



HAL
open science

cancer et techniques innovantes
Frédéric Marchal

► **To cite this version:**

Frédéric Marchal. cancer et techniques innovantes. Autre [q-bio.OT]. Université Henri Poincaré - Nancy I, 2006. tel-00120947

HAL Id: tel-00120947

<https://theses.hal.science/tel-00120947>

Submitted on 19 Dec 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ-NANCY I

FACULTE DE MEDECINE

DOSSIER DE CANDIDATURE

pour l'obtention du Diplôme :

Habilitation à Diriger les Recherches

Docteur Frédéric MARCHAL

Année 2006

PLAN

PLAN	2
I Curriculum vitae	6
A) Etat-Civil	6
B) Fonctions	7
C) Titres	8
D) Sociétés savantes	9
II Activité de Recherche	10
A) Structure de rattachement pour la recherche	10
B) Mobilité	10
C) Fonctions	11
D) Travaux	12
1. Ecrits	12
1.1. Revues internationales à comité de lecture	12
1.2. Revues nationales à comité de lecture	14
1.3. Chapitre d'ouvrage	15
1.4. Revues didactiques	16
2. Communications orales et affichées internationales	16
3. Communications orales et affichées nationales	18
4. Communications orales et affichées locales	22
5. Communications sur invitation	23
6. Participation à des travaux cliniques multicentriques	23
7. Divers	25
7.1. Lecteur d'articles scientifiques (Reviewer)	25
7.2. Participation à des réseaux	25
7.2.1. ONCOLOR	25
7.2.2. S.O.R.	26
7.3. Encadrement de Thèse en Médecine	26
7.4 Expertises	27
7.5. Mémoires et Thèses personnels	27

E) Enseignement et pédagogie	29
1. Cours	29
2. Présentations didactiques DU, DIU, DES, DESC	30
3. Enseignement post-universitaire (EPU, FMC)	31
III Etude analytique des travaux	36
A) Introduction	36
B) Recherche clinique en Chirurgie Générale et Viscérale	39
1. Les troubles de la statique pelvienne	39
2. Les hernies et éventrations	40
3. Les urgences	41
4. La chirurgie endocrinienne	42
C) Recherche clinique en Chirurgie Oncologique	45
1. Introduction	45
2. La pathologie mammaire	45
3. La pathologie gynécologique	48
4. La pathologie colorectale	50
5. La pathologie oesogastrique	51
6. La pathologie cutanée et rénale	52
7. Les innovations thérapeutiques	53
7.1. L'ablathermie par radiofréquence	53
7.2. La chimiohyperthermie intrapéritonéale	54
8. Perspectives	57
D) Recherche Fondamentale	61
1. Introduction	61
2. Modèles animaux expérimentaux	62
2.1. Modèle expérimental de lésions biliaires chez le porc	62
2.2. Modèle expérimental de tumeur hépatique chez le rat athymique à partir d'une lignée de tumeur humaine HT29	64
3. Traitements locaux des métastases hépatiques	65
3.1. Prévention des lésions biliaires lors de la réalisation d'une ablathermie hépatique par RF au contact des voies intrahépatiques	65

3.2. Etude pharmacocinétique intrahépatique et intratumorale d'un nouveau photosensibilisant, la m-THPBC, par spectroscopie de diffusion élastique et par extraction	67
4. Perspectives	70
E) Perspectives et Conclusions	73
1. Recherche clinique	73
2. Enseignement	76
3. Recherche fondamentale	76
4. Conclusions	79
F) Références	81

CURRICULUM VITAE

I CURRICULUM VITAE

A) ETAT CIVIL

Nom, Prénom : MARCHAL Frédéric
Date et lieu de naissance : 18 Septembre 1962, à Dijon
Nationalité : Française
Situation de famille : Marié, 2 enfants
Adresse personnelle : 27, chemin d'Amance 54130 DOMMARTEMONT
Professionnelle : Département de Chirurgie Oncologique
Centre Alexis Vautrin
6, Avenue de Bourgogne
54511 VANDOEUVRE-les-NANCY
Tél. : 03 83 59 84 51
Télécopie : 03 83 59 85 47
Email: f.marchal@nancy.fnclcc.fr

B) FONCTIONS

1981 - 1988	Etudiant Hospitalier, Faculté de Médecine de Strasbourg, Université Louis Pasteur
1989 – 1990	Service National Marine Nationale (Embarqué)
1990 – 1995	Interne de spécialité des Hôpitaux de Nancy
1995 – 1998	Assistant des Hôpitaux-Chef de Clinique à la Faculté Service de Chirurgie Digestive et Générale (Pr. P. Boissel) CHU Nancy
1998 - 1999	Praticien Hospitalier à titre provisoire
1999 – 2000	Médecin des Centres de Lutte contre le Cancer à titre provisoire
2000 – 2006	Médecin des Centres de Lutte contre le Cancer

C) TITRES

- 1995 Docteur en Médecine, Université de Nancy
Trouble de la statique rectale: étude d'une série chirurgicale
Lauréat de la faculté de Médecine (prix de Thèse Grand'eury-Fricot)
- 1993 Certificat d'Anatomie et Organogénèse (C1) (Pr G. Grosdidier)
- 1994 Diplôme Université d'imagerie médicale en pathologie abdominale
(Pr. D. Régent)
Université de Nancy I
- 1994 Diplôme Inter-Université de Proctologie (Pr. MA. Bigard)
Universités de Besançon, Dijon, Nancy, Reims et Strasbourg
- 1995 DES de chirurgie viscérale et digestive
- 1995 Diplôme Université de chirurgie viscérale laparoscopique
(Pr. J. Marescault)
Université Louis Pasteur, Strasbourg
- 1996 DES de chirurgie générale
- 1997 Diplôme Université de statique pelvienne
(Pr. B. Cattegno)
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI,
- 1998 Certificat d'Anatomie Viscérale du Tronc (C2) Paris V (Pr V. Delmas)
Troisième certificat par équivalence (Internat de Spécialité des
Hôpitaux) Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales
- 2000 DESC de cancérologie
- 2001 DEA Sciences Chirurgicales, option Cancérologie (Pr. D. Franco)
Faculté de Médecine de Paris XI
Laboratoire de Recherche Expérimentale, Faculté de Médecine
de Nancy
- 2004 Diplôme Inter-Université de Pédagogie et Communication
Université d'Angers, Brest, Nantes et Rennes (Pr. J. Barrier)
- 25 Novembre 2005 Docteur de l'Université Henry Poincaré en Biologie et Santé (UHP -
INPL) "Thérapie photodynamique associée à l'hyperthermie
hyperfréquence pour le traitement des tumeurs du foie. Modèle in vitro
et in vivo." Jury : Pr. P. Boissel (Président), Pr. M. Rivoire
(Rapporteur), Pr. S. Evrard (Rapporteur), Pr. L. Bolotine (Examineur),
Pr. F. Guillemain (Directeur de thèse).

D) SOCIETES SAVANTES

- 1997 Membre de l'Association de Chirurgie Laparoscopique Viscérale du Nord-Est (ACLAVINE)
- 1997 Membre permanent de l'Association Française de Chirurgie (AFC)
- 1998 Membre de la Société Européenne de Chirurgie Cancérologique (ESSO)
- 1999 Membre du Groupe Sarcomes Français
- 1999 Membre de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastro Intestinal Group (EORTC-GI Group)
- 2005 Membre de l'International Society of Surgery (ISS)
- 2006 Membre du Groupe de Recherches Chirurgicales sur le Cancer Rectal (GRECCAR)

GROUPES DE TRAVAIL AU CENTRE ALEXIS VAUTRIN

- Membre du groupe d'éthique
- Membre du groupe digestif
- Membre du groupe gynécologique
- Membre du groupe sein

II ACTIVITE DE RECHERCHE

A) STRUCTURE DE RATTACHEMENT POUR LA RECHERCHE

- 2000 - 2006 Ecole de Chirurgie (anciennement Laboratoire de Chirurgie Expérimentale) Nancy I (Pr. JP Villemot) Faculté de Médecine, Vandoeuvre les Nancy
- 2002 – 2006 Laboratoire de Photobiologie en Cancérologie, (Pr François Guillemin, Pr. Didier Wolff) Centre Alexis-Vautrin, CRAN UMR 7039 CNRS-UHP-INPL, Vandoeuvre-les-Nancy

B) MOBILITE

- 3-6 Juin 2002 Clinical Issues in Tumor Microcirculation, Angiogenesis and Metastasis. Biological Significance and Clinical Relevance. Harvard Medical School Cambridge, Massachusetts, USA
- 2003 - 2004 Stage de 6 mois (septembre 2003 - mars 2004) dans le département de chirurgie oncologique du Centre René Gauducheau (Pr. B. Lemevel), NANTES
- Thématiques de recherche: "ganglion sentinelle, chirurgie ambulatoire, chirurgie du cancer du rectum".
- 2005 Stage de 3 mois (janvier 2005 - avril 2005) dans le Service de Chirurgie Oncologique, Robert-Rössle-Klinik, Charité (Pr. PM Schlag) Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, BERLIN
- Thématiques de recherche: "ganglion sentinelle, chirurgie assistée par navigation, chirurgie pelvienne".
- 2005 – 2006 Stage de 3 mois (décembre 2005 - mars 2006) dans le Department of Surgery (Pr. BB. Kronn, Dr. FA. Zoetmulder) The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek, AMSTERDAM
- Thématiques de recherche: "chimiohyperthermie intrapéritonéale, radiofréquence, mélanome malin cutané, chirurgie pelvienne"

C) FONCTIONS

Avec une activité de recherche clinique hospitalo-universitaire, mon activité de recherche plus expérimentale s'est structurée à partir de 2000 lors du DEA.

En parallèle de mon activité clinique, j'ai mené mes expérimentations pour la Thèse d'Université qui a pu être soutenue en Novembre 2005 à l'Université Henry Poincaré (Ecole Doctorale Biologie, Santé et Environnement). Cette période a été entrecoupée par trois longs séjours à Nantes, Berlin et Amsterdam, pour une durée totale d'une année. Cette mobilité a été consacrée à la recherche clinique sur des aspects innovants en chirurgie des cancers.

D) TRAVAUX

1. Ecrits

1.1. Revues internationales à comité de lecture

1. Obturator hernias - Report of seven cases.

F. Marchal, S. Parent, J.M. Tortuyaux, L. Bresler, P. Boissel, D. Régent.
Hernia. 1997;1:23-26 (IF en cours)

2. Treatment of incisional hernias by placement of a intraperitoneal prosthesis: a series of 128 patients.

F. Marchal, L. Brunaud, H. Sebbag, L. Bresler, JM. Tortuyaux, P. Boissel.
Hernia, 1999; 3: 141-147 (IF en cours)

3. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.

T. Conroy, **F. Marchal**, S. Briançon.
N Engl J Med 2000; 342: 1525 (letter) (IF 34,83)

4. Intestinal intussusception in adults, treat it like a cancer.

H. Sebbag, L. Brunaud, **F. Marchal**, S. Collinet-Adler, G. Grosdidier
Oncol Rep 2000;7:1359-1361 (IF 1,26)

5. Long-term follow-up of totally extraperitoneal laparoscopic treatment of inguinal hernia at a single center

H. Sebbag, L. Brunaud, S. Collinet-Adler, M. Ulmer, **F. Marchal**, G. Grosdidier
Hernia 2000;4 :292-295 (IF en cours)

6. Acute mesenteric venous thrombosis : case for nonoperative management.

L. Brunaud, L. Antunes, S. Collinet-Adler, **F. Marchal**, A. Ayav, L. Bresler, P. Boissel
J Vasc Surg 2001 ;34 : 673-679 (IF 3,51)

7. Solitary rectal ulcer syndrome: a series of 13 patients operated with a mean follow-up of 4.5 years.

F. Marchal, L. Bresler, L. Brunaud, S. Collinet-Adler, H. Sebbag, J.M. Tortuyaux, P. Boissel
Int J Colorectal Dis 2001;16:228-233 (IF 1,85)

8. Biliary lesions during radiofrequency ablation in liver. Study on the pig.

F. Marchal, D. Elias, P. Rauch, A. Leroux, J. Stinès, JL. Verhaeghe, F. Guillemin, JP. Villemot
European Surgical Research 2004 ;36 :88-94 (IF 0,76)

9. Long term results of Delorme's procedure and Orr-Loygue rectopexy to treat complete rectal prolapse.

F. Marchal, L. Bresler, A. Ayav, R. Zarnegar, L. Brunaud, C. Duchamp, P. Boissel
Dis Colon and Rectum 2005;48:1785-1790 (IF 2,34)

10. Postoperative care and patient satisfaction after ambulatory surgery for breast cancer patients
F. Marchal, F. Dravet, JM. Classe, L. Champion, T. François, D. Labbe, S. Robard, JL. Théard, R. Pioud
 Eur J Surg Oncol 2005;31:495-499 (IF 1,86)
11. Vaginal metastasis revealing colon adenocarcinoma.
F. Marchal, A. Leroux, S. Hoffstetter, P. Granger
 Int J Colorectal Dis 2005 Jun 18 (IF 1,85)
12. Telerobotic-assisted laparoscopic hysterectomy for benign and oncologic pathologies: initial clinical experience with 30 patients
F. Marchal, P. Rauch, J. Vandromme, I. Laurent, A. Lobontiu, B. Ancel, J.L. Verhaeghe, C. Meistelman, M. Degueldre, J.P. Villemot, F. Guillemin
 Surg Endos 2005;19:826-831 (IF 2,37)
13. Development of a HT29 liver metastases model in rats nude
F. Marchal, N. Tran, S. Marchal, A. Leroux, C. Marchal, L. Bolotine, F. Guillemin, JP. Villemot
 Oncol Rep 2005;14:1203-1207 (IF 1,36)
14. Prevention of Biliary Lesions That May Occur During Radiofrequency Ablation of the Liver: Study on the Pig.
F. Marchal, D. Elias, P. Rauch, R. Zarnegar, A. Leroux, J. Stines, JL. Verhaeghe, F. Guillemin, JP. Carteaux, JP. Villemot.
 Ann Surg. 2006;243:82-88 (IF 5,9)
15. Radiofrequency ablation in palliative supportive care: Early clinical experience.
F. Marchal, L. Brunaud, C. Bazin, H. Boccacini, P. Henrot, P. Troufleau, I. Krakowski, D. Regent.
 Oncol Rep. 2006;15:495-499 (IF 1,36)
16. Results of Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Are Predictive of Identification of Axillary Sentinel Lymph Nodes.
F. Marchal, P. Rauch, O. Morel, JC. Mayer, P. Olivier, A. Leroux, JL. Verhaeghe, F. Guillemin.
 World J Surg 2006;30:55-62 (IF 1,95)
17. Ultrasound-guided radiofrequency-driven umbilical cord occlusion: an in-vitro study
 O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, V. Hennequin, B. Folquet, JP. Villemot, O. Thiebaugeorges
 Ultrasound Obstet Gynecol Apr 20, 16628610

1.2. Revues nationales à comité de lecture

1. Traitement coelioscopique des occlusions sur brides aiguës du grêle. Expérience de trente cinq cas.

S. Parent, L. Bresler, **F. Marchal**, P. Boissel.
Ann Chir 1995;10:382-385 (IF 0,60)

2. Reinterventions thyroïdiennes pour goitres bénins euthyroïdiens récidivants.

L. Brunaud, L. Bresler, JM. Tortuyaux, **F. Marchal**, P. Boissel
Revue Française d'Endocrinologie Clinique 1998, 39; 3: 205-213 (IF 0)

3. Reinterventions thyroïdiennes pour goitres bénins, euthyroïdiens, récidivants.

L. Brunaud, L. Bresler, JM. Tortuyaux, **F. Marchal**, P. Boissel
Revue Française d'Endocrinologie Clinique 1998, 39;3: 205-213 (IF 0)

4. Le mésorectum: mise au point et anatomie d'une erreur sémantique.

F. Marchal, L. Bresler, C. Marchal, L. Brunaud, H. Sebbag, JM. Tortuyaux, F. Guillemin, P. Boissel, M. Braun.
Morphologie, 2000; 84: 13-18

5. Evaluation de l'efficacité de la somatostatine ou de l'octréotide dans le traitement des fistules pancréatiques externes.

L. Brunaud, H. Sebbag, **F. Marchal**, A. Verdier, L. Bresler, J.M. Tortuyaux, P. Boissel
Ann Chir 2001;126:34-41 (IF 0,60)

6. Utilité de la détection 123I-MIBG peropératoire lors d'une réintervention pour phéochromocytome malin: à propos d'un cas.

L. Brunaud, L. Cormier, A. Ayav, **F. Marchal**, P. Olivier, L. Bresler, P. Boissel
Ann Chir 2002 ;127 :225-227 (IF 0,60)

7. La fistule biliaire. Une nouvelle complication de la gastrostomie endoscopique percutanée.

F. Marchal, H. Hudziak, G. Dolivet, M. Lapeyre
Gastroenterol Clin Biol 2003; 27:239-241 (IF 1,05)

8. Qualité de vie et cancer de l'œsophage ou de l'estomac.

T. Conroy, P. Rauch, **F. Marchal**
Oncologie 2003 ;5 :92-95 (IF 0)

9. L'angiomyolipome rénal épithélioïde : tumeur bénigne ou maligne ?

JC. Leclerc, **F. Marchal**, J. Stinès, D. Régent
Journal de Radiologie 2003 ;84 :851-854 (IF 0,33)

10. Utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome malin cutané : expérience préliminaire

F. Marchal, P. Rauch, P. Olivier, A. Leroux, L. Geoffroy, G. Dolivet, JL. Verhaeghe, F. Guillemin
Bull Cancer 2004 ;91 :621-628 (IF 0,52)

11. Locoregional recurrence after ovarian cancer: place of surgery
 Classe JM, Catala L, **Marchal F**, Ferron G, Dravet F, Pioud R, Descamps P
 Bull Cancer 2004 ;91:827-832 (IF 0,52)
12. Clinical practice guidelines: 2004 Standards, Options and Recommendations for the management of patient with adenocarcinoma of the stomach--radiotherapy
 Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, Guillemin F, Lemanski C, **Marchal F**, Masson B, Merrouche Y, Monges G, Adenis A, Bosset JF, Bouche O, Conroy T, Pezet D, Triboulet JP; Federation National des Centres de Lutte Contre le Cancer; Federation Hospitaliere de France; Federation Francaise de Cancerologie
 Cancer Radiother. 2004;8:322-35
13. Secondary implantation of an artificial anal sphincter after abdominoperineal resection and pseudocontinent perineal colostomy for rectal cancer
F. Marchal, C. Doucet, D. Lechaux, P. Lasser, PA. Lehur
 Gastroenterol Clin Biol 2005;29:425-428(IF 1,05)
14. Clinical practice guidelines: 2004 Standards, Options and Recommendations for the management of patient with adenocarcinoma of the stomach—radiotherapy (therapeutic evaluation)
 Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, Guillemin F, Lemanski C, **Marchal F**, Masson B, Merrouche Y, Monges G, Adenis A, Bosset JF, Bouche O, Conroy T, Pezet D, Triboulet JP; Fédération national des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC); Fédération hospitalière de France (FHF); Fédération nationale de Cancérologie des CHRU (ENCHRU); Fédération française de cancérologie des CHG (FFCCHG); Centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC)
 Bull Cancer 2005;92:381-409 (IF 0,52)
15. Bulletin de synthèse de veille 2005 Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge des adénocarcinomes de l'estomac
 Ychou M, Bouche O, **Marchal F**, Merrouche Y, Gory-Delabaere G; Standards, Options et Recommandations; Institut national du cancer; Federation nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC); Ligue nationale contre le cancer; Federation hospitaliere de France; Federation nationale de cancerologie des CHRU (FNCHRU); Federation francaise de Cancerologie
 Bull Cancer. 2006;93:192-6

1.3. Chapitre d'ouvrage

1. Images mastologiques régionales.
 Ph. Troufléau, E. Netter, D. Janssens, J. Stines, avec la participation de : J. Arendt, F. Baylac, C. De Greff, C. Depardieu, F. Gaucher, G. Hermes, Ph. Henrot, R. Jacquet, J.C. Kurdziel, V. Lens, **F. Marchal**, Ph. Rauch, E. Roussel-Andry, J.L. Verhaeghe, J. Wallon.
 J. in M. Espié, A. Gorins (Eds) Le sein. Paris, Edition ESKA, 1999; pp. 202-221

2. Le ganglion sentinelle dans le traitement conservateur du cancer du sein : de quoi est-on certain ?

Verhaeghe JL, Marchal F, Rauch P, Guillemin F, Leroux A, Olivier P
in Crouet H, Delozier T (eds): Dogmes et doutes. Revue critique des standards en sénologie.
Courbevoie, France, Da Te Be SAS, 2005, pp 282-298

3. Le ganglion sentinelle: techniques chirurgicales

F. Marchal, P. Rauch, JL Verhaeghe, F. Guillemin
collection Société française du Cancer (à paraître Septembre 2006)

4. Imagerie et chirurgie cancérologique

J. Stinès, **F. Marchal**
collection Société française du Cancer (à paraître Septembre 2006)

1.4. Revues didactiques

1. Les résections des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. Ces 10 dernières années en chirurgie C au CHU de Nancy-Brabois.

L. Bresler, **F. Marchal**, G. Burley, P. Beliers, P. Boissel, L. Feldman.
Est Médecine. 1993;10:22-27 (IF 0)

2. Le traitement des métastases hépatiques de cancers colorectaux par radiofréquence.

F. Marchal, Ch. Bazin
Quoi de Neuf N° 66 Octobre 2001. (IF 0)

3. Mésorectum et cancer du rectum

F. Marchal, L. Bresler, L. Brunaud, JM. Tortuyaux, P. Rauch, JL. Verhaeghe, F. Guillemin,
P. Boissel.
Quoi de neuf, 1999; 61: 1-16 (IF 0)

2. Communications orales et affichées internationales

1. Traitements des éventrations par prothèse non résorbable intra-abdominale. Technique et résultats

P Boissel, **F Marchal**, JM Tortuyaux, L Bresler
19^{ème} International Congress. Groupe de Recherche Européen sur la Paroi Abdominale, 14-17
Mai 1997, Naples (Italie).

2. A Prospective Survey of Wound Infections in Elective Colorectal Surgery: should Cefoxitin be preferred to Cefotexan?

M. Merle-Melet, B. Hanesse, **F. Marchal**, J. M. Tortuyaux, S. Parent, M. N. Guirley, F. Mory, L. Bresler, P. Boissel.
36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
15-18 Septembre 1996. New Orleans, Louisiana.
(Br J Surg 1998;85:867)

3. Effectiveness of an intervention programme in reducing postoperative infection and improving the quality and cost of antimicrobial use in a digestive surgical unit.
M. Merle-Melet, **F. Marchal**, J.M. Tortuyaux, B Hanesse, M.A. Hoffman, B. Legras, L. Bresler and P. Boissel.
36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
15-18 Septembre 1996. New Orleans, Louisiana.
(Br J Surg, 1998; 85: 867)
4. Mesenteric Venous Thrombosis (MVT): management of 23 cases.
L. Bresler, JM. Tortuyaux, L. Brunaud, **F. Marchal**, D. Regent, J. Floquet, P. Boissel.
8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club
Strasbourg, 15-18 Avril 1998 1er prix du poster.
(Gastroenterology 1998;114,4: 1448)
5. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer
L Brunaud, L Pillot, L Bresler, H Sebbag, **F Marchal**, Jm Tortuyaux, P Boissel
EORTC-FFCD joint meeting - 23 au 26 juin 1999 – Paris
Proceedings
6. Prevention of bile ducts injuries during intraoperative radiofrequency ablation by intraductal cooling of the main bile ducts with cold 5 % glucose serum : experimental study in a porcine model.
Marchal F., Elias D., Rauch Ph., Leroux A., Stinès J., Guillemin F., Villemot JP. Symposium on Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Cancer. EORTC 6-8 Juin 2002 Venise.
(Tumori 20021;S72-73)
7. Radiofrequency for selective umbilical cord occlusion : in vitro study
O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, B. Foliguet, JP. Villemot, O. Thiébauges. Congrès de l' International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, 01 - 03 Septembre 2004 Stockholm
8. Radiofrequency for selective umbilical cord occlusion : study based on the fetal sheep
O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, B. Foliguet, JP. Villemot, O. Thiébauges. Congrès de l' International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, 01 - 03 Septembre 2004, Stockholm.
9. The results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer is predictive of axillary sentinel lymph nodes
F. Marchal, P. Rauch, P. Olivier, O. Morel, A. Leroux, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin
International Surgical Week 41st World Congress of Surgery of ISS/SIC 21-25 août 2005, Durban, South Africa.
World J Surg 2005;29:650
10. Robotique et chirurgie onco-gynécologique
F. Marchal, F. Guillemin, JL. Verhaeghe
1^{ère} Journée Francophone de Chirurgie Robotique Nancy 2 Décembre 2005

3. Communications orales et affichées nationales

1. Traitement laparoscopique des urgences abdominales

L Bresler, **F Marchal**, P Boissel

95^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 4 Octobre 1993, Paris.

2. Hernies obturatrices: 7 cas

L Bresler, JM Tortuyaux, S Parent, **F Marchal**, P Boissel

18^{ème} Congrès International. groupe de Recherche Européen sur la Paroi Abdominale, 14-15 Juin 1996, Paris.

3. Etude prospective des cholécystectomies par laparoscopie pour lithiasie vésiculaire non compliquée sans antibioprophylaxie

L Bresler, H Sebbag, JM Tortuyaux, **F Marchal**, S Parent, M Merle-Melet, P Boissel

98^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 1-3 Octobre 1996, Paris.

(Ann Chir 1996;50:S68)

4. Traitement laparoscopique des cholécystites aiguës lithiasiques à distance de l'épisode infectieux. Comparaison avec le traitement laparoscopique en urgence

L Bresler, H Sebbag, JM Tortuyaux, **F Marchal**, S Parent, M Merle-Melet, P Boissel

98^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 1-3 Octobre 1996, Paris.

(Ann Chir 1996;50:S68)

5. Place du drainage percutané dans les cholécystites aiguës lithiasiques

F Marchal, L Bresler, S Parent, JM Tortuyaux, P Boissel, M Deneuille, D Regent

98^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 1-3 Octobre 1996, Paris.

(Ann Chir 1996;50:S16)

6. Rétablissement de la continuité digestive après intervention de Hartmann. A propos de 128 cas

F Laurent, L Bresler, JM Tortuyaux, S Parent, **F Marchal**, P Boissel

98^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 1-3 Octobre 1996, Paris.

(Ann Chir 1996;50:S68)

7. Les réinterventions thyroïdiennes pour goitre bénin récidivant

L. Brunaud, L. Bresler, **F. Marchal**, E. Szmil-Vidal, J.M. Tortuyaux, P. Boissel

V^{ème} Congrès de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne - Nantes, 13 et 14 Juin 1997.

8. Fiabilité de la coelio-vidéochirurgie dans les splénectomies pour purpura thrombopénique idiopathique : à propos de 23 cas

L Bresler, **F Marchal**, S Parent, O Gaucher, JM Tortuyaux, , P Boissel, P Lederlin

99^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 8-10 Octobre 1997, Paris.

(Ann Chir 1997;51:825)

9. Etude prospective de la morbidité et de la mortalité des interventions effectuées par voie coelioscopique dans un service de chirurgie générale pendant une période de un an

L Bresler, M Ulmer, M Merle-Melet, P Boissel, JM Tortuyaux, **F Marchal**

99^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 8 Octobre 1997, Paris.

(Ann Chir 1997;51:812)

10. Anatomie du mésorectum.

F. Marchal, L. Bresler, C. Marchal, M. Braun, L. Brunaud, H. Sebbag, F. Guillemin, JM. Tortuyaux, P. Boissel.
Société anatomique de Paris. Séance du 26 Février 1999, Paris
(Surg Radiol Anat, 1999;21:114)

11. Devenir des fistules pancréatiques après tarissement par somatostatine ou octreotide.

L. Brunaud, H. Sebbag, **F. Marchal**, L. Bresler, J. Tortuyaux, P. Boissel
102^{ème} Congrès Français de Chirurgie - 7 Octobre 2000 – Paris
(Ann Chir 2000;125:701)

12. Thrombose veineuse mésentérique

L. Brunaud, H. Sebbag, **F. Marchal**, L. Bresler, J. Tortuyaux, P. Boissel
102^{ème} Congrès Français de Chirurgie - 7 Octobre 2000 – Paris
(Ann Chir 2000; 125 : 696)

13. Reconstruction après exérèse large de la paroi abdominale

F. Guillemin, JL Verhaeghe, P Rauch, **F. Marchal**
102^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 5-7 Octobre 2000, Paris.

14. Prévention des complications biliaires lors de l'ablathermie par radiofréquence par refroidissement des voies biliaires intrahépatiques : étude expérimentale chez le porc.

Marchal F., Elias D., Verhaeghe J.L., Rauch Ph., Leroux A., Troufléau Ph., Guillemin F., Villemot J.P. XXII^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 4-6 Juin 2002 Paris 1^{er} Prix de Chirurgie.
(Bull Cancer 2002 ;89 :537-538)

15. Chirurgie Gynécologique robotique : première expérience clinique

Marchal F., Rauch P., Verhaeghe J.L., Ancel B., Meistelman C., Guillemin F. XXIII^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 8-10 Juillet 2003 Paris.
(Bull Cancer 2003 ; 90 :544-545)

16. La chirurgie mini-invasive et robotisée

F. Guillemin, **F. Marchal**, I Laurent, JL Verhaeghe
XXIII^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer, 9 Juillet 2003, Paris.
(Livre des résumés p. 331-332)

17. Utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du mélanome malin cutané. Expérience préliminaire.

F. Marchal, P. Rauch, P. Olivier, A. Leroux, L. Geoffrois, G. Dolivet, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin. XXIV^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 29 Juin-1 Juillet 2004 Paris.
(Bull Cancer 2004 ;91 :524-525)

18. Apport de l'ablathermie par radiofréquence en situation palliative

F. Marchal, C. Bazin, H. Boccacini, P. Troufleau, P. Henrot, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin.
XXIV^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 29 Juin-1 Juillet 2004 Paris.
(Bull Cancer 2004 ;91 :528-529)

19. Contrôle de qualité en chirurgie cervicofaciale, arguments pour un nouveau management des structures de santé et du circuit patient.
G. Dolivet, JL Verhaeghe, P. Rauch, **F. Marchal**, F. Montange, V. Michel, I. Louviot, O. Largeton, C. Meistelman, JL. Lefebvre, F. Guillemin. XXIV^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 29 Juin-1 Juillet 2004 Paris.
(Bull Cancer 2004 ;91 :521-522)
20. Tumorothèques et Centres de ressources biologiques. Quelles contraintes pour le chirurgien?
F Guillemin, JL Merlin, **F Marchal**
XXIV^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer, 1 Juillet 2004, Paris.
(Livre des résumés p. 349)
21. La résection carotidienne constitue-t-elle une option thérapeutique dans les carcinomes épidermoïdes évolués cervico-faciaux?
JL Verhaeghe, S Montagne, **F Marchal**, S Bracard, C Hennequin, C Meistelman
106^{ème} Congrès Français de Chirurgie, 7 Octobre 2004, Paris.
(Ann Chir 2004;129:p. 452)
22. Détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: rôle de la lymphoscintigraphie et du site d'injection
F. Marchal, P. Rauch, P. Olivier, O. Morel, A. Leroux, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin
106^{ème} Congrès Français de Chirurgie, Paris 7 - 9 Octobre 2004
Prix du meilleur poster attribué par la Société Internationale de Chirurgie (ISS/SIC)
(Ann Chir 2004;129:p. 479)
23. Facteurs de récurrence locale après traitement conservateur d'un carcinome mammaire
P. Rauch, **F. Marchal**, C. Charra-Brunaud, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin
26^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire Nancy 10 - 12 Novembre 2004
(Livre des résumés P. 121)
24. Détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: rôle de la lymphoscintigraphie et du site d'injection
F. Marchal, P. Rauch, P. Olivier, O. Morel, A. Leroux, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin
26^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire Nancy 10 - 12 Novembre 2004.
(Livre des résumés P. 120)
25. Apport de l'ablation par radiofréquence dans la douleur et en situation palliative
F. Marchal, C. Bazin, I. Krakowski, H. Boccacini, P. Troufleau, P. Henrot, J.L. Verhaeghe, F. Guillemin
4^{ème} Congrès annuel de la SETD (Société d'Etude et de Traitement de la Douleur) Montpellier 18 - 20 Novembre 2004.
(Douleurs, 2005; 6 (HS1) page 52)

26. Occlusion du cordon ombilical par radiofréquence : étude de faisabilité chez le fœtus de brebis

O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, B. Foliguet, JP. Villemot, O. Thiébauges. Journées Françaises de Recherche en Obstétrique et Gynécologie, Institut Pasteur, 16 Décembre 2004 Paris

27. Development of a HT29 liver metastases model in rats nude

F. Marchal, N. Tran, S. Marchal, A. Leroux, C. Marchal, L. Bolotine, F. Guillemin, JP. Villemot XXV^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 21-23 Juin 2005.
(Bull Cancer 2005;92:523)

28. Chimiohyperthermie intrapéritonéale

F. Marchal, N. Urbansky, M. Boron, V. Michel
11^{ème} Journée d'étude de l'Association des Infirmier(e)s de Bloc Opératoire Diplômé(e)s d'Etat
8 Octobre 2005 Nancy

29. Le ganglion sentinelle dans le traitement conservateur du cancer du sein: de quoi est-on certain?

JL Verhaeghe, **F. Marchal**, P. Rauch, F. Guillemin, A. Leroux, P. Olivier
27^{èmes} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire
16 – 18 Novembre 2005 Deauville
(Livre des résumés p. 282-298)

30. L'adénomucinoïse péritonéale par rupture de cystadénome mucineux appendiculaire, variante de bon pronostic du pseudomyxome péritonéal. A propos d'un cas de découverte fortuite à un stade localisé

A. Rousseau, P. Granger, AL. Derelle, **F. Marchal**, A. Leroux
29^{èmes} Assises d'Anatomie Pathologique
10 – 11 Mai 2006 Lyon
(Livre des résumés p. 15-16)

31. Etude pharmacocinétique in vivo de la mTHPBC par spectroscopie de diffusion élastique à partir d'un modèle expérimental de xénogreffe hépatique sur rat *nude* d'une lignée de tumeur colorectale humaine

F. Marchal, V. Chalau, S. Marchal, L. Bolotine, F. Guillemin
XXVI^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 27-29 Juin 2006
(Bull Cancer 2006;93:539)

32. L'utilisation du système de navigation assistée par ordinateur en chirurgie carcinologique cranio-faciale. Résultats préliminaires

G. Dolivet, **F. Marchal**, P. Henrot, J. Stinès, H. Mirghani, P. Rauch, JL. Verhaeghe, F. Guillemin
XXVI^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 27-29 Juin 2006
(Bull Cancer 2006;93:541)

33. La qualité en chirurgie oncologique

F. Guillemin, **F. Marchal**, JL. Verhaeghe, G. Dolivet, P. Rauch
XXVI^{ème} forum de Cancérologie Eurocancer 27 Juin 2006
(Livre des résumés p. 11-14)

4. Communications orales et affichées locales

1. Traitement chirurgical des prolapsus totaux du rectum. A propos de 60 cas.

F. Marchal, J.M. Tortuyaux, L. Bresler, P. Boissel.

Nancy 31 Mai 1995 - Société de Médecine de Nancy.

2. Traitement chirurgical de l'incontinence anale. Place de la plastie du droit interne dynamisée

L Bresler, **F Marchal**, P Boissel

13^{ème} Journée Lorraine d'Hépatogastroentérologie, 8 Décembre 1995, Nancy.

3. Evaluation et adaptation des protocoles d'antibioprophylaxie en chirurgie digestive. Application à la chirurgie colorectale

M Merle-Melet, B Hanesse, **F Marchal**, JM Tortuyaux, C Meistelman, B Legras, L Bresler, P Boissel

Société de Médecine de Nancy, 12 Février 1997, Nancy

4. L'utilisation de spectroscopie de diffusion élastique en cancerologie

V Chalau, **F Marchal**

Journée de recherche en Thérapie Photodynamique, 29 Avril 2003, Vandoeuvre-les-Nancy.

5. Pharmacocinétique de la mTHPC dans le foie sain et tumoral du rat

F. Marchal

Journée Thérapie photodynamique Vandoeuvre les Nancy 6 Mars 2004

6. Pharmacocinétique de la mTHPBC dans le foie sain et tumoral du rat

F. Marchal, S. Marchal, V. Chalau, L. Bolotine, F. Guillemain

Réunion annuelle du thème IPS du CRAN 17 Juin 2004 Institut National de Polytechnique Lorrain Vandoeuvre les Nancy

7. Occlusion du cordon ombilical par radiofréquence : étude de faisabilité in vitro.

O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, B. Foliguet, JP. Villemot, O. Thiébauges

Journées Nancéiennes d'Obstétrique et Gynécologie, 28 Septembre 2004 Nancy.

8. Occlusion du cordon ombilical par radiofréquence: étude de faisabilité in vivo.

O. Morel, N. Tran, **F. Marchal**, B. Foliguet, JP. Villemot, O. Thiébauges

Journées Nancéiennes d'Obstétrique et Gynécologie, 28 Septembre 2004 Nancy. Prix de la meilleure communication libre.

9. Validation et comparaison des questionnaires de qualité de vie EORTC QLQ-C30, QLQ-CR38 et FACT-C chez les patients atteints de cancers colorectaux

L. Uwer, I. Léonard, MC. Kaminsky, M. Mercier, P. Montcuquet, L. Bresler, C. Carnin, F. Guillemain, P. Arveux, A. Adenis, D. Peiffert, **F. Marchal**, G. Breysacher, T. Conroy

Journée Claude Huriet de recherche clinique du CHU de Nancy, 25 Mars 2006, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-les-Nancy

5. Communications sur invitation

1. Mélanome et ganglion sentinelle. Expérience nancéenne.

F. Marchal, P. Olivier, P. Rauch, J.L. Verhaeghe, G. Dolivet, F. Guillemin

Groupe des Chirurgiens de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer. Centre René Huguenin Saint-Cloud le 19 Janvier 2001.

2. Intérêt du refroidissement des voies biliaires pendant la thermoablation: étude chez le cochon.

F. Marchal

104^{ème} Congrès Français de Chirurgie 5 Octobre 2002, Paris.

3. Radiofrequency ablation in colorectal hepatic metastases.

F. Marchal International Symposium on « Current Strategies on Colorectal Cancer » EORTC-GI Group Nancy 11-12 Avril 2003.

4. Traitement chirurgical du prolapsus complet du rectum. Suivi à long terme

F. Marchal, L. Bresler, L. Brunaud, A. Ayav, C. Duchamp, JM Tortuyaux, P. Boissel
Hotel Dieu, CHU Nantes, 15 Mars 2004.

5. Chirurgie des récidives des cancers pelviens: bilan d'extension loco régional

F. Marchal, Ph. Henrot, V. Laurent

106^{ème} Congrès Français de Chirurgie, Paris 9 Octobre 2004

6. Robotique et chirurgie oncogynécologique

F. Marchal, JL Verhaeghe, F. Guillemin

Groupe des Chirurgiens de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer Toulouse, 24 Juin 2005

7. Telerobotic-assisted laparoscopic hysterectomy

F Marchal

The Netherlands Cancer Institute Antoni van Leeuwenhoek Hospital, 19 Janvier 2006, Amsterdam.

8. Telerobotic-assisted laparoscopic hysterectomy

F Marchal

VU University Medical Center Amsterdam, 8 Février 2006, Amsterdam.

6. Participation à des travaux cliniques multicentriques

- Coauteur et Investigateur étude Quasar Accessibilité au traitement par radiofréquence dans les cancers primitifs et secondaires du foie: évaluation clinique et médico-économique des pratiques validées. Programme de Soutien aux Innovations Thérapeutiques Coûteuses (STIC) 2002-2004.
Etude multicentrique, national.

- Investigateur CLOCC trial 40004 EORTC Bruxelles Belgique. "Chimiothérapie et destruction par radiofréquence (\pm résection hépatique) versus chimiothérapie seule pour les métastases hépatiques non résécables de cancers colorectaux – Etude randomisée phase III"
Etude multicentrique, européenne.
- Investigateur EORTC 55971 OV13 Etude randomisée de phase III comparant la chirurgie première de debulking versus la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes ayant un cancer de l'ovaire de stade IIIc ou IV.
Etude multicentrique, européenne.
- Investigateur protocole FFCD 2002-02 chirurgie versus radiofréquence des métastases hépatiques.
Etude multicentrique, nationale. Fermée.
- Investigateur "Chirurgie seule versus radiothérapie-chimiothérapie préopératoire dans les cancers T1, T2, T3N0 de l'oesophage" Etude EORTC 40001 / FFCD 9901
Etude multicentrique européenne et nationale.
- Investigateur "Chirurgie seule versus chimiothérapie préopératoire pour les adénocarcinomes du bas-oesophage ou gastriques (sauf T1-T2)" Etude FFCD 9703 / FNCLCC ACCORD 07
Etude multicentrique nationale.
- Investigateur "Radiothérapie préopératoire versus radio-chimiothérapie préopératoire dans les cancers du bas rectum avancés résécables (T3-T4)" Etude FFCD 9203.
Etude multicentrique nationale.
- Investigateur "Etude des possibilités de Chirurgie Conservatrice des Cancers du bas rectum. Essai phase III randomisé comparant deux traitements d'induction : Radiothérapie Hautes-doses versus Radio-Chimiothérapie." Essai KBR 2001.
Etude multicentrique nationale
- Investigateur protocole GANEA protocole de recherche clinique multicentrique, de faisabilité, sans bénéfice individuel direct, Loi Huriet : Validation de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein après chimiothérapie néoadjuvante, DRC, Nantes, 25 k€, 2003-2005
Etude multicentrique nationale
- Investigateur Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC), traitement des carcinomes péritonéales par chimio hyperthermie intra péritonéale, budget ministère /ARH, 66 k€, 2003-2006
Etude multicentrique nationale
- Investigateur étude de phase II: traitement de consolidation des cancers de l'ovaire : Chirurgie + Hyperthermie + Chimiothérapie intra-péritonéale (CHIP) avec l'Oxaliplatine ("CHIP OVAC I") PHRC 2005-2006
Etude multicentrique nationale

- Coauteur et investigateur Programme de Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses (STIC), Evaluation médico économique de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, budget ministère /ARH, 115 k€ (budget national : 2 M€), 2004-2006
Etude multicentrique nationale
- Investigateur Essai thérapeutique de phase II associant chirurgie extensive, chimiothérapie systémique (par acide folinique, 5-fluorouracile, oxaliplatine) et cétuximab chez des patients atteints de carcinose péritonéale isolée a priori résecable d'emblée d'origine colorectale: Protocole COCHISE I PHRC 2006
Etude multicentrique nationale
- Investigateur Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire relativement à une chimiothérapie systémique, chez les patients ayant bénéficié d'une réduction tumorale chirurgicale maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale. Groupe fédératif FNCLCC- SFCD
Etude multicentrique nationale
- Investigateur Étude prospective randomisée évaluant l'intérêt de l'utilisation de l'Ultracision dans les curages ganglionnaires inguinaux (ULTRACUR)
Etude multicentrique nationale
- Phase II study of a new intraperitoneal catheter for discontinuing intraperitoneal chemotherapy in women with optimal debulked stage III epithelial ovarian cancer
Protocole écrit dans le cadre du 8th intensive workshop for European junior clinical oncologists, in any clinical research specialty area, to learn the essentials of clinical trials design, Methods in clinical cancer research, sous l'égide de Federation of European Cancer Societies (FECS), American Association for Cancer Research (AACR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), 17 – 23 Juin 2006, Flims, Switzerland

7. Divers

7.1. Lecteur d'articles scientifiques (Reviewer)

Diseases of the Colon and the Rectum
Journal of Surgical Oncology
Oncologie (membre du comité de rédaction)

7.2. Participation à des réseaux

7.2.1. ONCOLOR (Réseau de santé en cancérologie de la Région Lorraine)

- Participation à la rédaction et à la mise à jour des référentiels ONCOLOR groupe digestif
- Coordinateur du référentiel Estomac mise à jour Octobre 2005, en partenariat avec le réseau de l'Alsace (Coordination Alsacienne des Réseaux Oncologiques Locaux: CAROL)

7.2.2. S.O.R. (Standards, Options et Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)

- Groupe de travail Standards, Options et Recommandations pour le traitement des cancers de l'estomac Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer 2002-2004.
- Groupe de travail pour la veille bibliographique des adénocarcinomes de l'estomac. Mise à jour fin 2005
- Relecteur pour les Standards, Options et Recommandations
 - o Du cancer de l'endomètre
 - o Pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au ¹⁸F-FDG (TEP-FDG) en cancérologie.
 - o Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du colon.

7.3. Encadrement de Thèse en Médecine et de Mémoire

- 2003 Le prolapsus total du rectum. Quel traitement à l'aube du XXIème siècle ?
Thèse du troisième cycle de Médecine Spécialisée soutenue par Christophe Duchamp le 10 Octobre 2003 (Président Pr P. Boissel, Juges Pr G. Grosdidier, Pr L. Bresler, Dr **F. Marchal**), Université Henri Poincaré, Nancy I
- 2003 La prise en charge du cancer de l'endomètre au stade IA. De l'opération de Wertheim à la télécoelioscopie – Revue de la littérature et rapport des premières hystérectomies réalisées avec le Robor da Vinci.
Thèse du troisième cycle de Médecine Spécialisée soutenue par Isabelle Laurent le 22 Octobre 2003 (Président Pr F. Guillemin, Juges Pr P. Judlin, Pr L. Bresler, Dr **F. Marchal**), Université Henri Poincaré, Nancy.
- 2004 L'imagerie par résonance magnétique des tumeurs rectales (Critères diagnostiques, corrélation interobservateurs, imagerie fonctionnelle).
Thèse du troisième cycle de Médecine Spécialisée soutenue par Florence Orlandini le 21 Octobre 2004 (Président Pr D. Régent, Juges Pr P. Boissel, Pr D. Peiffert, Dr **F. Marchal**, Dr V. Laurent), Université Henri Poincaré, Nancy.
- 2005 Facteurs prédictifs de la biopsie de ganglions sentinelles dans le cancer du sein: intérêt de la lymphoscintigraphie pré-opératoire
Mémoire de DES de Gynécologie Obstétrique Dr. Olivier Morel
- 2005 Drainage lymphatique du sein. Anatomie descriptive et fonctionnelle: apport de la technique du ganglion sentinelle
Mémoire pour le Diplôme Universitaire d'Anatomie Abdomino-pelvienne Université Henri Descartes Paris Dr. Jean Baptiste Olivier

7.4 Expertises

- Expertise pour un projet de Recherche Clinique (PRI Projet de Recherche Interne 2004) pour la Délégation à la Recherche Clinique d'Alsace
"Identification des ganglions sentinelles dans les cancers du sein par méthode scintigraphique. Évaluation d'une nouvelle sonde opératoire avec contrôle qualité par mini gamma caméra opératoire." Investigateur principal Mme le Docteur C. MATHELIN
Projet accepté
- Expertise pour un projet PHRC 2004 pour le Ministère de la Santé, et de la Protection Sociale, Mission de l'observation de la prospective et de la recherche clinique
"Etude de la lymphangiogénèse tumorale en relation avec les micrométastases ganglionnaires comme facteurs pronostiques de rechute tumorale, dans les cancers précoces du col utérin (stade Ia2 et Ib1)" Investigateur principal Dr. Patrice MATHEVET
Projet accepté
- Expertise pour Projet de Recherche Clinique 2005 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
"Ganglion sentinelle – Cancer du côlon" Investigateur principal Dr. Cécile BRIGAND
- Expertise pour le CEDIT (comité d'évaluation et diffusion des innovations technologiques de l'AP-HP) concernant un projet de chiohyperthermie intrapéritonéale (Dr. Zinzindohoue) Septembre 2005

7.5. Mémoires et Thèses personnels

1995

Trouble de la statique rectale: étude d'une série chirurgicale. Thèse de Doctorat en Médecine, Nancy, le 27 Juin 1995 (Mention très honorable avec félicitations)
Lauréat de la faculté de Médecine (prix de Thèse Grand'eury-Fricot)

Drainage percutané des cholécystites aiguës lithiasiques. DES de chirurgie viscérale et digestive Dijon le 2 Novembre 1995

1997

Place de la suture sphinctérienne en paletôt dans le traitement des ruptures sphinctériennes
Diplôme Université Pierre et Marie Curie Paris le 12 Juin 1997

1998

Le mésorectum. Certificat d'Anatomie Viscérale du Tronc (C2) Université René Descartes Paris V le 15 Juin 1998

2000

Le traitement des métastases hépatiques par ablathermie hyperfréquence: sa place par rapport aux autres méthodes. Concours de médecin spécialiste des Centres de Lutte Contre le Cancer le 29 Novembre 2000

2001

Prévention des sténoses biliaires lors de la réalisation d'une ablathermie au contact des voies biliaires intrahépatiques. DEA Sciences chirurgicales, Paris XI, le 25 Septembre 2001

2004

Evaluation de la qualité de l'information sur Internet concernant le cancer du sein. DIU de Pédagogie et de Communication Médicale, Nantes, le 21 Octobre 2004

2005

Thérapie photodynamique associée à l'hyperthermie hyperfréquence pour le traitement des tumeurs du foie. Modèle in vitro et in vivo. Thèse de Doctorat de l'Université Henry Poincaré en Biologie et Santé (UHP - INPL) le 25 Novembre 2005

E) ENSEIGNEMENT ET PEDAGOGIE

1. Cours

Attaché d'enseignement à la Faculté de Médecine de Nancy depuis 2001

Deuxième cycle

Enseignement par Apprentissage Par Problèmes pour le pôle cancérologie (Tuteur APP)
Enseignement par Approche au Raisonnement Clinique pour le pôle cancérologie
Enseignement hebdomadaire aux étudiants hospitaliers au Centre Alexis Vautrin

Troisième cycle

1995-1996 Préparation à l'internat. Conférences de la Faculté de Médecine de Nancy
1998-2000 Enseignement interrégional du DESC de Chirurgie Générale et Digestive
1998-2006 Enseignement interrégional du DESC de Cancérologie
1995-2006 Participation à la réunion hebdomadaire du pôle digestif au CHU de Brabois
2004-2006 Enseignement du DES de chirurgie générale : enseignement aux internes de chirurgie à l'Ecole de Chirurgie de la Faculté de Médecine de Nancy
1998-2006 Participation aux réunions pluridisciplinaires pour les pathologies mammaire, gynécologique et sarcome

1999-2004 DIU "Pratiques chirurgicales en cancérologie" (Pr F. Guillemin)
Nancy, Dijon, Bordeaux, Lyon, Marseille, Nantes
2001-2005 DU sénologie (Dr JL. Verhaeghe, Pr F. Guillemin) Nancy
2002-2005 IUP Ingénierie de la santé option Génie biologique et médical Vandoeuvre-les-Nancy
2004-2005 DIU Chirurgie Gynécologique (Dr. A. Koebele)
Besançon, Dijon, Nancy, Reims, Strasbourg

Enseignement clinique

- Etudiants hospitaliers: formation pratique en salle d'opération
- Internes en chirurgie: formation théorique avec organisation et participation à la séance de bibliographie mensuelle du service

Paramédical

1996-2006 Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI) du CHRU de Nancy Lionnois
Pathologie digestive générale (stomies, pathologie biliaire, hernies et éventration, coelioscopie, urgences), cancers digestifs (colorectal, estomac, oesophage, foie), cancers mammaire et gynécologiques (utérus corps et col, vulve, ovaires).

2001-2005 Ecole d'Infirmière de Bloc Opératoire Diplômée d'Etat (IBODE)
anatomie gynécologique, cancer du sein
membre du jury du concours d'entrée (2001)
correction de l'épreuve écrite (2002)

2. Présentations didactiques DU, DIU, DES, DESC

DU de Sénologie

- La technique de recherche du ganglion sentinelle en pathologie mammaire. 20 Avril 2001 Vandoeuvre-les-Nancy
- Recherche bibliographique, consultation des S.O.R. 2001, 2002, 2003, 2005 Vandoeuvre-les-Nancy
- Modalités thérapeutiques du cancer du sein : la chirurgie 12 Juin 2003 Vandoeuvre-les-Nancy

DIU Européen de Lymphologie

- Détection des ganglions sentinelles du sein. 9 mars 2002 Faculté de Médecine de Nancy Vandoeuvre-les-Nancy

DIU de Pratiques Chirurgicales en Cancérologie

- Lecture critique d'une publication concernant un moyen diagnostique. 1999, 2000, 2001, 2002 Vandoeuvre-les-Nancy
- Lecture critique d'une publication concernant une méthode de traitement. 05 Juin 1999 Vandoeuvre-les-Nancy
- Téléchirurgie: Da Vinci 2002, 2003 Vandoeuvre-les-Nancy
- Les données chirurgicales actuelles sur le ganglion sentinelle 10 Décembre 2004 Clermont-Ferrand

DIU de Chirurgie Gynécologique

- Robotique : application à la chirurgie pelvienne : wertheim Maternité Régionale du CHU de Nancy Juin 2004 et 2005 Nancy

DES de Chirurgie Générale

- Séances d'Enseignement Pratique de Chirurgie. Chirurgie gynécologique Laboratoire de Chirurgie Expérimentale Faculté de Médecine 11 Juin 2003 Vandoeuvre-lès-Nancy
- Principes chirurgicaux et cancérologie enseignement master de chirurgie: bases méthodologiques de la pratique chirurgicale Ecole de Chirurgie, Faculté de Médecine 23 Mars 2006 Vandoeuvre-les-Nancy

DESC de Chirurgie Digestive et Viscérale

- Anatomie du mésorectum. 13 Mars 1999 Vandoeuvre-les-Nancy
- Pathologie mammaire 22 Septembre 2000 Vandoeuvre-les-Nancy

DESC de Cancérologie

- Métastases hépatiques: ablathermie par radiofréquence. 6 mars 2001 Vandoeuvre-les-Nancy
- Cancer de l'estomac: vidéo-chirurgie dans le bilan d'extension. 7 mars 2001 Vandoeuvre-les-Nancy
- Cancer du colon et du rectum : mésorectum. 8 mars 2001 Vandoeuvre-les-Nancy

Cours Intensif de Cancérologie Digestive (DESC de Chirurgie Digestive et Viscérale, de Cancérologie)

- Les cancers du rectum. Exérèse du mésorectum. 24-26 Janvier 2002 Nancy
- Les métastases hépatiques de cancers colo-rectaux. Quelle place pour la radiofréquence ? 24-26 Janvier 2002 Nancy

IUP Ingénierie de la santé option Génie biologique et médical

. La technique d'ablathermie hyperfréquence. 2002, 2003, 2005 Vandoeuvre-lès Nancy

3. Enseignement post-universitaire (EPU, FMC)

1. Traitement laparoscopique des urgences abdominales

PJ Courbey, P Boissel, L Bresler, JM Tortuyaux, **F Marchal**, L Vinceneux

3^{ème} Journée de Chirurgie Digestive de l'Est, 18 Mars 1994, Faculté de Médecine de Nancy.

2. Diagnostic préopératoire et traitement des tumeurs kystiques du pancréas

L Brunaud, L Bresler, **F Marchal**, P Boissel

6^{ème} Journée du Collège de Chirurgie Digestive et Viscérale de l'Est, 25 Avril 1997, Strasbourg.

3. Diagnostic préopératoire et traitement des tumeurs kystiques du pancréas

L Brunaud, L Bresler, **F Marchal**, P Boissel

6^{ème} Journée du Collège de Chirurgie Digestive et Viscérale de l'Est, 25 Avril 1997, Strasbourg.

4. Adénocarcinome sur endobrachyoesophage chez un patient de 77 ans.

Qu'auriez vous fait ? Séance interactive de dossiers cliniques.

F. Marchal, L. Bresler, L. Brunaud, JM. Tortuyaux, P. Boissel.

7^{ème} Journée de Chirurgie Digestive de la Région Est. 27 Mars 1998 Reims.

5. Etude prospective de la morbidité et de la mortalité des interventions effectuées par voie coelioscopique dans un service de chirurgie générale pendant une période de un an

M Ulmer, M Merle-Melet, L Bresler, P Boissel, JM Tortuyaux, **F Marchal**

7^{ème} Journée de Chirurgie Digestive de la Région Est, 27 Mars 1998, Reims.

6. Diagnostic et traitement de la lithiase de la voie biliaire principale à l'ère de la cholango-IRM.

F. Marchal, L. Bresler, L. Brunaud, JM. Tortuyaux, P. Boissel.

Journées d' Actualités Thérapeutiques. SARLORLUX 16 Mai 1998 Metz.

7. Les cancers digestifs (oesophage, estomac)

F Marchal

Séminaire de formation pour les médecins conseils de le région lorraine, 17-18 Septembre 1998, Vandoeuvre-les-Nancy.

8. Cancer du rectum. Comment éviter les récurrences locales

L Bresler, **F Marchal**, P Boissel

Décisions difficiles en hépatogastroentérologie, 25 Septembre 1998, Vandoeuvre-les-Nancy.

9. Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Technique et risques propres de l'utilisation du bleu patenté.

F. Marchal, JL. Verhaeghe, P. Rauch, F. Guillemin.

Centre Alexis Vautrin, le 11 Mai 1999, Vandoeuvre-les-Nancy.

10. Anatomie du mésorectum.

F. Marchal

ACLAVINE (Association de Chirurgie Laparoscopique Viscérale du Nord Est). 12 - 16 Mai 1999, Saint-Raphaël.

11. Chirurgie coelioscopique et cancers colorectaux. Etat des lieux en 1999.

F. Marchal

ACLAVINE (Association de Chirurgie Laparoscopique Viscérale du Nord-Est). 12 - 16 Mai 1999, Saint-Raphaël.

12 Le mésorectum: anatomie et technique chirurgicale.

F. Marchal

7^{ème} journée lorraine de recherche en cancérologie digestive. Sous l'égide de la Fondation Française de Cancérologie Digestive Centre Alexis Vautrin. 16 Juin 1999 Vandoeuvre-les-Nancy.

13. Traitement chirurgical de la dyschésie et de l'incontinence fécale.

F. Marchal, P. Boissel, L. Bresler.

"Décisions difficiles en Hépatogastroentérologie" Faculté de Médecine 17 Septembre 1999 Vandoeuvre-les-Nancy.

14. Troubles de la statique pelvienne. Quel bilan, quels traitements ?

L Bresler, MA Bigard, P Boissel, **F Marchal**, H Hudziak, D Regent, M Grillot

Ateliers de proctologie médico-chirurgicale du CHU de Nancy-Brabois, 6-7 Décembre 1999, Vandoeuvre-les-Nancy.

15. Incontinence anale: quel bilan, quel traitement ?

L Bresler, MA Bigard, P Boissel, **F Marchal**, H Hudziak, D Regent, M Grillot

Ateliers de proctologie médico-chirurgicale du CHU de Nancy-Brabois., 6-7 Décembre 1999, Vandoeuvre-les-Nancy.

16. Graciloplastie dynamisée dans le traitement de l'incontinence fécale - a propos de 9 cas

N Reibel, L Bresler, **F Marchal**, M Grillot, L Brunaud, P Boissel

IX^{ème} journées de chirurgie générale et digestive de l'Est, 24 Mars 2000, Besançon.

17. Le ganglion sentinelle: nouvelle approche de la chirurgie ganglionnaire des cancers à risque d'extension lymphatique (mélanome, sein ...)

F. Marchal

35^{ème} Semaine Médicale de Lorraine 16 Octobre 2000 Vandoeuvre-les-Nancy.

18. Le ganglion sentinelle: nouvelle approche de la chirurgie ganglionnaire des cancers à risque d'extension lymphatique (mélanome, sein ...)

F Marchal

35^{ème} Semaine Médicale de Lorraine, 16 Octobre 2000, Vandoeuvre-les-Nancy.

19. La recherche du ganglion sentinelle est-elle devenue un standard? Le point sur la question: indications, avantages, inconvénients

JL Verhaeghe, **F Marchal**, T Routiot

Matinées d'actualité en Sénologie Centre Alexis Vautrin, 18 Novembre 2000, Vandoeuvre-les-Nancy.

20. Thrombose veineuse mésentérique: place du traitement médical

Brunaud L, Marchal F, Bresler L, Tortuyaux J, Boissel P

X^{ème} journée de chirurgie viscérale de l'Est 16 mars 2001 Dijon.

21. Ganglion sentinelle et mélanome cutané.

F. Marchal. Service de Dermatologie Hopital Fournier CHU Nancy 3 Avril 2001 Nancy.

22. Imagerie et traitement des tumeurs hépatiques par radio-fréquence.

F. Marchal, Ch. Bazin

Association pour la Formation Permanente en Radiologie. Imagerie hépatique 31 Mai 2001 Faculté de Médecine Vandoeuvre-les-Nancy.

23. Ganglion sentinelle et mélanome cutané.

F. Marchal. Service de Maxillo-faciale Hopital Central CHU Nancy 4 Décembre 2001 Nancy

24. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence.

L. Bresler, **F. Marchal**, Ch. Bazin 36^{ème} Semaine Médicale de Lorraine 17 Octobre 2001 Faculté de Médecine Vandoeuvre-les-Nancy.

25. Reconstruction mammaire après mammectomie: le point sur les techniques actuelles

JP Fyad, F Guillemin, **F Marchal**, JL Verhaeghe

36^{ème} Semaine Médicale de Lorraine, 17 Octobre 2001, Vandoeuvre-les-Nancy.

26. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence : ça chauffe pour le radiologue et le chirurgien.

F. Marchal, Ch. Bazin

XXV^{ème} journée d'étude École de Manipulateurs CHU NANCY 23 Mars 2002 Vandoeuvre-les-Nancy.

27. Prise en charge du cancer du rectum. Standards de qualité en chirurgie.

F. Marchal

37^{ème} Semaine Médicale de Lorraine 23 Octobre 2002 Faculté de Médecine Vandoeuvre-les-Nancy.

28. Prise en charge du cancer du rectum. Standards de qualité en chirurgie.

F. Marchal

37^{ème} Semaine Médicale de Lorraine 23 Octobre 2002 Faculté de Médecine Vandoeuvre-les-Nancy.

29. Place de la radiofréquence dans les métastases hépatiques.

F. Marchal

Actualités en Cancérologie Digestive 28 novembre 2002 CAV Vandoeuvre-lès-Nancy.

30. Radiofréquence hépatique : résultats préliminaires de la série nancéienne.

F. Marchal ACLAVINE 29 Mai - 1 Juin 2003 Vittel.

31. Le point sur la chirurgie/Le ganglion sentinelle

JL Verhaeghe, F Marchal

Actualités en sénologie. Centre Alexis Vautrin, 11 Octobre 2003, Vandoeuvre-les-Nancy.

32. Chimio-hyperthermie intra-péritonéale

F. Marchal

Actualités en Cancérologie Digestive, Centre Alexis Vautrin 12 Mai 2004 Vandoeuvre-les-Nancy.

33. Cas cliniques interactifs : Atelier – La Chirurgie Ganglionnaire

F. Marchal

26^{èmes} journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire 10 - 12 Novembre 2004 Nancy.

34. Cancer du rectum: impact du traitement néoadjuvant sur le curage ganglionnaire

P. Granger, **F. Marchal**

Actualités en cancérologie digestive Centre Alexis Vautrin, 3 Novembre 2005 Vandoeuvre-les-Nancy

35. La chimiothérapie intrapéritonéale des cancers de l'ovaire

F. Marchal

Actualités dans les cancers gynécologiques 9 Mars 2006 Nancy

36. Les éventrations péristomiales

F. Marchal

URICOL Lorraine 54/55 CHU Brabois 10 Mars 2006 Vandoeuvre-les-Nancy

37. Les Cancers du côlon-rectum et la stomathérapie

F. Marchal, C. Piercy

Réunion débat, Centre Alexis Vautrin, 16 Mai 2006, Vandoeuvre-les-Nancy.

38. Ganglions sentinelles et quantum dots

F. Marchal, B. Dubertret, J. Didelon, L. Bolotine, F. Guillemin

Assemblée générale de la Ligue contre le Cancer Comité de Moselle, Institut Européen d'Ecologie, 27 Mai 2006, Metz

ETUDE ANALYTIQUE DES TRAVAUX

III ETUDE ANALYTIQUE DES TRAVAUX

A) INTRODUCTION

Je suis chirurgien en Chirurgie Générale et Digestive, avec un intérêt tout particulier pour la chirurgie Oncologique. Ma formation s'est déroulée en 2 temps. La première partie de ma formation a concerné la chirurgie Générale et Digestive, dans le service de Chirurgie C (Pr. Boissel, CHU de Nancy). Puis je me suis orienté vers la chirurgie Oncologique, au sein du département de chirurgie Oncologique du Centre Alexis Vautrin (Pr Guillemin). Mes travaux de recherche correspondent à la recherche clinique, tant sur la pathologie bénigne que maligne, et la recherche fondamentale appliquée, avec comme thème **les modèles expérimentaux animaux et les traitements locaux des métastases hépatiques**. Grâce à la formation acquise dans les services sus cités ainsi que dans d'autres services français et étrangers, j'ai pu diriger des travaux de recherche et encadrer des internes dans des domaines tels que la recherche clinique en *chirurgie générale et oncologique*.

Je remercie les équipes qui m'ont accueilli et qui m'ont permis d'initier ou de développer mes projets de recherche:

Au niveau local

- Le Département de Chirurgie Oncologique du Centre Alexis Vautrin.
- Le Service de Chirurgie Digestive et Générale du CHU de Nancy.
- Le Service des Isotopes du CHU de Nancy.
- Le laboratoire CRAN UMR 7039 CNRS-UHP-INPL, Vandoeuvre-les-Nancy.
- Le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale de la Faculté de Médecine de Nancy.
- Le Laboratoire d'Anatomie de la Faculté de Médecine de Nancy.

Au niveau national

- Le Département de Chirurgie Oncologique du Centre René Gauducheau.
- Le Département de Chirurgie Oncologique de l'Institut Gustave Roussy (Dr Elias).
- Le Service de Clinique Chirurgicale A, Hôtel-Dieu, CHU Nantes (Pr Le Néel).
- Le Service de Chirurgie Hépatobiliaire, CHU Nantes (Pr Paineau).
- Le Service de Chirurgie Générale et Endocrinienne du CHU Lille (Pr Proye).
- Le Service de Chirurgie Digestive et Générale du CHU d'Amiens (Pr Verhaeghe).

Au niveau international

- Le Service de Chirurgie Oncologique, Robert-Rössle-Klinik, Charité
Universitätsmedizin Berlin, Campus Buch, Berlin (Pr. PM Schlag).

Department of Surgery The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek,
Amsterdam (Pr. BB. Kronn, Dr. FA. Zoetmulder).

Tout chirurgien est confronté au cancer à un moment ou à un autre. La connaissance de la cancérologie générale et des bases de la chirurgie oncologique est une nécessité. Si cette spécificité n'est pas reconnue en France, il existe une spécialité de chirurgie oncologique dans plusieurs pays européens. La chirurgie oncologique évolue selon les connaissances de la carcinogénèse, et les thérapeutiques non chirurgicales viennent modifier la place et les modalités de la chirurgie oncologique (1). La chirurgie oncologique a récemment été redéfinie

à travers un Livre Blanc publié par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (2), et une approche un peu différente est réalisée par l'Institut National du Cancer (INCA). Les caractéristiques de la chirurgie oncologique peuvent se décliner sur un mode général et ensuite être appliquées à chaque organe concerné. Dans ce sens la chirurgie oncologique ajoute une spécificité à la chirurgie d'organe. Les principales caractéristiques qui définissent la chirurgie oncologique - une prise en charge globale, l'indication chirurgicale intégrée dans une réflexion multidisciplinaire pré et post-opératoire, le respect de l'organe ou sa reconstruction, les notions fondamentales de choix optimal des incisions, de diagnostic pré opératoire, de bilan d'extension préalable, de limites d'exérèse en fonction des pathologies et des organes concernés – sont intégrées dans une démarche de pratique médicale basée sur le niveau de preuve scientifique (3).

La chirurgie oncologique participe à la qualité de la prise en charge globale du patient atteint d'un cancer (4). La chirurgie oncologique apporte aux spécialistes d'organe des connaissances et des compétences complémentaires sans nier leur évidente implication dans la prise en charge des patients atteints de cancer. Le cas des réunions de concertation pluridisciplinaires est une illustration de mon engagement à promouvoir cette complémentarité, en participant aux différentes réunions, tant au Centre anticancéreux qu'au CHU de Nancy. Je participe à la formation et à l'encadrement des internes de chirurgie afin de les sensibiliser à cette prise en charge pluridisciplinaire.

L'expérience que j'ai acquise dans le service de chirurgie générale et viscérale, ainsi que dans les différents services francophones de chirurgie viscérale, m'a permis de développer la recherche clinique. Cette recherche a pour thème la chirurgie fonctionnelle digestive et viscérale (sujet de ma thèse de Docteur en Médecine), la chirurgie pariétale, la chirurgie endocrinienne et la chirurgie des urgences. Ma formation en chirurgie oncologique m'a permis d'orienter mes recherches fondamentales sur les traitements locaux des métastases hépatiques. La collaboration avec le laboratoire de chirurgie expérimentale de la Faculté de Médecine de Nancy a contribué à la mise au point de nouveaux modèles expérimentaux animaux. Aux contacts des équipes étrangères, la poursuite de ces travaux de recherche, tant cliniques qu'expérimentaux, s'est renforcée et a permis le développement à Nancy de techniques innovantes comme la chimiohyperthermie intrapéritonéale et le ganglion sentinelle.

RECHERCHE CLINIQUE EN CHIRURGIE VISCERALE ET GENERALE

B) RECHERCHE CLINIQUE EN CHIRURGIE VISCERALE ET GENERALE

Cette première thématique de recherche correspond à des travaux se rapportant à l'activité de chirurgie générale et viscérale.

1. Les troubles de la statique pelvienne

Ce premier travail correspond à l'évaluation de la prise en charge des troubles de la statique pelvienne. Regroupés aujourd'hui dans le syndrome du prolapsus rectal, les troubles de la statique rectale comprennent le prolapsus extériorisé, la procidence interne, la rectocèle et le périnée descendant. Pathologie essentiellement féminine, les troubles de la statique rectale sont des anomalies anatomiques acquises secondaires à des troubles fonctionnels colorectaux encore mal connus. Leur survenue est favorisée avant tout par l'hyperpression abdominale chronique liée à la constipation. Le rôle des traumatismes obstétricaux est discuté. Si le prolapsus rectal est gênant par lui-même, les autres formes de troubles de la statique rectale se manifestent par des gênes fonctionnelles diverses que dominent la dyschésie et l'incontinence fécale. Leur diagnostic repose d'abord sur l'examen clinique, qui doit toujours évaluer l'ensemble de la statique pelvienne. Le bilan préthérapeutique doit évaluer la morphologie statique et dynamique, les fonctions de continence, d'exonération et la motricité colique. Le traitement médical est presque toujours nécessaire, associé ou non à un éventuel geste chirurgical. Le traitement chirurgical des prolapsus rectaux peut se faire par voie haute ou basse. Si les rectopexies abdominales ont la réputation de donner les meilleurs résultats, aucune évidence scientifique ne le démontre. La procidence est rarement une indication à la chirurgie : celle-ci ne se discute que pour les procidences de haut grade (intra-anale). Le traitement chirurgical de la rectocèle ne se justifie qu'en cas de dyschésie sévère non améliorée par le traitement médical. Le traitement du périnée descendant est difficile. Les complications des troubles de la statique rectale sont représentées par le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum et l'incontinence fécale.

Grâce aux nombreux cas traités dans le service de chirurgie générale et viscérale du CHU de Brabois, j'ai pu réaliser ma thèse de Docteur en Médecine en colligeant tous les cas traités depuis 1978. Une première publication a eu pour sujet le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum (SUSR) (5). Dans notre série, comme dans les études de la littérature (6-8), seul 60 % des patients présentant un prolapsus du rectum compliqué d'un SUSR était amélioré par la chirurgie. Le choix de l'intervention dépend de l'âge et de l'état général du patient, de l'association d'un trouble du transit (constipation ou incontinence anale), du type de prolapsus. L'intervention de Delorme modifiée est une technique de choix en cas de procidence interne qui permet d'éviter en post-opératoire l'apparition ou l'aggravation d'une constipation. Chez le sujet jeune avec un prolapsus total du rectum, la rectopexie est à privilégier, associée à une sigmoïdectomie en cas de constipation.

J'ai pu quelques années plus tard encadrer le Dr. Christophe Duchamp dans le cadre de sa thèse de Médecine. Il a complété la série de prolapsus totaux du rectum jusqu'en 2001. Ce travail conjoint a permis la rédaction d'une deuxième publication (9). Cette série est la plus importante en terme de suivi parmi toutes les publications référencées (10-12). 109 patients ont été traités, 49 par rectopexie selon Orr-Loygue et 60 par intervention de Delorme. Si la morbidité de la rectopexie est supérieure à celle de l'intervention de Delorme, son faible taux

de récurrence en fait l'intervention de choix chez le sujet jeune, l'intervention de Delorme étant réservée aux patients fragiles à faible espérance de vie. Les résultats des études prospectives randomisées menées en Angleterre et le développement de la téléchirurgie laparoscopique devraient modifier et mieux préciser les indications et le choix des interventions dans un futur proche (12).

2. Les hernies et éventrations

Les éventrations compliquent 5 à 11 % des laparotomies (13, 14). Leur évolution naturelle se fait vers l'aggravation avec apparition de désordres respiratoires et cutanés (13). Elles présentent un risque d'étranglement. C'est pourquoi, le traitement chirurgical s'impose presque toujours (15). Nous avons rapporté notre expérience de traitement des éventrations médianes par mise en place de prothèses intrapéritonéales sur une période de 10 ans, à propos de 128 patients (16). La mortalité était de 2,34 % et la morbidité de 30 %. Il y a eu 3 (2,34 %) complications précoces intra-abdominales de type syndrome occlusif ou iléus post-opératoire, 7 patients (5,6 %) ont présenté une complication pariétale aseptique, 17 (13,6 %) une complication pariétale septique nécessitant dans 5 cas (29,4 %) une reprise chirurgicale avec dépose de la prothèse dans 3 cas. Un patient a présenté une occlusion tardive du grêle 18 mois après la cure d'éventration. 20 patients (16 %) ont présenté à distance une récurrence de leur éventration et 22 patients (17,6 %) se sont plaints de douleurs pariétales à distance de l'intervention. Ces résultats étaient comparables aux séries de la littérature mais le risque de fistule digestive est plus important avec les prothèses intrapariétales. Depuis la publication de ces résultats, nous réservons les prothèses intraabdominales qu'aux impossibilités de mise en place en extra-péritonéale.

Les hernies obturatrices sont des hernies pelviennes relativement rares, survenant chez les femmes âgées dénutries. Avant l'ère du scanner abdomino-pelvien, la majorité des diagnostics étaient posés lors de la laparotomie pour occlusion du grêle. Nous avons rapporté notre expérience à propos de 7 cas en détaillant la conduite diagnostique et le traitement (17).

Les hernies inguinales sont beaucoup plus fréquentes et sont l'une des premières pathologies chirurgicales viscérales avec la lithiase de la vésicule biliaire. De nombreuses techniques ont été décrites avec comme technique de référence dans les années 80-90 la myorraphie selon Shouldice (18). Lors du développement de la coelioscopie, les hernies ont été traitées soit par voie intraabdominale soit par voie prépéritonéale. Nous avons rapporté l'expérience d'un opérateur dans le traitement par voie prépéritonéale (19). La morbidité restait faible (7,6 %) avec une seule récurrence mais un suivi insuffisant (24 mois). Si la coelioscopie a montré un avantage en terme de douleur et autorise une reprise d'activité plus rapide par rapport aux techniques traditionnelles (20), elle perd de son intérêt par rapport aux nouvelles techniques "tension free" comme le procédé de Lichtenstein (21, 22).

3. Les urgences

Les occlusions sur brides sont l'une des premières causes d'intervention en urgence. Le scanner abdomino-pelvien est le meilleur examen pour déterminer la cause de l'occlusion et les patients à opérer en urgence. Les adhérences post-opératoires ou brides sont la première étiologie et sont responsables de 3,5 à 5 % des interventions (23). Nous avons étudié l'apport de la coelioscopie dans les occlusions par brides à partir d'une série initiale de 35 patients (24). 70 % des interventions ont pu être menées à leur terme par cette voie d'abord. La reprise du transit était plus rapide et la durée d'hospitalisation plus courte par rapport aux patients laparotomisés. La coeliochirurgie peut permettre, si la technique en est parfaitement maîtrisée, d'envisager un abord coelioscopique lorsque le tableau clinique et les données du scanner abdominopelvien préopératoire laissent à penser qu'il s'agit d'une occlusion par bride.

Le traitement de la cholécystite aiguë lithiasique est chirurgical. Entre 50 et 70 % des épisodes de cholécystites aiguës surviennent chez des patients âgés (25). La mortalité et la morbidité sont importants pour les patients présentant des facteurs de risque anesthésique. Dans ce contexte, le drainage percutané écho-guidé semble être une alternative à la chirurgie en urgence (25). J'ai réalisé l'analyse rétrospective de notre expérience du drainage percutané des cholécystites aiguës lithiasiques, à propos de 27 patients (26). L'évolution a été favorable après drainage chez 26 patients (96%), un patient ayant été opéré en urgence pour une péritonite purulente. Un drain a migré dans la vésicule nécessitant la réalisation d'une cholécystectomie à J30. Dix-sept patients ont été cholécystectomisés à distance de l'épisode aigu. Parmi les huit patients encore contre indiqués pour une exérèse chirurgicale, deux ont présenté une récurrence de cholécystite aiguë lithiasique et les six autres sont restés asymptomatiques. Le drainage percutané des cholécystites aiguës chez les patients fragiles est une alternative à la chirurgie en urgence, la cholécystectomie pouvant être réalisée secondairement (27). Toutefois de 30 à 45 % des patients ne seront jamais opérés, sans que la symptomatologie ne récidive (26, 27). Une opacification de la voie biliaire principale est possible par le cathéter, à la recherche d'un calcul cholédocien, pouvant nécessiter son évacuation par voie endoscopique.

Nous avons rapporté 2 cas d'invagination intestinale chez l'adulte (28). L'invagination intestinale aiguë est rare chez l'adulte et habituellement secondaire à une autre lésion: tumeur bénigne ou maligne (50 à 90 % des cas), lésion inflammatoire (appendicite, diverticulite de Meckel), corps étranger du grêle (29). Pour ces raisons, l'invagination est le plus souvent de siège iléo-iléal, plus rarement jéjunojéjunal ou iléo-caeco-colique. La mise en évidence de la lésion lors de l'exploration abdominale est facile, le boudin d'intussusception étant le plus souvent retrouvé dans la fosse iliaque droite sous forme d'une tuméfaction violacée, longue de 5 à 10 cm, l'anse iléale d'amont s'engageant dans un cylindre externe constitué par l'iléon d'aval ou le côlon droit. Des adénopathies mésentériques sont souvent présentes en regard et ne permettent pas de préjuger de l'existence d'une lésion néoplasique à l'origine de l'invagination. L'attitude thérapeutique doit être chez l'adulte différente de celle généralement adoptée chez l'enfant. L'intervention chirurgicale doit être systématique. Une fois la lésion mise en évidence, il faut renoncer à toute tentative de désinvagination chirurgicale et envisager d'emblée une résection-anastomose. Chaque fois qu'il existe une certitude ou une haute probabilité de tumeur maligne sous-jacente (42 % des cas dans une série de 160 malades de Weilbaecher (29) en 1971); la résection doit alors être large, à visée carcinologique, emportant un triangle de mésentère à base intestinale de façon à assurer un curage ganglionnaire aussi complet que possible (28).

Nous avons réalisé l'évaluation de la prise en charge non-chirurgicale des thromboses veineuse mésentériques (30). La prise en charge optimale des thromboses veineuses mésentériques est actuellement controversée. Certains groupes proposent la réalisation d'une laparotomie systématique avec exérèse de l'ensemble de l'intestin grêle infarcié alors que d'autres équipes réalisent une héparinothérapie avec une surveillance en milieu chirurgical (31). L'intérêt de la seconde proposition thérapeutique est de pouvoir éviter de résequer systématiquement de l'intestin grêle dont l'infarcissement veineux est potentiellement réversible sous héparinothérapie. Grâce à la réalisation fréquente de tomодensitométrie abdominale chez les patients admis en urgence dans le service pour douleur abdominale aiguë, nous avons eu la possibilité de faire le diagnostic précoce de thrombose veineuse mésentérique. Ensuite nous avons réalisé l'analyse de ces groupes de patients. Nous rapportons dans cette étude l'évolution au long terme de 14 patients traités par chirurgie première (avant 1995) et de 12 patients pris en charge par traitement non chirurgical (après 1995). La mortalité, la morbidité, la survie, le taux d'intervention secondaire et d'apparition d'hypertension portale étaient équivalents dans ces deux groupes de patients. La durée d'hospitalisation était par contre plus faible dans le groupe traité non chirurgicalement. De plus, 83% des pièces de résection digestive réalisée dans la première période de cette étude objectivaient une nécrose muqueuse sans nécrose transmurale, correspondant à un état d'ischémie potentiellement réversible. Nous concluons que le traitement non chirurgical doit être proposé lorsque le diagnostic de thrombose veineuse est certain et précoce par la tomодensitométrie, et qu'il n'existe pas de signe de nécrose transmurale sur cette imagerie (30).

4. La chirurgie endocrinienne

L'endocrinologie chirurgicale est la pratique de la chirurgie des glandes endocrines par des chirurgiens connaissant l'endocrinologie médicale. Nous nous sommes intéressés aux réinterventions thyroïdiennes pour goitres bénins récidivants euthyroïdiens. Grâce à l'expérience et au recrutement du service, nous avons pu réaliser une étude portant sur 44 patients opérés d'une réintervention pour goitres bénins récidivants euthyroïdiens (32). Nous avons observé qu'une voie d'abord latérale est préférable pour diminuer la morbidité et que la qualité de la chirurgie initiale était un facteur pronostique important des réinterventions. Ma formation chirurgicale a été complétée par un séjour dans le service de Chirurgie Générale et Endocrinienne du CHU Lille (Pr Proye) (Du 28 Juillet au 03 Août 1996).

La détection peropératoire à la méta-iodo-benzylguanidine (MIBG) a été proposée pour améliorer le repérage de tissus pathologiques et augmenter l'efficacité du geste d'exérèse chirurgicale des tumeurs dérivées de la crête neurale. Nous avons rapporté un exemple d'utilisation de détection peropératoire ¹²³I-MIBG ayant permis d'augmenter l'efficacité du geste d'exérèse chirurgicale lors d'une réintervention pour phéochromocytome (33). La scintigraphie à la MIBG objective une fixation du traceur chez environ 90 % des patients présentant un phéochromocytome surrénalien ou extra-surrénalien. Cet examen est largement utilisé pour le diagnostic et le bilan d'extension des phéochromocytomes (34). Cette observation montre que l'utilisation de la détection peropératoire ¹²³I-MIBG peut permettre d'augmenter l'efficacité du geste chirurgical d'exérèse lors d'une réintervention pour phéochromocytome. Le principal intérêt de cette détection a été d'améliorer la qualité du geste d'exérèse en repérant des tissus qui auraient été laissés en place par le chirurgien.

Nous avons évalué par une étude rétrospective la prévalence de l'apparition d'un pseudokyste après tarissement d'une fistule pancréatique persistante traitée par une somatostatine de synthèse ou l'octréotide (35). Nous avons comparé les caractéristiques des patients en fonction de l'apparition ou non d'un pseudokyste après le tarissement fistuleux. La tomodensitométrie était normale neuf fois sur 15 (60 %) (groupe favorable) et a objectivé un pseudokyste pancréatique dans six cas (groupe échec). Les cinq patients ayant une fistule dans les suites d'une duodéno pancréatectomie céphalique ont tous fait partie du groupe favorable. Six des dix patients qui avaient une fistule après drainage d'un pseudokyste ont fait partie du groupe échec. Aucune autre différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes. La somatostatine ou l'octréotide peuvent être efficaces en cas de fistule pancréatique persistante. Ces résultats dépendent de l'étiologie de la fistule (35). Les fistules pancréatocutanées survenant après duodéno pancréatectomie céphalique semblent pouvoir être traitées efficacement par la somatostatine ou l'octréotide. En revanche, la somatostatine ou l'octréotide ne peuvent pas être considérés comme un traitement efficace des FP persistantes après drainage externe d'un pseudokyste. L'obstruction et/ou la rupture canalaire associée à la nécrose pancréatique et l'inflammation persistante péripancréatique sont considérées comme étant à l'origine de la prévalence importante des échecs observés chez ces patients (36).

RECHERCHE CLINIQUE EN CHIRURGIE ONCOLOGIQUE

C) RECHERCHE CLINIQUE EN CHIRURGIE ONCOLOGIQUE

1. Introduction

J'ai organisé mon cursus d'internat autour du projet d'une spécialisation en chirurgie générale et viscérale dans le cadre du DES de Viscérale et Digestive. Après avoir validé ma maquette de DES, j'ai effectué mon clinicat dans le service de chirurgie générale et viscérale du Pr. Boissel. Puis j'ai pu intégrer le département de chirurgie oncologique du Centre Alexis Vautrin où j'ai été sensibilisé par les rapports entre la technique chirurgicale et la qualité de vie des patients et par la problématique de la place de la chirurgie oncologique dans un contexte de prise en charge multidisciplinaire. J'ai pu ainsi valider le DESC de cancérologie. La chirurgie oncologique a ensuite logiquement complété le deuxième axe de recherche, en continuité avec la première partie que constituait la recherche clinique en chirurgie générale. La chirurgie mammaire et gynécologique tient une place prépondérante dans les centres anticancéreux. Ce seront les premiers thèmes abordés. Les cancers digestifs sont la suite logique de ma formation initiale en chirurgie générale et viscérale. Enfin, les innovations thérapeutiques, comme la radiofréquence et le ganglion sentinelle, tiennent une place importante en chirurgie oncologique et doivent être évaluées avant d'être validées.

2. La chirurgie mammaire

Considérée encore récemment comme le parent pauvre de la chirurgie générale, la chirurgie du cancer du sein est devenue une véritable spécialité. De nombreux facteurs sont à l'origine de cette évolution : une augmentation importante de l'incidence, qui a pratiquement doublé en vingt ans, une évolution des pratiques chirurgicales dans le sens de la « désescalade thérapeutique », et surtout une complexification des indications, qui est allée de pair avec l'augmentation des éléments de classification (37). Le chirurgien reste actuellement le plus souvent le premier maillon de la chaîne de traitement, tant par son rôle à l'étape diagnostique que par l'importance de la qualité de son action sur le pronostic de la maladie. Un geste chirurgical complet et bien indiqué est en effet déterminant, aussi bien sur l'efficacité thérapeutique que sur la qualité de vie, ces deux objectifs devenant hiérarchiquement très proches l'un de l'autre. Mais le chirurgien n'est plus le seul maître à bord comme cela a été le cas par le passé. Le cancer du sein est en effet devenu le type même de pathologie où la concertation multidisciplinaire est devenue incontournable à toutes les étapes de la prise en charge.

L'exploration ganglionnaire, dans un double objectif de bilan pronostique et de contrôle local de la maladie représente un des challenges spécifiques de la chirurgie oncologique. Les développements techniques les plus récents ont apporté une réduction des séquelles associée à une amélioration de la stadification ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle.

Le développement de la technique de détection du ganglion sentinelle représente la principale révolution en chirurgie oncologique de ces 10 dernières années, notamment pour la chirurgie du cancer du sein. La technique du ganglion sentinelle répond à la question : " comment obtenir l'information que l'on cherche à travers le curage axillaire avec moins de séquelles ? " (38). Le concept du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse selon laquelle le drainage direct de la tumeur passe d'abord par ce premier relai ganglionnaire. Ainsi l'analyse

anatomopathologique du ganglion sentinelle reflète le statut ganglionnaire loco régional: si le ganglion sentinelle n'est pas métastatique les autres ganglions sont également indemnes et leur exérèse inutile. L'optimisation de la lecture anatomopathologique de ces ganglions sentinelles permet d'améliorer la qualité de la concertation pluridisciplinaire en optimisant la stadification de l'envahissement ganglionnaire (39). Les critères de qualité de cette technique sont le taux de détection du ganglion sentinelle et le taux de faux négatifs, c'est à dire le nombre de patientes dont le ganglion sentinelle n'est pas atteint alors qu'il existe un envahissement des autres ganglions de l'aisselle. Le faux négatif représente le principal risque de cette technique. Le risque de faux négatif est d'autant plus faible que la tumeur est de petite taille. Les critères de qualité sont un taux de détection de plus de 90% et un taux de faux négatif de moins de 5% (40). La technique du ganglion sentinelle est indiquée pour les lésions de moins de 2cm (41).

Le ganglion sentinelle est détecté par l'injection d'un colorant bleu et d'un radioisotope en péri-tumoral. Cette technique fait appel à une collaboration rapprochée entre le chirurgien, l'anatomopathologiste et le médecin nucléaire. J'ai mis en place cette technique, au Centre Alexis Vautrin, à partir de 1999, avec l'aide de tous les chirurgiens impliqués dans la chirurgie mammaire. Avant de proposer cette technique en routine il a été nécessaire d'atteindre les critères de qualité en comparant les résultats du curage axillaire aux résultats du ganglion sentinelle, à travers une courbe d'apprentissage incluant les chirurgiens, les anatomopathologistes et les médecins nucléaires. Comme recommandé dans la littérature notre courbe d'apprentissage comportait, pour chaque patiente, une détection du GAS et un curage axillaire complémentaire (42). La courbe d'apprentissage permet à l'ensemble de l'équipe, chirurgiens, médecins nucléaire du CHU de Brabois, anatomopathologistes, de se familiariser avec cette technique. Nous avons réalisé un travail d'enregistrement prospectif. J'ai encadré, avec l'aide du Dr Rauch pour la partie statistique, un interne, le Dr. Olivier Morel, afin de rédiger un mémoire à partir des données des 201 premières patientes. De ce travail, nous avons conclu que la scintigraphie préopératoire était nécessaire pour l'optimisation de la procédure, et que cette technique est à réserver aux petites tumeurs à faible risque d'envahissement ganglionnaire (43). Depuis ce travail, l'injection du radiotracer et du colorant sont réalisées en péri-aréolaire en raison d'une meilleure reproductibilité de la technique et d'un taux d'identification supérieure à l'injection péri-tumorale. J'ai présenté en 2004 au Congrès Français de Chirurgie ce travail qui a été primé. Je l'ai présenté en communication orale et poster au congrès mondial de chirurgie à Durban en août 2005.

Depuis ce premier travail, nous avons continué l'enregistrement prospectif qui est maintenant systématisé afin de connaître presque en temps réel nos taux d'identification et de faux négatif. J'ai initié un second travail au sein du département qui consiste à compléter notre première série avec pour but d'étudier la morbidité du ganglion sentinelle et de déterminer si la lymphoscintigraphie, par l'aide au repérage plus précis du ganglion sentinelle, ne pourrait pas contribuer à cette diminution (44). C'est l'interne Marc Puygrenier qui réalise le recueil dans le cadre de sa thèse de Médecine. Nous participons par ailleurs à un essai évaluant la faisabilité de cette technique après chimiothérapie néoadjuvante: le protocole Ganéa (protocole loi Huriot multicentrique sans bénéfice individuel direct). Dans le cadre du Soutien aux Innovations Thérapeutiques Couteuses (STIC), je suis coauteur, avec le Dr Jean Marc Classe, d'un projet d'évaluation nationale médico-économique de la pratique du ganglion sentinelle dans la stadification des tumeurs du sein opérables d'emblée (T1-2, N0). Le but de cette étude multicentrique (17 centres), est de déterminer le coût de cette technique en la comparant à un groupe de patientes ayant d'emblée un curage axillaire. En marge de cette étude, j'ai initié une étude de qualité de vie concernant les 2 populations afin de mieux

appréhender la morbidité du ganglion sentinelle par rapport à celle du curage. Une autre question se pose: quand faut-il faire le curage axillaire après un ganglion sentinelle positif? Dans les jours suivant le résultat ou après le traitement adjuvant ? Cela a-t-il un impact sur la morbidité? J'ai par ailleurs dirigé le Dr Jean Baptiste Olivier pour la rédaction d'un mémoire concernant l'anatomie du drainage lymphatique du sein (Diplôme Universitaire d'Anatomie Abdomino-pelvienne Université Henri Descartes, la Boratoire d'Anatomie, UFR Biomédicale des Saints Pères). Ce travail a été présenté à la Société d'Anatomie de Paris le 28 Octobre 2005.

Fort de l'expérience acquise dans la technique du ganglion sentinelle, il m'a été demandé de rédiger un chapitre d'ouvrage sur cette technique dans la collection Société Française du Cancer. La parution est prévue pour le mois d'Avril 2006. J'ai aussi contribué à la rédaction d'un texte animé sur le site dédié au cancer du sein, site destiné à la fois aux patientes et aux professionnels (<http://www.cancer-sein.fr>).

Le service de chirurgie oncologique du Centre René Gauducheau a développé un niveau de référence en matière de chirurgie du cancer du sein avec la spécificité d'une réduction notable de la durée de séjour hospitalier (45, 46). La chirurgie ambulatoire est une prise en charge innovante des patients. Elle leur apporte à la fois un confort sécurisé et un moindre risque d'infection nosocomiale. Elle exige une qualité et une organisation spécifiques, et elle diminue le coût du séjour chirurgical. La chirurgie ambulatoire a des exigences et génère une dynamique de qualité de soins, de gestion des risques encourus, et d'organisation. L'équipe anesthésiste/chirurgien doit mettre au point des procédés et procédures élaborés pour pouvoir réaliser des interventions comportant un risque postopératoire, tout en permettant le retour rapide, confortable et sécurisé du patient à son domicile. Sa dynamique engage aussi les chirurgiens à simplifier autant que possible les soins postopératoires (pas de drainage, pas de fil, voire pas de pansement). Ses contraintes organisationnelles sont aussi très strictes et doivent être sans faille: la programmation des patients au bloc opératoire, le respect des délais, la gestion des flux des patients et de leur accompagnant, l'élaboration et le suivi de protocoles. Elle génère ainsi des progrès, des innovations dans les organisations transversales, des modifications de comportement, une meilleure professionnalisation des personnels médicaux et paramédicaux. Il est évident que l'ambulatoire réduit les coûts des séjours chirurgicaux. L'enquête nationale réalisée en 2002 par les caisses d'Assurance Maladie a confirmé cela en démontrant qu'en termes de dépenses globales moyennes, les interventions en ambulatoire coûtaient moins cher à l'Assurance Maladie (47). L'ambulatoire est donc devenu une évolution incontournable de la pratique chirurgicale. Des mesures ont été mises en place pour inciter à son développement: d'un côté la tarification à l'activité (T2A), qui a l'avantage de rémunérer exclusivement en fonction de la charge induite par la pathologie traitée et pour une durée d'hospitalisation standardisée (48); de l'autre la tarification unique des séjours de moins de 48 heures, qui devait normalement avantager la rémunération des séjours de moins de 24 heures.

Lors de mon séjour à Nantes, j'ai pu reprendre une enquête de satisfaction menée sur 236 patientes opérées pour un cancer du sein en ambulatoire (49). Il n'y a eu aucune réadmission après la sortie. Le score de satisfaction des patientes était de 8,9 sur une échelle de 10 et 91 % des patientes étaient prêtes à avoir de nouveau une chirurgie ambulatoire. Par contre la douleur post-opératoire n'avait pas été prise suffisamment en compte. L'expérience acquise à Nantes sera mise à profit dans les prochaines années pour l'intégration d'une unité de chirurgie ambulatoire au sein du département de chirurgie.

Dans le cadre du DIU de Pédagogie Médicale, j'ai réalisé un travail concernant l'évaluation des sites d'information sur Internet à destination des patientes atteintes d'un cancer

du sein. Le développement d'Internet a transformé l'accès à l'information médicale. Cependant, la qualité de l'information délivrée sur Internet est mal évaluée (50). Pour aider le patient à identifier le site pertinent et didactique, j'ai testé un nouvel outil d'évaluation. Les 20 premiers sites de 3 moteurs de recherche francophones ont été consultés en utilisant les termes cancer du sein et tumeur du sein. Les sites ont été évalués selon les critères d'une grille de lecture. Pour aider les patients à juger par eux-mêmes de la qualité d'un site, un outil, mémorisable sous l'acronyme CREDIBLE a été testé. Un total de 60 réponses a été analysé. Seuls 18 sites (32 %) étaient dédiés exclusivement au cancer du sein. 57% de ces sites avaient une valeur éducative et discutaient des principaux traitements de cette pathologie. La moyenne des notes établies par l'outil d'évaluation destinée aux patients était de 7 sur un maximum de 12. Même si la qualité des sites français concernant le cancer est acceptable, il reste à établir une charte de qualité avec édition d'un label facilement identifiable attestant la valeur pédagogique des sites. En attendant ce label, l'outil testé sous l'acronyme CREDIBLE est une première approche permettant aux patients de juger de la qualité d'un site médical. Ce travail sera présenté sous forme d'un article dans une revue à comité de lecture.

3. La pathologie gynécologique

La pathologie gynécologique recouvre les cancers du corps de l'utérus, du col utérin et de l'ovaire.

En termes d'incidence estimée, le cancer de l'endomètre occupe la troisième place après le cancer du sein et les cancers colo-rectaux avec environ 4500 cas en 1995, représentant 4,4 % de l'ensemble des nouveaux cancers et responsable de 1 200 décès en France, soit 2,3 % des décès féminins par cancer. En France, la probabilité pour une femme d'avoir un cancer de l'utérus pendant sa vie est de 1,7 % (1 femme sur 57) (51). Le diagnostic des carcinomes endométriaux repose sur la biopsie avec examen histologique. Dans la grande majorité des cas, la chirurgie est le traitement initial, pour les formes localisées qui sont de loin les plus fréquentes (85 % de stade I) et également pour les stades plus avancés. Le geste chirurgical consiste en un lavage péritonéal pour étude cytologique puis en une colpohystérectomie élargie avec annexectomie bilatérale et curage pelvien bilatéral. Ce traitement peut-être complété par une curithérapie à haut débit de dose du fond vaginal ou une radiothérapie pelvienne en fonction des résultats histologiques définitifs (52). Le cancer du col utérin est le second cancer féminin à l'échelle mondiale. En France, l'incidence standardisée, sur la population mondiale, du cancer du col est de 9,5/100 000 en 1990 (52). Elle est de 10,2 pour l'ensemble des pays de l'Union européenne. Le taux de décès par cancer du col de l'utérus, standardisé sur la population mondiale, est de 3,5/100 000 en France et de 3,9/100 000 pour l'ensemble des pays de l'Union européenne. Le cancer du col utérin est le second cancer féminin à l'échelle mondiale (53). Le traitement pour les stades I est la colpohystérectomie totale élargie avec curage pelvien bilatéral, plus ou moins conservation des annexes. Le traitement est débuté par une curiethérapie utérovaginale pour les tumeurs d'une taille comprise entre 2 et 4 cm (53).

Le traitement chirurgical de ces 2 pathologies est classiquement réalisé par une laparotomie sous ombilicale, permettant une exploration minutieuse de la cavité abdominale. L'alternative à cette voie d'abord est la voie vaginale assistée par coelioscopie. La coelioscopie permet la libération des annexes et le curage pelvien, l'hystérectomie étant débutée par coelioscopie et terminée par le temps bas. Réaliser cette intervention uniquement par voie coelioscopique est réservé à quelques équipes chevronnées (54). La dissection de

l'uretère et son décroisement d'avec l'artère utérine sont des temps difficiles, comme la libération du paracervix. L'intervention est longue et pénible. Grâce à la collaboration avec le CHU de Nancy qui a fait l'acquisition du robot Da Vinci, nous avons pu développer l'hystérectomie élargie avec curage pelvien bilatéral par voie coelioscopique assistée par le robot. J'ai dirigé le Dr Isabelle Laurent pour sa thèse de Médecine sur la chirurgie oncologique gynécologique par voie coelioscopique assistée par le robot. J'ai rapporté notre expérience initiale (55) en collaboration avec l'équipe du CHU de Bruxelles (Pr. Michel Degueldre) chez qui nous nous étions formés. Le temps d'installation et de la chirurgie diminuent avec l'expérience de l'équipe chirurgicale. Grâce à la vision en 3 dimensions, les plaies urinaires ont pu être évitées. Aucune complication n'a été rapportée à l'utilisation du robot. Une seule conversion a été nécessaire chez une patiente obèse. L'utilisation de ce nouvel outil est sûre et permet d'améliorer l'ergonomie chirurgicale.

Dans les pays industrialisés, le cancer de l'ovaire est le cinquième cancer plus fréquent des cancers féminins. En France, avec 4488 nouveaux cas estimés dans l'année 2000, le cancer de l'ovaire représente 3,8% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez la femme (51). Avec 3508 décès par an, le cancer de l'ovaire se situe au 14^{ème} rang des décès par cancers, et au 4^{ème} rang si l'on ne considère que les décès féminins (51). Il constitue la première cause de mortalité par cancer d'origine gynécologique (51). L'incidence et la mortalité du cancer de l'ovaire ont légèrement augmenté en France au cours des deux dernières décennies (51).

Son mauvais pronostic est notamment dû au fait que son diagnostic est porté dans 70 % des cas à un stade avancé. Le traitement initial de ses formes avancées repose sur l'association d'une chirurgie d'exérèse complète et d'une polychimiothérapie à base de platine et de taxane (56). Le traitement initial des formes avancées de cancer de l'ovaire permet d'obtenir un taux de réponse clinique de 60 à 80 % et un taux de réponse pathologique complète de 25 à 30 % (56). La survie à 5 ans de ces formes avancées de stades III et IV est respectivement de 22 et 8 %. Les patientes décèdent en général de l'évolution locorégionale de la maladie sous forme de carcinose péritonéale après un intervalle libre entre la fin du traitement initial et la survenue de la récurrence (57). Parmi les patientes traitées pour un cancer de l'ovaire au stade avancé (au moins de stade III), avec une réponse complète attestée par une exploration chirurgicale de deuxième regard, la moitié présente une récurrence locorégionale à 5 ans (57). À partir du diagnostic de la récurrence locorégionale, la durée moyenne de survie est de 24 à 29 mois. S'il existe un relatif consensus quant au traitement initial du cancer de l'ovaire au stade avancé, le traitement de la récurrence reste controversé. Les principales méthodes thérapeutiques sont la chimiothérapie et la chirurgie, fréquemment associées (56). La plupart des séries concernant des patientes traitées pour une récurrence de cancer de l'ovaire montrent que celles qui bénéficient d'une résection chirurgicale complète de leur récurrence survivent plus que celles qui présentent un reliquat tumoral, quels que soient l'âge, le stade FIGO initial, le reliquat lors de la chirurgie initiale ou le grade tumoral (56). Nous avons écrit un article concernant la place de la chirurgie dans les récurrences du cancer de l'ovaire (58). Je participe à une étude prospective de phase 2 concernant la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) comme traitement de clôture des adénocarcinomes ovariens de stade 3 et 4. Ce traitement, que je détaillerai dans un autre chapitre, a pour but de diminuer les récurrences péritonéales après un premier traitement associant chirurgie et chimiothérapie ("CHIP OVAC I"). Dans le service, j'ai dirigé avec le Dr Philippe Rauch un interne, le Dr. Jean Baptiste Olivier, concernant sa thèse sur les cancers de l'ovaire. La série reprenait les cancers avancés de l'ovaire traités au Centre Alexis Vautrin de 1993 à 2001 et étudiait les facteurs pronostiques. Ce travail est continué par Mr. Marc

Puygrenier, dans le cadre de sa thèse. La série sera complétée jusqu'en 2005 et le but du travail est d'étudier les traitements des récidives de ces cancers.

4. La pathologie colorectale

Le cancer du rectum est un problème de santé publique puisqu'environ 10 000 nouveaux cas sont diagnostiqués en France par an dont la moitié décéderont de leur maladie (51). Les enquêtes de pratique montrent qu'il existe une grande disparité dans le traitement de ce cancer (59). Le rectum est un organe en partie sous péritonéal, entouré par le cadre osseux du pelvis. Cette disposition anatomique explique le taux élevé de récidives loco-régionales, de 4 à 40% avec une moyenne de 25% (60), taux très supérieur à celui des cancers coliques (5%). La récidive loco-régionale altère la qualité de vie en raison de ses symptômes pénibles et diminue l'espérance de vie car dans plus de 50% des cas, la récidive est associée à une maladie métastatique clinique ou infra-clinique.

La chirurgie est le traitement de référence du cancer du rectum. Deux voies de recherche ont permis de diminuer le taux de récidives: la radiothérapie externe, pré ou post-opératoire et l'exérèse totale du mésorectum (59). Le "mésorectum" se définit comme étant le tissu cellulo-graisseux entourant les faces latérales et postérieure du rectum sous-péritonéal. Il correspond plus à un espace périrectal ou une lame périrectale (59, 60). Heald a créé le concept de voie d'abord "sacrée" du rectum (The "Holy Plane" of rectal surgery). Heald est le premier à avoir rapporté des taux de récidive inférieurs à 4% après résection antérieure du rectum associée à une exérèse totale du "mésorectum" (TME) (59). Cette technique d'exérèse, parfaitement codifiée et reproductible, est acceptée par tous. Afin de s'approprier cette technique en chirurgie digestive, le Pr Laurent Bresler et moi-même avons réalisé des dissections anatomiques sur pièces fraîches puis avons organisé un séminaire de formation destiné aux chirurgiens de la région. Ce travail de dissection a fait l'objet d'une communication à la Société d'Anatomie de Paris et d'un article publié dans *Morphologie* (61).

Lors de mon séjour à Nantes, j'ai travaillé avec le Pr. Paul Antoine Lehur sur la pathologie colorectale. Le Pr. Lehur est impliqué dans le traitement des incontinences anales. J'ai assisté à la mise en place de sphincters artificiels. J'ai rapporté son expérience dans la mise en place de ces sphincters après traitement de cancers du bas rectum par amputation abdomino-périnéale (AAP) et colostomie périnéale semi continente (62). En cas de colostomie périnéale réalisée après AAP, la continence fécale n'est pas toujours satisfaisante. L'implantation de sphincter artificiel peut en améliorer le résultat fonctionnel. Il s'agissait de trois patientes, qui avaient été traitées par AAP et colostomie périnéale pour cancer du bas rectum T1-2N0, avec radiothérapie préopératoire dans 2 cas. En raison de mauvais résultats fonctionnels, un sphincter artificiel Acticon Neosphincter (AMS) a été implanté, en moyenne 4.5 ans après AAP. Les sphincters ont été activés à 3 mois de l'implantation. A 2.5 ans de suivi médian, les 3 patientes avaient un sphincter artificiel activé et fonctionnel. Les fuites et les urgences défécatrices ont été diminuées, mais les irrigations ont été maintenues. Le régime alimentaire n'était plus nécessaire. La qualité de vie était améliorée. Les 3 patientes considéraient le sphincter artificiel comme un progrès. L'implantation d'un sphincter artificiel autour d'une colostomie périnéale après AAP pour cancer du rectum apparaît réalisable et sûre, même en cas de radiothérapie préopératoire. La tolérance à moyen terme est satisfaisante. Cette technique est une alternative à une colostomie définitive chez des patients sélectionnés et motivés. Elle peut être réalisée à distance de la première intervention, ce qui n'avait jamais été rapporté dans la littérature.

Dans le cadre de mon activité clinique, j'ai été amené à prendre en charge une patiente présentant des métrorragies. La biopsie de la tumeur vaginale était en faveur d'un adénocarcinome d'origine colrectale. Le bilan à la recherche du primitif a permis de retrouver un cancer sigmoïdien. J'ai rapporté ce cas clinique en décrivant les différentes étapes de la prise en charge multidisciplinaire. J'ai discuté les différents mécanismes ayant amené ce cancer colique à métastaser au niveau du vagin (63).

J'ai participé à l'encadrement de la thèse du Dr. Florence Orlandini concernant l'IRM dans les cancers du rectum. Ce travail fait l'objet de la rédaction d'un article qui sera soumis à une revue internationale chirurgicale pour publication.

5. La pathologie oesogastrique

Les progrès techniques chirurgicaux et les avancées des traitements médicaux (radiothérapie, chimiothérapie, soins de support) ont été longtemps évalués par les résultats en termes de survie, morbidité, durée de séjour, taux de réponse ou toxicités. Toutefois, si ces progrès ont permis d'améliorer la survie, des séquelles fonctionnelles, parfois invalidantes, peuvent altérer profondément la qualité de vie (QdV). Le concept de QdV liée à la santé peut être défini par les perceptions des malades de leurs possibilités fonctionnelles dans quatre domaines principaux : bien-être physique et psychologique, relations sociales et symptômes. En cancérologie, le questionnaire le plus utilisé est celui de l'EORTC (QLQ-C30). Sa sensibilité aux changements peut être améliorée par l'adjonction d'un module spécifique de la localisation tumorale (OES-18, STO-22). Les principaux acquis de la mesure de la QdV ont été discutés dans un article (64). L'évaluation de la QdV a une valeur pronostique et descriptive, permettant de mieux connaître les conséquences de la maladie et des traitements. L'appréciation de la QdV aide à une meilleure reconnaissance des séquelles chez les patients guéris.

La gastrostomie endoscopique percutanée (GEP) est devenue la technique de référence pour l'alimentation entérale temporaire ou de longue durée. La pose d'une GEP est une technique sûre et efficace, avec une mortalité propre inférieure à 1 %. Le taux de complications varie de 1 à 18 % selon les séries (65). La plupart des complications sont bénignes (infections cutanées, hématome de paroi, fuite par l'orifice, déplacement du tube, reflux gastro-oesophagien) mais certaines sont graves (1 à 4 %) et peuvent nécessiter une laparotomie (perforations, occlusions, hémorragies, nécrose ou fasciite nécrosante pariétales) (65). J'ai rapporté un cas clinique concernant une complication inédite de la pose d'une GEP (66); Il s'agissait d'une fistule biliaire, le foie gauche du patient s'étant interposé entre l'estomac et la paroi abdominale. J'ai discuté les circonstances de survenue et les moyens pour éviter cette complication.

J'ai été coordonateur pour la région Lorraine lors de la réactualisation des référentiels pour l'estomac du réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine (ONCOLOR, <http://www.oncolor.org>), en collaboration avec le réseau de santé d'Alsace CAROL (Coordination Alsacienne des Réseaux Oncologiques Locaux). J'ai participé à la rédaction du SOR (Standard Options et Recommandations) estomac pour la Fédération Nationale des centres de Lutte contre le Cancer, qui ont été publiés dans la littérature (67, 68). Je participe activement à la veille bibliographique sur ce thème dans le cadre des SOR. Une

réactualisation va être publiée en Février 2006 dans le Bulletin du Cancer et le rapport intégral est déjà mis en ligne sur le site Internet des SOR (<http://www.fnclcc.fr/sor.htm>).

6. La pathologie cutanée et rénale

Parmi les cancers cutanés, le mélanome malin représente en France comme dans la plupart des pays occidentaux, un problème important de santé publique par sa fréquence, sa létalité, notamment en cas de prise en charge tardive de la lésion initiale, et par son indéniable augmentation durant les deux dernières décennies. En France pour l'année 1995, 4 255 nouveaux cas de mélanome sont estimés, dont 41 % chez l'homme, avec 1 144 décès, dont 50 % d'hommes pour la même année. Cette étude estimait également l'évolution du nombre de cas depuis 1975. L'incidence avait doublé entre 1975 et 1985, puis semblait augmenter de manière atténuée (+ 25 %) de 1985 à 1995(51). En France, en 2000, 7 231 nouveaux cas de mélanome cutané seraient apparus (69).

Si l'analyse du ganglion sentinelle figure aujourd'hui parmi les recommandations dans le bilan d'extension du mélanome aux États-Unis, la situation est plus nuancée en Europe. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'en Amérique du Nord le bilan d'extension ganglionnaire est souvent systématique dans le mélanome ; un ganglion sentinelle non envahi évite alors une chirurgie extensive et délabrante (70). En Europe, le bilan chirurgical d'extension ganglionnaire n'est pas systématique et reste souvent réservé aux cas avec atteinte macroscopique. Certains centres, comme le Nederlands Kanker Instituut à Amsterdam, ont développé cette approche (71). Leur engouement initial a été tempéré par l'observation d'un nombre plus important de nodules en transit après prélèvement du ganglion sentinelle (72). Nous avons rapporté notre expérience initiale en 2004 (73). Notre taux d'identification était de 98 % avec 12,5 % de faux négatifs. Nous n'avons pas observé d'augmentation du nombre de cas de nodules en transit. Par contre nous avons démontré la différence de performance entre un isotopiste rompu à la technique du ganglion sentinelle et un isotopiste en formation (73). Seule la démonstration de l'efficacité d'une approche médicale ou de l'obtention d'informations pronostiques majeures permettrait de rendre consensuelle l'analyse du ganglion sentinelle.

L'angiomyolipome est la tumeur mésenchymateuse la plus fréquente du rein (74). Elle survient le plus souvent de façon sporadique, plus rarement dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville (74). Son diagnostic préopératoire est difficile lorsque la tumeur est monotypique, car radiologiquement elle est semblable à une tumeur à cellules claires du rein. Nous avons rapporté le cas d'une jeune patiente porteuse d'angiomyolipomes typiques du rein gauche associés à une forme plus rare et plus péjorative d'angiomyolipome épithélioïde (75). C'est l'immunohistochimie qui a permis de confirmer ce diagnostic (positivité des marqueurs mélanocytaires et négativité des marqueurs épithéliaux).

7. Les innovations thérapeutiques

7.1. L'ablathermie par radiofréquence

L'ablathermie par radiofréquence est une technique récente de destruction thermique des tumeurs. Elle a donné des résultats intéressants pour le traitement des tumeurs hépatiques non réséquables. Le courant de radiofréquence délivré localement dans un tissu par le biais d'une aiguille électrode permet d'obtenir des destructions tissulaires de 4 à 5 cm de diamètre en un seul impact. De telles destructions réalisées sous guidage de l'imagerie ont démontré une efficacité supérieure à 90 % pour le traitement local des tumeurs de moins de 25 mm dans le foie, le rein et les poumons (76). J'ai développé cette technique au Centre Alexis Vautrin ainsi qu'au CHU de Brabois, en collaboration avec les chirurgiens de Chirurgie C (Pr. Patrick Boissel) et les radiologues interventionnels du service de Radiologie (Pr. Denis Régent). La première application a concerné les tumeurs hépatiques, primitives et secondaires. Le cancer colrectal (CCR) atteint 36200 personnes par an en France et provoque le décès de 15949 patients (année 2000) (51). Le nombre annuel de CCR a augmenté de 50 % entre l'année 1980 et 2000 (51). Les métastases hépatiques sont déjà présentes au moment du diagnostic d'un CCR chez 15 à 25% des patients et vont apparaître au cours de l'évolution de la maladie chez plus de la moitié des autres patients (77). Seul le traitement chirurgical offre des possibilités de guérison. Malheureusement, peu de patients porteurs de métastases hépatiques isolées sont éligibles pour la chirurgie (77).

Les résultats du service de chirurgie digestive ont été publiés (78). Cette série, modeste puisque retraçant le début de la chirurgie hépatique, a mis en évidence une mortalité postopératoire importante (13 %) mais avec une survie estimée à 5 ans de 35 %. Par contre, la survie sans récurrence n'est que de 25 % à 2 ans. C'est pourquoi un espoir pour améliorer ces chiffres avait été apporté par l'étude de Nancy Kemeny, publiée en 1999 dans le *New England Journal of Medicine* (79). Les auteurs avaient randomisés le traitement post-opératoire de patients opérés de métastases hépatiques, entre chimiothérapie intraveineuse et chimiothérapie intraartérielle locorégionale et chimiothérapie intraveineuse. La survie actuarielle à 2 ans était de 86 % dans le premier groupe contre 72 % dans le second ($P < 0,03$), avec une survie sans récurrence à 2 ans de 90 % contre 60 % ($P < 0,001$). Toutefois, cette étude monocentrique souffrait de quelques biais, comme la différence de temps de traitement entre les 2 groupes en faveur du groupe intra artériel et l'hétérogénéité des patients opérés, comme nous l'avons rapporté dans une lettre publiée dans le même journal (80).

J'ai été coauteur pour un STIC (Programme de soutien des innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses) nommé "Accessibilité au traitement par radiofréquence dans les cancers primitifs et secondaires du foie. Evaluation clinique et médico-économique des pratiques validées". Il a été conduit par l'équipe de l'Institut Gustave Roussy de 2002 à 2004 et 3 groupes ont été définis: un premier groupe traité par radiofréquence percutanée (groupe 1), un deuxième par radiofréquence peropératoire (groupe 2) et un troisième par radiofréquence peropératoire associé à un geste d'hépatectomie (groupe 3). La durée moyenne d'hospitalisation était de 3 jours (extrêmes: 1-28 jours) dans le groupe 1, de 12 jours dans le groupe 2 (5-33 jours) et de 15 jours lorsqu'il était associé un geste hépatique (7-50 jours). Le coût moyen était estimé à 3,1 k€, 8,2 k€ et 12,9 k€ respectivement dans le groupe 1, 2 et 3. La survenue d'une complication entraînait un surcoût de 1660 €. Le taux de complications étaient de 5 % dans le groupe 1, 28 % dans les groupes 2 et 3. Le suivi médian était de 18 mois. La médiane de réévoluation hépatique était de 9,4 mois et la survie globale à 2 ans de

71,3 %. Un diamètre tumoral excédant 3 cm et un nombre de lésions à traiter supérieur à 3 étaient associés à un plus grand risque de récurrence hépatique et de décès. Ces résultats font l'objet d'une publication qui est en cours de rédaction. Je suis par ailleurs investigateur recherche clinique dans l'essai CLOCC trial 40004 EORTC (Bruxelles Belgique) qui compare la chimiothérapie à la radiofréquence suivie de chimiothérapie chez les patients porteurs de métastases non opérables d'un CCR. Le but est de déterminer si la radiofréquence améliore la survie de ces patients par rapport au traitement standard qu'est la chimiothérapie.

Les carcinomes rénaux ont été parmi les premières tumeurs extrahépatiques traitées par radiofréquence. La radiofréquence est appliquée dans le rein de façon similaire à ce qui est fait dans le foie, tant en ce qui concerne le matériel utilisé que les puissances délivrées. Elle pourrait être une alternative aux néphrectomies partielles (81). La radiofréquence est utilisée dans l'os moins pour essayer de stériliser des tumeurs, que pour la palliation des douleurs en rapport avec de volumineuses métastases osseuses mal contrôlées par les médicaments ou la radiothérapie. Il existe des spécificités électriques et thermiques liées à la nature de la structure osseuse. L'os cortical possède un effet d'isolant thermique (82), ce qui permet de protéger les structures de voisinage pour peu que l'os cortical soit respecté. Cette isolation thermique peut également être mise à profit pour traiter des tumeurs centro-osseuses en profitant de l'« effet four » qui concentrera la chaleur sur le site tumoral (82). Lors du traitement de douleurs osseuses, le but de la radiofréquence n'est pas de détruire toute la tumeur mais plutôt de cibler des berges entre tumeur et structures osseuses afin d'essayer de détruire les terminaisons nerveuses de l'endostéum qui sont probablement très impliquées dans la genèse de la douleur (82).

Dans le cadre du département de soins oncologiques de support, j'ai rapporté notre expérience dans le traitement de tumeurs chez des patients inopérables (83). Il s'agissait de tumeurs rénales ou de lésions tumorales récidivantes ou osseuses douloureuses. Il n'y a pas eu de récurrence sur les sites traités et les patients ont été soulagés de leurs douleurs. Malheureusement on a déploré une complication fatale après traitement d'une récurrence d'un chordome sacré. La nécrose tumorale s'est fistulisée dans l'artère iliaque interne deux mois après le traitement, entraînant une hémorragie digestive massive. L'ablathermie par radiofréquence permet, chez des patients jugés inopérables, d'assurer le contrôle local de tumeurs. Cette technique est aussi un moyen supplémentaire dans le traitement de douleurs résistantes aux traitements classiques. Toutefois son utilisation n'est pas exempte de possibles complications, parfois mortelles et les indications doivent être posées de façon pluridisciplinaire. Les indications étant peu nombreuses, j'ai participé à l'élaboration d'une collaboration inter-régionale pour le développement des techniques interventionnelles en cancérologie. Trois équipes pluridisciplinaires en douleur et techniques interventionnelles, CHU de Besançon, de Saint-Etienne et le Centre Alexis Vautrin, se sont réunies pour mettre en commun leur expérience. Des réunions par visioconférence via Internet sont établies tous les mois avec présentation de cas et décision. Un enregistrement prospectif de chaque cas est réalisé avec suivi dans le temps des résultats. Cette structure nous permet d'avancer dans la prise en charge de ces patients difficiles.

7.2. La chimiohyperthermie intrapéritonéale

J'ai mis en place la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans le traitement des carcinomatoses péritonéales. Ce projet a été développé par le Centre Alexis Vautrin en partenariat avec le CHU de Brabois (Services de chirurgie générale et digestive, et de

réanimation chirurgicale). La carcinose péritonéale représente l'un des trois modes de dissémination des cancers avec la diffusion hémotogène et lymphatique. La carcinose péritonéale a été longtemps considérée comme un stade métastatique terminal des cancers digestifs. A l'exception du cas particulier du pseudomyxome péritonéal, le pronostic spontané des carcinoses péritonéales d'origine digestive est très péjoratif (médiane de survie inférieure à 8 mois) (84). La carcinose péritonéale se définit comme l'extension métastatique d'un cancer primitif le plus souvent intra-abdominal, aux surfaces séreuses péritonéales. Les adénocarcinomes digestifs et ovariens en sont le plus souvent responsables, mais d'autres tumeurs primitives comme les cancers du sein et les sarcomes des tissus mous peuvent aussi être en cause (84). Cependant, depuis le début des années 1990 plusieurs équipes ont mené des études de phase I-II pour évaluer l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie intrapéritonéale associée à une hyperthermie (85).

L'hyperthermie est connue pour son rôle cytotoxique dès 42°C. Cette hyperthermie agit à différents niveaux (86, 87):

- au niveau moléculaire, en assurant un dysfonctionnement des systèmes d'homéostasie, en perturbant la synthèse protéique et en altérant la matrice cytoplasmique, conduisant à la mort cellulaire.
- au niveau cellulaire, l'hyperthermie agit essentiellement lors de la phase S et M.
- au niveau tissulaire, par induction de micro-thromboses perturbant la vascularisation tissulaire.

D'autre part les tissus tumoraux sont plus thermosensibles que les tissus sains. En effet, les tissus sains peuvent se protéger par vasodilatation assurant une thermorégulation nettement supérieure à celle des tissus tumoraux. Les tissus tumoraux quant à eux présentent des particularités inhabituelles créant des plages cellulaires à pO₂ et pH bas. Ces deux éléments sont classiquement des obstacles à la radio-sensibilité (hypoxie) et à l'efficacité des chimiothérapies systémiques (hypo-perfusion). L'hyperthermie trouve là tout son intérêt puisqu'elle est d'autant plus cytotoxique que le pH est bas. Au total, il existe une thermosensibilité des tissus tumoraux supérieure à celle des tissus sains du fait de l'association d'une hypoxie avec une acidose, d'une micro-circulation tumorale anarchique et d'un déficit en thermorégulation (86).

L'intervention débute par une chirurgie de réduction tumorale maximale (85). Le but de cette chirurgie maximale est d'obtenir des résidus tumoraux inférieurs à 2,5 mm. L'effet de la CHIP est "superficiel", la diffusion se faisant par imbibition, sur une épaisseur de 1 à 3 mm. Il y a donc nécessité de laisser des résidus les plus petits possibles pour espérer une action curative. Cette chirurgie extensive nécessite souvent des résections multi-viscérales avec anastomose digestive et péritonectomie étendue. Il doit y avoir une libération totale des adhérences intra-péritonéales afin d'éviter de laisser des zones exclues par la perfusion. La chimiothérapie, portée à 43 °C, est administrée immédiatement à la fin d'intervention. En effet elle doit intervenir avant que les cellules tumorales ne soient piégées dans les dépôts de fibrine qui recouvrent en quelques minutes les surfaces cruentées. Ces dépôts de fibrine génèrent rapidement des adhérences et constituent un sanctuaire qui protège les cellules tumorales d'une chimiothérapie intrapéritonéale retardée. De plus, ils s'enrichissent très vite des facteurs de croissance nécessaires aux processus physiologiques de la cicatrisation mais dont profitent également les cellules tumorales (85, 86). Une chimiothérapie systémique ne peut pas atteindre ces cellules tumorales, car elles n'ont pas encore atteint le stade où existe une néovascularisation. Par sa voie d'administration, intrapéritonéale, elle permet d'utiliser des concentrations de produits chimiothérapeutiques de 20 à 400 fois supérieures à celles atteintes par administration intraveineuse, en fonction du poids moléculaire du produit utilisé. L'association, dans le même temps, d'une chirurgie maximaliste avec une CHIP est grevée

d'un taux de complications proche de 60% avec une mortalité actuellement inférieure à 10% (88).

Cette procédure thérapeutique a ensuite été standardisée et codifiée grâce aux travaux de Dominique Elias. Plusieurs protocoles de phase II ont permis d'établir un mode opératoire parfaitement reproductible, utilisant l'oxaliplatine à la dose maximale de 460 mg/m² (89).

Par ailleurs, une étude monocentrique de phase III comparant la chip à une chirurgie standard associée à une chimiothérapie type 5FU/acide folinique, a montré un gain significatif de survie (médiane 22.6 dans le groupe chip, versus 12.3 dans le groupe contrôle ; p=0.0032) (90). Ces résultats ont ensuite été confirmés par une analyse à plus long terme (91). Deux pathologies tirent bénéfice de cette technique: les pseudomyxomes péritonéaux (ou maladie gélatineuse) et les cancers colorectaux.

Ma formation initiale, avant de débiter la technique à Nancy, a été réalisée sous le tutorat du Dr. Dominique Elias, chirurgien à l'Institut Gustave Roussy et un des promoteurs de la technique en France. Le Dr. Elias a mis en place un protocole d'évaluation multicentrique nationale (STIC CHIP Traitement curateur de certaines carcinoses péritonéales par exérèse plus chimio-hyperthermie intra-péritonéale), afin de déterminer la morbidité et le coût de cette technique auquel je participe. Je suis aussi investigateur clinique dans une étude prospective de phase 2 testant la CHIP comme traitement de cloture des adénocarcinomes ovariens de stade 3 et 4 (CHIP OVAC I). Les cancers de l'ovaire sont découverts dans la majorité des cas à un stade avancé. A ce stade le pronostic reste réservé et limité entre 20% à 30% de survie à 5 ans. 50 % des patientes opérées de façon optimale et ayant reçu 6 cures de chimiothérapie vont récidiver dans la cavité péritonéale alors qu'une exploration abdominale (opération dite de « second-look ») s'est révélée macroscopiquement négative (58). La survie des patientes est suspendue à 2 conditions : la chimiosensibilité de la tumeur et la résection chirurgicale initiale qui doit être la plus complète possible. L'absence de progrès encore significatif en terme de survie permet actuellement de reconsidérer la place des thérapies intra-péritonéales (92). Ce concept se trouve renforcé par la publication en début d'année d'une étude prospective randomisée, qui a démontré un gain en survie globale et en survie sans récurrence lorsque l'on associe une chimiothérapie intrapéritonéale à un traitement standard des carcinomes ovariens de stade III (93). Dans le protocole CHIP OVAC I, il est proposé aux patientes traitées pour un cancer de l'ovaire de stade avancé de réaliser un second-look chirurgical après 6 cures de chimiothérapie. Au moment de ce second-look, si la maladie résiduelle est nulle ou millimétrique, ou si un geste chirurgical permet d'éliminer la carcinose résiduelle, la CHIP est pratiquée. Les gestes chirurgicaux sont dans la plupart des cas relativement limités (péritonectomies simples et adhésiolyses complètes) dans l'espoir d'une morbidité acceptable. Cette CHIP s'assimile plutôt à une thérapeutique de consolidation chez les patientes chimio-sensibles.

J'ai complété ma formation initiale par un stage de 3 mois au sein du service du Dr. Frantz Zoetmulder (The Netherlands Cancer Institute, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam), qui est à l'origine de l'étude randomisée ayant montré un bénéfice de la CHIP dans les carcinomatoses digestives (90). J'ai pu parfaire ma technique opératoire et la gestion des suites post-opératoires. J'ai participé à la rédaction d'une étude prospective randomisée qui consiste à déterminer les conséquences de la préservation ou non de l'artère gastro-épiploïque droite sur les suites post-opératoires. Le protocole a été soumis au comité scientifique de l'hôpital pour avis.

8. Perspectives

Concernant la chirurgie du sein, je dirige conjointement avec le Dr. Emmanuel Dessandes le travail d'une interne, Mme Magalie Sallou, sur le cancer du sein chez l'homme. Cette série (60 cas) sera appariée à un groupe de patientes dans la proportion de 2 pour 1. Le but est déterminer s'il existe une différence de pronostique à stade équivalent entre les 2 sexes. Cette série fait par ailleurs partie de la série multicentrique française des cancers du sein chez l'homme qui a été publiée une première fois en 1995 et qui vient d'être réactualisée par le Dr. Bruno Cuttuli.

Le cancer du sein représente la première localisation cancéreuse prise en charge au Centre Alexis Vautrin, avec environ 750 cas par an (94). Une étude portant sur l'organisation des pratiques lors de la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein au CAV a montré qu'il existait une grande variabilité individuelle des délais entre la prise de rendez-vous et la chirurgie, pointant une activité de consultation pré-thérapeutique saturée. La délégation des consultations de surveillance post-thérapeutique selon un suivi alterné avec les médecins généralistes ou gynécologues de ville et les médecins du CAV pourrait débloquent cette situation (94). La surveillance post-thérapeutique au CAV s'appuie sur la référence des " Standards, Options et Recommandations " pour la prise en charge des cancers du sein non métastatiques (95): un examen clinique régulier tous les 6 mois pendant les 5 premières années puis annuellement. Parallèlement, un bilan sénologique par mammographie +/- échographie est réalisée au 6^{ème} mois puis au 12^{ème} mois puis annuellement. Cette surveillance impliquant une approche pluridisciplinaire est programmable et partageable.

L'objectif est de mettre en place une surveillance, pour le cancer du sein chez la femme, alternée, organisée et partagée entre les médecins de ville et les médecins du CAV. Elle vise à formaliser l'intégration précoce de médecin généraliste ou de gynécologue de ville dans la chaîne de surveillance post-thérapeutique, ainsi de favoriser et d'améliorer la relation médecins de ville / médecins spécialistes d'établissement de santé dans le réseau de soins. Au Centre René Gauducheau, cette surveillance en alternance est en place depuis 2001. J'ai pu profiter de leurs conseils et de leur expérience pour la mise en place de ce type de surveillance à Nancy. L'évaluation de la mise en place d'une surveillance alternée se fera sur l'observance du patient à un protocole de suivi post-thérapeutique, la satisfaction du patient au niveau des consultations alternées (consultations médecins de ville et médecin du CAV) et l'appréciation du médecin généraliste au regard de cette surveillance partagée et de l'interactivité médecin de ville/médecin du CAV.

Le traitement conservateur du cancer du sein a été proposé initialement dans les années 1960–1970 en Europe. Il associe une exérèse de la tumeur, le traitement des adénopathies axillaires et une irradiation du sein conservé. Ce traitement conservateur est actuellement le traitement de référence des cancers du sein T1 et T2 de petite taille, non inflammatoires. Ce traitement doit répondre à trois conditions :

- une survie identique à celle obtenue par la mastectomie;
- un risque de récurrence locale faible;
- un résultat esthétique satisfaisant.

J'ai initié un travail consistant à reprendre toutes les patientes opérées de façon conservatrice depuis 1973 jusqu'à 1996. Le but de ce travail est double: déterminer notre taux de récurrence locale et les facteurs pronostiques de récurrence (Dr Rauch) et pour ma part étudier le traitement des récurrences locales. Toutes les données des patientes ont été intégrées dans une base de données et leur exploitation est en cours de finalisation.

La technique du ganglion sentinelle ne se limite pas qu'au sein et au mélanome. J'ai transposé et développé cette technique dans les cancers de la vulve sans adénopathies palpables. Cette pathologie touche principalement les femmes âgées. Le traitement est la chirurgie qui comprend une vulvectomie totale associée à un curage inguinal bilatéral en cas de volumineuse tumeur ou de tumeur centrale (96). Cette intervention est grevée d'une morbidité importante (97). Le ganglion sentinelle participe à la désescalade thérapeutique et à la diminution de la morbidité. Je dirige un interne, Mr David Tisserand, dont le sujet de Thèse de Médecine concerne le ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve. Nos 30 premières patientes seront réunies avec celles du centre anticancéreux de Strasbourg afin d'avoir une série importante et pour déterminer les facteurs prédictifs de récurrence inguinale. Concernant les cancers de l'ovaire, un travail est en cours dans le service, à partir des dossiers des patientes, afin d'étudier le traitement des récurrences de ce cancer. Ce travail est l'objet d'un sujet de thèse (Mr. Nicolas Ballay-Vuillaume). De plus, une étude de phase II dans le traitement de ces récurrences étudiera la faisabilité d'une CHIP comme traitement complémentaire à la chirurgie de débulking et à la chimiothérapie systémique (CHIPOR I, PHRC 2006).

Grâce à l'expérience acquise dans les services du Pr. Schlag (Berlin) et du Dr. Zoetmulder (Amsterdam), je compte développer de nouvelles technologies afin d'améliorer la prise en charge des patients.

- La chirurgie des tumeurs sacrées, principalement représentées par les chordomes, est une chirurgie nécessitant 2 voies d'abord et 2 temps opératoires bien distincts. Le risque de récurrence est corrélé à la qualité de l'exérèse initiale. Obtenir des marges saines est difficile pour les volumineuses tumeurs (98). La chirurgie assistée par ordinateur est un concept qui s'est développé ces dernières années, principalement en orthopédie et chirurgie du rachis. Le principe repose sur l'acquisition en préopératoire d'un scanner ou d'une IRM de la région à opérer. Le jour de l'intervention, des marqueurs sont placés sur les repères osseux d'intérêt permettant une concordance avec le bilan d'imagerie pré-opératoire. Cela permet une chirurgie plus précise, en particulier pour la pose de matériel (99). La chirurgie assistée par ordinateur devrait permettre la résection de ces volumineuses tumeurs tout en diminuant le risque de récurrence locale par l'obtention de marges saines dans un plus grand nombre de cas. Le département de chirurgie dispose d'une plateforme, dédiée initialement à la chirurgie ORL. Après discussion avec la société, il a été convenu de développer l'approche de la résection des tumeurs sacrées à l'aide de la chirurgie assistée par ordinateur.

- L'hystérectomie élargie fait partie du traitement des cancers avancés de l'endomètre (stades FIGO : IIB) et du col utérin (stades FIGO : IA2, IB, IIA) (52, 53). Dans ces situations, la morbidité post-opératoire d'une hystérectomie radicale élargie, de type intervention de Wertheim-Meigs (Piver III) est importante: fistules urinaires, maladies thrombo-emboliques, lymphocèles pelviens, lymphoedèmes des membres inférieurs, iléus post-opératoires, troubles sphinctériens et dysfonctions vésicales du type vessies neurologiques (100). Ces troubles mictionnels et ano-rectaux post-opératoires altèrent de manière importante la qualité de vie des patientes opérées (100). Ces troubles sont directement liés à l'étendue de la dissection chirurgicale ainsi qu'au traumatisme chirurgical des nerfs végétatifs pelviens (101). C'est au cours de la section des ligaments utéro-sacrés, du curage ganglionnaire iliaque interne, de la section des ligaments vésico-utérins et de la section du moignon vaginal que ces nerfs sympathiques et parasymphatiques peuvent être lésés. Des techniques chirurgicales permettant de préserver l'intégrité de ces structures nerveuses sans nuire au pronostic carcinologique ont été décrites dans la littérature sur de faibles effectifs (101). Après une étude au laboratoire d'Anatomie de la faculté de Médecine de Nancy, il serait intéressant d'utiliser un stimulateur neurologique en peropératoire afin de mieux repérer et donc préserver ces nerfs. Dans un second temps, une étude chronologique dans le temps

permettrait de déterminer si les résultats concernant la morbidité urinaire ont été améliorés depuis la reconnaissance de ces nerfs, comme cela a été le cas pour la chirurgie du rectum (61).

Dans le cadre du groupe de recherche chirurgical sur le cancer du rectum (GRECCAR), il a été déposé un projet PHRC 2006 pour l'étude de la qualité de vie des patients opérés pour un cancer du bas rectum avec réalisation soit d'une anastomose colo-anale soit d'une amputation abdomino-périnéale. L'analyse a pour but d'établir l'influence respective de la technique chirurgicale et des traitements néoadjuvants sur la qualité de vie des patients. Un article faisant le point en 2005 sur la qualité de vie des patients traités pour un cancer oesogastrique a été envoyé à la revue *Oncology* début 2006.

Concernant le mélanome malin cutané, à la suite du premier travail sur le ganglion sentinelle, j'ai initié un travail avec le service des isotopes du CHU de Brabois. Tous les patients devant être opérés pour un mélanome d'indice de Breslow supérieur à 0,75 mm, bénéficiaient d'un morphoTEP en préopératoire en complément de la recherche du ganglion sentinelle. L'imagerie métabolique et fonctionnelle fondée sur l'utilisation d'un analogue du glucose marqué au fluor 18 permet d'explorer en routine l'activité métabolique des clones tumoraux et de mettre en évidence les tumeurs en cours de prolifération. La tomographie par émission de positons (TEP) au 18fluoro-désoxyglucose (18FDG) permet de détecter les foyers tumoraux de taille supérieure à 7 mm (102). Elle apporte, en complément de l'imagerie anatomique classique, des informations fonctionnelles essentielles pour la stadification initiale et lors de rechute de la maladie néoplasique, la caractérisation d'une lésion suspecte, la surveillance de la réponse thérapeutique (103). La tomographie par émission de positons à l'aide du 18FDG utilise essentiellement les caractéristiques métaboliques des tissus pour différencier un processus bénin d'une pathologie maligne(102). Analogue d'un sucre, le désoxyglucose est devenu émetteur de positons par marquage avec du fluor 18. Après avoir été injecté, le 18FDG entre dans les cellules comme son analogue, y subit une phosphorylation, puis s'accumule dans les cellules. Son accumulation préférentielle dans la cellule cancéreuse est liée à deux phénomènes : d'une part une augmentation de la glycolyse, d'autre part une augmentation du transport transmembranaire de glucose avec notamment une surexpression des récepteurs GLUT 1 (103). Sa fixation est ainsi le reflet de la consommation énergétique de la cellule et donc de son activité métabolique. Cette accumulation est en relation directe avec le potentiel évolutif des cancers. Le but de notre étude est de comparer les performances diagnostiques du ganglion sentinelle et du morphoTEP. Les inclusions sont terminées depuis 1 mois et l'exploitation des résultats va pouvoir débiter.

Concernant la CHIP, une étude de phase III à laquelle je participerai vient d'être déposée comme PHRC 2006. Cette étude a pour but d'évaluer la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale peropératoire par oxaliplatine relativement à une chimiothérapie systémique, chez les patients ayant bénéficié d'une réduction tumorale chirurgicale maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale. Cette étude est nécessaire car dans la seule étude prospective randomisée publiée (90), la chirurgie avait été suboptimale dans le groupe sans CHIP, laissant subsister un doute quant à l'efficacité de la CHIP. De plus, la chimiothérapie systémique utilisait des produits devenus aujourd'hui obsolètes, alors qu'à ce jour, les nouveaux protocoles ont permis des gains significatifs en survie, identiques à ceux obtenus dans le groupe CHIP de l'étude publiée (90).

RECHERCHE FONDAMENTALE

D) RECHERCHE FONDAMENTALE

1. Introduction

Il a été estimé pour l'année 2002 10,9 millions de nouveaux cas de cancers dans le monde, 6,7 millions de décès et 24,6 millions de personnes vivant avec un cancer (104). Pour la même année 2002, le cancer colorectal (CCR) est responsable de 1,02 millions de nouveaux cas et 529 000 décès. Le CCR est le deuxième en terme de prévalence (11,5 %), après le cancer du sein (17,9 %) et avant la prostate (9,6 %) (104). La survie à 5 ans est estimée à 54-56 % dans les pays développés et à 39 % dans les pays émergents (104). En France, le cancer reste la première cause de mortalité (69). Toutefois, sa mortalité a tendance à légèrement diminuer, probablement due à une prise en charge plus précoce et plus efficace (69).

Les métastases hépatiques vont se développer chez plus de 50 % des patients (77). Seul le traitement chirurgical offre des possibilités de guérison. Malheureusement, peu de patients ont accès à la chirurgie, les autres étant récusés du fait d'un nombre trop grand de métastases hépatiques, d'une atteinte bilobaire, d'une fonction hépatique ne permettant pas la résection hépatique ou de contre-indications opératoires. De plus, parmi les patients qui ont pu bénéficier d'une résection chirurgicale, 75% vont développer de nouvelles métastases, dont 20 à 30% seront confinées au foie (77). La résection chirurgicale des métastases, lorsqu'elle est possible, est le traitement de référence des récurrences localisées au foie. L'histoire naturelle des métastases hépatiques et les possibilités restreintes de les traiter chirurgicalement ont imposé le développement d'autres modalités thérapeutiques, dont l'ablation des métastases hépatiques par radiofréquence (1).

Les premières publications concernant le traitement des lésions hépatiques par la radiofréquence (RF) datent de 1993. Depuis, de nombreuses séries ont confirmé la faisabilité de la RF. La morbidité reste faible, de 3 à 36 % (105, 106). Toutefois, il existe des situations pour lesquelles la RF est contre indiquée comme par exemple la situation centrale des tumeurs. En effet, le risque de lésions biliaires secondaires à l'ablathermie est important.

La thérapie photodynamique (PDT) est une autre technique mini-invasive de destruction locale de tumeurs (107). La PDT a été principalement utilisée pour traiter des lésions cancéreuses ou précancéreuses superficielles de la peau et des muqueuses, accessibles par endoscopie comme les tumeurs de l'œsophage, des bronches, de la vessie et de la sphère ORL (107). La limite de cette technique est la faible pénétration tissulaire de la lumière qui est nécessaire pour activer localement le photosensibilisant. L'apparition de nouveaux photosensibilisants permettant de travailler à des longueurs d'onde ayant une plus forte pénétration tissulaire, ouvre la voie à la destruction de tumeurs solides comme les métastases hépatiques (108).

Ce travail de recherche a pour but d'approfondir les connaissances dans le traitement des métastases hépatiques par des moyens de destruction locale.

La première partie concerne la mise au point de 2 modèles expérimentaux animaux. Le premier modèle, chez le porc, caractérise les lésions biliaires lorsque l'on réalise une

ablation par RF au contact des voies biliaires intrahépatiques. Le deuxième est un modèle de métastases hépatiques chez le rat.

La deuxième partie concerne le moyen de prévenir les lésions biliaires lorsqu'une radiofréquence est réalisée au contact des voies biliaires intrahépatiques par la perfusion des canaux biliaires par du sérum glucosé froid.

La troisième partie concerne la cinétique de distribution intrahépatique et intratumorale d'un nouveau photosensibilisant de deuxième génération, la *m*THPBC. La pharmacocinétique hépatique et tumorale du photosensibilisant a été déterminée par extraction et par spectroscopie de diffusion élastique, à partir du modèle de métastase hépatique chez le rat. La spectroscopie de diffusion élastique étudie l'interaction lumière tissu par l'analyse de la lumière diffusée. Afin de réaliser ces mesures, un spectromètre a été conçu et fabriqué.

Enfin, l'association de la radiofréquence et de la photothérapie dynamique pour la destruction de tumeurs hépatiques de volume important est abordé dans les perspectives de ce travail.

Ce travail a donné lieu à 3 publications dans des revues internationales à comité de lecture (109-111), une quatrième vient d'être envoyée à une revue internationale.

2. Modèles animaux expérimentaux

2.1 Modèle expérimental de lésions biliaires chez le porc

La morbidité de la RF hépatique varie de 1,5 à 10 % pour les plus grosses séries de la littérature (105, 106, 112, 113), à comparer aux 15 – 30 % de morbidité de la chirurgie hépatique (77). Schématiquement, on peut subdiviser les complications en:

secondaires à la mise en place de l'aiguille (hémorragie, hématome sous-capsulaire, ensemencement du trajet de ponction) et celles secondaires à l'hyperthermie ("dégâts collatéraux" de l'hyperthermie comme les perforations d'organes creux, les lésions biliaires, les cholécystites...),

les complications majeures, nécessitant une hospitalisation et une thérapeutique invasive (chirurgie pour hémostase, drainage d'un abcès, d'un pneumothorax, thrombose portale...) et mineures,

les complications précoces (insuffisance hépato-cellulaire, troubles métaboliques, hémorragie...) et tardives (sténoses biliaires, abcès, ...).

Le taux de complications biliaires varie de 1 à 20 % (105, 114). Plusieurs raisons expliquent cette variabilité entre les séries de la littérature: le taux de complications est plus important si le volume tumoral à détruire est plus grand, si les tumeurs à détruire sont de siège centrale et si le suivi est suffisant car les complications biliaires sont de révélation tardive (115). Les complications biliaires sont soit des sténoses avec dilatation d'amont soit des abcès biliaires, soit des biliomes ou des biliopéritonées. Les complications tardives sont des atrophies hépatiques secondaires à des sténoses des canaux principaux biliaires ou des fistules bilioveineuses avec hémobilie. La plupart des auteurs recommandent une distance minimale de 1,5 à 2 cm à respecter par rapport à une voie biliaire intrahépatique pour pouvoir réaliser une ablation par radiofréquence sans risquer une complication biliaire (113, 116).

Ces lésions biliaires secondaires à l'ablation par RF, si elles sont rapportées dans la littérature, n'avaient jamais été caractérisées car aucun modèle animal n'existait. Grâce à la

collaboration au sein du laboratoire de Chirurgie Expérimentale de la Faculté de Médecine de Nancy, j'ai pu développer et mettre au point ce modèle. Vingt deux porcs ont été utilisés. Par laparotomie, 2 zones d'ablathermie par RF étaient réalisées sous échographie dans le lobe gauche hépatique, au contact des voies biliaires intrahépatiques. Quatre groupes de 5 porcs ont été utilisés. L'effet tissulaire induit par l'ablathermie se poursuivant jusqu'à 7 jours après la procédure (117), le choix du moment des prélèvements hépatiques pour l'étude radiologique et histologique a été fixé à 1 et 3 semaines après l'ablathermie. Ceci a permis de suivre l'évolution des lésions et en particulier des lésions de nécrose qui diminuent et se modifient au cours du temps. Les voies biliaires intrahépatiques du porc cheminant au contact des vaisseaux intrahépatiques, le flux vasculaire protégeait les voies biliaires des effets thermiques de la radiofréquence. Le sang circulant à l'intérieur des vaisseaux dissipait la chaleur émise par la zone d'ablathermie ("cooling effect" ou "heat-sink effect"), protégeant ainsi les voies biliaires (117, 118). C'est la raison pour laquelle nous avons effectué des clampages du pédicule hépatique dans la moitié des cas lors de notre étude expérimentale, afin de supprimer le "cooling effect".

La réalisation d'une ablathermie par radiofréquence au contact d'une voie biliaire intrahépatique a permis de créer des lésions biliaires radiologiques (sténose, sténose avec dilatation d'amont, interruption de la voie biliaire, destruction de la voie biliaire avec extravasation du produit de contraste). Le clamage pédiculaire et le délai du prélèvement hépatique n'ont pas modifié de manière significative le nombre ou le type de lésions radiologiques. Sur les 40 zones de nécrose réalisées sans refroidissement biliaire, 36 lésions radiologiques ont été observées. L'étude histologique a permis d'analyser les conséquences de l'hyperthermie sur les voies biliaires. Les premiers dommages créés intéressaient l'épithélium des voies biliaires. Cet épithélium desquamait dans la lumière du canal biliaire, soit de manière partielle soit totalement. La paroi fibromusculaire des voies biliaires pouvait être lésée par l'hyperthermie. Les lésions constatées étaient une coagulation des protéines de la paroi les plus proches de l'épithélium biliaire. L'hyperthermie pouvait avoir pour conséquence une destruction partielle ou complète de la paroi des voies biliaires. Cette destruction d'une partie plus ou moins grande de la voie biliaire se traduisait sur la cholangiographie par une extravasation de produit de contraste. C'est peut-être par ce type de lésion biliaire que l'on peut expliquer les abcès biliaires qui ont été décrits dans la littérature (113, 115). Les images radiologiques de sténose biliaire correspondaient probablement à une fibrose cicatricielle des parois biliaires lésées. On ne connaît pas le devenir à moyen ou long terme de ces lésions histologiques en particulier pour cet épithélium biliaire qui a desquamé. Cet épithélium se régénère-t-il avec le temps? Ces voies biliaires sont-elles encore fonctionnelles?

Le clamage pédiculaire et le délai du prélèvement hépatique ont modifiés de manière significative la localisation des lésions sur l'arbre biliaire. En cas de clamage pédiculaire ou en cas d'un prélèvement hépatique réalisé 3 semaines après l'ablathermie, il était constaté plus fréquemment des lésions biliaires à distance des zones d'ablathermie. Ces lésions distales étaient toujours associées à des lésions des voies biliaires situées à proximité de la zone de nécrose. Les lésions distales étaient constituées par une desquamation plus ou moins étendue de l'épithélium associée de manière inconstante à une nécrose partielle de la paroi biliaire. Ces lésions distales n'avaient jamais été rapportées dans la littérature. Deux hypothèses concernant la pathogénie de ces lésions distales peuvent être envisagées: soit le liquide biliaire est un milieu conducteur pour le courant électrique, soit la chaleur produite par l'ablathermie se propage par convection à l'intérieur des voies biliaires, le liquide biliaire ayant un débit trop faible pour évacuer la chaleur ("cooling effect") comme le font les vaisseaux hépatiques. Ces lésions distales étaient retrouvées dans 5 cas sur 20 lorsqu'il n'y avait pas eu de clamage

pédiculaire et dans 16 cas sur 20 lorsqu'il y avait eu un clampage pédiculaire. Elles étaient limitées à quelques canaux biliaires, la majorité des autres ayant une paroi et un épithélium préservé. Cette constatation a permis d'éliminer tout artéfact de fixation puisque les lésions n'étaient pas diffuses.

L'étude histologique des zones de nécrose obtenues par radiofréquence a montré une diminution significative ($P = 0,0001$) au cours du temps (entre la 1^{ère} et la 3^{ème} semaine de vie après l'ablathermie) du volume de nécrose comme l'avaient décrit initialement McGahan et al. (119). La réaction inflammatoire périlésionnelle observée sur les prélèvements hépatiques à 1 semaine était remplacée progressivement dans le temps par une fibrose séparant la nécrose du reste du parenchyme hépatique. Le volume moyen de nécrose était statistiquement augmenté ($p = 0,0001$) lorsqu'il y avait eu un clampage pédiculaire lors de l'ablathermie.

CONCLUSION: En conclusion, le modèle expérimental de sténose des voies biliaires intrahépatiques chez le porc est un modèle fiable et reproductible. Des lésions des voies biliaires à distance de la zone d'ablathermie ont été observées, lésions plus fréquentes encore après clampage pédiculaire lors de la procédure d'ablathermie par radiofréquence. Cette étude a permis de caractériser les lésions biliaires d'un point de vue radiologique et histologique.

2.2. Modèle expérimental de tumeur hépatique chez le rat athymique à partir d'une lignée de tumeur humaine HT29

La majorité des modèles animaux expérimentaux de tumeurs hépatiques est développée à partir de souris nude, pesant de 20 à 30 g à six-huit semaines de vie (120, 121). Les tumeurs hépatiques sont de petites tailles, de 2 à 4 mm, rendant difficile une destruction locale, que cela soit par radiofréquence ou tout autre moyen. La mesure *in vivo* de la concentration intratumorale d'un photosensibilisant s'avère impossible car les capteurs sont plus gros que la tumeur (122). C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de développer un modèle expérimental chez le rat nude. Son poids est dix fois plus élevé que celui de la souris. Le choix de la lignée issue d'adénocarcinome colique humain (HT 29) a été dicté par la parfaite maîtrise au sein de notre laboratoire de cette souche tumorale depuis de nombreuses années (123-125). C'est la raison pour laquelle nous l'avons choisie, plutôt qu'une lignée d'origine murine ou une autre lignée d'origine humaine comme la lignée LS 174 T (126). Le lapin n'avait pas été retenu comme modèle, car on ne peut greffer qu'un type tumoral, une tumeur sarcomateuse VX2. Nous avons constitué 3 groupes de rats: un premier groupe témoin, un deuxième groupe dont l'immunosuppression était renforcée par la délivrance en continue pendant 3 semaines de cyclosporine A et un troisième groupe chez lequel il était réalisé la veille de la greffe tumorale une irradiation de 3,5 Gy. Les 3 groupes ont été greffés par injection sous capsulaire d'une solution de cellules HT-29.

La croissance tumorale était plus rapide dans le troisième groupe par rapport aux 2 autres et le pourcentage de prise tumorale plus important (75 %). Nous avons pu obtenir des tailles tumorales de 1 à 2 cm avec des volumes de près de 3000 mm³. Ces volumes tumoraux permettent de reconstituer de manière assez similaire des métastases hépatiques; en effet, au delà d'une certaine taille tumorale, la métastase se développe à partir de la périphérie grâce à la néoangiogénèse tumorale, le centre de la métastase étant nécrotique par défaut d'oxygénation. Seul un auteur avait rapporté l'utilisation de cette lignée cellulaire chez le rat nude (127). Toutefois, il avait un taux de succès inférieur, proche de 60 %, et la taille de ces métastases hépatiques étaient de 5 à 7 mm (127).

CONCLUSION: Nous avons mis au point un modèle de "métastase hépatique" fiable et reproductible chez le rat nude, permettant d'obtenir des volumes tumoraux importants. Ce modèle peut permettre l'évaluation de moyens de destructions locaux dans de bonnes conditions techniques.

3. Traitements locaux des métastases hépatiques

3.1. Prévention des lésions biliaires lors de la réalisation d'une ablathermie hépatique par RF au contact des voies intrahépatiques

les survies à long terme des patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux traitées par RF sont comprises de 30 à 69 % à 3 ans à 22 - 46 % à 5 ans (128, 129). Les meilleures indications pour la RF sont les tumeurs de moins de 3 cm de diamètre, en plein parenchyme hépatique et à distance de vaisseaux de gros calibres (veines sus hépatiques, branches portales, veine cave inférieure). Il persiste des situations pour lesquelles la chirurgie n'est pas possible et pour lesquelles la RF est contre-indiquée: ce sont les tumeurs à moins de 15 mm d'une voie biliaire centrohépatique. En effet, le risque de lésions biliaires avec son retentissement en amont est majeur, comme nous l'avons démontré dans notre modèle expérimental porcin (109), et comme l'atteste les séries de la littérature (105, 114).

Le docteur Dominique Elias est le premier à avoir rapporté une RF au contact des voies biliaires sans complication précoce ou tardive (116, 130). Nous avons voulu démontrer, à partir de notre modèle expérimental de lésions biliaires, que l'on pouvait prévenir les lésions biliaires lors d'une ablathermie par RF au contact des voies biliaires intrahépatiques, par le refroidissement de ces voies biliaires (111). Ce refroidissement était assuré par du sérum glucosé 5 % froid perfusé par un cathéter placé dans la voie biliaire grâce à une cholécotomie. Vingt porcs ont subi la procédure RF et refroidissement, vingt porcs servaient de témoin. Les prélèvements étaient effectués à 1 ou 3 semaines, un clampage pédiculaire ayant été associé dans un cas sur 2. Le refroidissement des voies biliaires intrahépatiques par du sérum glucosé 5 % froid a permis de prévenir la formation de lésions radiologiques et histologiques au cours d'une ablathermie au contact des voies biliaires intrahépatiques. Les lésions radiologiques et histologiques, constatées en l'absence de refroidissement biliaire, n'ont pas été retrouvées lorsque les voies biliaires étaient refroidies ($P = 0,0001$). Dans les groupes de porcs ayant eu un refroidissement des voies biliaires intrahépatiques, il y avait plus d'images de lésions biliaires radiologiques (7 cas) que de lésions histologiques constatées (5 cas). Les lésions radiologiques sans traduction histologique correspondaient à des voies biliaires traversant la zone de nécrose. Les voies biliaires en bordure de la zone d'ablathermie avaient été protégées de la chaleur, seules les voies biliaires englobées dans la nécrose étaient lésées avec à l'histologie persistance de fantômes de la paroi biliaire. Comme les tumeurs hépatiques n'envahissent pas les structures biliaires mais ont plutôt tendance à les refouler (131), on peut penser que ces lésions radiologiques observées chez le porc ne seraient pas retrouvées chez l'homme. Trois de ces cinq lésions histologiques étaient sur des foies ayant été clampés lors des procédures d'ablathermie. Il faut peut-être éviter un clampage pédiculaire (130) afin que le flux hépatique protège la voie biliaire de la diffusion de la chaleur, mais avec un risque probablement plus important de récurrence tumorale au contact de la voie biliaire. Dans notre étude, le refroidissement biliaire n'a pas modifié de façon statistiquement significative le volume des zones de nécrose. En l'absence de clampage pédiculaire, la chaleur était évacuée par les vaisseaux hépatiques et les voies biliaires

refroidies. En présence d'un clampage pédiculaire, seules les voies biliaires refroidies pouvaient évacuer la chaleur. Les zones de nécrose étaient homogènes lorsqu'il n'y avait pas de refroidissement associé, sans structure cellulaire ou vasculaire viable à l'intérieur. Par contre, au contact des voies biliaires refroidies, lorsqu'il n'y avait pas de clampage pédiculaire associé, la nécrose semblait moins complète mais non viable.

CONCLUSION: Le refroidissement des voies biliaires intrahépatiques par du sérum glucosé 5 % froid lors d'une ablathermie par radiofréquence au contact d'une voie biliaire intrahépatique protège cette voie biliaire des effets secondaires de l'hyperthermie. Cette protection des voies biliaires est efficace pour les canaux biliaires situés au contact des zones d'ablathermie et pour les canaux biliaires situés à distance. Les volumes de nécrose ainsi obtenus par radiofréquence ne sont pas significativement différents en présence ou non d'un refroidissement biliaire. L'étude histologique de la périphérie des zones de nécrose au contact des voies biliaires refroidies montre une nécrose moins complète qu'au centre. Il reste encore à déterminer la température idéale du liquide de perfusion. Cette température optimale devrait permettre de prévenir les lésions biliaires tout en diminuant au minimum le "cooling effect" afin de ne pas réduire l'effet thérapeutique recherché (le volume de nécrose tumorale), ce qui pourrait favoriser les récurrences tumorales en application clinique chez l'homme.

3.2. Etude pharmacocinétique intrahépatique et intratumorale d'un nouveau photosensibilisant, la *m*-THPBC, par spectroscopie de diffusion élastique et par extraction

La thérapie photodynamique (PDT) est une technique de traitement des tumeurs solides. Elle utilise un photosensibilisant qui se fixe préférentiellement dans les tissus tumoraux. Le photosensibilisant éclairé avec une lumière de longueur d'onde adaptée va générer des substances oxydantes toxiques pour les cellules pour aboutir finalement à la destruction tumorale. Les cibles cellulaires en PDT incluent les cellules tumorales, la micro-vascularisation tumorale, et les cellules inflammatoires (132). L'application de la PDT sur le foie est limitée par l'absorption importante du tissu dans l'intervalle spectral ultraviolet (UV)-visible, jusqu'aux longueurs d'onde supérieures à 620 nm. Elle est consécutive au fort taux d'hémoglobine et d'oxyhémoglobine. De ce fait, si la bande d'absorption du photosensibilisant (PS) est située dans la région d'absorption de l'hémoglobine, la probabilité d'absorption des photons par le photosensibilisant est faible, et le traitement devient inefficace. La recherche d'un PS aux propriétés photo-physiques optimales pour son utilisation dans le foie est en conséquence importante. La *m*-THPBC, qui présente un fort pic d'absorption dans le proche infrarouge (IR) (environ 740 nm), rend son usage particulièrement intéressant car dans cette bande d'absorption, le foie est relativement transparent et l'efficacité photodynamique de la *m*-THPBC est élevée. L'efficacité du traitement dépend entre autres de la concentration du PS dans le tissu illuminé. En général, le traitement est plus efficace quand la concentration de PS est élevée ou suffisamment importante. Des études cinétiques sont donc essentielles afin de définir l'intervalle optimal entre l'injection du PS et l'application de la lumière.

Il existe deux types de méthodes de mesure de la concentration d'un photosensibilisant: les méthodes invasives (par extraction ou micro-dialyse) et les méthodes non-invasives (par les méthodes de "pharmacocinétique optique" ESS (*Elastic Scattering Spectroscopy*) ou LIFS (*Light Induced Fluorescence Spectroscopy*)). La concentration d'un PS peut être mesurée par l'extraction chimique d'un échantillon et la mesure de l'intensité de

fluorescence (133). Dans le cas de produits fluorescents, cette méthode est considérée comme la méthode de référence "*gold standard*". Dans le cas d'études pré-cliniques chez l'animal, cette méthode présente le désavantage de ne pas pouvoir être renouvelée sur le même animal du fait de son caractère invasif. Il existe une demande pour mesurer la concentration de médicaments de façon non-invasive et en temps réel. Dans le cas où la molécule est fluorescente (la plupart des photosensibilisants utilisés en PDT), on peut envisager les méthodes de LIFS (134). Ces techniques ont néanmoins des restrictions importantes:

- la fluorescence des PS peut être contaminée par la fluorescence des fluorophores endogènes,
- la valeur du signal peut dépendre d'une façon non-linéaire de la concentration du fluorophore,
- la concentration de la drogue ne peut être estimée qu'en surface de l'organe étudié.

Les mesures de changement relatif de concentration par comparaison d'intensité de fluorescence sont simples, mais les estimations de concentration ne le sont pas (135).

La méthode de spectroscopie de diffusion élastique est basée sur l'enregistrement de la lumière diffusée. Cette méthode est basée sur l'analyse de spectres acquis par une fibre optique d'acquisition sur une zone très limitée. Chaque spectre correspond à l'exploration d'un volume tissulaire dont la dimension est déterminée par la dimension de la fibre ou la surface du spot du système optique. La forme du spectre dépend des paramètres de diffusion et d'absorption des tissus. Le spectre de la lumière diffusée contient l'information concernant la structure du tissu (propriétés de diffusion) et sa composition chimique (propriétés d'absorption). Donc la spectroscopie de diffusion élastique nous permet de détecter des changements de propriétés de diffusion et d'absorption de la lumière dans les tissus. Ces changements sont en relations avec la taille des noyaux et des cellules, la vascularisation et l'oxygénation, des altérations structurelles ou encore des différences de concentration de chromophores. La technique de spectroscopie à ondes continues est la plus simple à réaliser. Un système d'enregistrement de ESS est constitué en règle générale de trois parties: la source d'illumination, le système de distribution et d'acquisition de la lumière et un système d'acquisition et de traitement du signal.

Un appareil utilisable pour l'étude des propriétés des tissus biologiques et la mesure de concentration de PS par l'analyse des spectres de diffusion élastique et de fluorescence *in vivo* dans l'intervalle spectral du visible–infrarouge proche a été mis au point (Figure 1). C'est le Dr Vadzim N Chalau qui a réalisé cet appareil dans le cadre d'une thèse doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine. La validation des paramètres techniques de l'appareil a été menée sur des fantôme et *in vivo* sur un modèle animal (136).

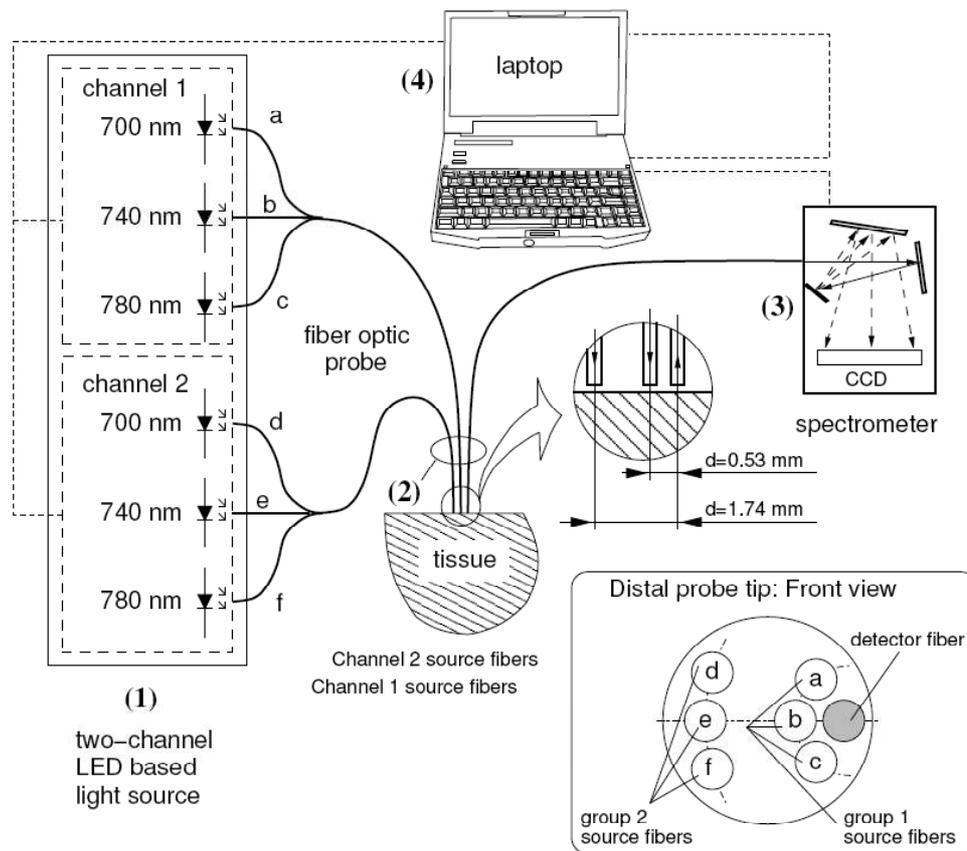


Figure 1. Shéma de l'appareil de mesure par analyse des spectres de diffusion élastique et de fluorescence

(1) 2 canaux de 8 diodes émettrices de lumière (light emitting diode ou LED), (2) Sonde à fibres optiques, (3) Module de spectrométrie, (4) ordinateur et programmes informatiques associés. Le shéma en insert représente la sonde à son extrémité distale; Les idstances entre la fibre de détection et les fibres d'illumination sont de 0,53 mm (fibres a, b, c) et 1,74 mm (fibres d, e, f).

Le but de notre travail était dans un premier temps de valider le spectromètre de diffusion élastique en comparant les mesures réalisées in vivo aux mesures obtenues par extraction et mesure de fluorescence, qui est la technique de référence. La deuxième partie du travail était consacrée à l'étude pharmacocinétique de la mTHPBC. Pour réaliser toutes ces mesures, nous nous sommes servis du modèle expérimental de xénogreffe chez le rat que nous avons développé (110). Nous avons montré la fiabilité des mesures en obtenant un coefficient de corrélation de 0,997 entre les résultats de mesures obtenues par les 2 techniques. Nous avons pu valider cet appareil pour la dosimétrie en temps réel, ce qui représentait pour notre équipe une étape importante. En effet, le frein au développement de la PDT, outre sa technicité et la nécessité d'une équipe pluridisciplinaire, est l'absence de dosimétrie en temps réel. Cet appareil, en raison de son faible diamètre au niveau de la fibre (1,8 mm) permettra une utilisation à travers un canal opérateur d'endoscope.

Nous avons montré que la cinétique d'accumulation dans le foie avait un pic à la quatrième heure puis un plateau comme pour la *mTHPC*, un photosensibilisant de deuxième génération qui est excité à 652 nm (137). Toutefois la cinétique d'accumulation dans le foie tumoral de la *mTHPBC*, en particulier dans des métastases hépatiques de cancers colorectaux, n'avaient pas été décrite. Nous avons montré que la cinétique d'accumulation de la *mTHPBC* était plus grande dans le foie sain que dans les métastases, au contraire de la *mTHPC* (138). Cela s'explique par la vascularisation importante du foie alors que les métastases, de part leur grand volume, ont une vascularisation intratumorale faible et sont plutôt nécrotiques en leur centre. Le PS s'accumule donc plutôt en périphérie et peu dans la tumeur. Dans l'étude de Rovers et al. qui étudiait la pharmacocinétique de la *mTHPC*, les métastases hépatiques mesuraient de 5 à 7 mm (138), alors que pour notre modèle animal, la taille des lésions variaient de 10 à 20 mm.

Une autre raison possible de cette différence de sélectivité entre la *mTHPBC* et la *mTHPC* pour la tumeur est probablement due à un site différent de fixation, la *mTHPBC* se fixant au niveau de la néovascularisation tumorale et la *mTHPC* au niveau tumoral (139). Le pic d'absorption de la *mTHPBC* est maximal à la 4^{ème} heure, aussi bien dans le foie sain que dans les métastases, puis décroît avec le temps pour devenir indétectable à la 48^{ème} heure. La PDT avec *mTHPBC* doit donc se réaliser 4 heures après l'injection intraveineuse du PS. Cette donnée a été confirmée par l'étude clinique multicentrique de van Duijnhoven et al. (108) qui montrait un plateau atteint entre la quatrième et la sixième heure pour les concentrations plasmatiques de *mTHPBC* après injection intraveineuse, mais avec une décroissance beaucoup plus lente, sur 14 jours. Cette différence de cinétique du PS entre le modèle murin et l'expérimentation clinique a été aussi retrouvé pour l'étude de la *mTHPC* ou Foscan® (140).

La sélectivité plus faible de la *mTHPBC* pour la tumeur que pour le tissu environnant peut paraître comme un obstacle à l'utilisation de ce PS. Toutefois, pour Cramers et al., les dommages vasculaires secondaire à la PDT auraient plus d'importance que la sélectivité tumorale du PS pour expliquer les effets létaux de la PDT (140). En effet, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la taux intratumoral du PS et l'effet de la PDT mais il a été retrouvé une corrélation avec le taux plasmatique du PS. La destruction de la néovascularisation péri-tumorale aurait pour conséquence une ischémie de la tumeur et sa destruction secondaire (122, 139). Les néovaisseaux tumoraux sont plus sensibles à la PDT que les vaisseaux normaux (122). West et al. ont montré que les cellules endothéliales étaient plus sensibles à la PDT que les cellules d'adénocarcinomes (141). Cette vascularisation péri-tumorale représente donc une cible pour la PDT.

CONCLUSION: Nous avons développé un spectromètre de diffusion élastique, en collaboration avec le Dr V. Chalau. Le développement de ce spectromètre de diffusion élastique doit se poursuivre car il permet de réaliser une dosimétrie per procédure lors de la PDT et donc de mieux adapter les constantes de la lumière en fonction de la concentration intratissulaire du photosensibilisant. Le pic de concentration de la *mTHPBC* est obtenue à la 4^{ème} heure après l'injection et décroît très rapidement dans le temps pour devenir indétectable à la 48^{ème} heure. Cette cinétique rapide devrait permettre de diminuer les effets secondaires de la PDT comme la photosensibilisation cutanée. La sélectivité de la *mTHPBC* plus importante pour le foie sain que pour les métastases pourrait être un frein à l'utilisation de ce photosensibilisant. A l'inverse, cette cinétique devrait être mise à profit pour favoriser l'action anti vasculaire de la PDT lors du traitement des métastases hépatiques.

4. Perspectives

La chimiothérapie agit sur les cellules cancéreuses et natives saines, mais pas sur la néovascularisation tumorale. Lorsque la chimiothérapie est interrompue, les métastases progressent à nouveau. C'est le rationnel pour administrer des anti angiogénèses en même temps que la chimiothérapie. Par ailleurs, lorsque l'on agit sur 2 cibles différentes en même temps (comme par exemple la néovascularisation tumorale et les cellules tumorales), l'efficacité thérapeutique se trouve renforcée. C'est pourquoi, l'association RF, détruisant la tumeur, et PDT, avec son action anti vasculaire locale, devrait permettre un meilleur contrôle local des métastases hépatiques, en particulier pour les lésions d'un diamètre supérieur à 3 cm. De plus, l'action de la PDT est potentialisée par l'hyperthermie (142). L'association PDT et hyperthermie, même si elle n'est pas à chaque fois synergique, est au moins additive pour les effets cytotoxiques. Le but du travail à venir sera de valider cette hypothèse.

A partir du modèle expérimental de xénogreffes que l'on a développé chez le rat nude, l'action conjuguée de la RF et de la PDT avec la *m*THPBC sera testée. Cinq groupes de 5 rats seront constitués, le premier ne recevra aucun traitement, le deuxième sera traité par RF seule, le troisième par PDT seule, le quatrième par RF puis PDT, le cinquième par PDT puis RF. Le suivi sera iconographique et histologique. L'acquisition d'un micro-PET (positron emission tomography) courant 2006 par le service des Isotopes de Brabois (Pr. G. Karcher) permettra le suivi iconographique. Une première acquisition sera effectuée avant le traitement puis d'autres seront réalisées dans le cadre du suivi post thérapeutique avant la validation histologique. Je dirigerai à cette occasion Mlle Marie Damange pour la réalisation de l'expérimentation dans le cadre de son stage de DUT génie biologique.

Une des limites de la RF est la destruction au contact des gros vaisseaux. Le flux sanguin entraîne une déperdition de chaleur et donc diminue l'effet thérapeutique, avec 100 % de récurrence locale au contact de la veine cave inférieure (143). La PDT s'affranchit de ce problème car son action n'est pas basée sur l'hyperthermie mais sur des réactions impliquant la présence d'oxygène. La destruction *in situ* de tumeurs situées au contact de gros vaisseaux peut être un autre axe de recherche de la PDT.

Fort de l'expérience acquise par le laboratoire dans la mise au point de modèles expérimentaux, j'ai été sollicité pour participer à un projet de recherche multidisciplinaire déposé en réponse à l'appel d'offre 2006 lancé par l'Institut National du Cancer (INCA). Un problème majeur en cancérologie est l'absence de moyen de détection précoce de la réponse au traitement permettant en cas d'échec de proposer une alternative thérapeutique tout en évitant de prolonger un traitement inefficace. L'imagerie fonctionnelle par Tomoscintigraphie par Emission de Positons (TEP) s'avère être un outil nettement supérieur à l'imagerie conventionnelle dans ce contexte.

Si les essais cliniques sont indispensables pour évaluer les nouveaux traitements, les données disponibles sur les modèles animaux de xénogreffes de tumeurs humaines suggèrent qu'ils pourraient être un préalable à cette recherche chez l'homme, approche qui offrirait un gain en termes d'éthique, de coût et d'efficacité. Notre projet est de valider cette approche à partir de modèles animaux obtenus par greffe de fragments de tumeurs humaines chez la souris et le rat nudes, en position hétérotopique ou orthotopique. Les traitements appliqués chimiothérapie, radiothérapie et radiofréquence le sont avec des modalités proches de celles utilisés en clinique. L'imagerie se fera sur un microTEP, avec le ¹⁸F-FDG et la ¹⁸F-FLT, traceurs les mieux connus à ce jour.

L'objectif premier de ce projet qui implique une collaboration inter régionale ("Radiopotentialisation : de la pré clinique à la clinique" Nancy, CRAN UMR 7039 CNRS-

UHP-INPL Strasbourg, INSERM U 184) est de vérifier la pertinence de ces modèles animaux dans l'évaluation de la réponse au traitement par l'imagerie fonctionnelle tout en cherchant la correspondance mécanistique. Ceci passe par la détermination des conditions méthodologiques à respecter concernant en particulier le meilleur site de greffe, la chronologie de l'étude et les critères d'efficacité à retenir. A notre connaissance, il n'y a pas eu à ce jour d'approche systématique de ces questions.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

-

E) PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Dans l'avenir je souhaite développer mes projets dans trois directions ; soins et recherche clinique, enseignement et recherche fondamentale.

1. Recherche clinique

Les compétences acquises dans le service ainsi que lors de mon année de mobilité doivent permettre de développer les innovations thérapeutiques telle que le ganglion sentinelles, la CHIP, la chirurgie avec navigation peropératoire, tout en améliorant la qualité de vie des patients. Ces nouvelles pratiques doivent être évaluées, tout comme le sont nos thérapeutiques plus anciennes. Les futurs travaux seront orientés autour de quatre pôles:

- International.

La CHIP est appelée à se développer dans de nouvelles indications, comme les carcinomatoses ovariennes. Seules des études randomisées prospectives multicentriques et internationales pourront répondre aux questions posées. Dès que la faisabilité de la CHIP dans les stades III de cancer de l'ovaire sera validée, il sera nécessaire de comparer le nouveau standard américain (92, 93), comprenant de la chimiothérapie intrapéritonéale post-opératoire, à la CHIP.

Il faut terminer l'essai international de l'EORTC (CLOCC trial 40004) afin de déterminer la place de la radiofréquence hépatique chez les patients inopérables. Pour compléter ma formation à la recherche clinique, je participerai au mois de Juin 2006 à la formation dispensée au sein de l'EORTC ("Methods in Clinical Cancer research").

- National, multicentrique.

Dans le cadre du groupe de recherche chirurgicale sur le cancer du rectum (GRECCAR), il a été déposé un projet PHRC 2006 pour l'étude de la qualité de vie des patients opérés pour un cancer du bas rectum.

Un PHRC a été déposé concernant la place de la CHIP dans le traitement des récidives de cancer de l'ovaire.

Une seule étude existe dans la littérature quant à l'utilisation de la radiothérapie comme traitement néoadjuvant des sarcomes des membres, et qui ne traite que de la toxicité (144). Il est souhaitable de développer une telle étude prospective randomisée multicentrique afin de déterminer si ce traitement néoadjuvant peut avoir un impact sur le taux de récurrence locale pour ce type de tumeur. Un projet sera soumis en ce sens au groupe des chirurgiens de Centre de Lutte contre le Cancer.

Dans le cadre du programme STIC 2006, je participe à l'appel d'offre sur un projet multicentrique national concernant les exentérations pelviennes. La chirurgie d'exentération pelvienne est une chirurgie d'exception qui doit permettre la rémission clinique chez des patientes présentant un cancer pelvien localement avancé ou une récurrence pelvienne d'un cancer gynécologique, le plus souvent en zone préalablement irradiée. Cette chirurgie est grevée d'un taux important de complications. La reconstruction des organes pelviens ou de

leur fonction semble indispensable pour améliorer la qualité de vie des patientes tout en participant au comblement pelvien.

Les études de qualité de vie disponible dans la littérature sont le plus souvent rétrospectives et concernent un nombre limité de patientes (145, 146). D'autre part, la cotation T2A ne prend pas en compte le procédé de reconstruction, même si celui-ci est complexe comme les poches continentales et les reconstructions vaginales. S'agissant d'une étude médico-économique, les coûts directs et indirects seront mesurés.

- **Régional.**

Suite au succès rencontré lors de la mise à jour des référentiels cancers digestifs Oncolor et Carol, il est prévu de continuer par le cancer du sein en 2006 puis les cancers gynécologiques en 2007 dans lesquels je suis partie prenante au sein du Centre Alexis Vautrin. L'implication de tous les professionnels de la région au sein d'Oncolor est un gage de qualité pour la prise en charge des patients et devrait permettre à moyen terme de plus fortement impliquer les différents intervenants dans les essais cliniques.

- **Local.**

Grâce à la collaboration avec le CHU de Brabois, nous continuons l'enregistrement prospectif de la chirurgie robotique afin de pouvoir publier une série plus importante avec un long recul. Concernant le ganglion sentinelle, l'étude de cet outil diagnostique dans la pathologie maligne vulvaire est en cours.

Concernant les résultats à moyen terme de la radiofréquence hépatique, les résultats du CHU et du CAV seront analysés. Cela nous permettra de préciser les indications de la RF tant pour les métastases que pour les tumeurs primitives hépatiques.

Lors de ma mobilité dans l'équipe du Pr. Peter Schlag, j'ai découvert le monitoring en temps réel de la viabilité des lambeaux musculo-cutanés. L'évaluation de la viabilité de lambeaux cutanés ou musculo-cutanés est fortement souhaitable en chirurgie reconstructrice mais est difficile à mettre en œuvre. La technique communément employée est l'étude de la recoloration cutanée mais c'est une technique subjective et dépendante de l'opérateur. Les méthodes les plus objectives sont la mesure de la température cutanée, le monitoring percutané de la perfusion d'oxygène et le doppler ultrason. Ces méthodes sont rarement utilisées car elles sont coûteuses, complexes à mettre en œuvre, consommatrice de temps, et manquant souvent d'efficacité (147).

Une nouvelle technique se développe depuis les années 1990 (148, 149). Le principe est basé sur la fluorescence émise par le sang après injection d'un agent fluorescent, le vert d'indocyanine. Un système vidéo explorant dans le proche infra rouge visualise et quantifie la perfusion tissulaire. Concernant l'étude de la viabilité des lambeaux musculo cutanés, le vert d'indocyanine (VIC) est injecté par voie intraveineuse. L'illumination par une source de lumière émise dans le proche infra rouge (780 nm) excite le VIC qui émet une fluorescence à 840 nm. Cette fluorescence est détectée par la caméra vidéo placée à distance de la zone à explorer et permet de juger en peropératoire et en temps réel de la qualité de la vascularisation du lambeau (Figure 2). Grâce à un logiciel, on peut quantifier la perfusion tissulaire à l'aide de l'intensité et de la cinétique de la fluorescence émise. Cette technique est simple d'utilisation, non invasive, quantifiable et on peut garder une trace de la mesure dans le dossier de la patiente soit sous forme d'un film ou d'un graphique.

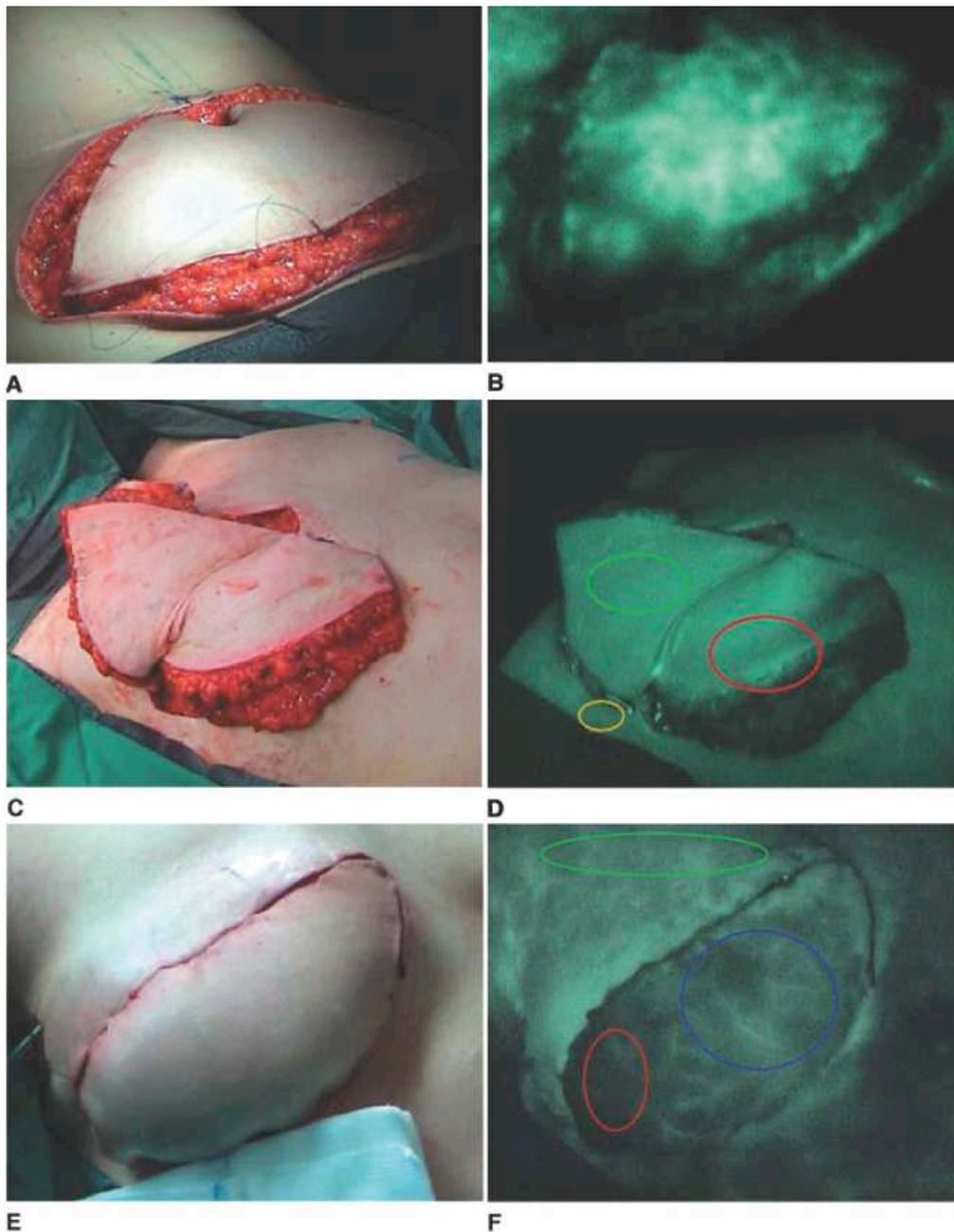


Figure 2. **A:** Prélèvement du TRAM avec vue peropératoire de la perfusion des zones I à IV du lambeau, grâce à la fluorescence (**B**). **C:** Transfert du lambeau dans la loge de mammectomie avec vue peropératoire de la perfusion des zones I à IV du lambeau (**D**), après anastomose sur les vaisseaux mammaires externes. **E:** Sein reconstruit avec vue peropératoire de la vitalité du lambeau en place (**F**)

Cette technique d'étude de la viabilité des lambeaux musculo cutanées est utilisée en chirurgie reconstructrice, que ce soit pour combler des pertes de substances après exérèse large ou pour reconstruire des seins. Une application de la méthode aux plasties viscérales est également envisagée.

2. Enseignement

La pédagogie, les sciences cognitives, font partie de mes centres d'intérêt ce qui m'a amené à faire le DIU de Pédagogie Médicale et Communication Médicale de l'Université de Nantes, en 2004. La qualité de la formation tant théorique que pratique en chirurgie cancérologique, passe par la réalisation de stages de formation dans des services de chirurgie intégrés dans des établissements offrant une prise en charge multidisciplinaire où les équipes sont confrontées au quotidien au cancer et à l'habitude de la concertation pré thérapeutique. Cette spécialisation de l'ensemble de l'équipe a un impact positif sur la survie des patients (150).

Mon projet pédagogique est de participer à l'enseignement universitaire de la chirurgie cancérologique que l'on pourrait décliner en fonction de l'auditoire cible: étudiants en médecine, internes du DES de chirurgie générale, ou d'oncologie générale, internes à orientation oncologique forte et enseignement post universitaire. Mon implication et ma participation à l'Ecole de Chirurgie de la Faculté de Médecine de Nancy témoignent de mon engagement.

Les nouveaux moyens de communication, tel les DVD et Internet, font partie intégrante des moyens d'enseignement. Ces outils s'adressent tant pour la formation initiale (étudiants et internes) que pour la formation continue (chirurgiens installés). Je participe, sous l'égide de la FNCLCC, à la réalisation d'un DVD de techniques chirurgicales mammaires sous une forme mixte associant un texte décrivant pas à pas l'intervention et la possibilité d'appeler soit des schémas anatomiques soit des séquences vidéo illustrant le propos.

Dans le cadre de l'enseignement du second cycle des études médicales, je vais réaliser des cas cliniques de cancérologie sous forme de power point interactifs avec l'aide de la société Medialis, cas cliniques destinés à être mis en ligne sur le site de la Faculté de Médecine de Nancy.

3. Recherche fondamentale

Mon implication dans l'ablathermie par **radiofréquence** (RF) m'a permis de tutorer le Dr. Olivier Morel pour la réalisation de son DEA au sein du laboratoire de Chirurgie Expérimentale de la Faculté de Médecine de Nancy. Le but de l'étude était d'évaluer la faisabilité et l'innocuité de l'ablathermie par RF pour induire une occlusion sélective du cordon ombilical. Une première étude *in vitro* a été réalisée sur 19 cordons perfusés dans le but de déterminer une procédure de RF optimale dans cette indication (publication acceptée dans *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*). Puis une étude *in vivo* sur 20 brebis gestante a été réalisée afin de vérifier la faisabilité de l'occlusion cordonale complète par RF sur fœtus de brebis à 90 jours de gestation. La sonde de RF était placée par hystérotomie dans 10 cas et sous contrôle échographique dans les 10 autres cas. L'occlusion cordonale était complète pour les 10 procédures avec abord direct par hystérotomie. L'occlusion était complète pour 6 des 10 procédures sous écho-guidage, et partielle pour les 4 autres procédures. L'étude *in vivo* a montré que l'interruption sélective avec occlusion cordonale par RF était faisable. Mais l'électrode doit être placée de façon optimale pour que l'occlusion soit complète. Ce travail expérimental a permis de réaliser une première médicale en France avec avortement *in utero* d'un fœtus acharde chez des jumeaux, témoignant du transfert du fondamental vers la

clinique. Des essais complémentaires chez l'animal sont encore nécessaires à la mise au point de la technique d'écho-guidage. Les travaux concernant l'utilisation de la RF en obstétrique vont continuer avec le Dr. Morel et en font son sujet de Thèse de Science, que je codirige avec le Dr. N'Guyen Tran. La première étude va être complétée par l'étude des possibilités d'utilisation de la RF pour la destruction des placentas accrétés.

L'application de la recherche du ganglion sentinelle est en expansion. D'abord imaginée pour détecter les ganglions de drainage du mélanome cutané, la recherche du ganglion sentinelle s'applique presque en standard pour le cancer du sein, de la vulve ou d'autres cancers cutanés. De manière plus restreinte, la recherche des ganglions sentinelles pour les organes profonds n'a d'intérêt que si le geste chirurgical s'en trouvait modifié au regard d'une chirurgie plus conventionnelle. Néanmoins, des travaux ont été effectués pour le cancer du col, le cancer du poumon... L'utilité de la méthode reste largement à démontrer dans ces situations.

Ce projet de recherche a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein. Le ganglion sentinelle (GAS) est le premier relais ganglionnaire drainant les cellules tumorales d'un cancer du sein, c'est donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. L'identification et le prélèvement du GAS offre une alternative fiable au curage source de morbidité tout en permettant la détermination du statut histopathologique ganglionnaire. Notre but est de développer une méthode intraopératoire exclusive pour identifier les ganglions sentinelles grâce à l'utilisation de fluorophores inorganiques composés de nanocristaux fluorescents dans l'infrarouge (**Quantum Dots**). L'atout principal d'un marquage fluorescent serait une administration unique peropératoire, sans usage de produit radioactif et d'un colorant potentiellement allergisant.

Les quantum dots (QD) (boîtes quantiques) sont des cristaux de semi-conducteurs dont les dimensions ne dépassent pas le nanomètre. Ils possèdent une photostabilité très importante et un rendement quantique de fluorescence bien supérieur aux marqueurs fluorescents organiques. Les QD sont disponibles en plusieurs longueurs d'onde d'émission à partir d'une même longueur d'onde d'excitation (151-153).

Dans le domaine biologique les QD doivent être solubles et conserver trois propriétés essentielles: une fluorescence importante, une stabilité colloïdale et une faible absorption non spécifique. La synthèse de QD avec ces différentes propriétés n'est maîtrisée que depuis peu (152). Ceci offre aux chercheurs un champ d'investigation très large, en biologie en particulier.

L'utilisation *in vivo* des quantum dots a été rapportée par Gao et al. (154). Une autre application des QD *in vivo* a été développée sur modèle animal, il s'agit de la détection des ganglions sentinelles (155-158). Ces études démontrent la faisabilité de l'utilisation des QD en per-opératoire afin d'obtenir des images en temps réel des ganglions sentinelles. Cependant, beaucoup de travaux restent à faire avant une utilisation de manière routinière. Notamment le développement de QD avec un lymphotropisme accru, une plus faible toxicité, une émission de fluorescence plus intense dans le proche infra rouge.

Je suis le coordinateur d'un projet concernant les QD. Le but est de développer les QD pour leur utilisation dans la détection des ganglions sentinelles.

a). La sélection des QD s'effectuera en fonction du caractère lymphotrope ainsi que de la longueur d'onde d'émission. Idéalement, l'émission de fluorescence sera dans le rouge lointain ou le proche infra-rouge de façon à posséder une pénétration maximum dans le tissu biologique. De la même façon l'excitation se fera dans les longueurs d'ondes élevées, tout en étant vigilant sur le fait que la majorité des QD ont un coefficient d'extinction molaire qui

diminue en fonction de l'augmentation de la longueur d'onde. Nous utiliserons dans un premier temps les QD du commerce afin de se familiariser avec leur maniement. J'ai développé un partenariat avec l'équipe du Dr. Benoit Dubertret (Laboratoire de Spectroscopie en Lumière Polarisée, UPR A005, CNRS UMR 7612, Institut Pasteur, Paris) (151-153).

b). Les différents travaux seront réalisés tout d'abord sur le petit animal (souris, rat ...) et en perspectives sur le gros animal (porc Yorkshire) pour démontrer que les QD peuvent être utilisés chez des animaux de la taille humaine (respect des profondeurs de pénétration de la lumière jusqu'au ganglion sentinelle). Puis nous utiliserons des modèles animaux avec tumeur afin de se placer en conditions réelles. Il existe un modèle de mélanome malin naturel chez le porc (race Sinclair) (159).

c). La cinétique de biodistribution sera étudiée à différents temps avec prélèvement des organes (foie, reins, poumons, rate, cerveau, sang) et du ou des ganglions sentinelles. On vérifiera l'intégrité des QD après extraction. Il sera réalisée une analyse par spectrométrie de masse, ou spectrométrie d'émission atomique afin de déterminer la présence de métaux (cadmium, sélénium, zinc, telluride...).

d). Imagerie et spectroscopie sur l'animal

Deux voies sont exploitables sans exclusive.

- La mesure "ponctuelle" par une sonde de détection de fluorescence dont le diamètre d'ouverture serait de l'ordre du centimètre. Cette première étape montrera la capacité de détection de la fluorescence selon la puissance d'émission, la profondeur de la source de fluorescence dans les tissus et l'intensité de fluorescence. La méthode se rapproche de ce qui est réalisé en clinique avec la sonde de détection isotopique. Elle permettrait une localisation précise *in situ* par mesure de l'intensité maximale émise. Un travail technologique est à faire pour la conception de cette sonde. Il sera réalisé en collaboration avec l'équipe du CRAN (Pr. Didier Wolf, Dr. Jacques Didelon C.R.A.N - CAV) et le Dr. Henri-Pierre Lassalle de l'Institute for Laser Technology in Medicine (University of Ulm, Germany)
- La mesure par acquisition d'image peut n'être guère utile dans les recherches de ganglion sous-cutanés (cou, aisselle, aine). Elle peut par contre être très intéressante dans la recherche des ganglions viscéraux (estomac, colon, poumon, etc.).

e). Toxicité des QDs: une étude de la toxicité des QD sur l'organisme sera menée selon les recommandations du NCI (National Cancer Institut).

Pour débiter ce travail de recherche, je vais diriger dans un premier temps M^{lle} Anne Robe dans le cadre de son Master MP2 Expertise pré-clinique des médicaments.

4. Conclusions

En complémentarité avec les chirurgies de spécialités, la chirurgie oncologique dans un contexte pluridisciplinaire structuré permet des approches originales dans le traitement du cancer. Dans les années à venir, on devrait assister à une poursuite de la décroissance de l'agressivité chirurgicale avec le développement de la télécoelioscopie assistée permettant de réaliser des actes de plus en plus complexes par laparoscopie. Le développement et la validation du ganglion sentinelle va dans le même sens avec une diminution de la morbidité des curages tout en obtenant l'information sur le statut ganglionnaire.

Je poursuivrai par ailleurs le développement de la chimiohyperthermie intrapéritonéale comme traitement de consolidation ou de recours dans les échecs thérapeutiques comme les récidives de carcinomatose ovarienne. Mon implication dans l'optimisation des techniques chirurgicales comme l'ablathermie par radiofréquence ou les reconstructions pelviennes devrait permettre l'essor de nouvelles solutions thérapeutiques permettant d'amener plus de patients à une chirurgie radicale avec des marges saines tout en préservant la qualité de vie.

De même, le développement que je compte mener dans les techniques innovantes comme la navigation peropératoire dans les tumeurs sacrées et les quantum dots offriront dans le futur de nouvelles possibilités de traitements et de diagnostics. La chirurgie oncologique dans le plan thérapeutique des cancers, en particulier dans les situations de recours, les situations à la frontière de plusieurs spécialités chirurgicales, les récidives et les cancers rares, est une spécialité à part entière qui garde une très large place face aux traitements non chirurgicaux.

Mon intégration dans les laboratoires de Chirurgie Expérimentale et de Photobiologie en cancérologie ainsi que dans le département de chirurgie oncologique du Centre Alexis Vautrin, m'ont permis de mener à bien des projets qui ont abouti à une reconnaissance dans des revues anglo-saxonnes de référence. En matière de recherche clinique et de transfert, il existe des opportunités de développement des stratégies de traitements intrapéritonéaux de la carcinose péritonéale et de développement de nouvelles technologies comme les quantum dots. Pendant mes stages en dehors du département de chirurgie, j'ai pu développer mon sens de la recherche dans le domaine de la cancérologie, ce qui s'est concrétisé par plusieurs publications. Fort de cette expérience, j'ai pu ainsi encadrer personnellement plusieurs projets qui aboutiront à d'autres publications.

Un de mes objectifs est de développer cette synergie entre recherche clinique intégrée avec les spécialistes d'organes et recherche expérimentale, afin d'améliorer la prise en charge des patients cancéreux tout en leur assurant une meilleure qualité de vie. Cette coopération locale avec le CHU de Nancy, nationale et internationale permettra la poursuite des projets communs et la réalisation de nouveaux projets. Elle permettra par ailleurs d'encadrer de façon optimale des internes pour leur thèse en médecine, des étudiants en DEA ou en Doctorat d'Université dans les domaines de la cancérologie.

REFERENCES

F) REFERENCES

1. Elias D. Rationnels de la chirurgie oncologique au sein d'un traitement multimodal des cancers. *J Chir* 2005;142:284-90.
2. Dauplat J, Guillemin F, Depadt G, Borella L. La chirurgie et le traitement du cancer. *Bull Cancer* 2002;89:S7-43.
3. Dauplat J, Depadt G, Abbes M, Bobin JY, Carolus JM, Chardot C, et al. Standards, options and recommendations for the practice of oncologic surgery. National Federation of Centers for the Fight against Cancer. *Bull Cancer* 1995;82:795-810.
4. Dauplat J, Guillemin F, Depadt G, Borella L. Importance de la bonne pratique chirurgicale sur les résultats. *Bull Cancer* 2002;89:22-7.
5. Marchal F, Bresler L, Brunaud L, Adler SC, Sebbag H, Tortuyaux JM, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: a series of 13 patients operated with a mean follow-up of 4.5 years. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:228-33.
6. Siproudhis L, Ropert A, Gosselin A, Bretagne J, Heresbach D, Raoul J, et al. Constipation after rectopexy for rectal prolapse. Where is the obstruction? *Dig Dis Sci* 1993;38:1801-8.
7. Suduca P. Treatment of isolated rectal ulcer syndrome. *Ann Gastroenterol Hépatol* 1990;26:167-9.
8. Vaizey C, Roy A, Kamm M. Prospective evaluation of the treatment of solitary rectal ulcer syndrome with biofeedback. *Gut* 1997;41:817-20.
9. Marchal F, Bresler L, Ayav A, Zarnegar R, Brunaud L, Duchamp C, et al. Long-term results of Delorme's procedure and Orr-Loygue rectopexy to treat complete rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1785-90.
10. Raftopoulos Y, Senagore AJ, Di Giuro G, Bergamaschi R, Group rPrS. Recurrence rates after abdominal surgery for complete rectal prolapse: a multicenter pooled analysis of 643 individual patient data. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1200-6.
11. Watkins BP, Landercasper J, Belzer GE, Rechner P, Knudson R, Bintz M, et al. Long-term follow-up of the modified Delorme procedure for rectal prolapse. *Arch Surg* 2003;138:498-502; discussion -3.
12. Douard R, Frileux P, Brunel M, Attal E, Tiret E, Parc R. Functional results after the Orr-Loygue transabdominal rectopexy for complete rectal prolapse. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1089-96.
13. MacLanahan D, Weems C, Novotney M, Gibson K. Retrorectus prosthetic mesh repair of midline abdominal hernia. *Am J Surg* 1997;173:445_9.

14. Louis D, Stoppa R, Henry X, Verhaeghe P. Les éventrations post-opératoires (E.P.O.). A propos de 247 cas opérés. *J Chir* 1985;122:523-7.
15. Hamy A, Pessaux P, Mucci-Hennekinne S, Radriamananjo S, Regenet N, Arnaud P. Surgical treatment of large incisional hernias by an intraperitoneal insertion of a Dacron mesh and an aponeurotic graft. *Am J Coll Surg* 2003;196:531-4.
16. Marchal F, Brunaud L, Sebbag H, Bresler L, Tortuyaux JM, Boissel P. Treatment of incisional hernias by placement of a intraperitoneal prosthesis: a serie of 128 patients. *Hernia* 1999;3:141-7.
17. Marchal F, Parent S, Tortuyaux JM, Bresler L, Boissel P, Regent D. Obturator hernias-Report of seven cases. *Hernia* 1997;1:23-6.
18. Simons MP, Kleijnen J, van Geldere D, Holstma HF, Obertop H. Role of the Shouldice technique in inguinal hernia repair: a systematic review of controlled trials and a meta-analysis. *Br J Surg* 1996;83:734-8.
19. Sebbag H, Brunaud L, Collinet-Adler S, Ulmer M, Marchal F, Grosdidier G. Long-term follow-up of totally extraperitoneal laparoscopic treatment of inguinal hernia at a single center. *Hernia* 2000;4:292-5.
20. Liem MS, van der Graaf Y, van Steensel CJ, Boelhouwer RU, Clevers GJ, Meijer WS, et al. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal-hernia repair. *N Engl J Med* 1997;336:1541-7.
21. Mc Gillicuddy JE. Prospective randomized comparison of the Shouldice and Lichtenstein hernia repair procedures. *Arch Surg* 1998;133:974-8.
22. McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM, Collaboration EHT. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001785.
23. Wullstein C, Gross E. Laparoscopic compared with conventional treatment acute adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 2003;90:1147-51.
24. Parent S, Bresler L, Marchal F, Boissel P. [Celioscopic treatment of acute obstructions caused by adhesions of the small intestine. Experience of 35 cases]. *J Chir (Paris)* 1995;132:382-5.
25. Hamy A, Visset J, Likholatnikov D, Lerat F, Gibaud H, Savigny B, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in critically ill patients. *Surgery* 1997;121:398-401.
26. Marchal F, Bresler L, Tortuyaux JM, Boissel P, Deneuille M, Regent D. [The role of percutaneous drainage in acute calculous cholecystitis. A propos of 27 cases]. *Ann Chir* 1998;52:618-24.

27. Andrén-Sandberg A, Haugsvedt T, Bjerke Larssen T, Sondenaa K. Complications and late outcoming following percutaneous drainage of the gallbladder in acute calculous cholecystitis. *Dig Surg* 2001;18:393-8.
28. Sebbag H, Brunaud L, Marchal F, Collinet-Adler S, Grosdidier G. Intestinal intussusception in adults, treat it like a cancer. *Oncol Rep* 2000;7:1359-61.
29. Weilbaecher D, Bolin JA, Hearn D, Ogden Wn. Intussusception in adults. Review of 160 cases. *Am J Surg* 1971;121:531-5.
30. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, Marchal F, Ayav A, Bresler L, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. *J Vasc Surg* 2001;34:673-9.
31. Hassan HA, Raufman JP. Mesenteric venous thrombosis. *South Med J* 1999;92:558-62.
32. Brunaud L, Bresler L, Tortuyaux JM, Marchal F, Boissel P. Réinterventions thyroïdiennes pour goîtres bénins, euthyroïdiens, récidivants. *Revue Française d'Endocrinologie Clinique* 1998;39:205-13.
33. Brunaud L, Cormier L, Ayav A, Marchal F, Olivier P, Bresler L, et al. [Usefulness of intraoperative 123I-MIBG during reoperation for malignant pheochromocytoma: a case report]. *Ann Chir* 2002;127:225-7.
34. Jalil ND, Pattou F, Combemale F, Chapuis Y, Henry JF, Peix JL, et al. Effectiveness and limits of preoperative imaging studies for the localisation of pheochromocytomas and paragangliomas: a review of 282 cases. French Association of Surgery (AFC), and the French Association of Endocrine Surgeons (AFCE). *Eur J Surg* 1998;164:23-8.
35. Brunaud L, Sebbag H, Marchal F, Verdier A, Bresler L, Tortuyaux JM, et al. [Evaluation of somatostatin or octreotide efficacy in the treatment of external pancreatic fistulas]. *Ann Chir* 2001;126:34-41.
36. Adams DB, Srinivasan A. Failure of percutaneous catheter drainage of pancreatic pseudocyst. *Am Surg* 2000;66:256-61.
37. Saglier J. Le cancer du sein non métastatique. *J Chir* 2005;142:355-66.
38. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
39. Turner RR. Histopathologic assessment of the sentinel lymph node in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:56S-9S.
40. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-73.

41. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
42. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* 1999;134:764-7.
43. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A, et al. Results of Preoperative Lymphoscintigraphy for Breast Cancer Are Predictive of Identification of Axillary Sentinel Lymph Nodes. *World J Surg* 2006;30:55-62.
44. Kim SC, Kim DW, Moadel RM, Kim CK, Chatterjee S, Shafir MK, et al. Using the intraoperative hand held probe without lymphoscintigraphy or using only blue dye correlates with higher sensory morbidity following sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a review of the literature. *World J Surg Oncology* 2005;3:64:doi: 10.1186/477-7819-3-64.
45. Classe JM, Dupre PF, Francois T, Robard S, Theard JL, Dravet F. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:169-72; discussion 73.
46. Dravet F, Belloin J, Dupre PF, Francois T, Robard S, Theard JL, et al. [Role of outpatient surgery in breast surgery. Prospective feasibility study]. *Ann Chir* 2000;125:668-76.
47. Conditions du développement de la chirurgie ambulatoire. Synthèse et mise en perspective (www.urcamif.assurance-maladie.fr/gestionRisque/chirurgie_ambulatoire.html).
48. Circulaire ministérielle DHOS-F2-O/DSS-1A relative à la campagne budgétaire pour 2004 pour les établissements sanitaires financés par dotation globale. Annexe 1. Tarifications des prestations de séjours et de soins.
49. Marchal F, Dravet F, Classe JM, Champion L, Francois T, Labbe D, et al. Post-operative care and patient satisfaction after ambulatory surgery for breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:495-9.
50. Eysenbach G. The impact of the internet on cancer outcomes. *CA Cancer J Clin* 2003;53:356-71.
51. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:3-30.
52. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, et al. [Standards, Options and Recommendations 2000: non metastatic endometrial cancer]. *Bull Cancer* 2002;88:697-706.

53. Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, Haie-Meder C, Bataillard A, Lhomme C, et al. [Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic)]. *Bull Cancer* 2003;90:333-46.
54. Pomel C, Atallah D, Le Bouedec G, Rouzier R, Morice P, Castaigne D, et al. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2003;91:534-9.
55. Marchal F, Rauch P, Vandromme J, Laurent I, Lobontiu A, Ahcel B, et al. Telerobotic-assisted laparoscopic hysterectomy for benign and oncologic pathologies: initial clinical experience with 30 patients. *Surg Endosc* 2005;19:826-31.
56. Lhomme C R-CI, Guastalla JP, Bataillard A, Thomas L, Bonnier P, Dargent D, Dohollou N, Ganem G, Lefranc JP, Misset JL, Rixe O, Tchiknavorian X, Tournigand C, Villet R, Bachelot T, Kerbrat P, Fervers B, Basuyau JP, Cohen-Solal-Le Nir C, Morice P, Duvillard P, Voog E; Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC); Federation Hospitaliere de France (FHF); Federation Nationale de Cancerologie des Centres Hospitaliers Regionaux Universitaires (FNCCHRU); Federation Francaise de Cancerologie des Centres Hospitaliers Generaux (FFCCHG); Centres Regionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC); Societe Francaise d'Oncologie Gynecologique (SFOG). [Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for first line medical treatment of patients with ovarian neoplasms (summary report)]. *Bull Cancer* 2004;91:609-20.
57. Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, et al. Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998;68:150-5.
58. Classe JM, Catala L, Marchal F, Ferron G, Dravet F, Pioud R, et al. [Locoregional recurrence of ovarian cancer: the place of surgery]. *Bull Cancer* 2004;91:827-32.
59. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;28:1479-82.
60. Havenga K, Deruiter MC, Enker WE, Welvaart K. Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectum excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:384-8.
61. Marchal F, Bresler L, Marchal C, Brunaud L, Sebbag H, Guillemin F, et al. [The mesorectum: improvement and anatomy of a semantic error]. *Morphologie* 2000;84:13-8.
62. Marchal F, Doucet C, Lechaux D, Lasser P, Lehur PA. Secondary implantation of an artificial sphincter after abdominoperineal resection and pseudocontinent perineal colostomy for rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:425-8.
63. Marchal F, Leroux A, Hoffstetter S, Granger P. Vaginal metastasis revealing colon adenocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2005;

64. Conroy T, Marchal F, Rauch P. Qualité de vie et cancer de l'oesophage ou de l'estomac. *Oncologie* 2003;5:92-5.
65. Faries MB, Rombeau JL. Use of gastrostomy and combined gastrojejunostomy tubes for enteral feeding. *World J Surg* 1999;23:603-7.
66. Marchal F, Hudziak H, Dolivet G, Lapeyre M. [Biliary fistula: a new complication of percutaneous endoscopic gastrostomy]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:239-41.
67. Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, et al. [Clinical practice guidelines: 2004 Standards, Options and Recommendations for the management of patient with adenocarcinoma of the stomach--radiotherapy.]. *Cancer Radiother* 2004;8:322-35.
68. Ychou M, Gory-Delabaere G, Blanc P, Bosquet L, Duffour J, Giovannini M, et al. [Clinical Practice Guidelines 2004. Standards, Options and Recommendations for the management of patient with adenocarcinoma of the stomach: radiotherapy (therapeutic evaluation)]. *Bull Cancer* 2005;92:381-409.
69. Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France in year 2000, and trends since 1950. *Bull Cancer* 2005;92:7-11.
70. Shen P, Guenther JM, Wanek LA, Morton DL. Can elective lymph node dissection decrease the frequency and mortality rate of late melanoma recurrences? *Ann Surg Oncol* 2000;7:114-9.
71. Jansen L, Nieweg OE, Peterse JL, Hoefnagel CA, Olmos RA, Kroon BB. reliability of sentinel lymph node biopsy for staging melanoma. *Br J Surg* 2000;87:484-9.
72. Estourgie SH, Nieweg OE, Kroon BB. High incidence of in-transit metastases after sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma. *Br J Surg* 2004;91:1370-1.
73. Marchal F, Rauch P, Olivier P, Leroux A, Geoffrois L, Dolivet G, et al. [Use of sentinel lymph node technique in cutaneous melanoma: preliminary experience]. *Bull Cancer* 2004;91:621-8.
74. Eble JN. Angiomyolipoma of the kidney. *Seminars in Diagnosis pathol* 1998;15:21-40.
75. Leclerc JC, Marchal F, Stines J, Regent D. [Epithelioid renal angiomyolipoma: benign or malignant tumor?]. *J Radiol* 2003;84:851-4.
76. de Baere T. La radiofréquence en cancérologie. *Bull Cancer* 2005;92:65-74.
77. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230:309-21.

78. Bresler L, Marchal F, Burley G, Beliers P, Boissel P, Feldman L. Les résections des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Ces 10 dernières années en chirurgie C au CHU de Nancy-Brabois. *Est Médecine* 1993;10:22-7.
79. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
80. Conroy T, Marchal F, Briancon S. Hepatic arterial infusion of chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1525; author reply 6-7.
81. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RA, Mueller PR. Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radio-frequency ablation of 42 tumors. *Radiology* 2003;226:417-24.
82. Goetz MP, Callstrom MR, Charbonneau JW, Farell MA, Maus TP, Welch TJ, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300-6.
83. Marchal F, Brunaud L, Bazin C, Boccacini H, Henrot P, Troufleau P, et al. Radiofrequency ablation in palliative supportive care: early clinical experience. *Oncol Rep* 2006;15:495-9.
84. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-7.
85. Elias D, Liberale G, Manganas D, Lasser P, Pocard M. [Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis]. *Ann Chir* 2004;129:530-3.
86. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000;1:431-9.
87. Storm F. *Hyperthermia in cancer therapy*. Boston, G.K. Hall Medical Publishers, 1983.
88. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
89. Elias D, Pocard M, Sideris L, Ede C, Ducreux M, Boige V, et al. Preliminary results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91:455-6.
90. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.

91. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp AJ, Boot H, van Slooten GW, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
92. Cannistra SA. Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N Engl J Med* 2006;354:77-9.
93. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
94. Latache C, Desandes E, Mayeux D, Guillemin F. Provider delays among patients with breast cancer in a Regional Cancer Care Network: feasibility of personal care schedule. *Bull Cancer* 2004;91:965-71.
95. Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B, Fourquet A, Garbay JR, Giard S, et al. Summary version of the Standards, Options and Recommendations for nonmetastatic breast cancer (updated January 2001). *BrJ Cancer* 2003;89:S17-31.
96. Dargent D. Cancer de la vulve. *Rev Prat* 1997;47:96-9.
97. Carcopino X, Houvenaeghel G, Buttarelli M, Charaffe-Jauffret E, Gonzague L, Rossi I. Feasibility and morbidity of sentinel lymph node detection in patients with vulvar carcinoma. *Bull Cancer* 2005;92:489-97.
98. Baks R, van Lanschot JJB, Zoetmulder FAN. Sacral resection in cancer surgery: surgical technique and experience in 26 procedures. *J Am Coll Surg* 2004;198:846-51.
99. Nassutt R, Bohling U, Scholz J, Grunde H. Less is more - a new general practiced oriented form of knee navigation. *Biomed Tech* 2002;47:317-22.
100. Butler-Manuel SA, Summerville K, Ford A, Blake P, Riley AJ, Sultan AH, et al. Self-assessment of morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 1999;19:180-3.
101. Maas CP, Trimbos JB, Deruiter MC, van de Velde CJ, Kenter G. Nerve sparing radical hysterectomy : latest developments and historical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:271-9.
102. Castillo E, Lawler LP. Diagnostic radiology and nuclear medicine. *J Surg Oncol* 2005;92:191-202.
103. Lamy PJ, Comte F, Eberlé MC. Apport combiné des marqueurs tumoraux et de la tomographie par émission de positons au 18FDG (TEP-18FDG) dans le suivi des patients atteints de cancer. *Bull Cancer* 2005;92:858-64.
104. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

105. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89:1206-22.
106. de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:695-700.
107. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbelik M, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:889-905.
108. van Duijnhoven FH, Rovers JP, Engelmann K, Krajina Z, Purkiss SF, Zoetmulder FA, et al. Photodynamic Therapy With 5,10,15,20-Tetrakis(m-Hydroxyphenyl) Bacteriochlorin for Colorectal Liver Metastases Is Safe and Feasible: Results From a Phase I Study. *Ann Surg Oncol* 2005;12:808-16.
109. Marchal F, Elias D, Rauch P, Leroux A, Stines J, Verhaeghe JL, et al. Biliary lesions during radiofrequency ablation in liver. Study on the pig. *Eur Surg Res* 2004;36:88-94.
110. Marchal F, Tran N, Marchal S, Leroux A, Marchal C, Bolotine L, et al. Development of an HT29 liver metastases model in nude rats. *Oncol Rep* 2005;14:1203-7.
111. Marchal F, Elias D, Rauch P, Zarnegar R, Leroux A, Stines J, et al. Prevention of Biliary Lesions That May Occur During Radiofrequency Ablation of the Liver: Study on the Pig. *Ann Surg* 2006;243:82-8.
112. Rhim H, Dodd GD, 3rd, Chintapalli KN, Wood BJ, Dupuy DE, Hvizda JL, et al. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lessons learned from complications. *Radiographics* 2004;24:41-52.
113. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg* 2004;239:450-8.
114. Jansen MC, van Duijnhoven FH, van Hillegersberg R, Rijken A, van Coevorden F, van der Sijp J, et al. Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumours in the Netherlands. *Br J Surg* 2005;
115. de Baere T, Elias D, Dromain C, Gamal El Din M, Kuoch V, Ducreux M, et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR* 2000;175:1619-25.
116. Elias D, Sideris L, Pocard M, Dromain C, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during radiofrequency ablation prevents biliary stenosis. *J Am Coll Surg* 2004;198:717-21.
117. Goldberg SN, Gazelle GS, Campton CC, Mueller PR, Tanabe KK. Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation. Radiologic-pathologic correlation. *Cancer* 2000;88:2452-63.

118. de Baere T, Denys A, Wood BJ, Lassau N, Kardache M, Vilgrain V, et al. Radiofrequency liver ablation: experimental comparative study of water-cooled versus expandable systems. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:187-92.
119. McGahan JP, Brock JM, teslu H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992;"291-7.
120. Panis Y, Nordlinger B. Experimental models for hepatic metastases from colorectal tumors. *Ann Chir* 1991;45:222-8.
121. Heijstek MW, Kranenburg O, Borel Rinkes IHM. Mouse Models of Colorectal Cancer and Liver Metastases. *Dig Surg* 2005;22:16-25.
122. Dolmans DE, Kadambi A, Hill JS, Flores KR, Gerber JN, Walker JP, et al. Targeting tumor vasculature and cancer cells in orthotopic breast tumor by fractionated photosensitizer dosing photodynamic therapy. *Cancer Res* 2002;62:4289-94.
123. Coutier S, Bezdetnaya LN, Foster TH, Parache RM, Guillemin F. Effect of irradiation fluence rate on the efficacy of photodynamic therapy and tumor oxygenation in meta-tetra (hydroxyphenyl) chlorin (mTHPC)-sensitized HT29 xenografts in nude mice. *Radiat Res* 2002;158:339-45.
124. Maugain E, Coutier S, Bezdetnaya L, Marchal S, Merlin JL, Didelon J, et al. Fluence rate effects in meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin (mTHPC) photosensitized HT29 multicell tumor spheroids. Comparative study with Colo26 spheroids. *Proceedings of SPIE* 2001;4433:148-54.
125. Marchal S, Bezdetnaya L, Guillemin F. Modality of cell death induced by Foscan-based photodynamic treatment in human colon adenocarcinoma cell line HT29. *Biochemistry (Mosc)* 2004;69:45-9.
126. Sundin A. Radioimmunolocalization and quantification of liver metastases and subcutaneous tumours from a human colonic cancer xenografted in the nude rat. *Acta Radiol Suppl* 1993;382:1-29.
127. Vogel I, Shen Y, Soeth E, Juhl H, Kremer B, Kalthoff H, et al. A human carcinoma model in athymic rats reflecting solid and disseminated colorectal metastases. *Langenbeck's Arch Surg* 1998;383:466-73.
128. Oshowo A, Gillams A, Harrison E, Lees WR, Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:1240-3.
129. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D, Della Pina C, Bartolozzi C. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004;39:689-97.

130. Elias D, El Otmany A, Goharin A, Attalah D, De Baere T. Intraductal cooling of the main bile ducts during intraoperative radiofrequency ablation. *J Surg Oncol* 2001;76:297-300.
131. Hansen PD, Rogers S, Corless CL, Swanstrom LL, Siperstein AE. Radiofrequency ablation lesions in a pig liver model. *J Surg Research* 1999;87:114-21.
132. Oleinick NL, Evans HH. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. *Radiat Res* 1998;150:S146-56.
133. Moan J, Ma L, Juzeniene A, Iani V, Juzenas P, Apricena F, et al. Pharmacology of protoporphyrin IX in nude mice after application of ALA and ALA esters. *Cancer* 2003;103:132-5.
134. Bourre L, Thibaut S, Briffaud A, Rousset N, Eleouet S, Lajat Y, et al. Indirect detection of photosensitizer ex vivo. *J Photochem Photobiol B* 2002;67:23-31.
135. Weersink R, Hayward J, Diamond K, Patterson M. Accuracy of noninvasive in vivo measurements of photosensitizer uptake based on a diffusion model of reflectance spectroscopy. *Photochem Photobiol* 1997;66:326-35.
136. Chalau V, Didelon J, Istomin JP, Samtsov E, Voropay E, Wolf D, et al. In vivo cancer diagnostics by space-resolved diffuse reflectance spectroscopy. *Diagnostic optical spectroscopy in biomedicine II* 2003;5141:333-40.
137. Grahn MF, McGuinness A, Benzie R, Boyle R, de Jode ML, Dilkes MG, et al. Intracellular uptake, absorption spectrum and stability of the bacteriochlorin photosensibilizer 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hydroxyphenyl) bacteriochlorin (mTHPBC). Comparison with 5,10,15,20-tetrakis(*m*-hydroxyphenyl) chlorin (mTHBC). *J Photochem Photobiol B: Biol* 1997;37:261-6.
138. Rovers JP, Saarnak AE, de Jode M, Sterenborg HJ, Terpstra OT, Grahn MF. Biodistribution and bioactivity of tetra-pegylated meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin compared to native meta-tetra(hydroxyphenyl)chlorin in a rat liver tumor model. *Photochem Photobiol* 2000;71:211-7.
139. Maugain E, Sasnouski S, Zorin V, Merlin JL, Guillemin F, Bezdetsnaya L. Foscan-based photodynamic treatment in vivo: correlation between efficacy and Foscan accumulation in tumor, plasma and leukocytes. *Oncol Rep* 2004;12:639-45.
140. Cramers P, Ruevekamp M, Oppelaar H, Dalesio O, Baas P, Stewart FA. Foscan uptake and tissue distribution in relation to photodynamic efficacy. *Br J Cancer* 2003;88:283-90.
141. West CM, West DC, Kumar S, Moore JV. A comparison of the sensitivity to photodynamic treatment of endothelial and tumour cells in different proliferative states. *Int J Radiat Biol* 1990;58:145-56.

142. Kelleher DK, Bastian J, Thews O, Vaupel P. Enhanced effects of aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy through local hyperthermia in rat tumours. *Br J Cancer* 2003;89:405-11.
143. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158-71.
144. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot C, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53.
145. Roos EJ, de Graeff A, van Eijkeren MA, Boon TA, Heintz AP. Quality of life after pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2004;93:610-4.
146. Hawighorst-Knapstein S, Schonefussers G, Hoffmann SO, Knapstein PG. Pelvic exenteration: effects of surgery on quality of life and body image--a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 1997;66:49(-500).
147. Yamaguchi S, De Lorenzi F, Petit JY, Rietjens M, Garusi C, Giraldo A, et al. The "perfusion map" of the unipedicled TRAM flap to reduce postoperative partial necrosis. *Ann Plast Surg* 2004;53:205-9.
148. Holm C, Mayr M, Hofter E, Becker A, Pfeiffer UJ, Muhlbauer W. Intraoperative evaluation of skin-flap viability using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Br J Plast Surg* 2002;55:635-44.
149. Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg* 1999;42:266-74.
150. Munstedt K, von Georgi R, Misselwitz B, Zygmunt M, Stillger R, Kunzel W. Centralizing surgery for gynecologic oncology--a strategy assuring better quality treatment? *Gynecol Oncol* 2003;89:4-8.
151. Dubertret B. [A new fluorescent marker for in vivo imaging]. *Med Sci (Paris)* 2003;19:532-4.
152. Dubertret B. [Quantum dots in biology: recent progress]. *Med Sci (Paris)* 2004;20:737-40.
153. Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, Noireaux V, Brivanlou AH, Libchaber A. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. *Science* 2002;298:1759-62.
154. Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004;22:969-76.
155. Parungo CP, Colson YL, Kim SW, Kim S, Cohn LH, Bawendi MG, et al. Sentinel lymph node mapping of the pleural space. *Chest* 2005;127:1799-804.

156. Kim S, Lim YT, Soltesz EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A, et al. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol* 2004;22:93-7.
157. Soltesz EG, Kim S, Laurence RG, DeGrand AM, Parungo CP, Dor DM, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping of the lung using near-infrared fluorescent quantum dots. *Ann Thorac Surg* 2005;79:269-77; discussion -77.
158. Parungo CP, Ohnishi S, Kim SW, Kim S, Laurence RG, Soltesz EG, et al. Intraoperative identification of esophageal sentinel lymph nodes with near-infrared fluorescence imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:844-50.
159. Goldberg BB, Merton DA, Liu JB, Thakur M, Murphy GF, Needleman L, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology* 2004;230:727-34.