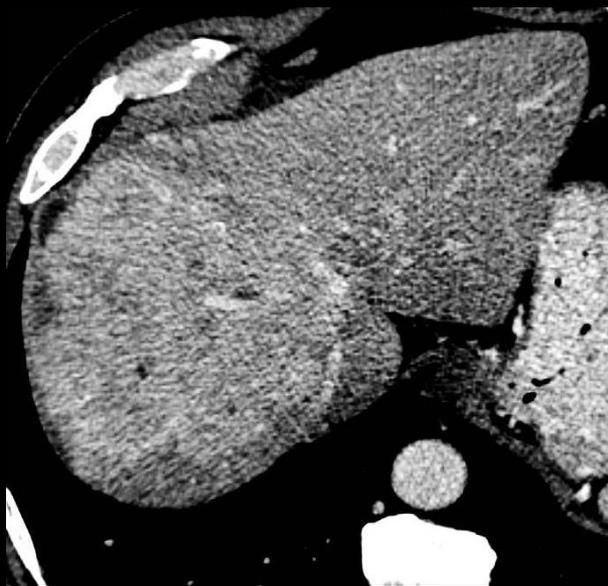
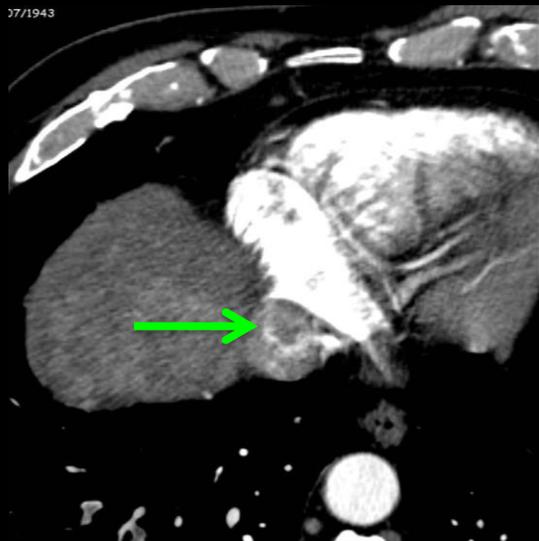


Quelle attitude proposez-vous ?

CHC sur foie non cirrhotique

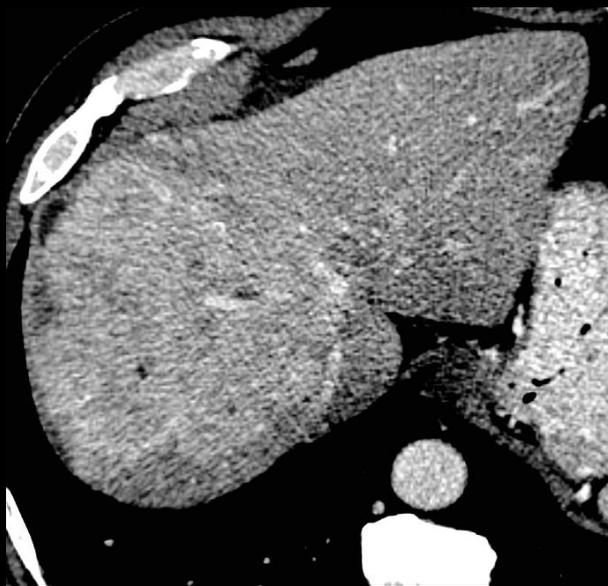
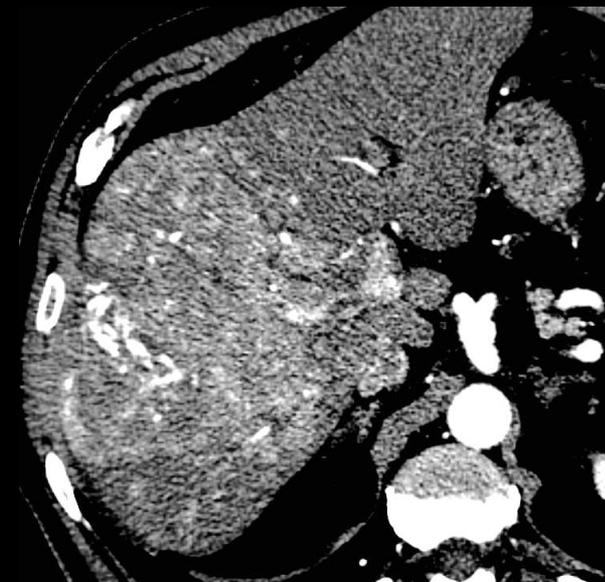
Patiente de 68 ans
Bilan de masse hépatique

37/1943

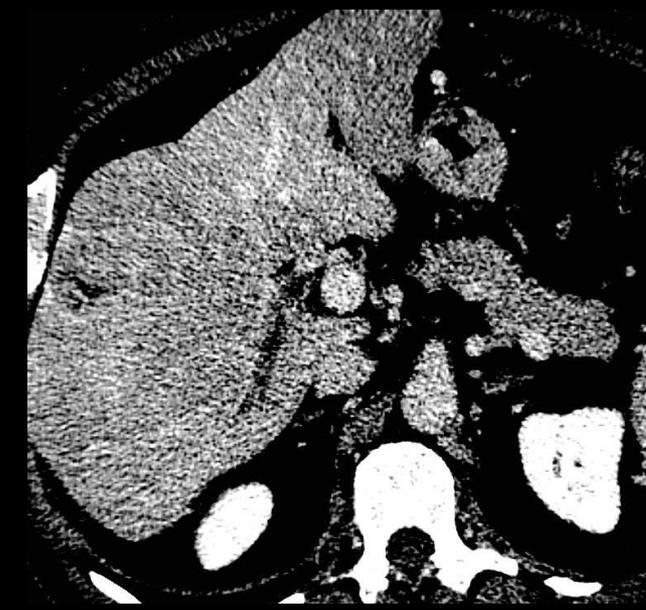
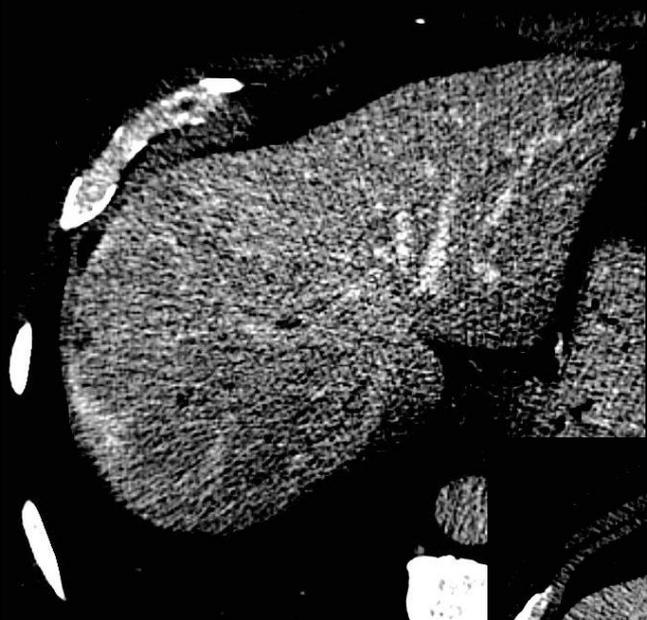


CHC sur foie non cirrhotique

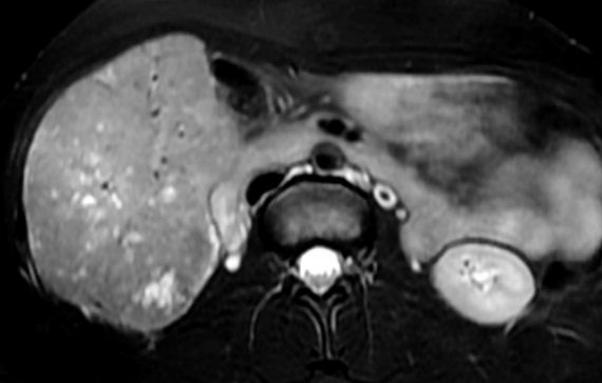
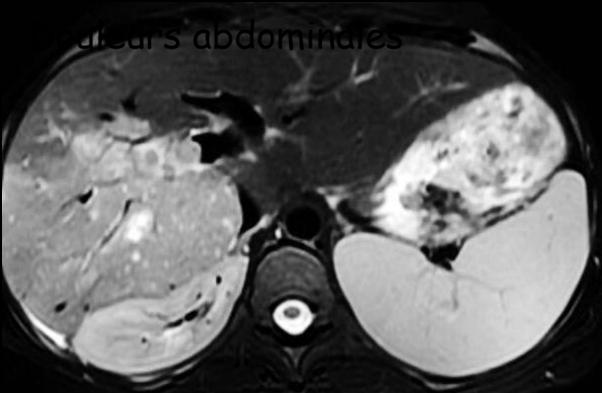
37/1943



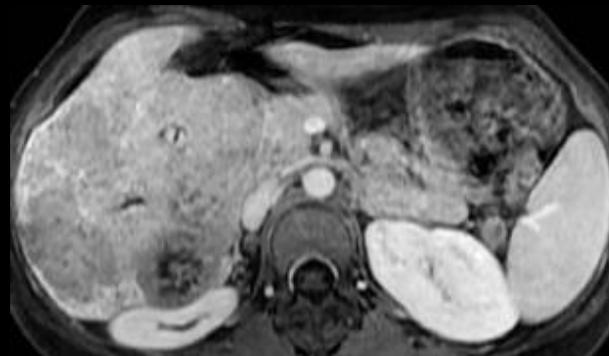
CHC sur foie sain



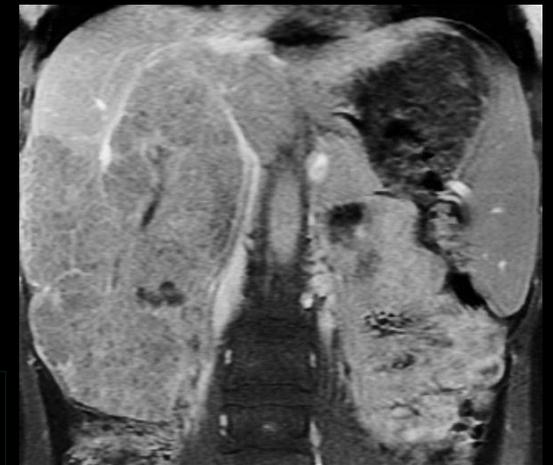
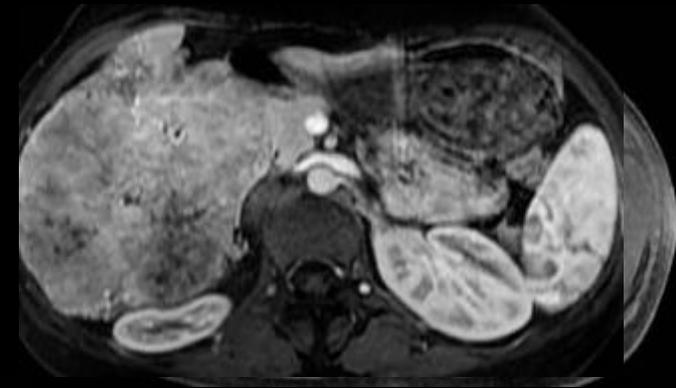
CHC atypique



T2 FS



Lésion HT2 tissulaire
Lésion hétérogène
Rehaussement artériel modéré
hétérogène
Lavage à la phase de post équilibre
?



Tumeur maligne :
OUI

Biopsie : non

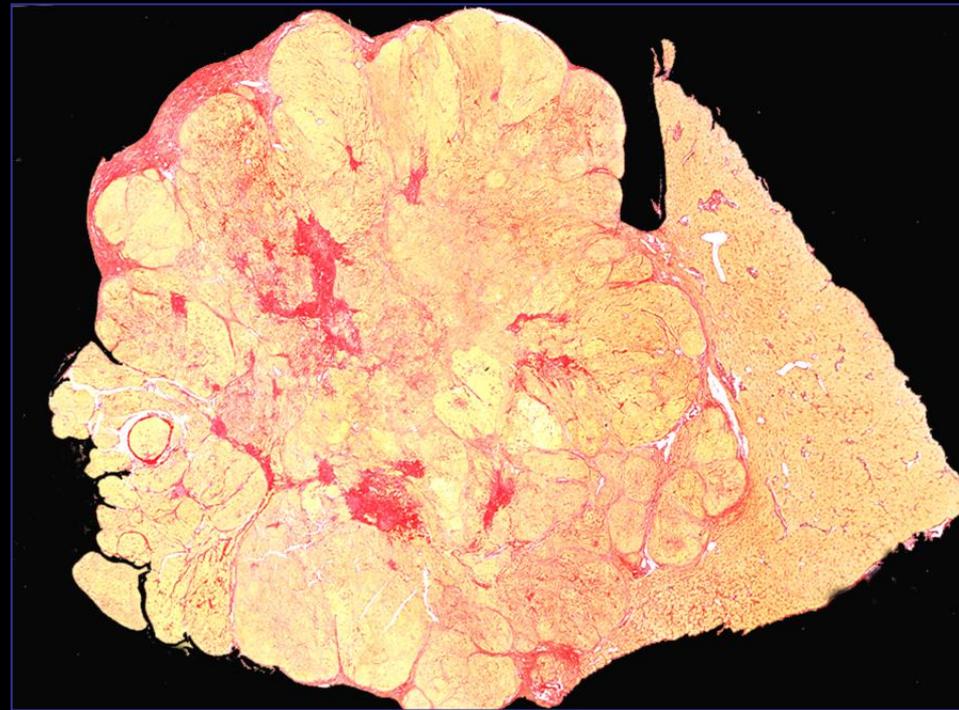
Chir d'emblée : OUI

Forme particulière CHC sur foie sain Carcinome fibro lamellaire

Macroscopie



Calcifications centrales : 80%



Tumeur maligne hépatocellulaire rare, du sujet jeune . Grandes cellules éosinophiles disposées en cordons séparées par tissu fibreux, non encapsulée . **Diagnostic différentiel de l'HNF +++**

Habituellement croissance lente, pas de facteur de risque particulier, rarement sur foie cirrhotique, adultes jeunes, alphaFP normales

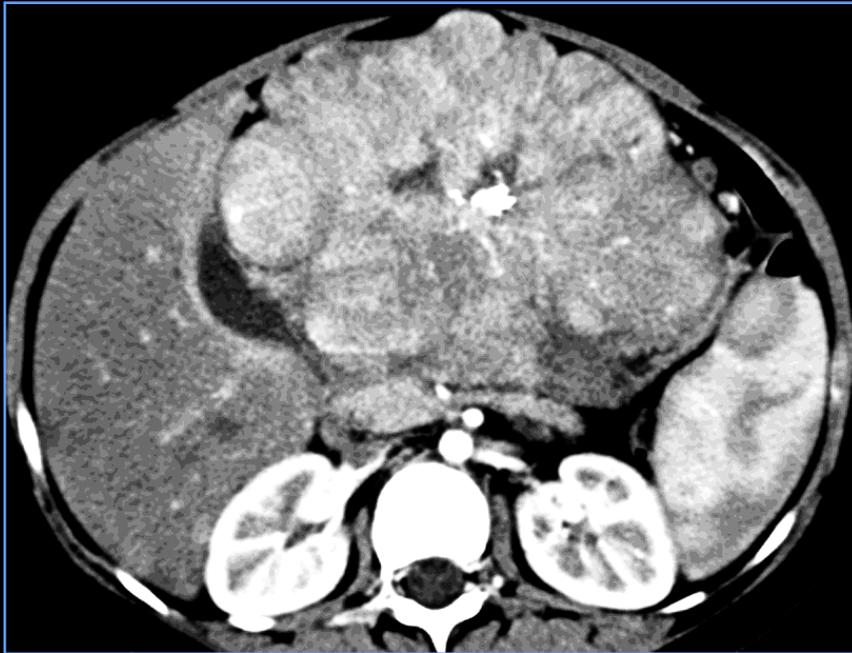
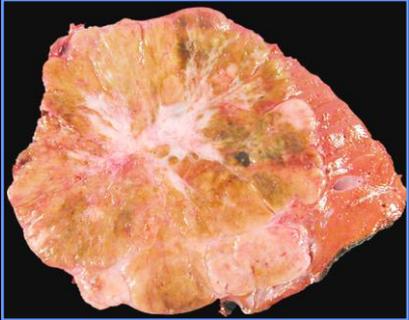
Carcinome fibro lamellaire

Calcifications centrales : 80%

Jeune fille 16 ans :
Douleurs épigastriques
Voussure abdominale
Cytolyse et cholestase modérée

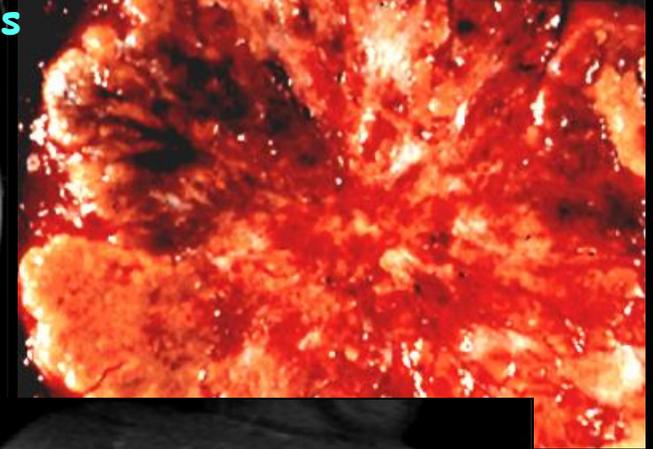
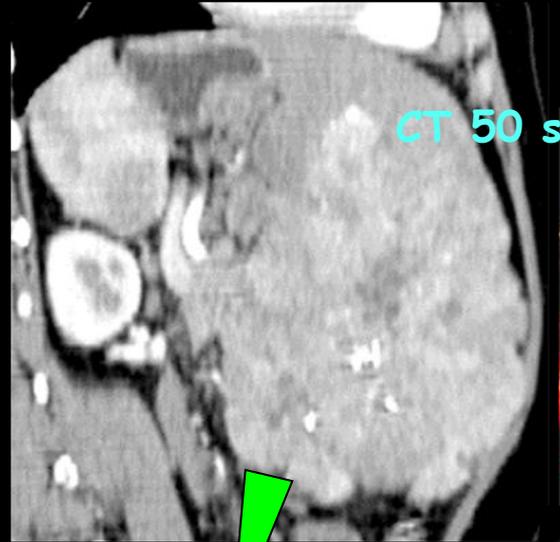


Carcinome fibro lamellaire



CT 1'30

Carcinome fibro lamellaire



T1 Fat Sat 8'

T2 Fat Sat

diagnostic différentiel de l'HNF : l'hépatocarcinome fibro-lamellaire

Carcinome fibro lamellaire

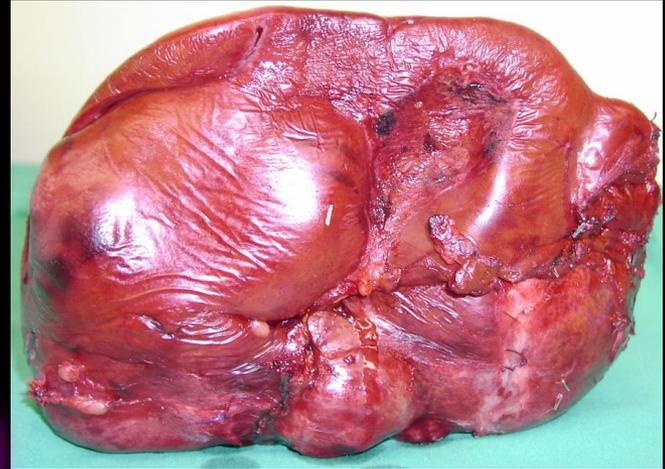
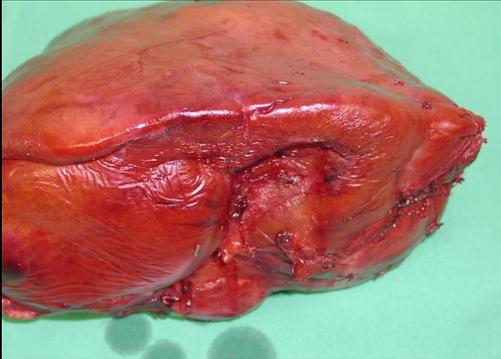
Apport de l'IRM

HNF

Carcinome
fibrolamellaire

- Iso/faiblement hyperT2
- Zone centrale en hyper T2

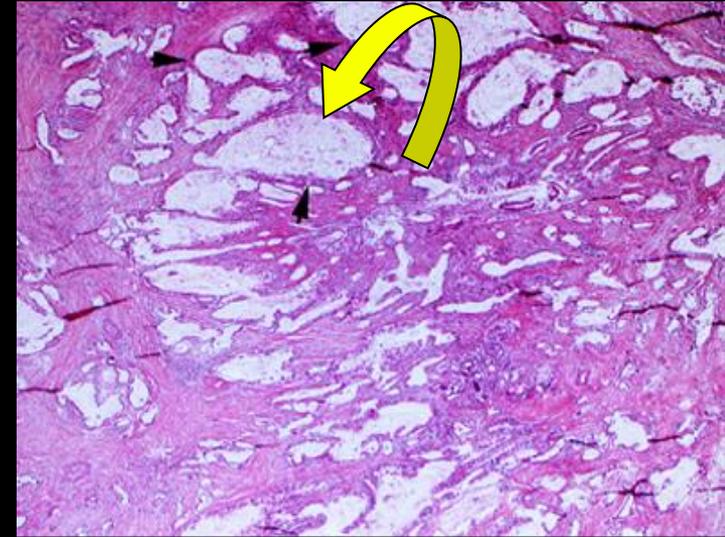
- Hétérogène et hypersignal T2
- Zone centrale hypoT1 et hypoT2
- Pas de nécrose, pas d'hémorragie



Carcinome fibro lamellaire



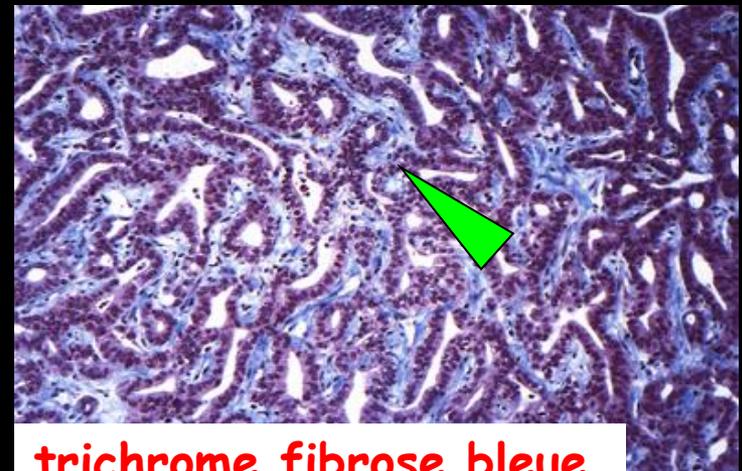
Cholangiocarcinome



présence de mucine



HES fibrose rose

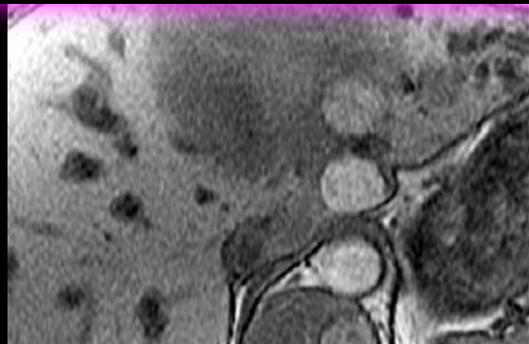


trichrome fibrose bleue

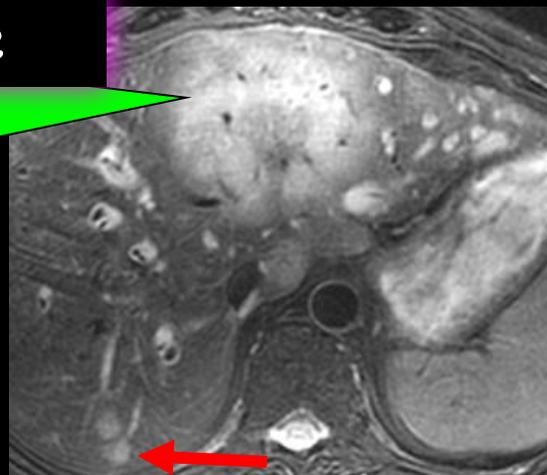
cholangiocarcinome "périphérique"
cholangiolocarcinome

fibrose collagène (réaction
desmoplastique+++)

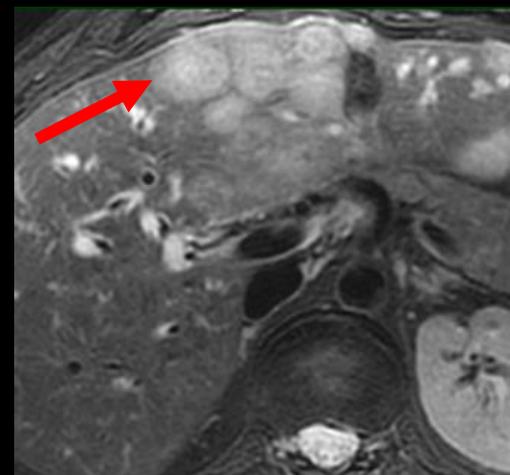
Cholangiocarcinome



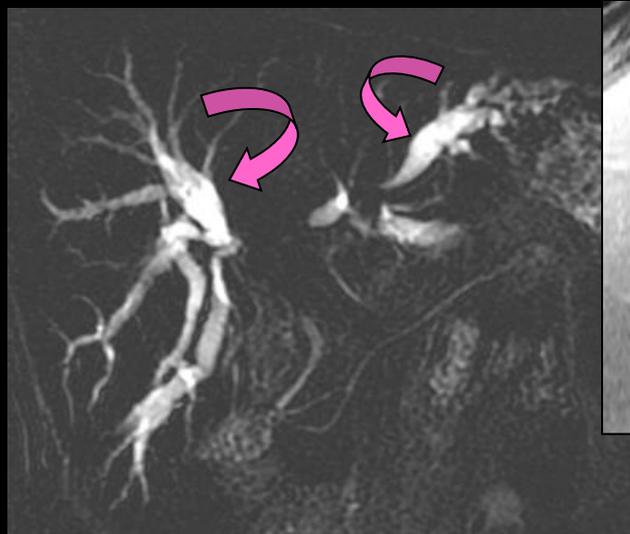
T1 sans injection



T2



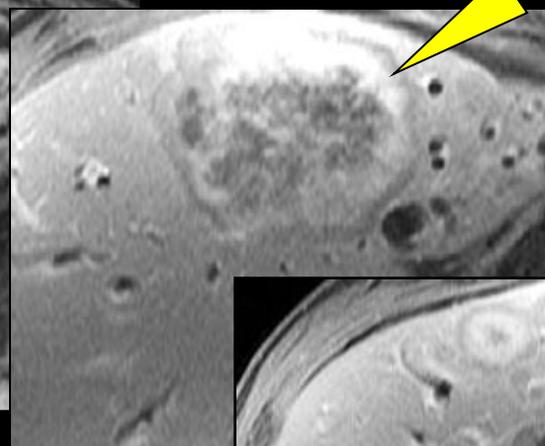
T2



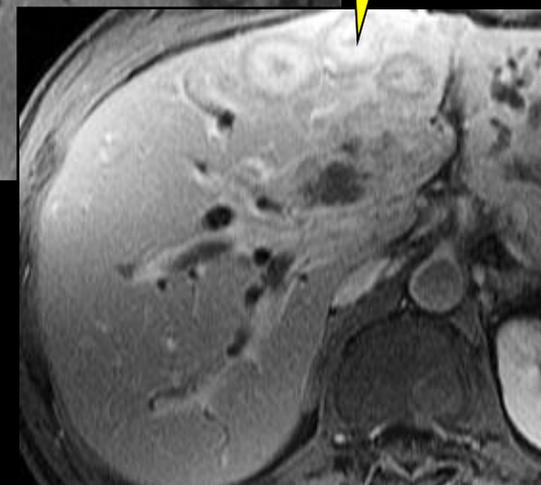
T2 TE long



T1 1'30''



T1 4'

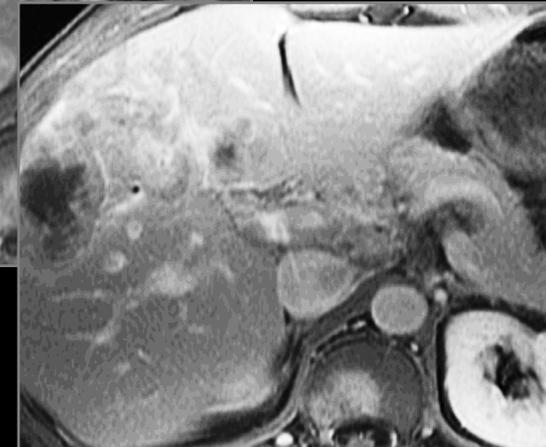
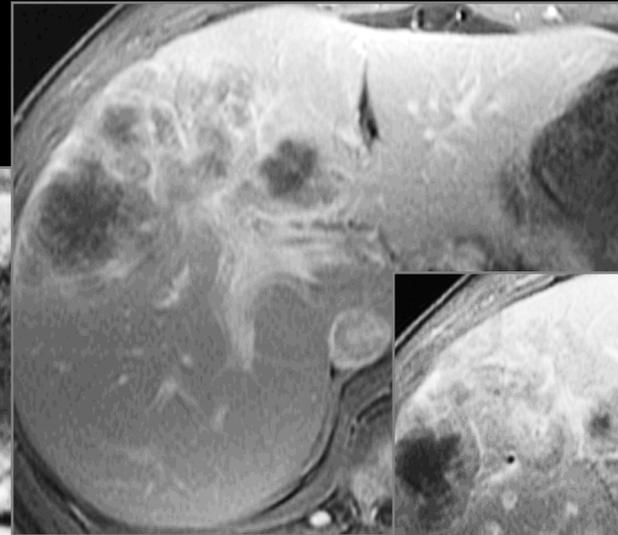
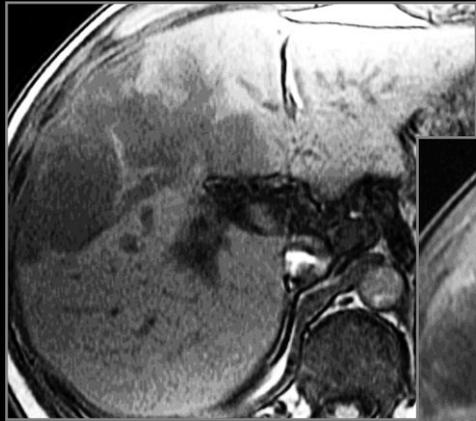


cholangiocarcinome intra-hépatique multifocal ;
retentissement biliaire+++

Cholangiocarcinome

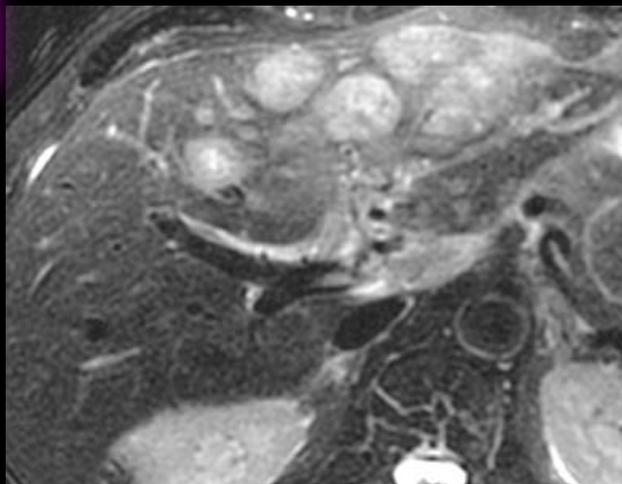
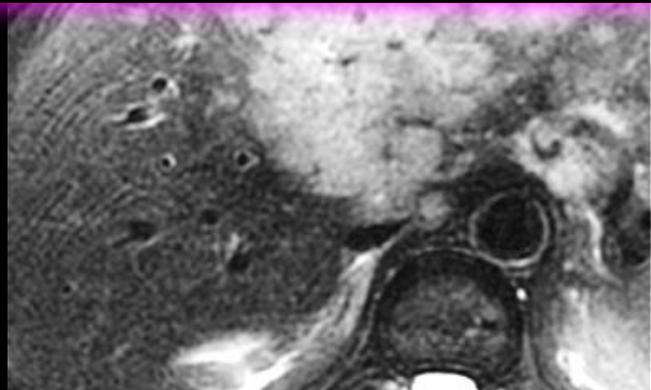
Homme 39 ans :

- Douleurs abdominales de l'hypochondre droit
- Fièvre 39°
- ATCD récent (J8) exérèse d'une dent de sagesse
- Echo abdo. : Masse hépatique

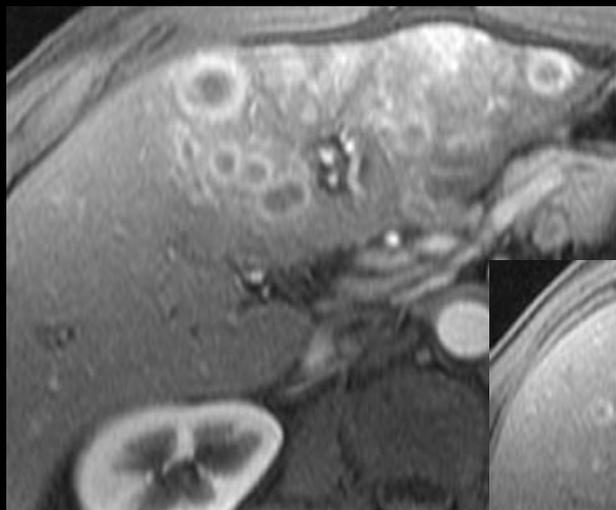


Cholangiocarcinome intrahépatique

Cholangiocarcinome



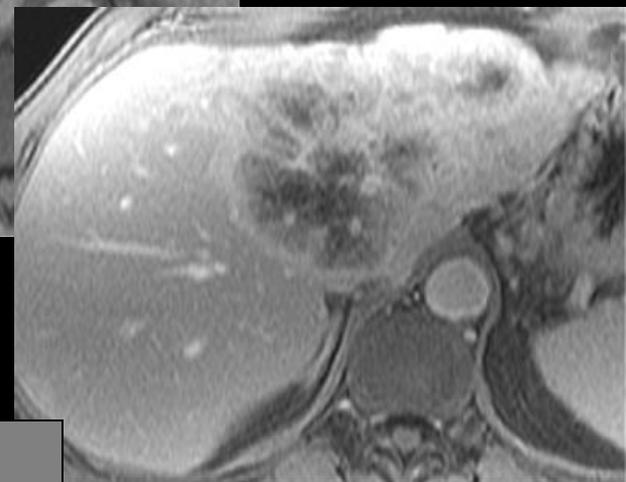
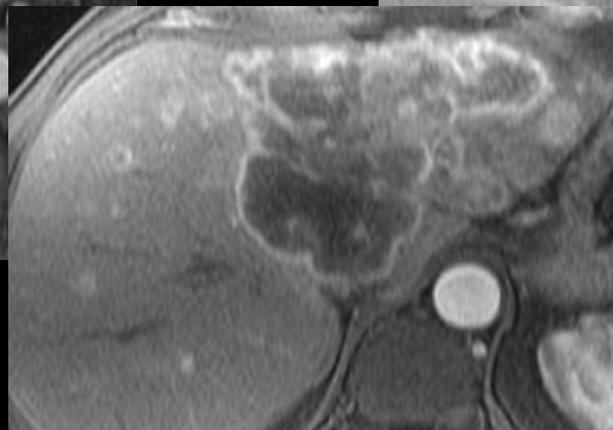
MR T2 FSE



MR 2'

MR 50"

MR 50"



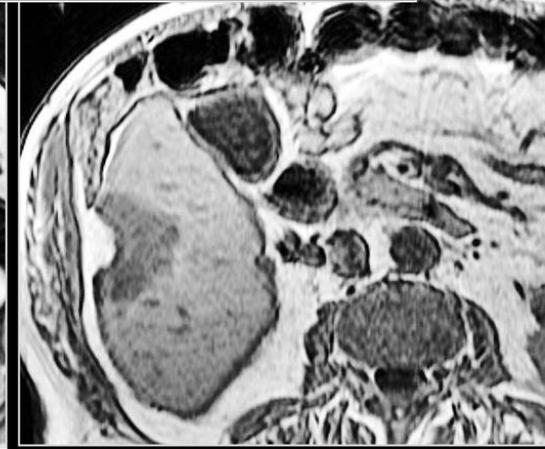
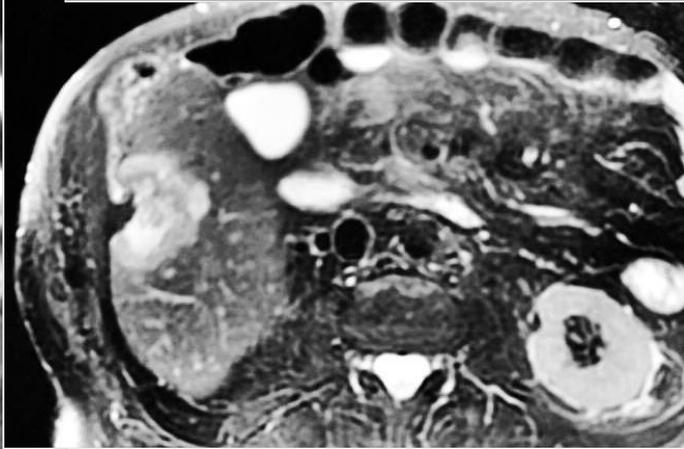
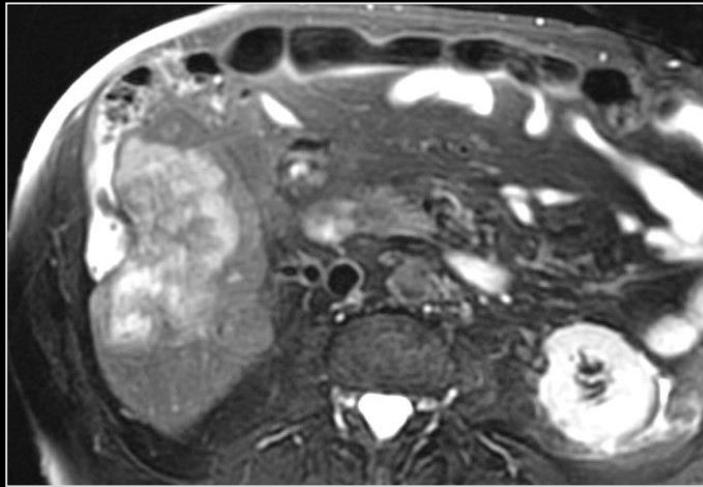
cholangiocarcinome intra-hépatique périphérique
multinodulaire

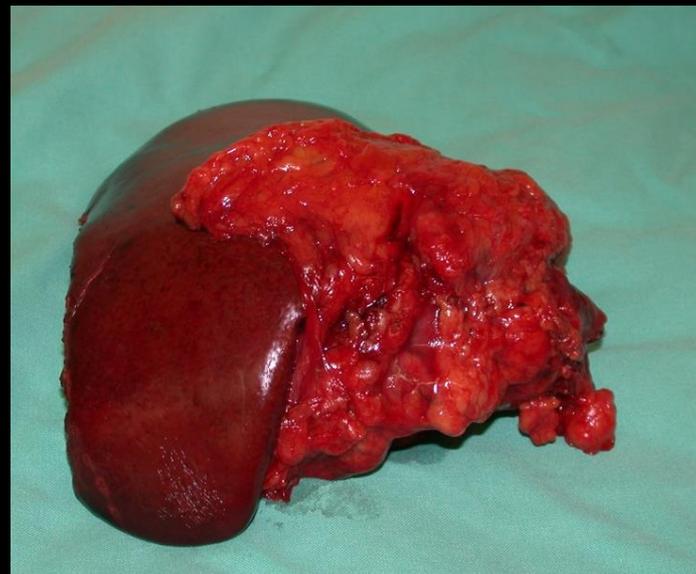
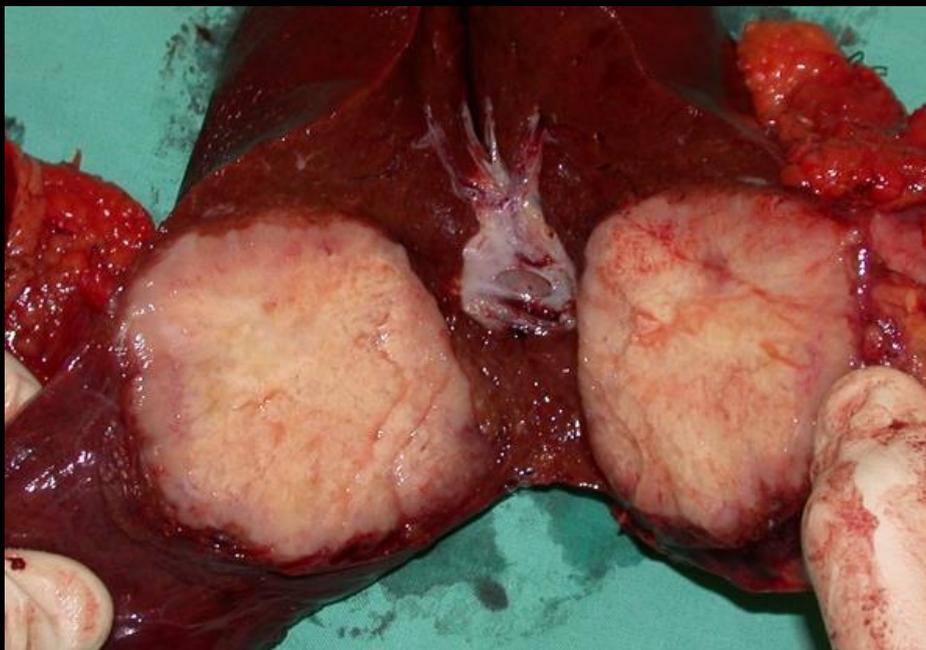
MR 7'

Cholangiocarcinome

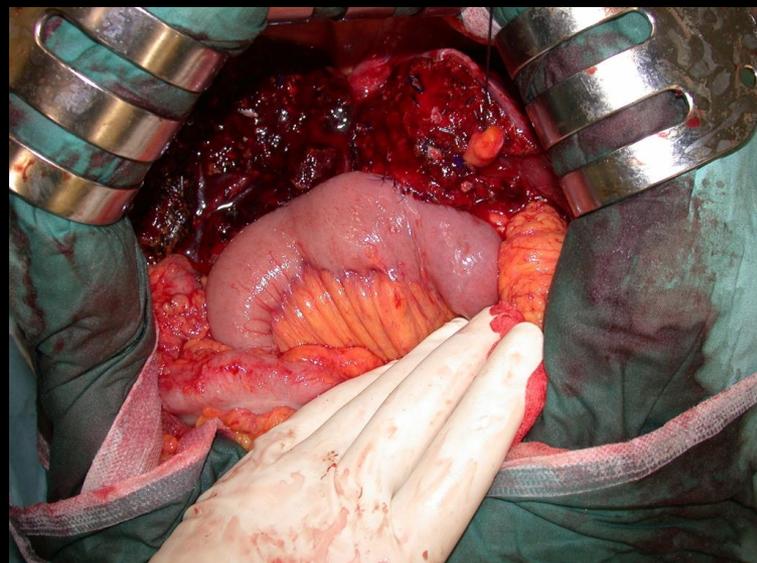
Cholangiocarcinome intra hépatique

Rétraction capsulaire +++

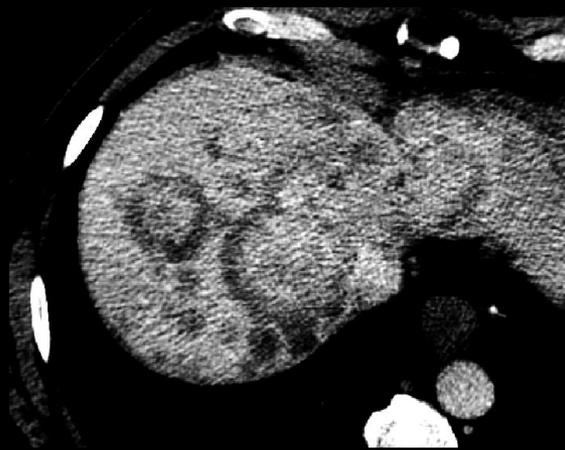




Cholangiocarcinome



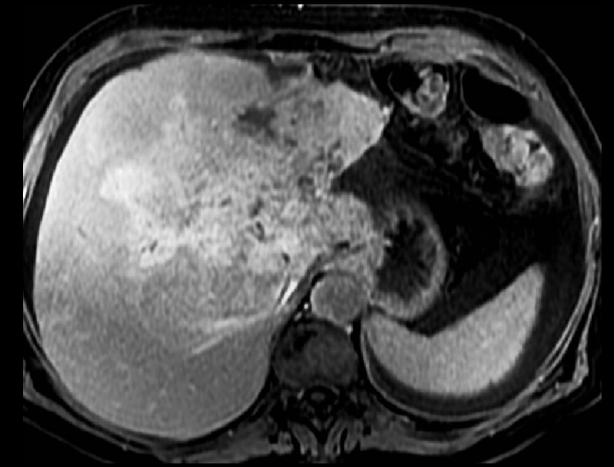
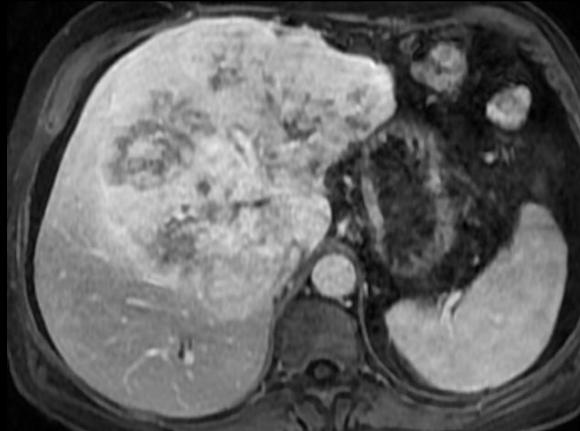
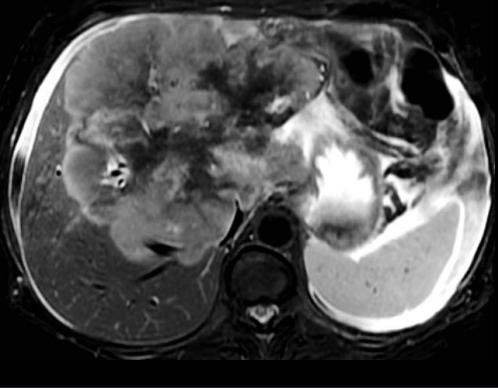
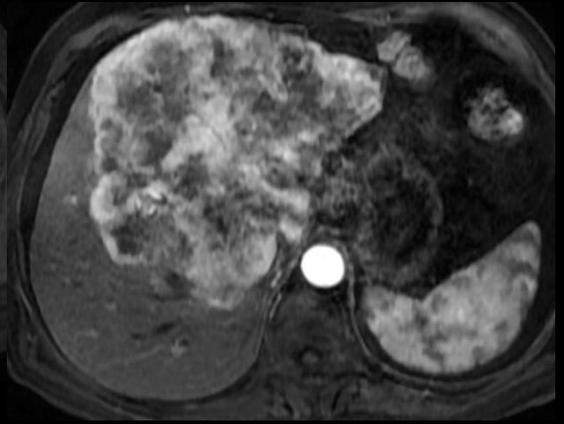
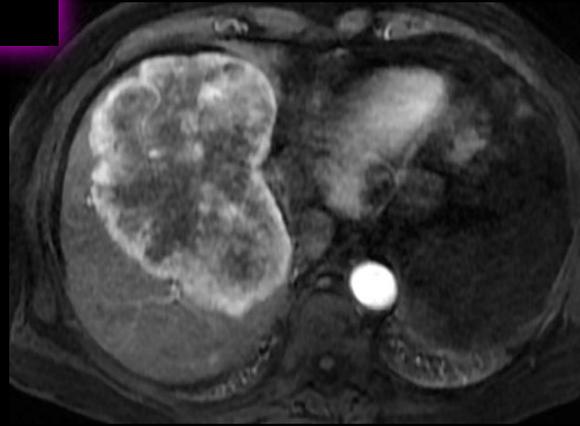
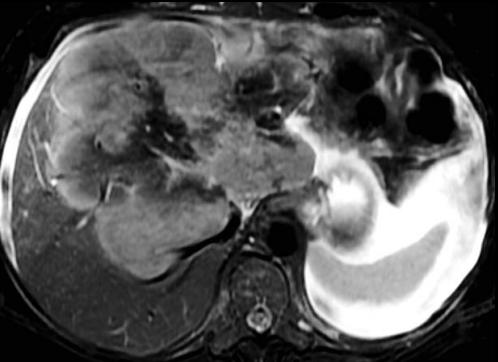
Cholangiocarcinome



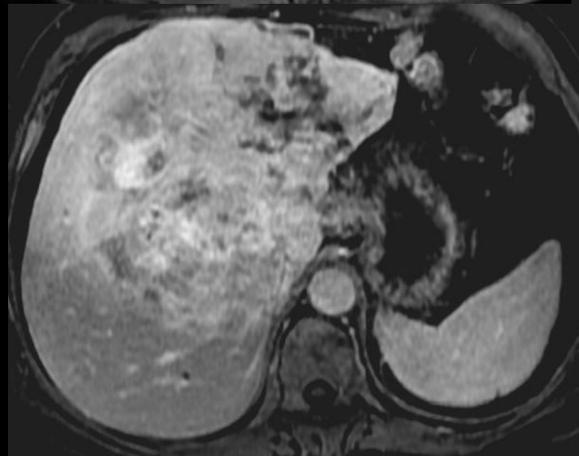
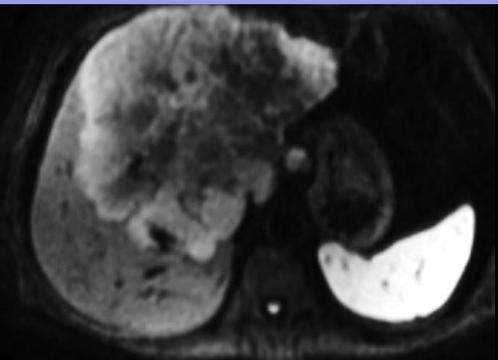
Temps tardifs

Maetani et al. AJR 2001
Manfredi et al. Semin Liver Dis 2004
Rimola et al. Hepatology 2009

Cholangiocarcinome



Diffusion



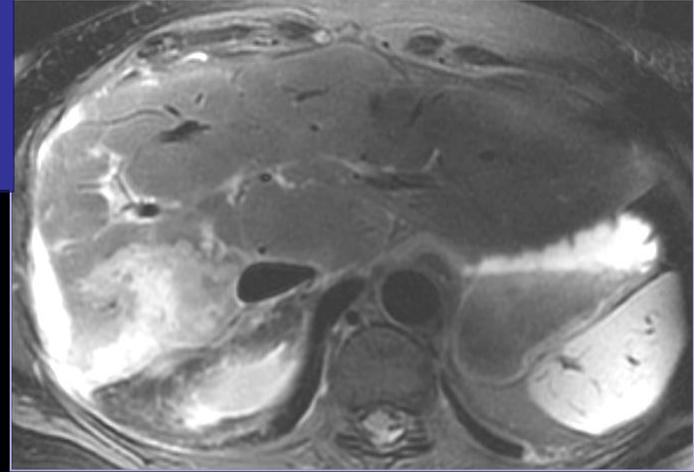
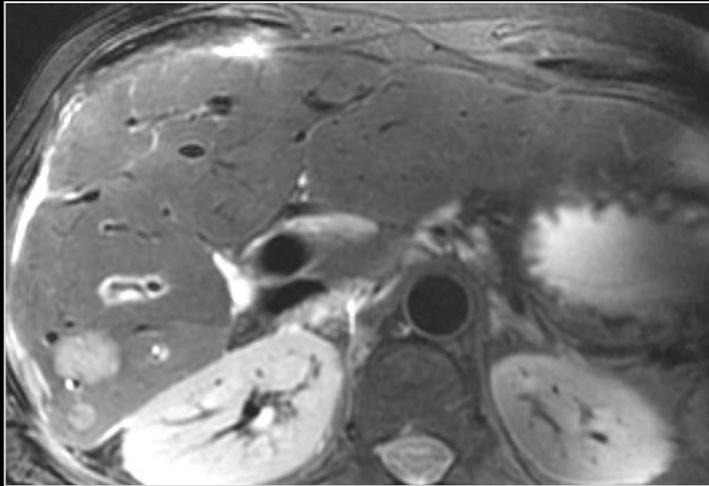
Temps tardifs

Cholangiocarcinome

Femme, 52 ans

Perturbations mineures du bilan biologique
hépatique depuis 10 ans

Découverte lésions focales hépatiques du foie
droit



Facteur de risque

-Cholangite sclérosante primitive

tumeurs malignes primitives
mixtes du foie

1 les tumeurs primitives malignes du foie

carcinome hépatocellulaire

cholangio(lo)carcinome

épidémiologie

fréquence 85-90 %

10-15 %

âge moyen 50-64 ans

65-70 ans

sex ratio H /65 ans

1,5H /1F

cirrhose plus de 80%

moins de 10 %

Facteurs de risques

inflammation biliaire

carcinome hépatocellulaire

cholangio(lo)carcinome

survie
globale
à 5 ans

< 30 %

< 5%

histopronos
tic

invasion vasculaire

emboles portaux

adénopathies

< 10%

nodules satellites

++

envahissement

0

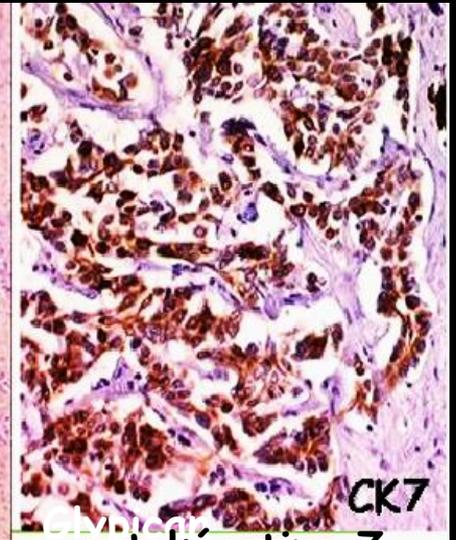
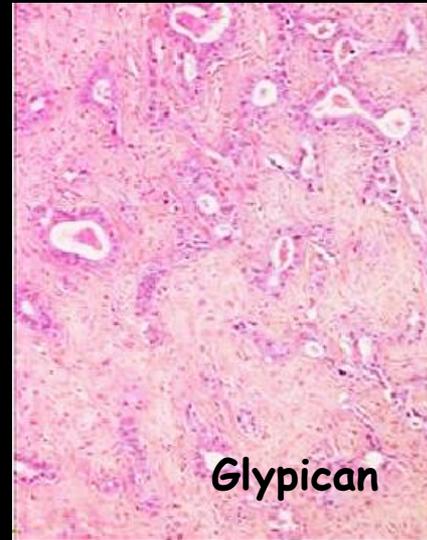
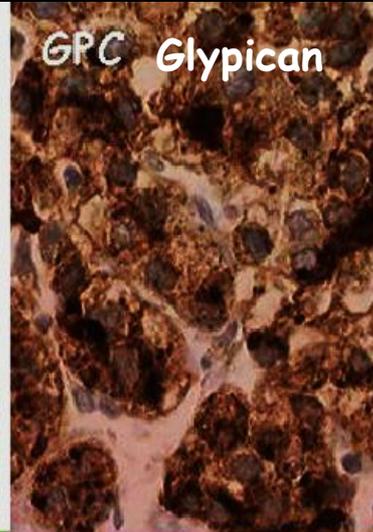
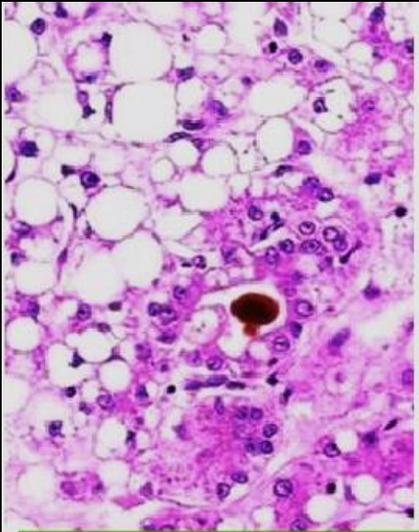
périnerveux

emgâinements périportaux

40%

++

< 30''%



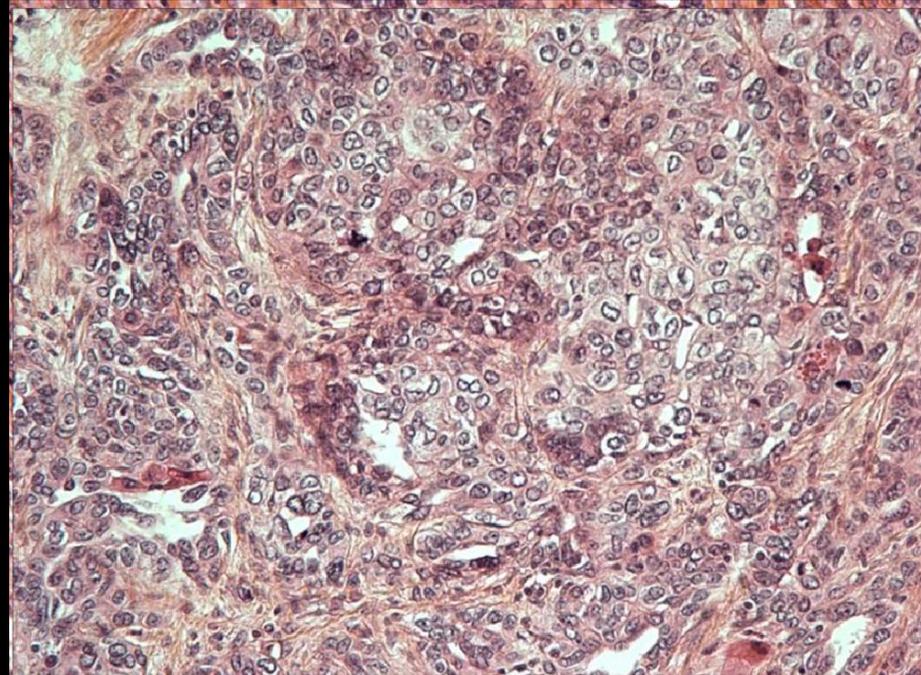
Carcinome hépatocellulaire

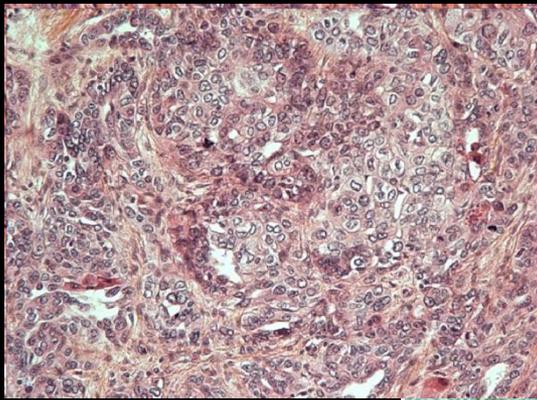
Cholangiocarcinome

stéatose

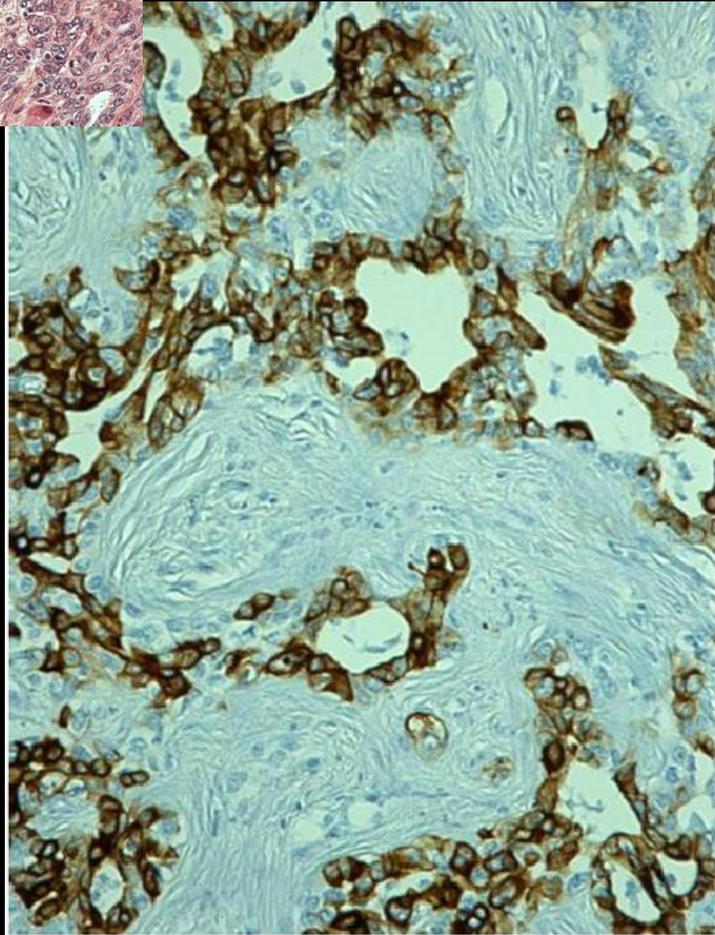
fibrose

femme 71 ans cirrhose biliaire primitive

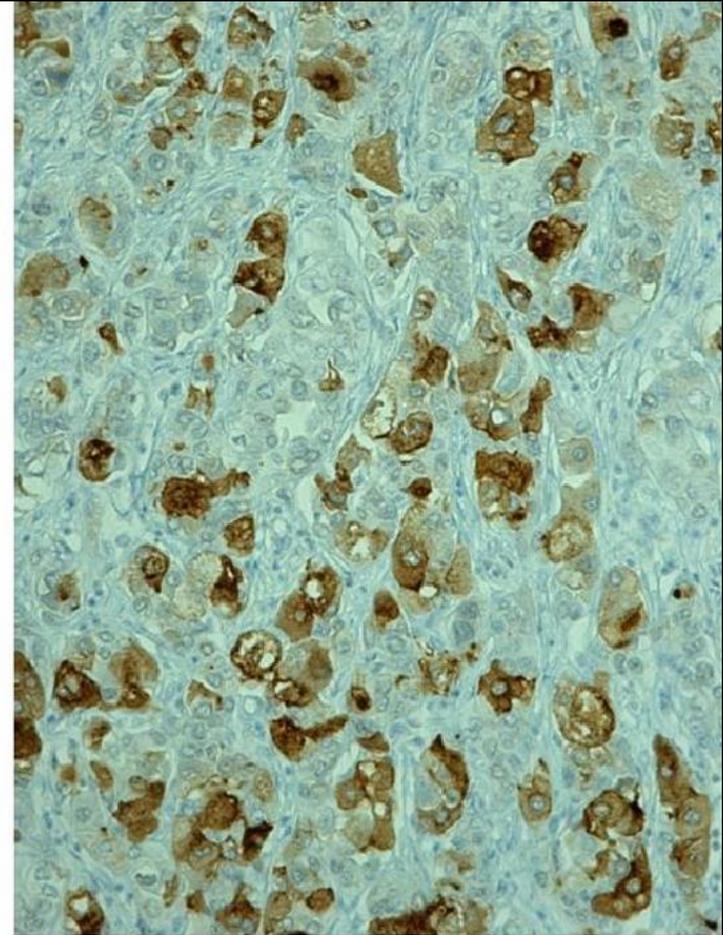




carcinome hépatocellulaire + cholangiocarcinome
= hépatocholangiocarcinome



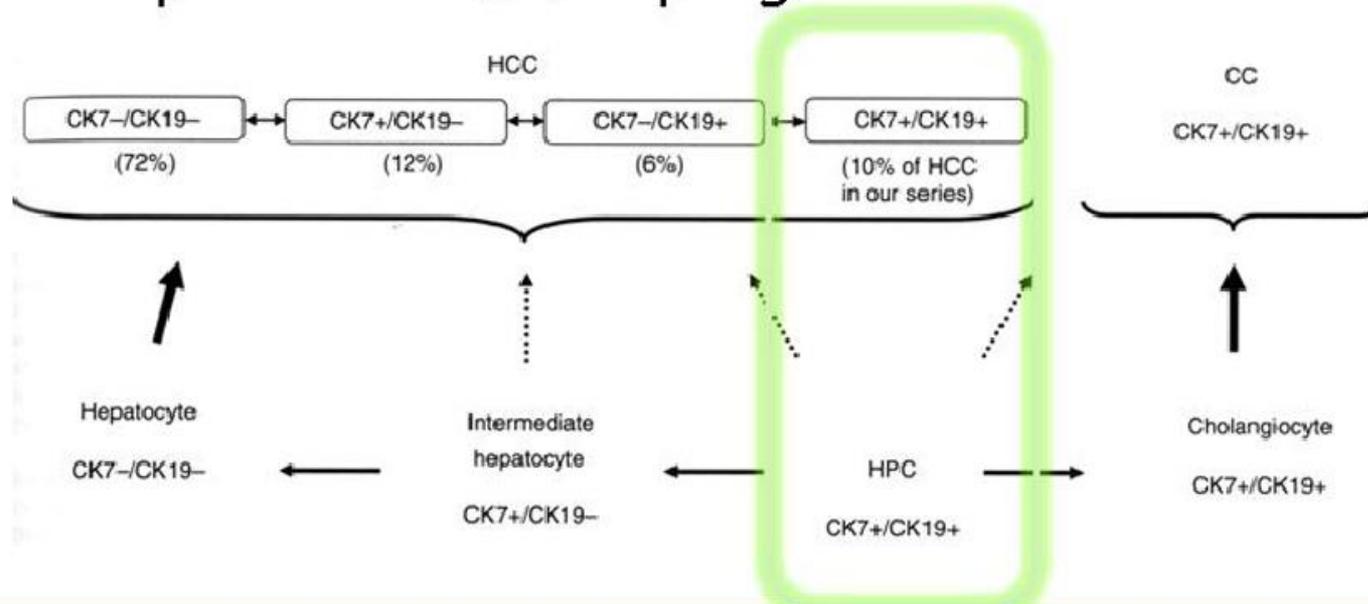
CK7



GPC-3

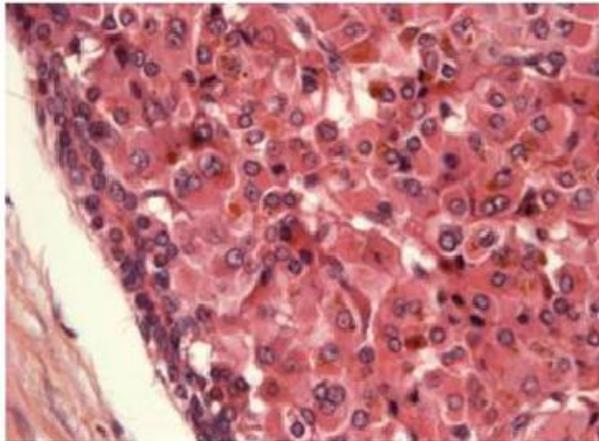
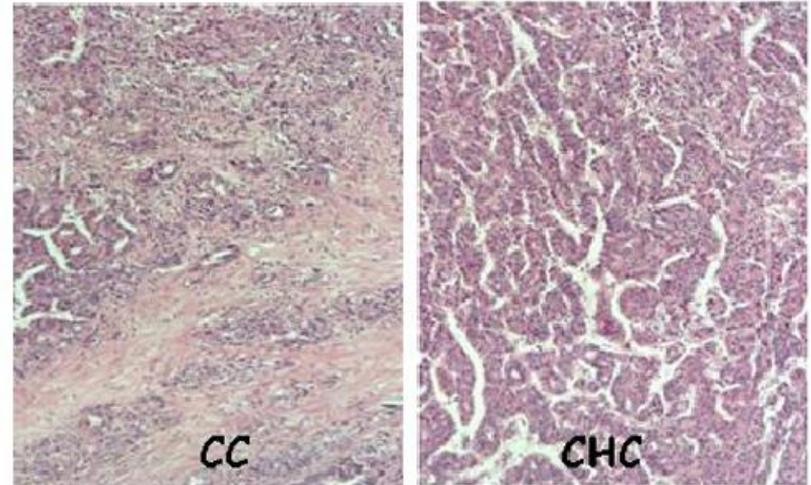
Tumeurs Mixtes

- De + en + diagnostiquées
 - Mieux reconnues, Apport de l'immunohistochimie
- Physiopathogénie
 - Concept de « cellules progénitrices »

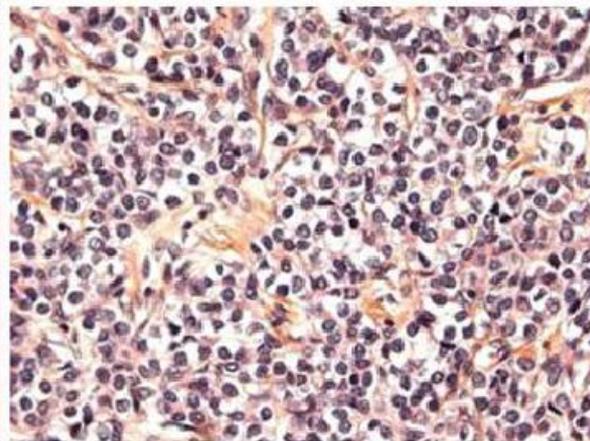


Classification OMS 2010

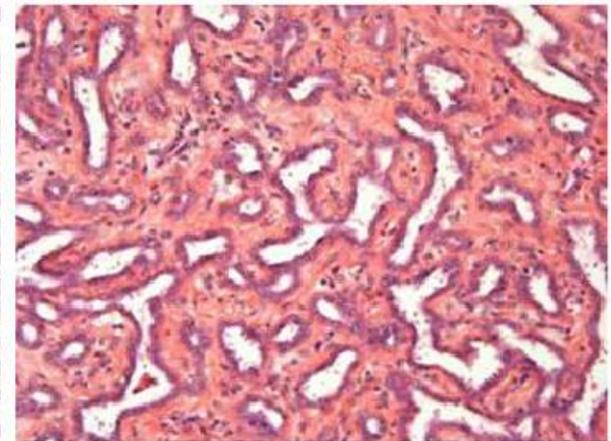
- CHC + CC
- Type classique
 - CHC et CC intriqués
- Cellules souches



Typique



Cellules
intermédiaires



Cholangiolocarcinome

Série Beaujon (44 cas)

■ Etude anatomo-clinique

- Résections et TH
- Prévalence des marqueurs cellules souches et Pronostic

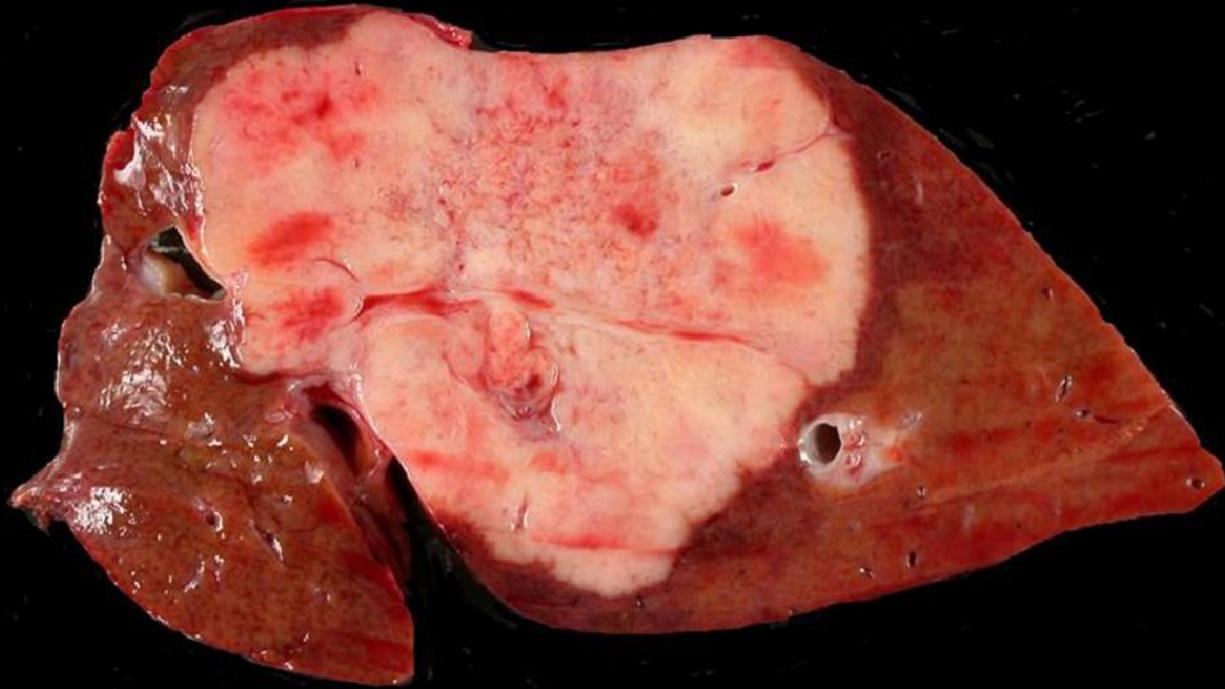
Type	N	Age (ans)	F3/F4 (%)	Taille (cm)	>2 marqueurs cellules souches
(CHC + CC)	3	51	100%	2,75 + 4	0%
Classique (CHC-CC)	20	57	60%	6,1	25%
SC/ Intermédiaire	16	60	50%	8,2	75%
SC/Cholangiolo-	5	64	80%	6,1	100%

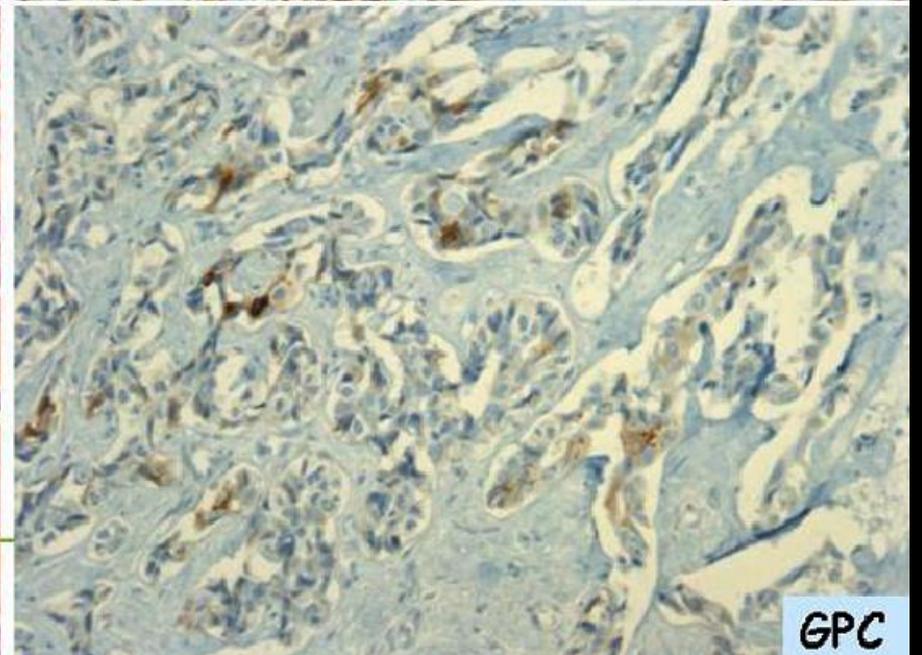
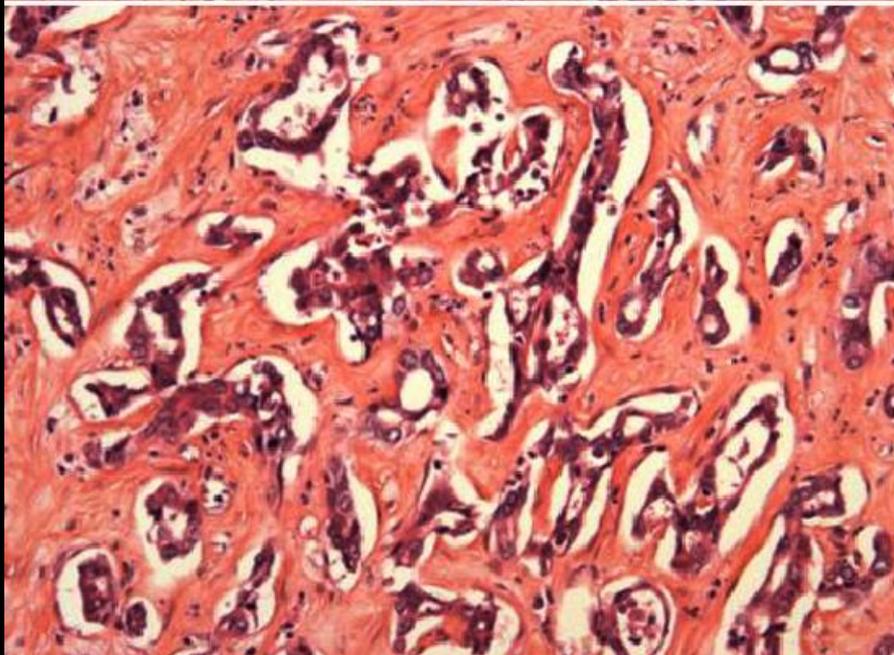
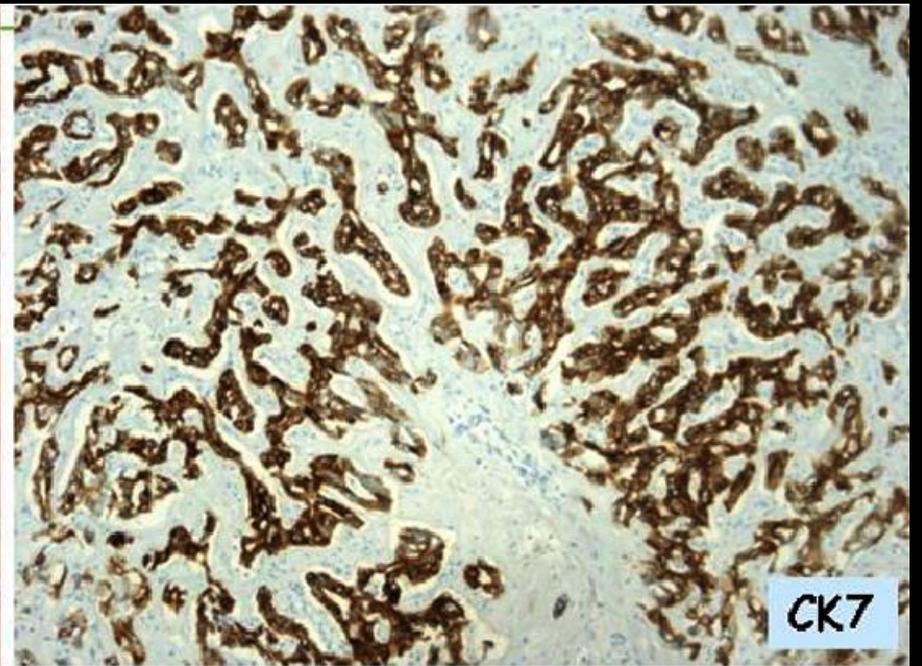
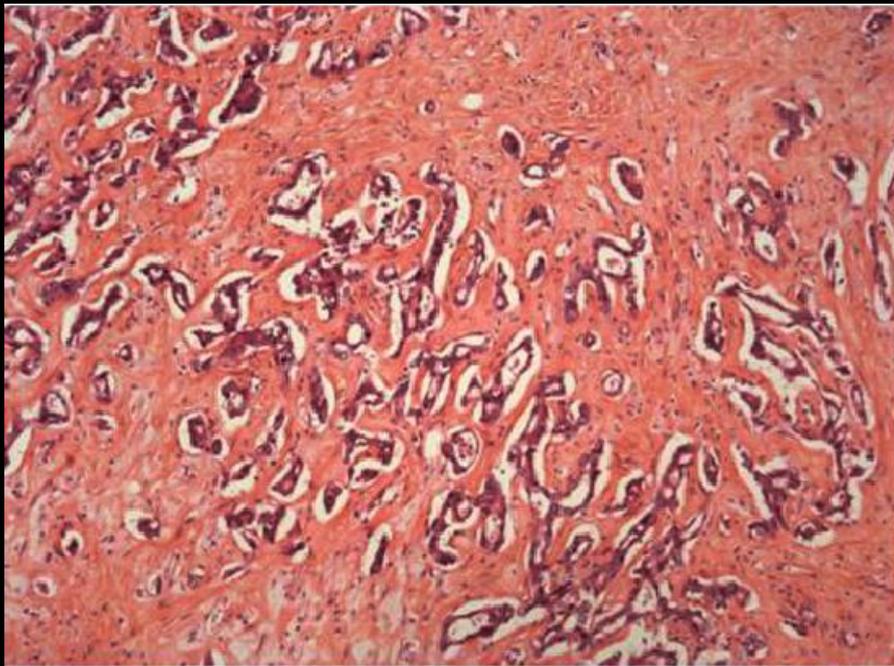
Pronostic

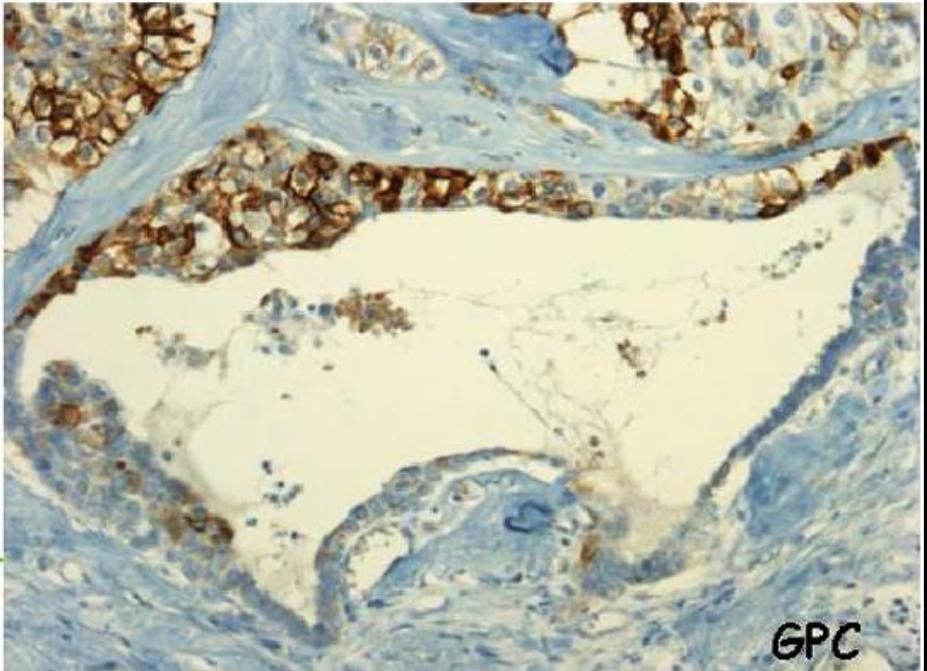
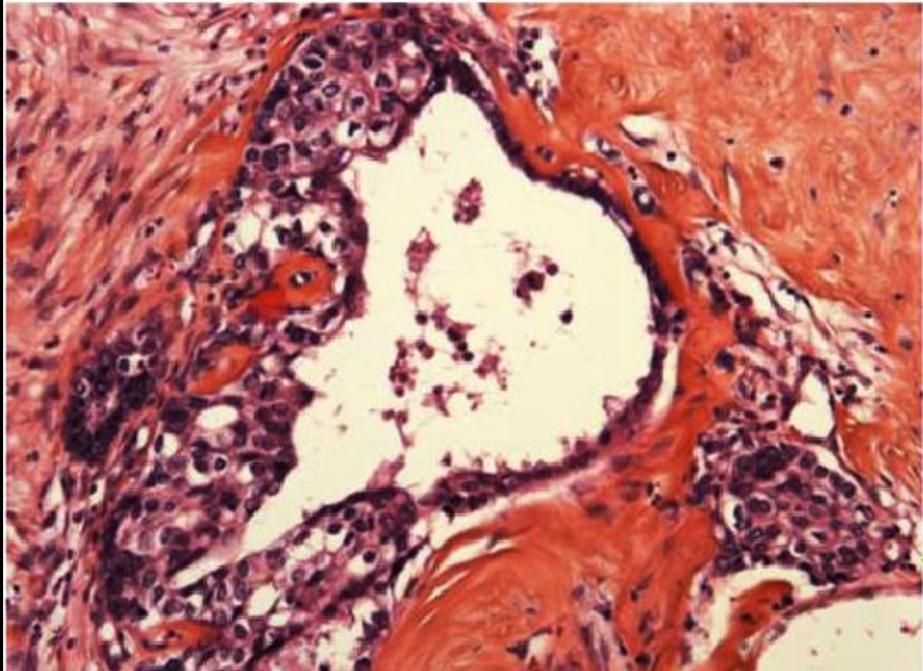
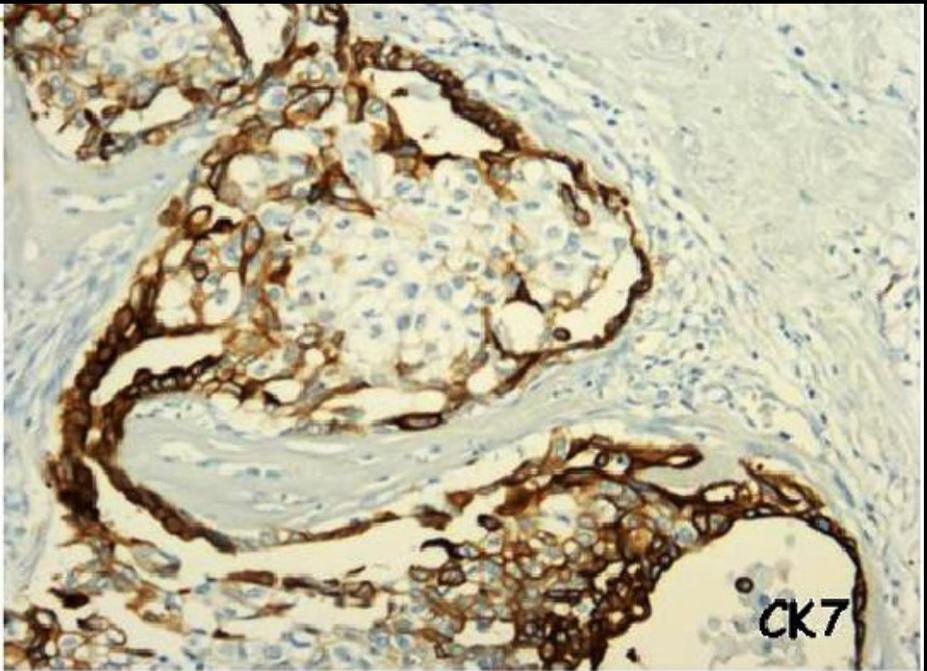
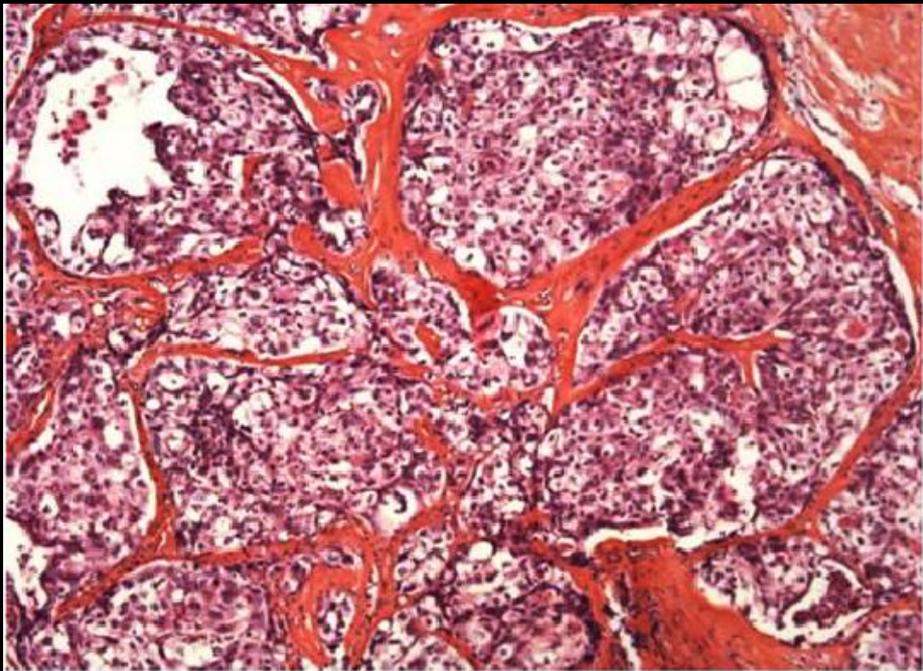
Type	Survie @ 2 ans	Survie @ 5 ans	Récidive
HCC +CC (n=3)	100%	0%	100%
HCC-CC (n=20)	33%	12.5%	69%
SC/ intermédiaire (n=16)	57%	20%	43%
SC/cholangiolo- (n=5)	60%	0%	60%

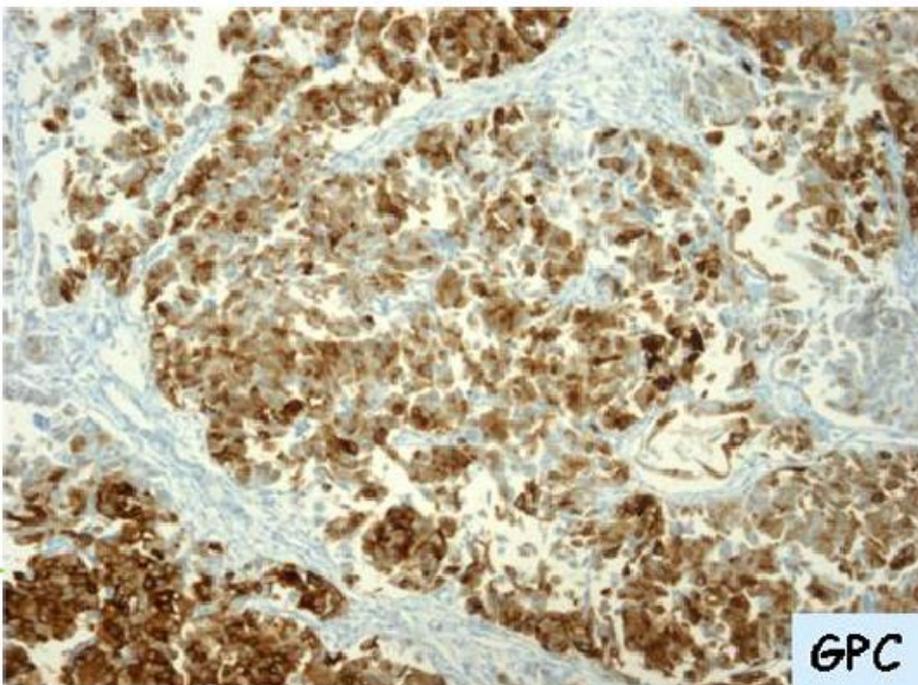
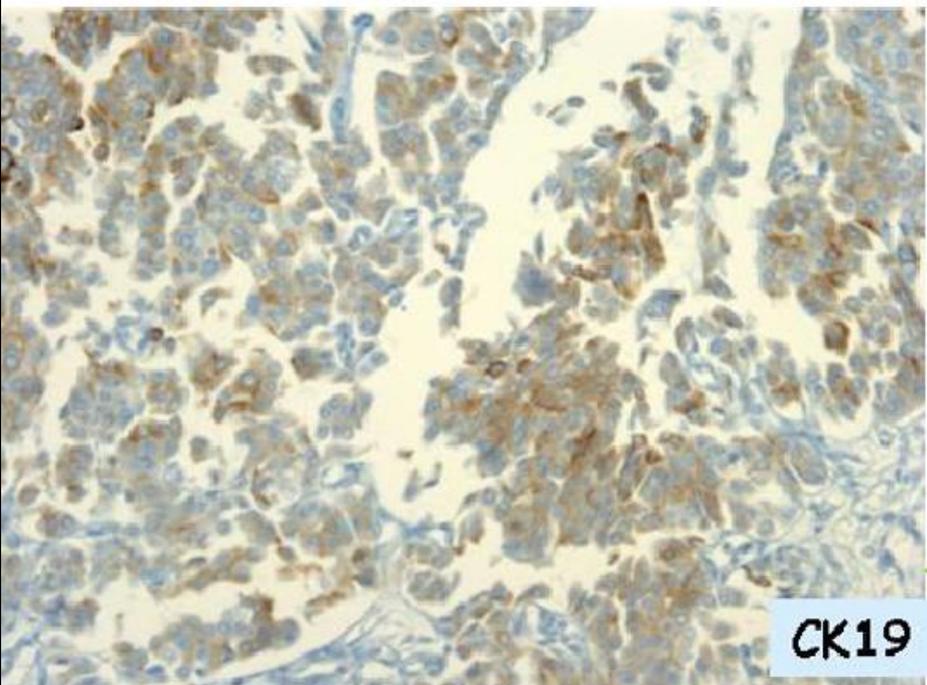
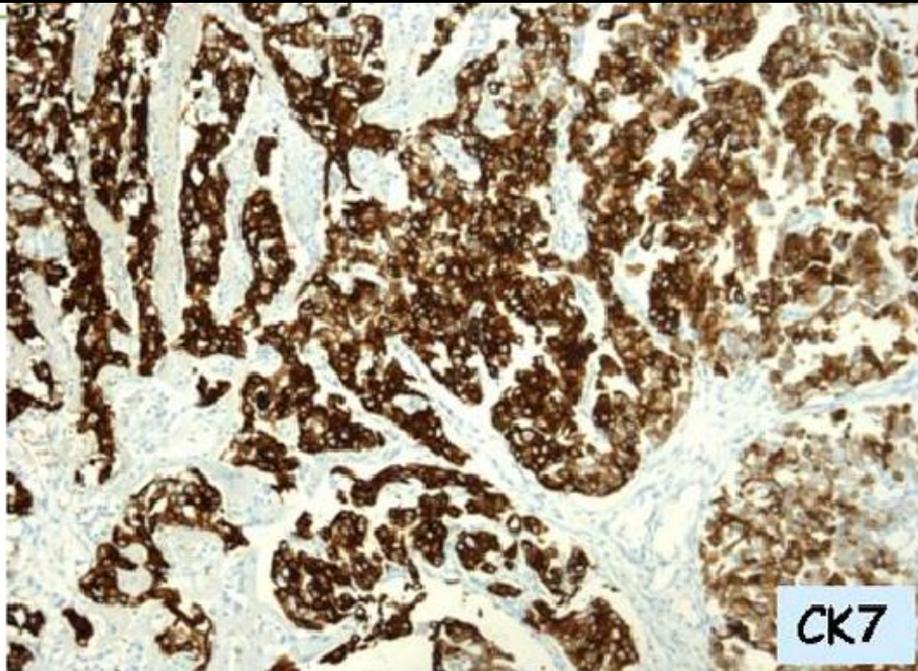
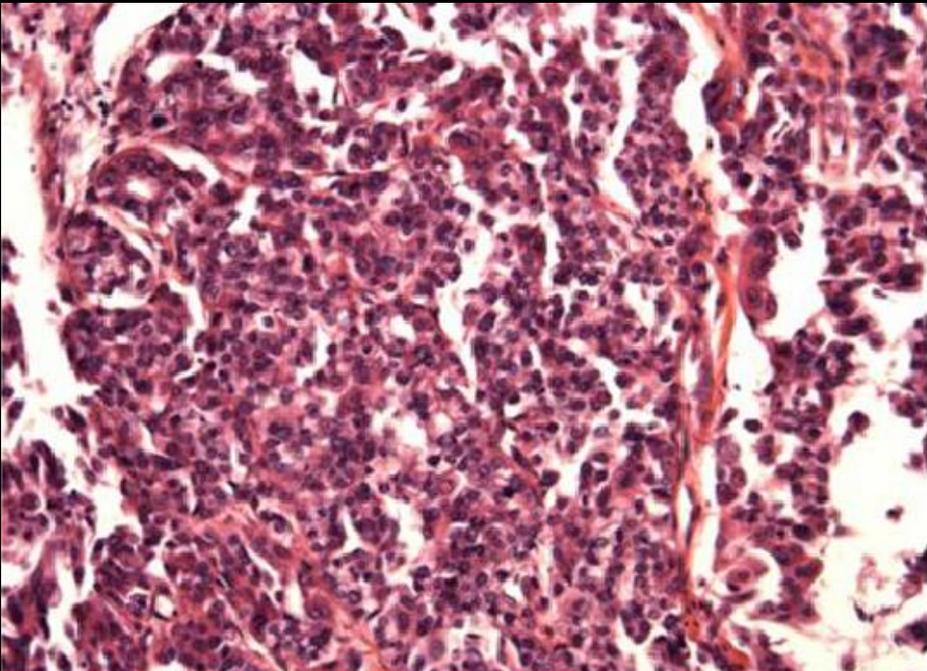
Survie : différence non significative

homme 64 ans, cholangiocarcinome ; pas
d'hépatopathie chronique









à retenir concernant les tumeurs malignes primitives du foie

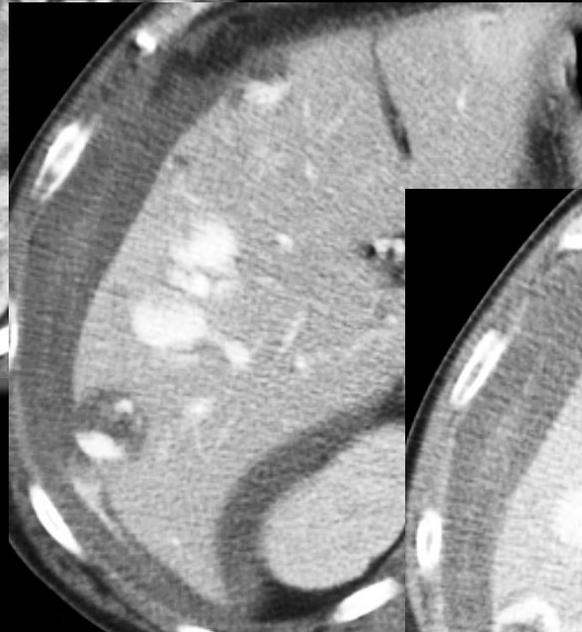
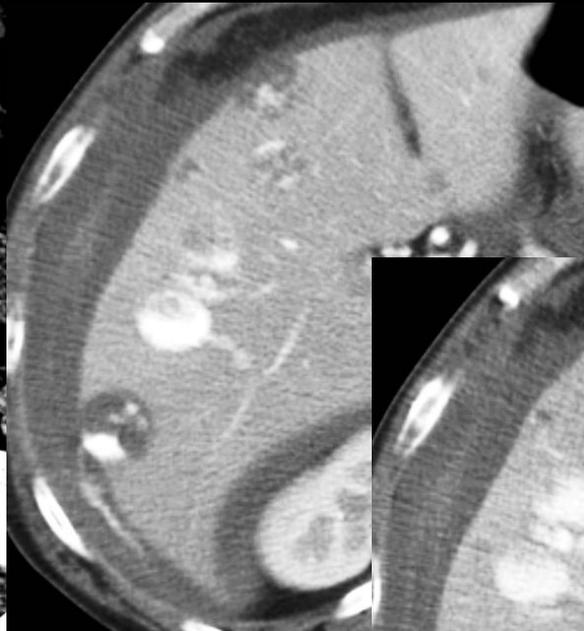
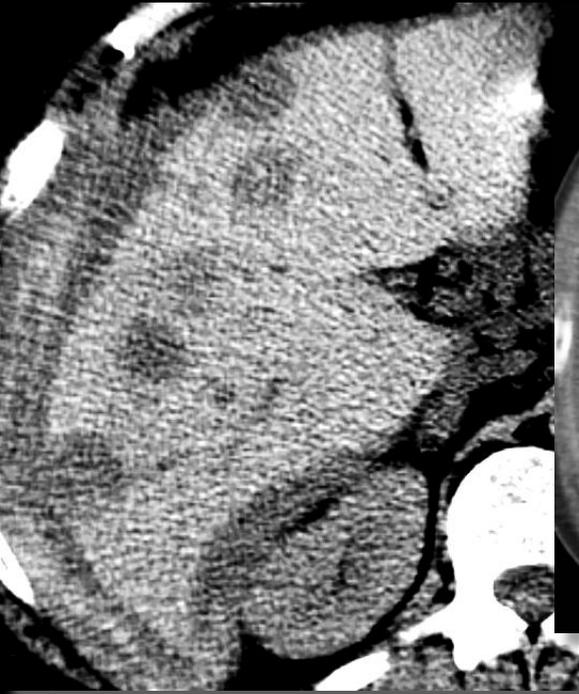
les tumeurs mixtes (hépatocholangiocarcinomes)

sont des tumeurs polymorphes, souvent volumineuses
associées à une cirrhose dans environ 50 % des cas

comprennent un groupe hétérogène qui exprime les marqueurs
des cellules souches progénitrices , constituant
différents sous-types morphologiques

sont de plus mauvais pronostic

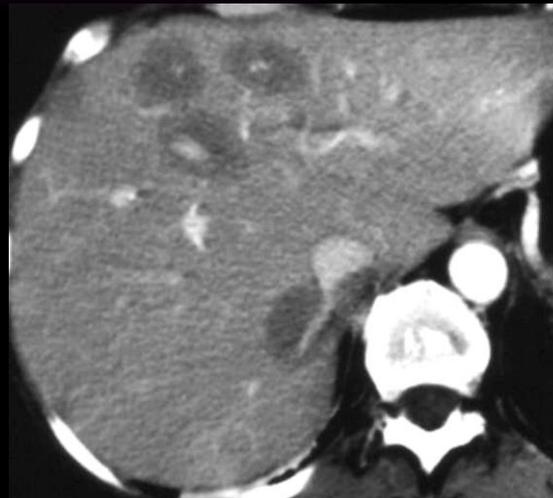
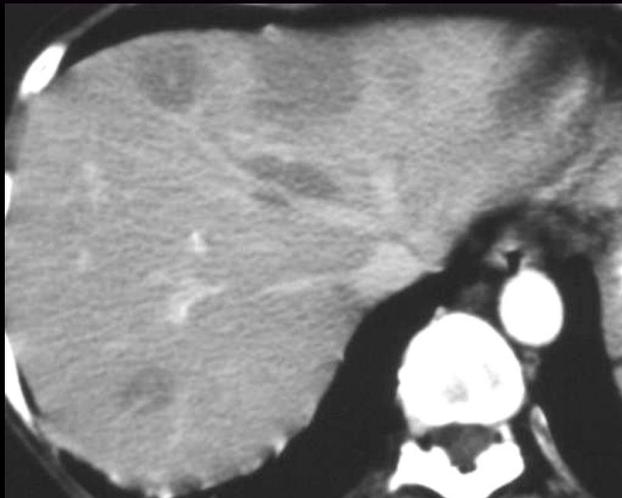
Tumeurs rares



Angiosarcome hépatique

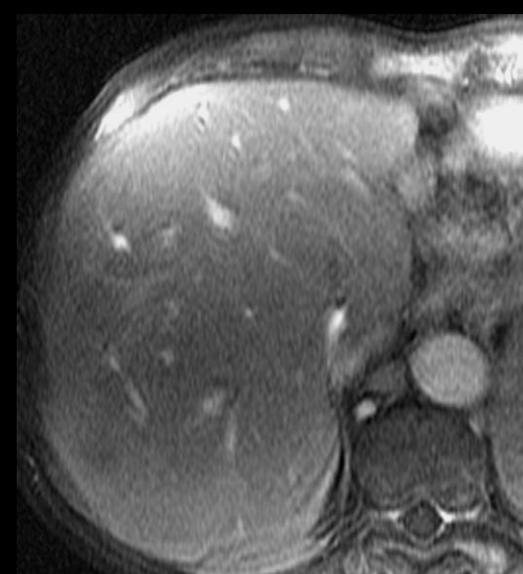
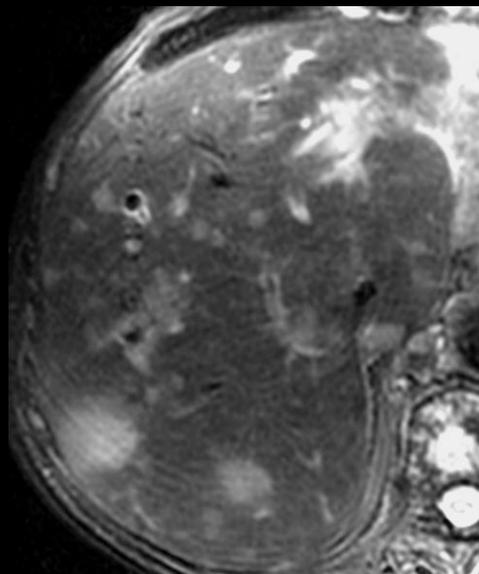
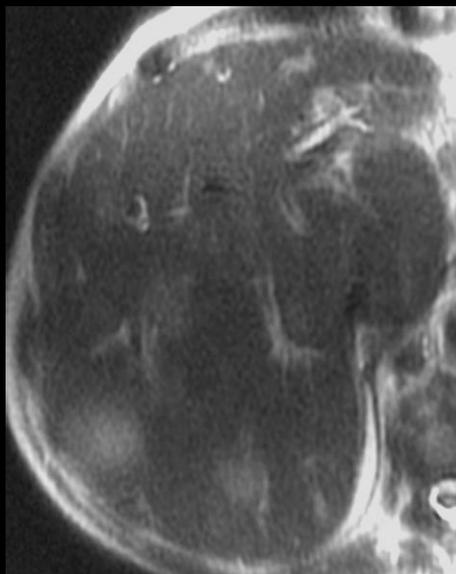
Tumeurs rares

Lymphome hépatique "primitif"



Tumeur maligne :
??

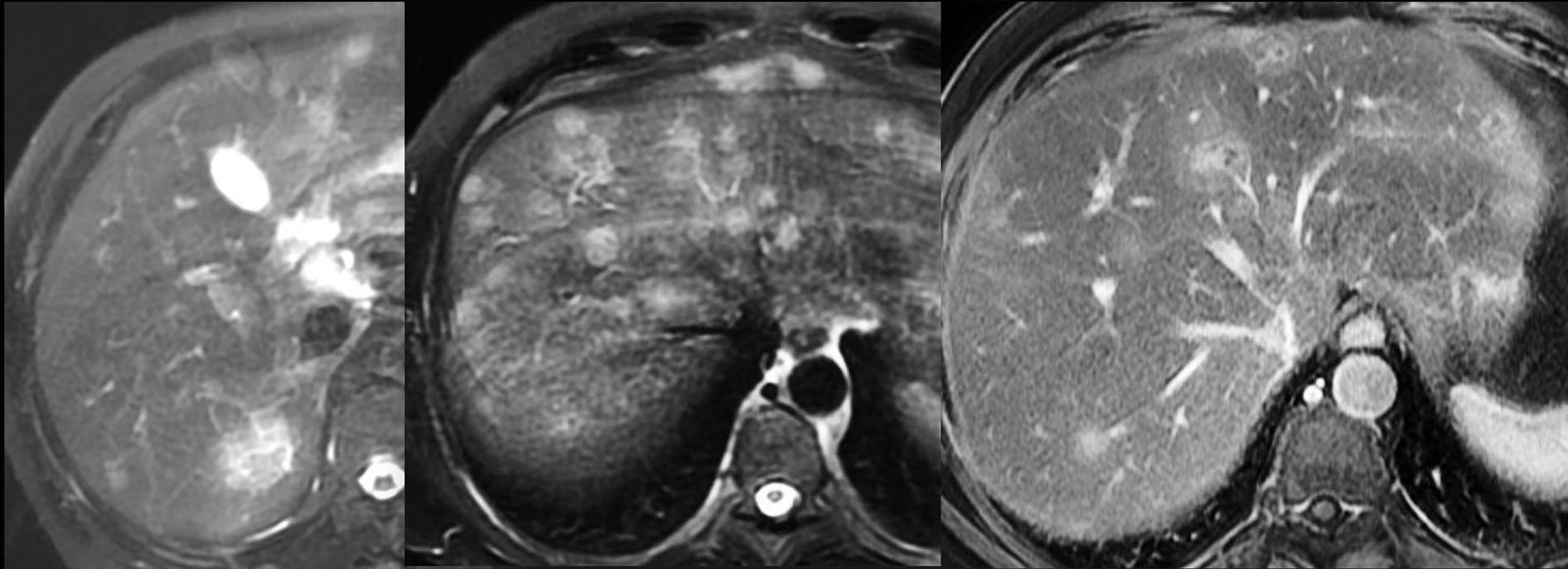
Biopsie : oui



Tumeurs rares

Ne jamais oublier contexte !!

SIDA , syndrome lymphoprolifératif post-transplant



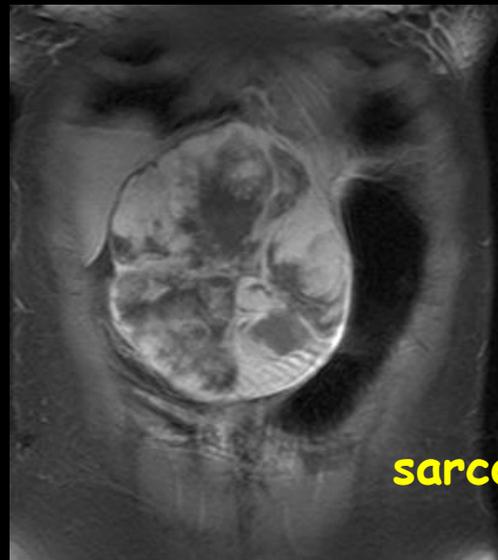
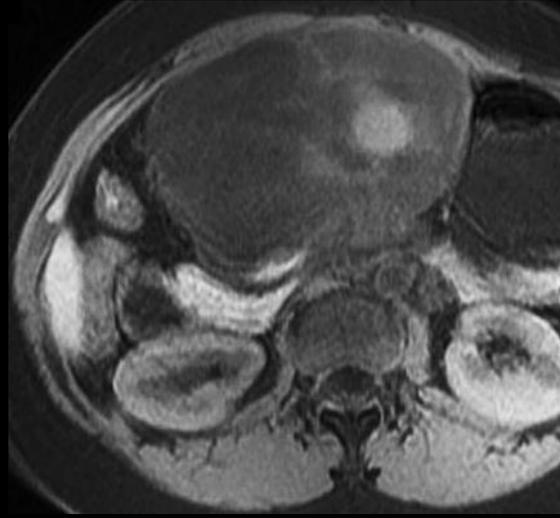
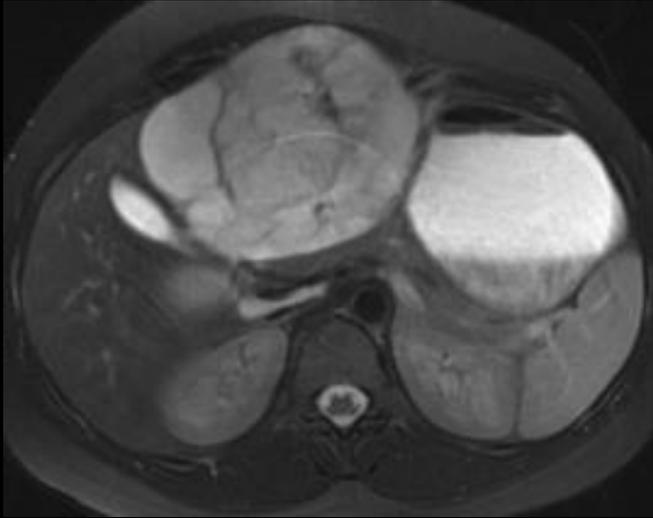
Lymphome hépatique

Tumeurs malignes rares

Femme, **25 ans**

Douleurs abdominales

Pas d'antécédent



Tumeur maligne : oui

Biopsie : non

Chir d'emblée : OUI

sarcome du ligament rond

- **Lésions malignes secondaires**

- Métastases hypervascularisées

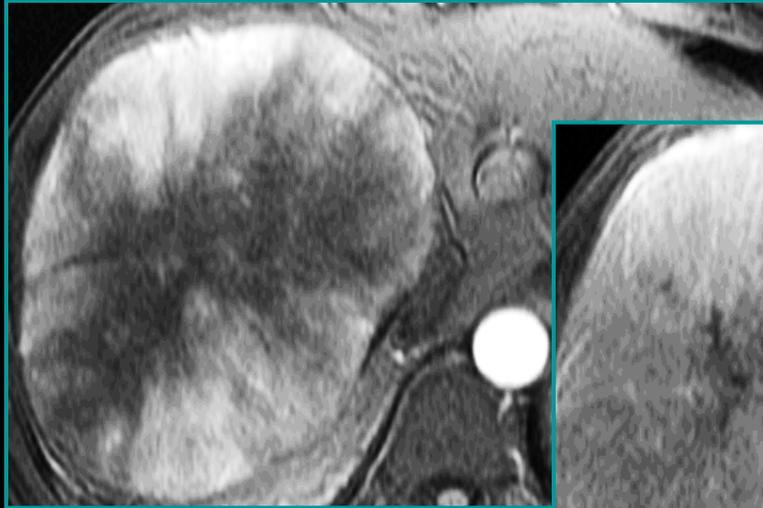
- Métastases de CCR

- Métastases des tumeurs endocrines

Métastases hypervascularisées : rein, sein, thyroïde, T endocrine



T2



Dynamiques
ap.injection

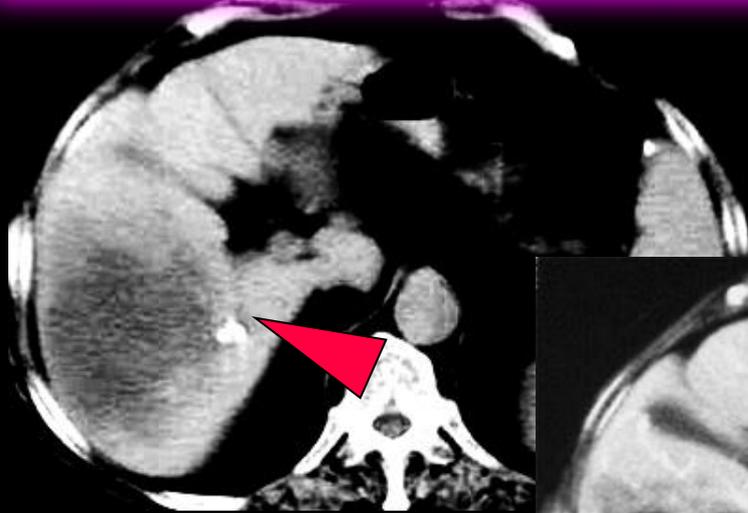


Tardives

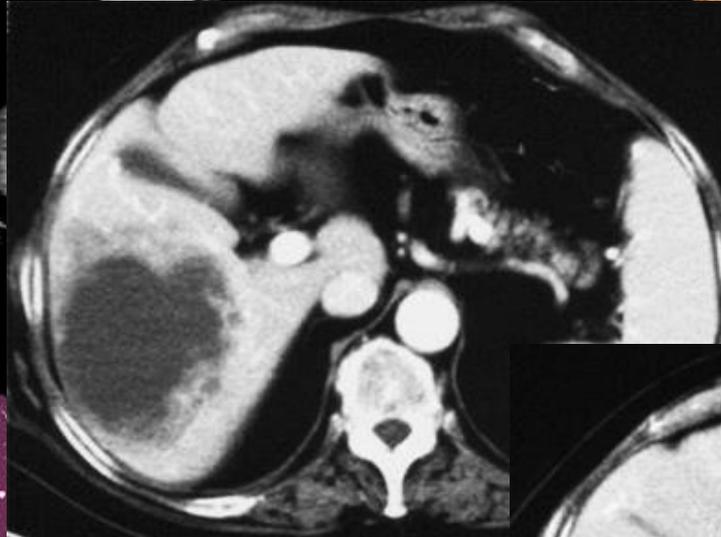


Métastases cancer rénal

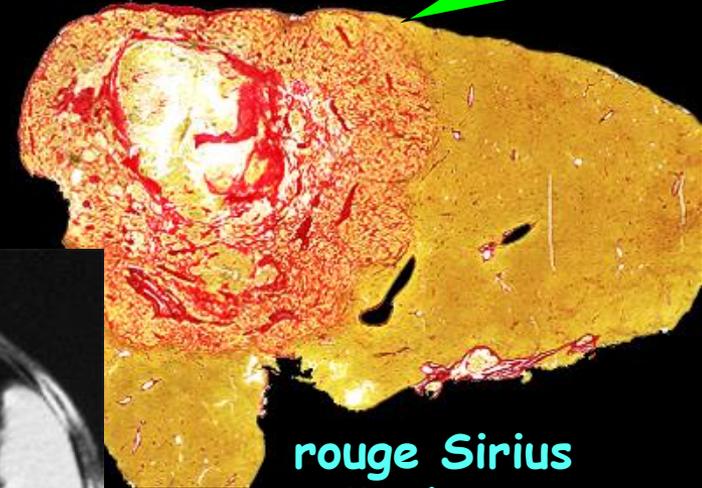
Métastases colo-rectales



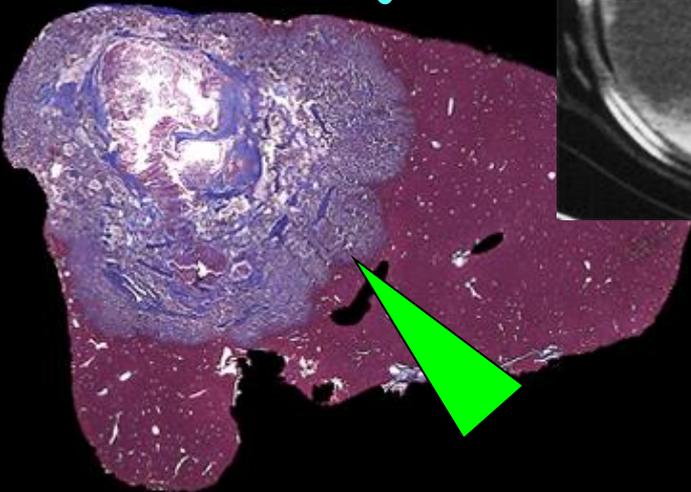
CT avt inj



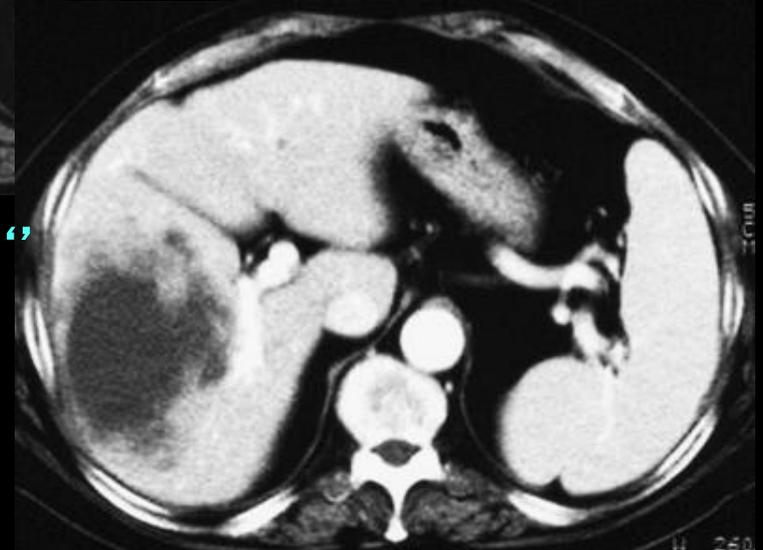
CT 70 "



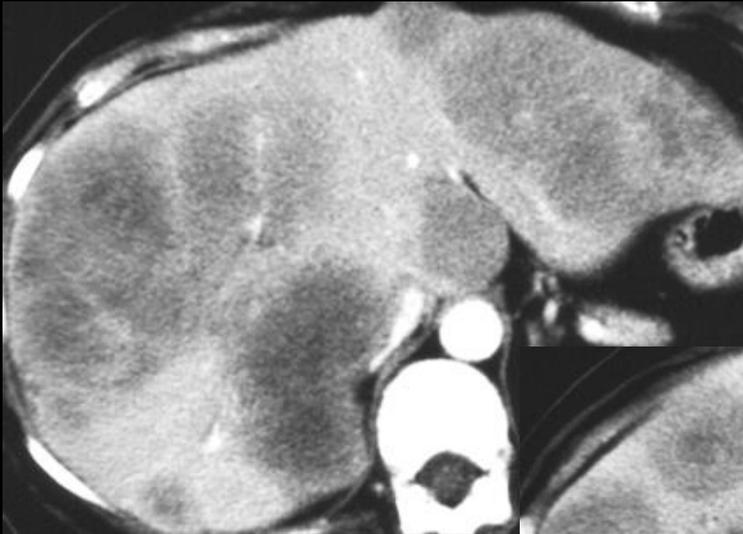
rouge Sirius
collagène



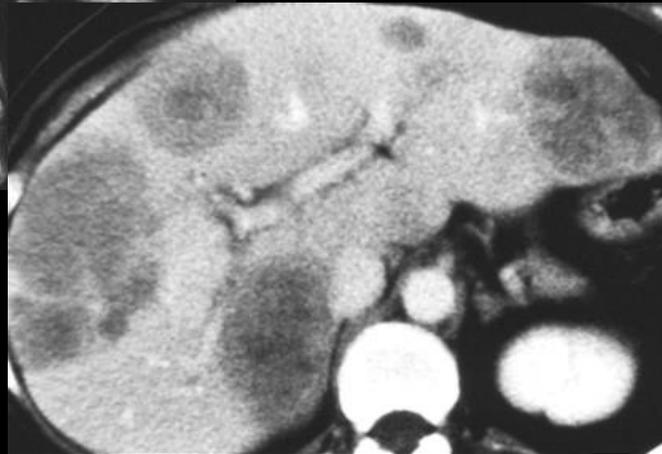
trichrome de Masson collagène bleu



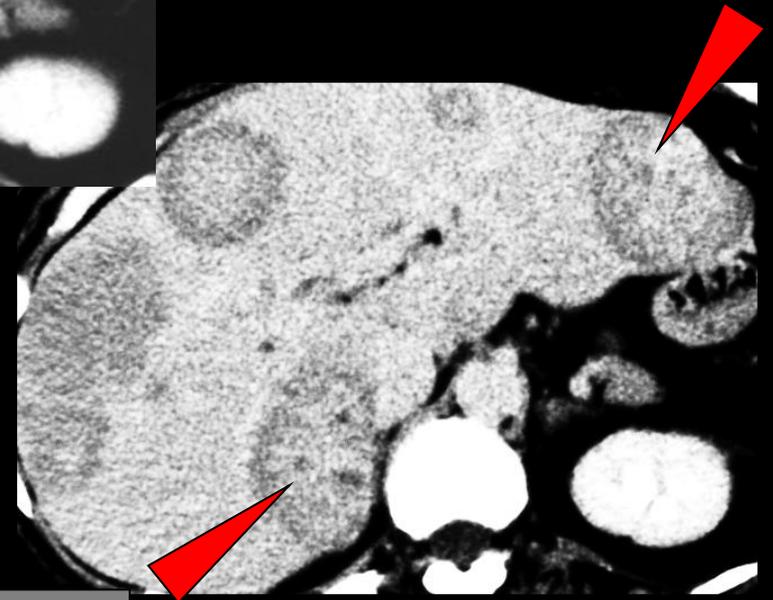
Métastases colo-rectales



CT 50"

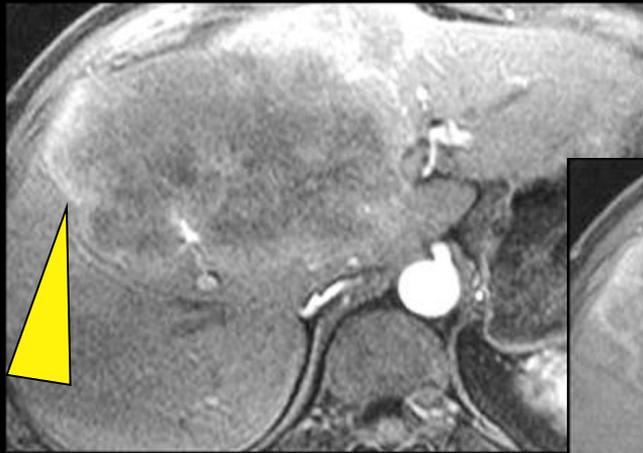


CT 70"



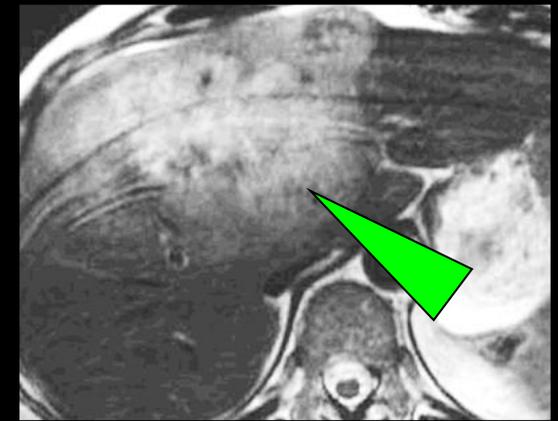
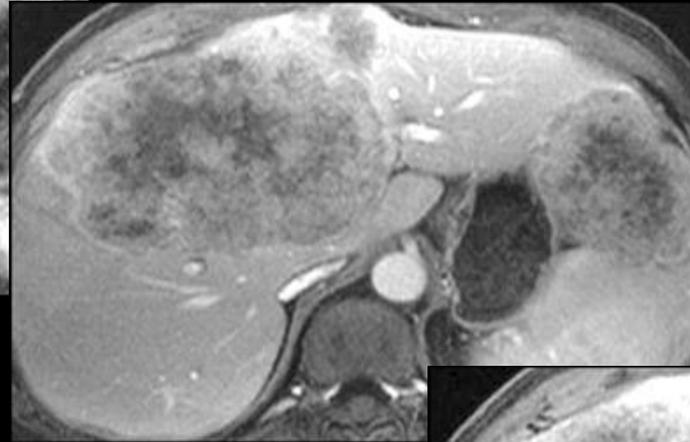
CT 20'

métastases d'un adénocarcinome colique
Contingent fibreux intralésionnel

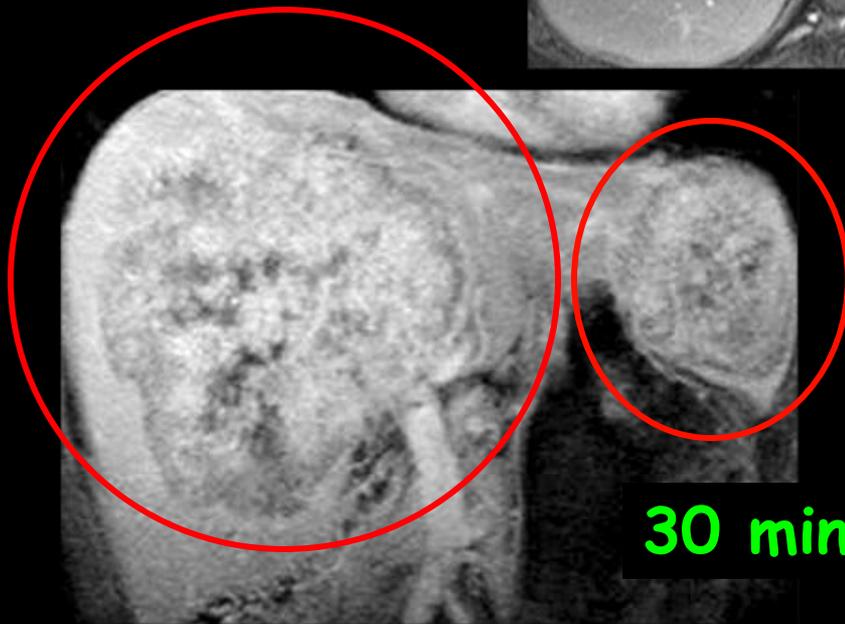


T1 45"

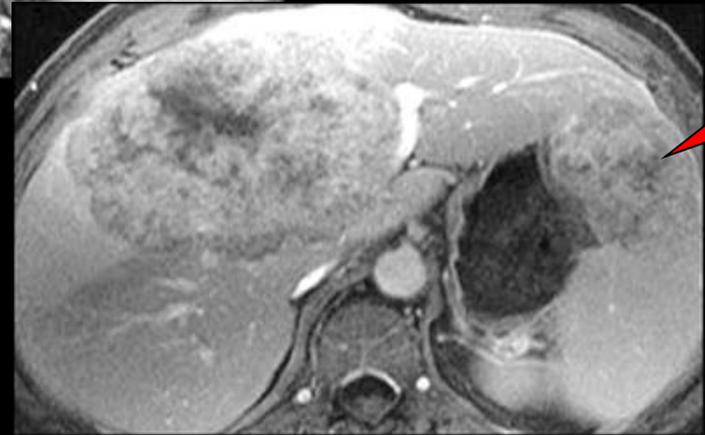
T1 70"



T2

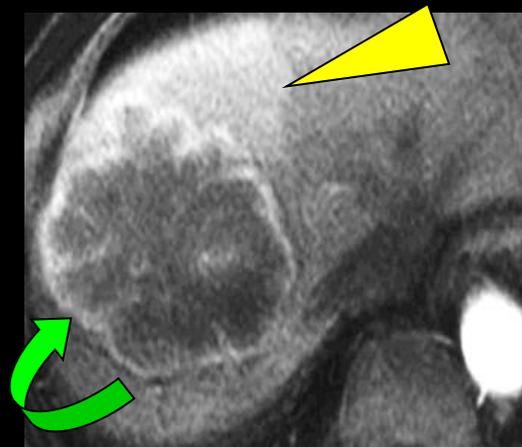


30 min après IV

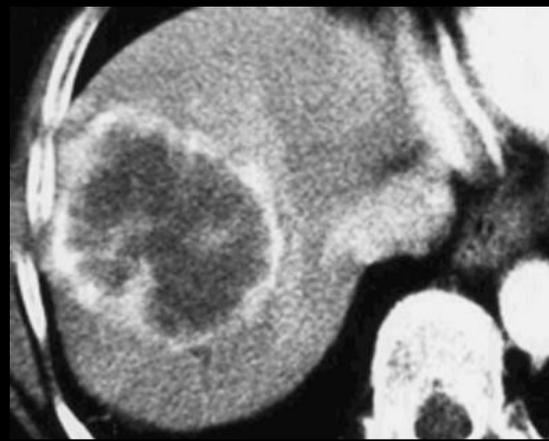


T1 3'

métastases d'un adénocarcinome colique
Contingent fibreux intralésionnel



T1 45''



T1 60''



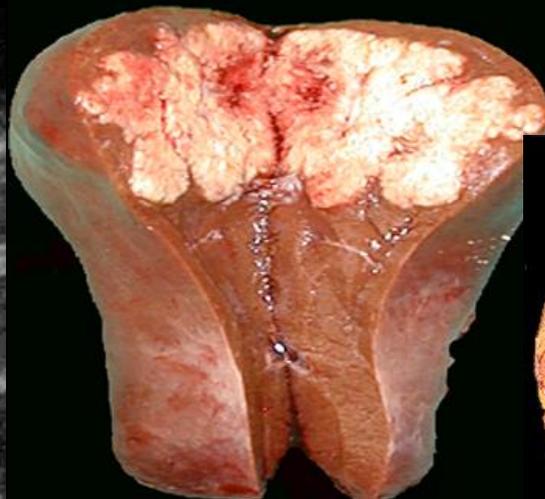
T1 2'



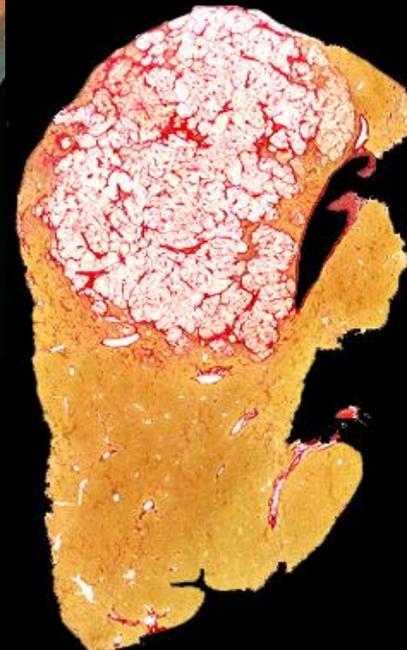
T1 20'



T1 20'



rouge Sirius



métastase d'un adénocarcinome colique
et anomalie transitoire de la perfusion (THAD=transcient
hepatic attenuation differences)

Mieux connaître les métastases hépatiques des adénocarcinomes colo-rectaux

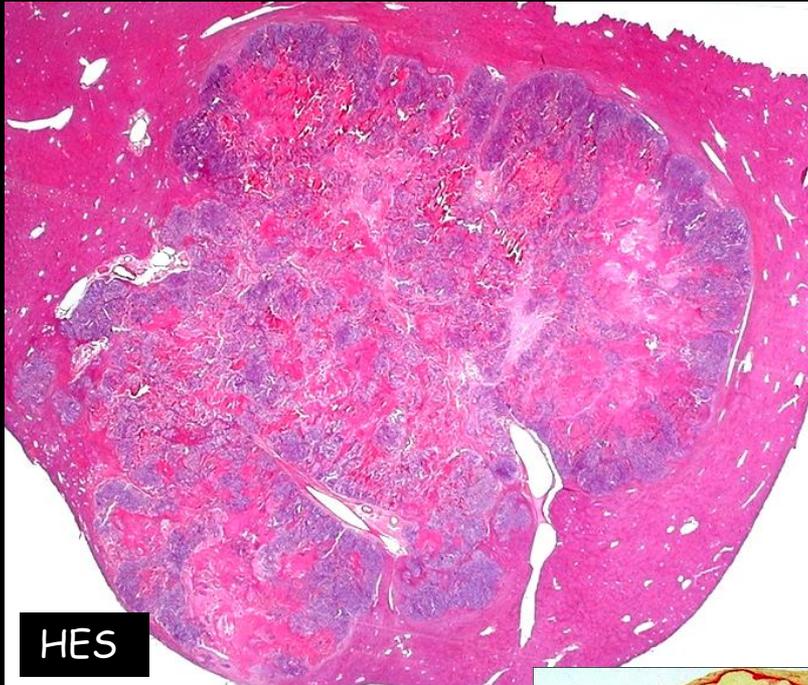
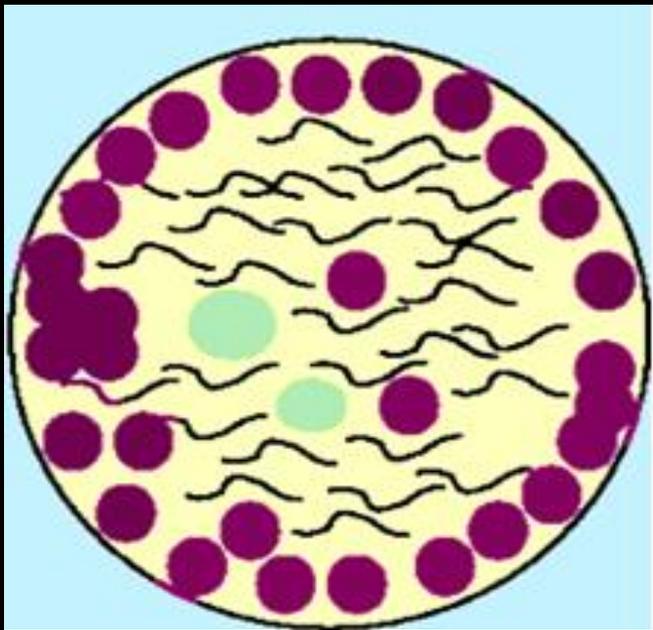
1-rappeler l' **architecture** et les **composantes tissulaires** des métastases hépatiques des CCR ; en déduire les conséquences :

sur l'analyse sémiologique et la sémantique en scanographie
et en IRM

sur les techniques d'ablathérapie et les récives post
traitement

2-préciser l' **évolution des composantes tissulaires des CCR sous
chimiothérapie**

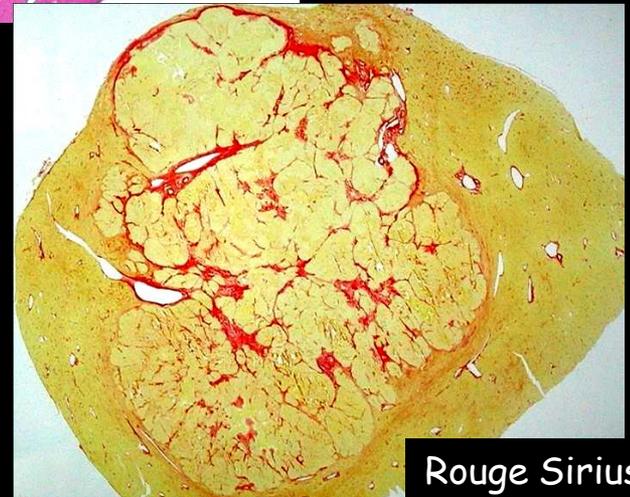
1-rappeler l'architecture et les composantes tissulaires des métastases hépatiques des CCR



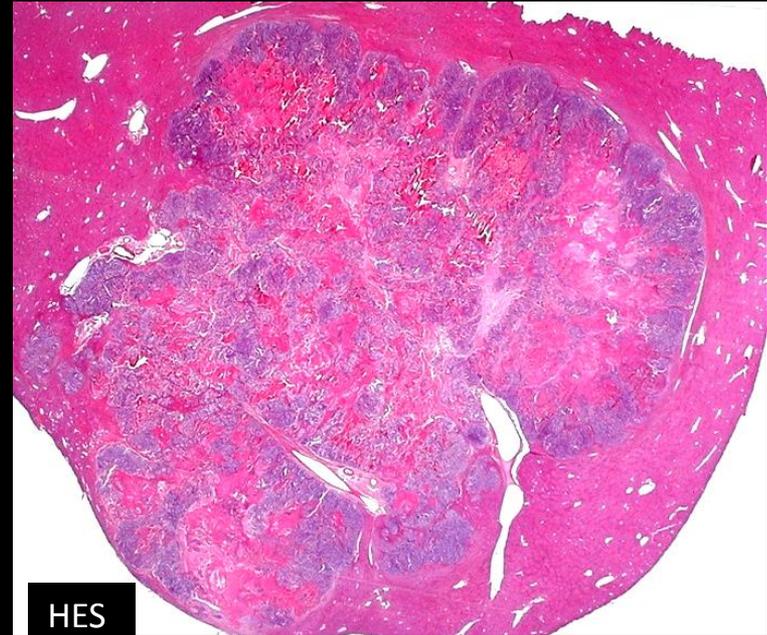
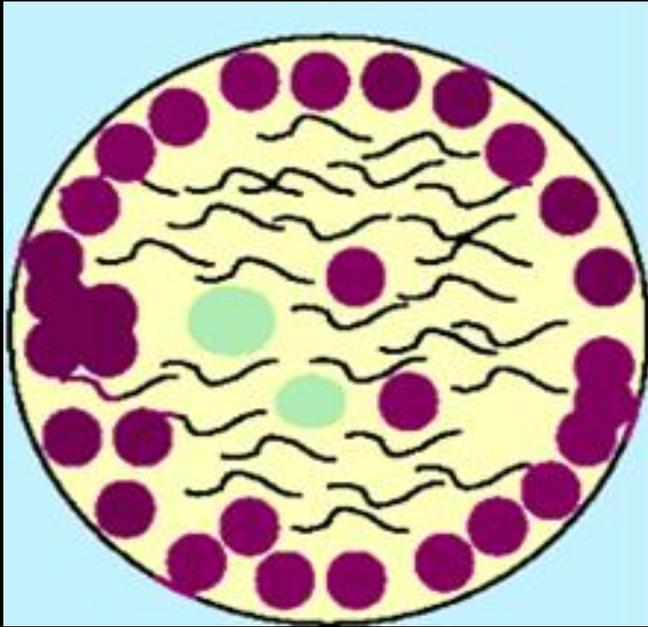
HES

métastase d'un adénocarcinome colo-rectal

- prolifération adénocarcinomateuse (en violet)
- nécrose (en vert)
- fibrose (en traits noirs)



Rouge Sirius



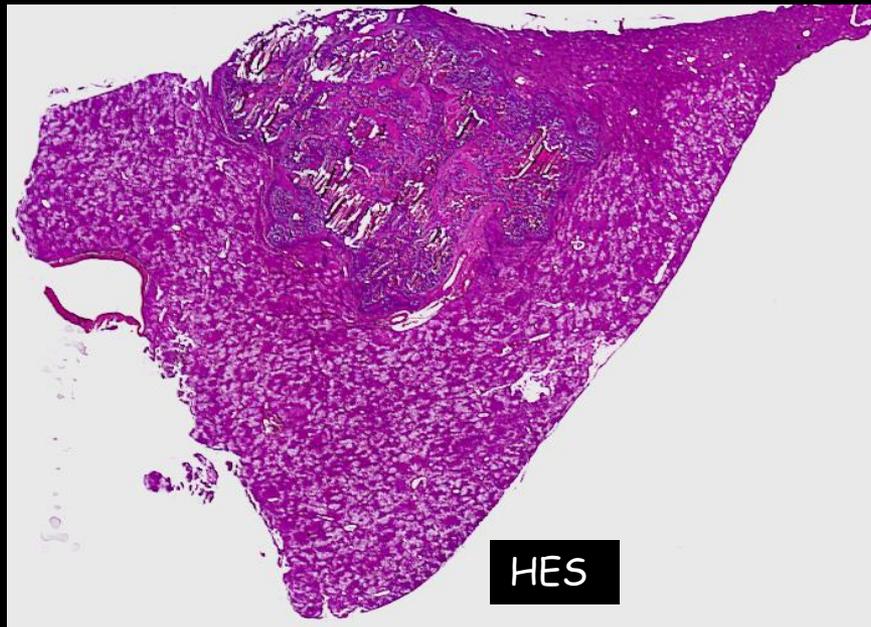
En ablathérapie (par radiofréquence ou par radio chirurgie /radiothérapie fractionnée par Cyberknife® voire métastasectomie chirurgicale)

-Il est fondamental de **traiter au maximum la périphérie des lésions**

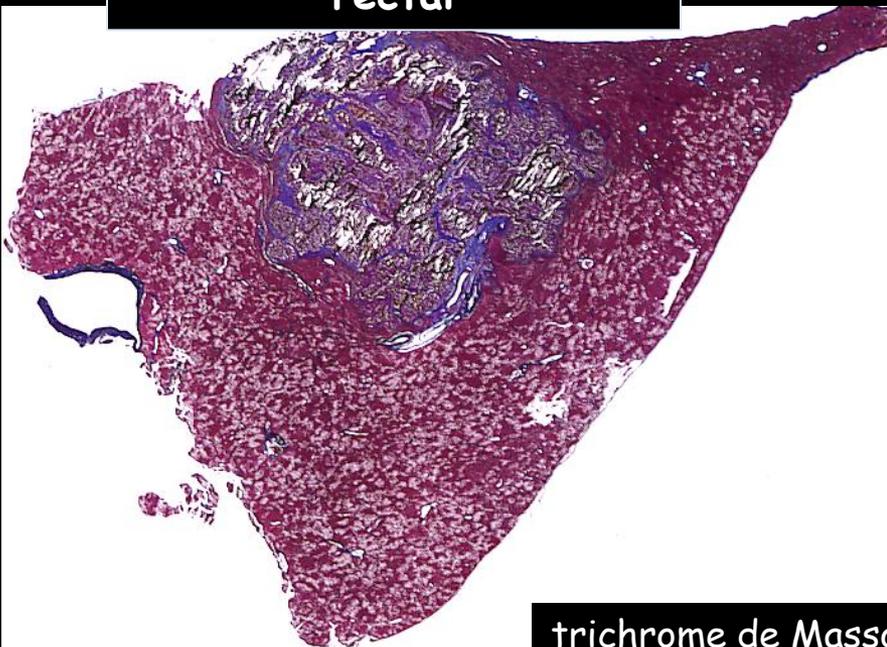
-les récives seront liées à la reprise évolutive en périphérie des lésions (insuffisamment) traitées



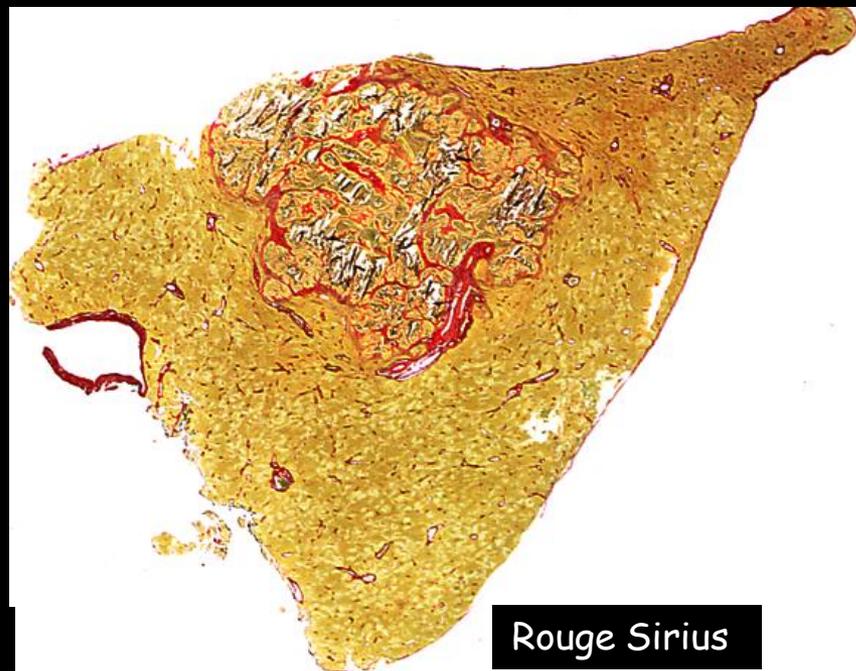
métastase d'un
adénocarcinome colo-
rectal



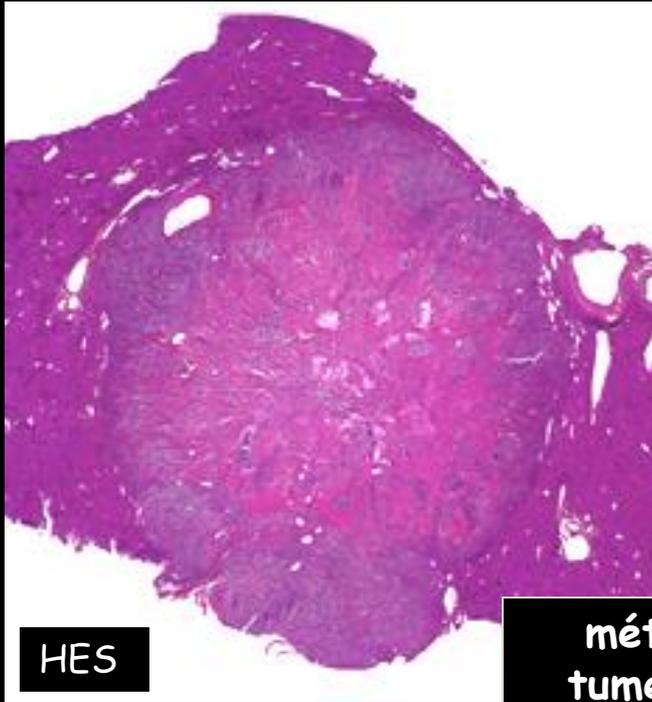
HES



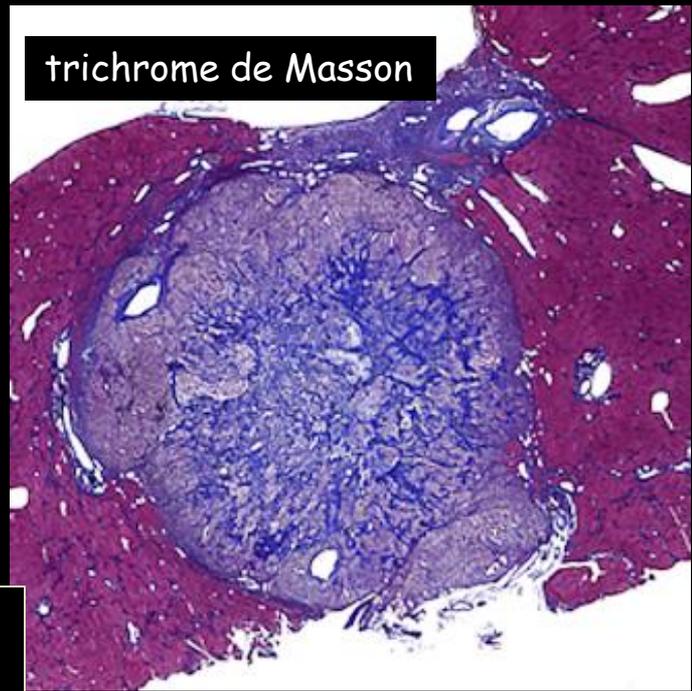
trichrome de Masson



Rouge Sirius

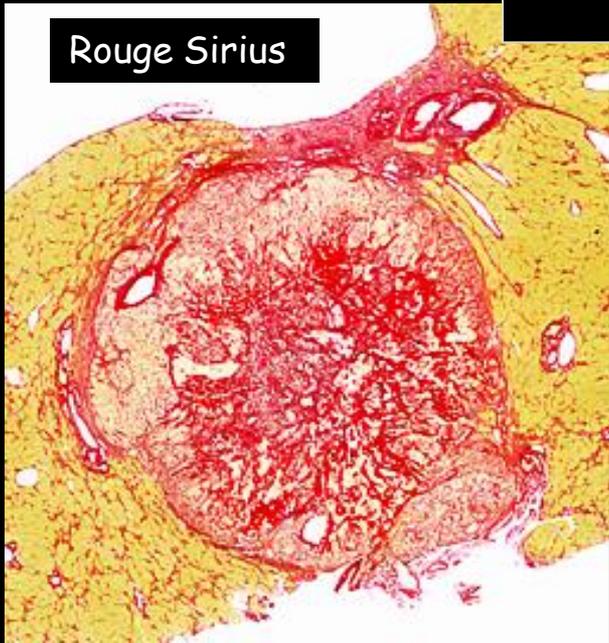


HES

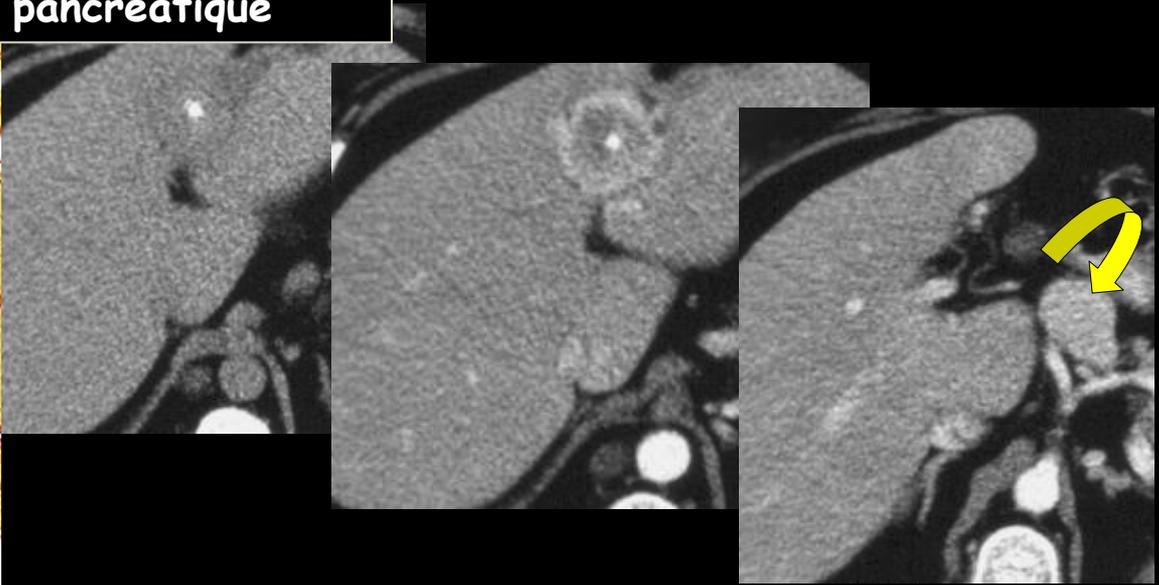


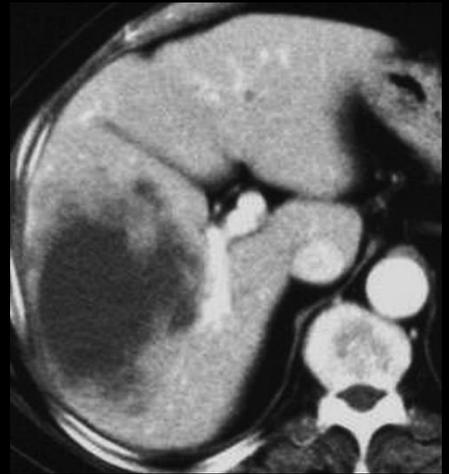
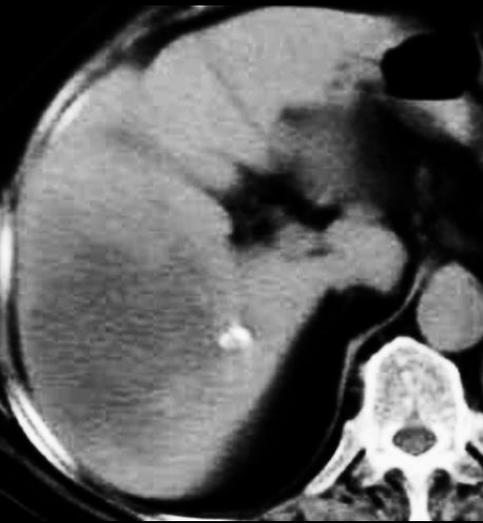
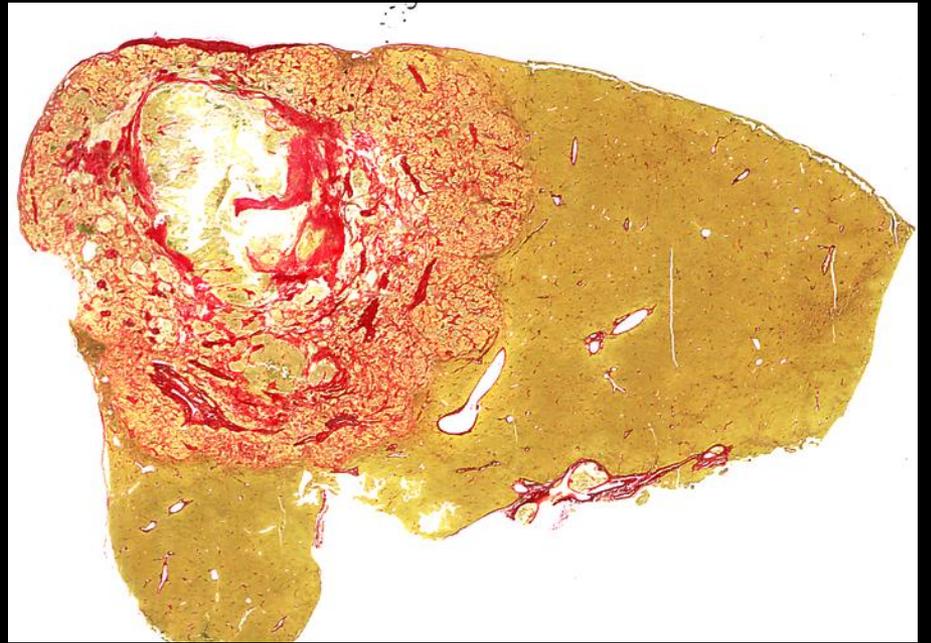
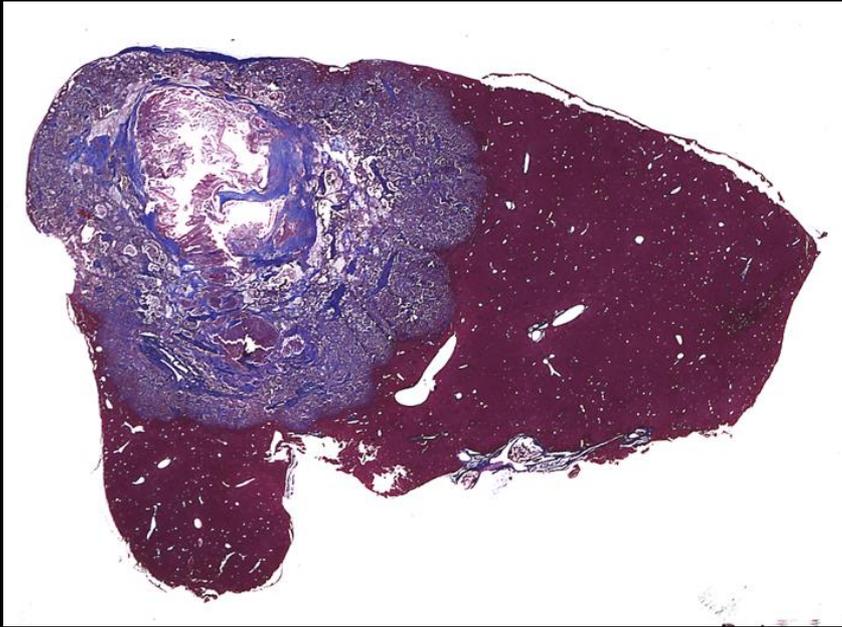
trichrome de Masson

métastase d'une tumeur carcinoïde pancréatique



Rouge Sirius



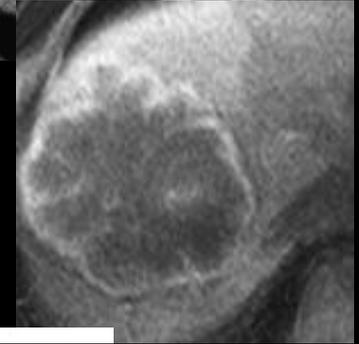


métastase d'un adénocarcinome colo-
rectal

En scanographie

-ne pas parler systématiquement de "nécrose" lorsqu'une lésion apparaît hypodense par rapport au parenchyme hépatique au temps artériel différé et au temps portal

-la fibrose intra lésionnelle est beaucoup plus fréquente que la nécrose et si on veut apporter des arguments en faveur de la fibrose , on fera une acquisition retardée (3 à 5 minutes) qui confirmera le rehaussement progressif du contingent collagène .



En IRM

-l'IRM en pondération T2 peut montrer les zones de nécrose de liquéfaction en cas d'hypersignal homogène de type liquidien ;mais la fibrose "jeune" comme la nécrose de coagulation s'accompagnent d'un hypersignal T2 variable , généralement modéré

-le stroma peut être inflammatoire (œdémateux et/ou cellulaire), myxoïde...; la vascularisation est très variable, ce qui peut expliquer les modifications de signal observées en IRM

2-préciser l' évolution des composantes tissulaires des CCR sous chimiothérapie

original article

Annals of Oncology 18: 299–304, 2007

doi:10.1093/annonc/mdl386

Published online 23 October 2006

Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery

L. Rubbia-Brandt¹, E. Giostra², C. Brezault³, A. D. Roth⁴, A. Andres², V. Audard⁵, P. Sartoretti⁶, B. Dousset⁷, P. E. Majno², O. Soubrane⁷, S. Chaussade³, G. Mentha² & B. Terris^{5*}

¹Unit of Gastrointestinal and Liver Pathology, ²Division of Visceral and Transplantation Surgery, University Hospital, Geneva, Switzerland; ³Division of Gastroenterology, Hôpital Cochin, Paris, France; ⁴Unit of Oncosurgery, University Hospital, Geneva, Switzerland; ⁵Division of Pathology, Hôpital Cochin, Université Paris V, Paris, France; ⁶Division of Clinical Pathology, University Hospital, Geneva, Switzerland; ⁷Division of Surgery, Hôpital Cochin, Paris, France

Received 4 July 2006; revised 1 September 2006; accepted 11 September 2006

-30 à 60% de survie dans les CCR si on peut réséquer toutes les métastases hépatiques

-importance des chimiothérapies néo adjuvantes combinées incluant l'oxaliplatine et l'irinotécan dans la réduction en taille et en nombre des métastases hépatiques qui deviennent opérables (**downstaging**)

-limites des **critères RECIST** qui surévaluent le downstaging (et mesurent la "rétraction" volumique tumorale)

-importance de l'histologie pour évaluer la réponse à la chimiothérapie qui est corrélée avec la **durée de survie sans récurrence** et **survie globale** (déjà établie pour cancer du sein ,ostéosarcome, cancer de l'œsophage et du rectum)

objectifs de l'étude

-détermination d'un TGR (tumoral régression grading =
grade de régression tumorale),après différents types de
chimiothérapies néo adjuvantes

-établir si ce TGR est significatif pour le pronostic
clinique (fondé sur la récurrence tumorale ou la survie
globale)

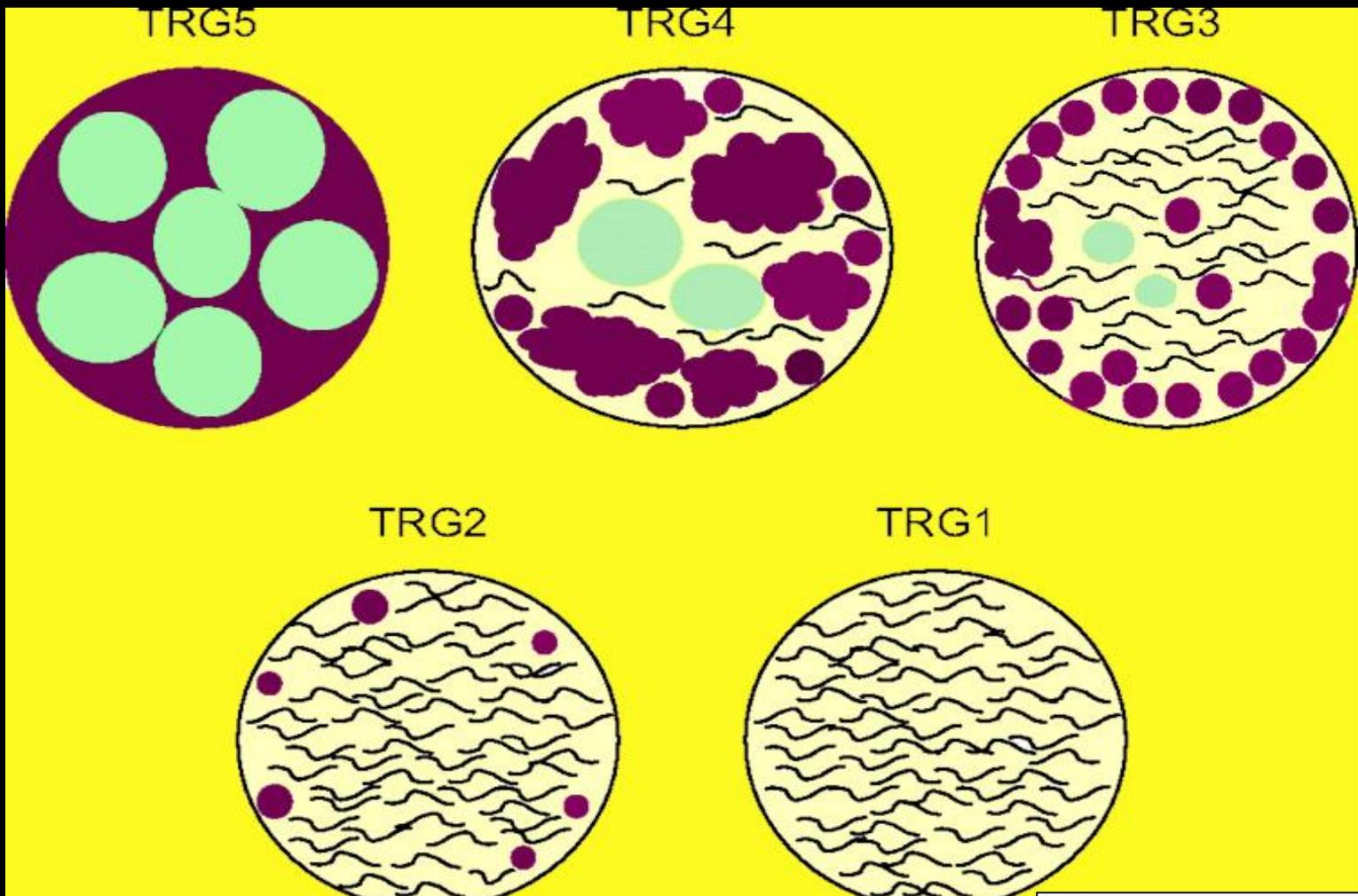
matériel et méthode

-196 patients porteurs de CCR et opérés de métastases hépatiques de 1994 à 2003 (Cochin et Genève); suivis jusqu'en 2005

-chimiothérapie connue de façon précise pour 112 (94,6%)

-analyse précise des pièces opératoires par un binôme d'anatomo pathologistes

-classification des lésions selon un schéma modifié de celui établi par Mandard et coll. pour les carcinomes de l'œsophage



- TGR 1 absence de cancer résiduel et grande quantité de fibrose
- TGR 2 rares ilots de cellules cancéreuses dispersées dans la fibrose
- TGR 3 plus de cellules cancéreuses résiduelles mais la fibrose prédom
- TGR 4 les cellules cancéreuses prédominent sur la fibrose
- TGR 5 pas de signes de régression tumorale

réponse histologique complète ou majeure

réponse histologique partielle

pas de réponse histologique

NB : cellules tumorales en pourpre, nécrose en vert, fibrose en trame noire

-les auteurs ont également pris en compte et étudié :

.l'étendue des zones de nécrose intra lésionnelles en 4 grades ;
<25% de la surface, 25 à 50 % de la surface, 50 à 75% , >75%

.la distribution spatiale des cellules tumorales viables (prédominance centrale , périphérique, ou homogène)

.la présence de mucine acellulaire (en % de la surface) considérée comme une forme de réponse tumorale

.l'importance des lésions sinusoidales dans le foie non tumoral (syndrome d'obstruction sinusoidale)

résultats

-1 principales données anatomo pathologiques des métastases de cancer colo rectal

.lorsqu'il existait plusieurs métastases chez un même patient, leurs TRG étaient identiques ou proches

.les transformations colloïdes majeures (>50% de la surface) étaient rares (8%)

.les cellules tumorales résiduelles étaient situées surtout en périphérie (71% des cas), rarement centrales (2 % des cas) ; des glandes tumorales étaient présentes à la surface de la tumeur dans 27% des cas

-2 les modifications observées en fonction du type de chimiothérapie néo adjuvante

..le pourcentage de surface occupé par la nécrose était significativement plus bas chez les patients traité par chimio par rapport à ceux traités par la chirurgie seule et variait en fonction du type de chimio

.la nécrose était nettement plus importante avec le 5FU qu'avec Irinotecan 5FU et , à un moindre degré avec Oxaliplatine 5FU et Oxaliplatine -irinotecan FU

Table 2. Grade of HCRM necrosis in patients treated by surgery alone or by neo-adjuvant chemotherapies and surgery for colorectal liver metastases

Grade of necrosis	Surgery (<i>n</i> = 69)	5-FU (<i>n</i> = 30)	Irinotecan + Oxaliplatin + Oxaliplatin + 5-FU 5-FU irinotecan + (<i>n</i> = 23) (<i>n</i> = 38) 5-FU (<i>n</i> = 21)		
			0–1	9 (13%)	8 (27%)
2	31 (45%)	11 (36%)	9 (39%)	8 (21%)	5 (24%)
3–4	29 (42%)	11 (37%)	2 (9%)	5 (13%)	4 (19%)

0–1, 0–25% of HCRM surface interested by necrosis; 2, 25–50% of surface interested by necrosis; 3–4, >50% of surface interested by necrosis. HCRM, hepatic colorectal metastases; 5-FU, 5-fluorouracil.

-2 les modifications observées en fonction du type de chimiothérapie néo adjuvante (suite)

le TRG des patients traités par chimio néo adjuvante était nettement plus bas que celui des patients traités par chirurgie seule

.les patients traités par oxaliplatine 5FU et oxaliplatine irinotécan 5FU avaient des TRG 2 et 1 (fibrose massive ou très nettement prédominante) , correspondant à des **réponses histologiques complètes ou majeures dans plus d'un cas sur 3**

TRG	Surgery (<i>n</i> = 69)	5-FU (<i>n</i> = 30)	Irinotecan + 5-FU (<i>n</i> = 23)	Oxaliplatin + 5-FU (<i>n</i> = 38)	Oxaliplatin + Irinotecan + 5-FU (<i>n</i> = 21)
1–2 (MjHR)	0 (0%)	2 (7%)	4 (17%)	14 (37%)	7 (33%)
3 (PHR)	0 (0%)	6 (20%)	3 (13%)	17 (45%)	10 (48%)
4–5 (NHR)	69 (100%)	22 (73%)	16 (70%)	7 (18%)	4 (19%)

HCRM, hepatic colorectal metastases; TRG, tumor regression grade; 5-FU, 5-fluorouracil; MjHR, major histological tumor response; PHR, partial histological tumor response; NHR, no histological tumor response.

-2 les modifications observées en fonction du type de chimiothérapie néo adjuvante (suite)

La taille des métastases n'était pas significativement corrélée:

- .ni avec leur TGR

- .ni avec le pourcentage de nécrose

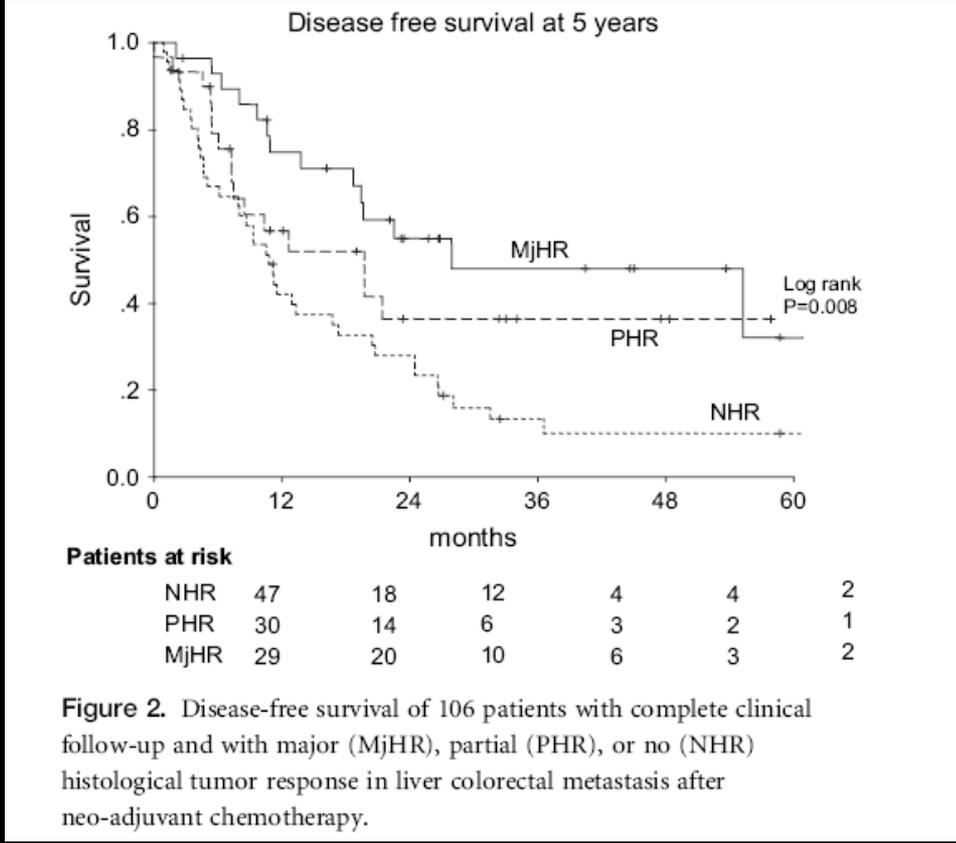
Sur 172 métastases de taille inférieure à 1 cm, 28% n'avaient pas de cellules résiduelles (TGR 1) ; 76,2% conservaient des glandes tumorales viables parmi lesquelles 25% étaient TGR 4 et TGR5

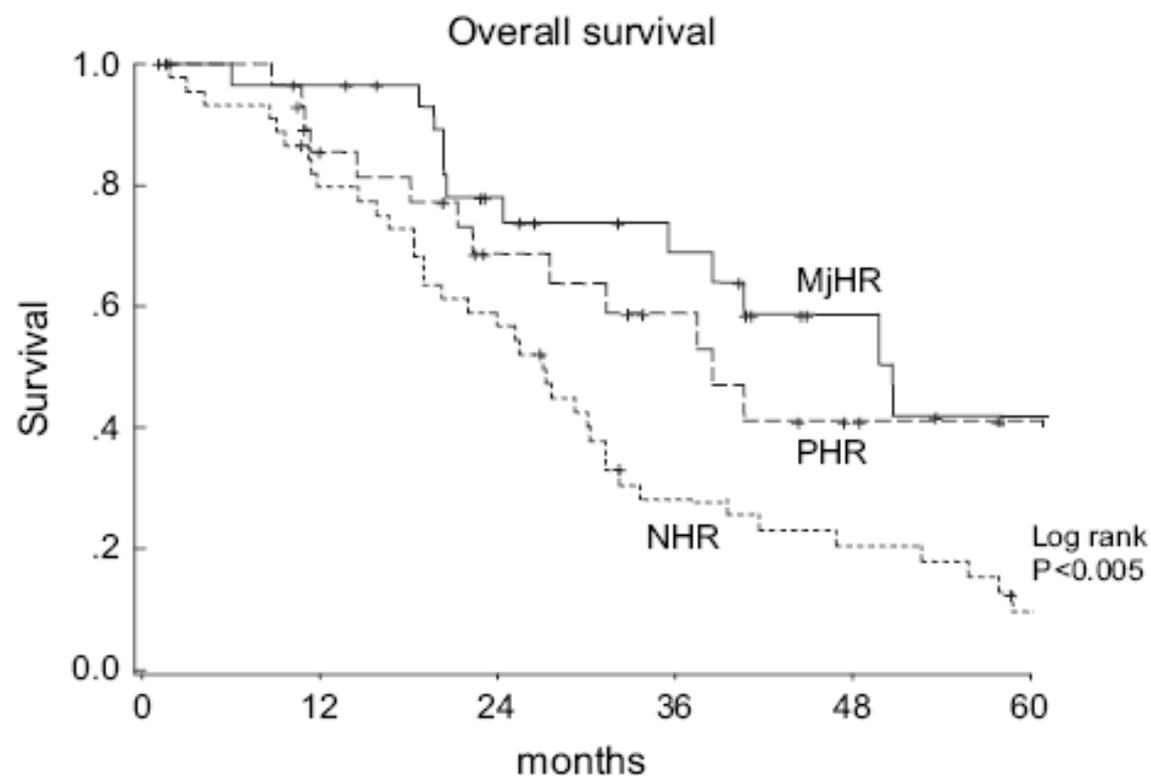
Parmi les 233 métastases traitées par chimiothérapie néo adjuvante et mesurant plus de 1 cm, 3 seulement n'avaient pas de cellules tumorales résiduelles

Il n'y avait pas de corrélation entre le degré de régression tumorale et la sévérité du **syndrome d'obstruction sinusoidale** dans le parenchyme hépatique sain

-3 valeur pronostique du TGR pour la survie sans récurrence à 5 ans et la survie globale

Toutes deux sont significativement corrélées au TGR ; en analyse multivariée le TGR est indépendant de l'âge des patients, du nombre de métastases, de leur caractère synchrone ou métachrone





Patients at risk

NHR	47	36	26	11	8	2
PHR	30	22	24	10	4	2
MjHR	29	28	19	14	7	1

Figure 3. Overall survival of 106 patients with complete clinical follow-up and major (MjHR), partial (PHR), or no (NHR) histological tumor response in liver colorectal metastasis treated by neo-adjuvant chemotherapy and surgery. $P < 0.005$.

Commentaires

L'échelle de quantification en 5 catégories "histologiques" permet:

- de quantifier de façon simple la réponse aux traitements
- d'évaluer les effets des différentes chimiothérapies néo adjuvantes
- de préciser les corrélations entre la réponse histologique et la survie

Les traits histologiques dominants des **métastases non traitées** sont la présence de zones étendues de glandes tumorales viables dispersées dans des zones **de nécrose** , avec **peu ou pas de fibrose**

A l'inverse ,**la réponse à la chimiothérapie** néo adjuvante correspond à une involution fibrosante

La nécrose est probablement liée à une involution spontanée de la vascularisation tandis que l'effet cytotoxique de la chimiothérapie est probablement lié à d'autres phénomènes comme l'apoptose

La nécrose et la fibrose prédominent au centre des métastase et les glandes tumorales viables sont en périphérie, ce phénomène étant encore plus marqué après chimiothérapie . L'élévation de la pression hydrostatique intra tumorale en périphérie de la lésion pourrait gêner la diffusion des drogues et expliquer la distribution périphérique des glandes tumorales résiduelles . Cette notion doit être prise en compte pour la définition des marges de sécurité dans les traitements .

Il n'y a pas de corrélation entre le diamètre des métastases, le TGR ou le pourcentage de nécrose ; 25 % des tumeurs de taille inférieure à 1 cm après chimiothérapie étaient TGR 4 ou TGR 5 !!!.

La stérilisation complète des métastases est rare (4.5% des patients après oxaliplatine). Il faut donc traiter toutes les lésions connues , même si elles ont disparu ou si elles ne sont plus hyper métaboliques au PET

En général les métastases multiples chez un patient donné sont au même niveau de TGR ; il y a moins de 10% de discordances

La régression histologique est observée chez 50 % des patients ayant reçu une chimiothérapie néo adjuvante par rapport à 0% chez les patients non traités. Le type de chimiothérapie influe de façon marquée .avec l'oxaliplatine , on observe plus de 80 % de régressions histologiques (et les rares réponses complètes appartiennent à ce groupe .avec irinotecan 5FU ,il n'y avait pas d'augmentation de la proportion de régression par rapport au 5 FU seul mais il y avait une diminution significative de la nécrose (probablement responsable de la diminution de taille des lésions ,plutôt qu'une diminution de la fraction tumorale)

Le **downstaging (donc l'évaluation RECIST)** a été considéré comme un marqueur de radio ou chimio sensibilité et un important facteur pronostique . Le **TGR est un facteur pronostique plus précis** ,quel que soit le type de survie étudié et indépendamment du type de chimiothérapie utilisé

La **prévalence du syndrome d'obstruction sinusoidale du parenchyme sain est élevée** , en particulier après oxaliplatine mais il n'y a pas de corrélation avec le degré de régression tumorale

En conclusion

1. La **régression tumorale** histologique des métastases de cancer colo rectal correspond à une **majoration de la fibrose** et pas à un **accroissement de la nécrose** .

2. L'oxaliplatine ajoute une efficacité substantielle au 5 FU et à l'irinotecan en terme de régression tumorale

3. Le petit nombre de patients présentant une régression totale est en faveur d'une **chirurgie pour tous , y compris ceux chez qui la chimiothérapie néo adjuvante a fait disparaître toute maladie apparente**

