

# Progrès en chirurgie oncologique digestive

## *Recent innovations in digestive surgical oncology*

Maximiliano Gelli<sup>1</sup>, Bertrand Le Roy<sup>2</sup>, Éric Vibert<sup>3</sup>, Nassiba Beghdadi<sup>3</sup>, Nicolas Golse<sup>3</sup>, Zineb Cherkaoui<sup>4</sup>, Emanuele Felli<sup>4</sup>, Patrick Pessaux<sup>4</sup>, Diane Goéré<sup>5</sup>



Maximiliano Gelli

**T**out au long du XX<sup>e</sup> siècle, les connaissances en anatomie, l'étude du comportement tumoral et de la diffusion métastatique, l'étude du rôle de l'immunité, ainsi que le développement de cytotoxiques et de techniques de destruction locale ont permis d'améliorer les résultats de la chirurgie oncologique. Nous avons ainsi assisté à une diminution des taux de complications postopératoires, et à une optimisation de la récupération postopératoire associée à une reprise des traitements systémiques plus précoce permettant une amélioration de la survie et de la qualité de vie des patients.

Cet article est consacré aux progrès récents et futurs de la chirurgie oncologique digestive, centrés sur les nouvelles stratégies thérapeutiques, les techniques de détection et de destruction tumorale. En effet, la chirurgie oncologique tire bénéfice des progrès en chirurgie et anesthésie-réanimation, du développement de nouvelles techniques d'énergie, de miniaturisation et d'intelligence artificielle et, notamment, de celui des techniques de chirurgie mini-invasive et de réalité augmentée. Ces avancées ne sont pas exclusivement réservées à la chirurgie oncologique, c'est pourquoi nous avons choisi d'aborder dans cet article les progrès récents plus spécifiques à la cancérologie, tels que le développement de mesures de réhabilitation péri-opératoire, les nouvelles techniques de détection, d'imagerie et de destruction tumorale, les progrès des traitements locaux, les techniques "d'épargne d'organe", la chirurgie assistée par robot et les techniques d'imagerie virtuelle.

## Soins péri-opératoires : préhabilitation et réhabilitation améliorée après chirurgie

La préhabilitation et la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) sont 2 programmes complémentaires de prise en charge du patient au cours

desquels celui-ci est à la fois stimulé et acteur de ses soins. La RAAC se concentre essentiellement sur les périodes per- et postopératoires, la préhabilitation ne concerne que la prise en charge préopératoire.

La RAAC a été initialement développée dans les années 1990 par l'équipe danoise du Pr Kehlet (1), et correspond à une approche de prise en charge globale du patient favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après la chirurgie. Elle a pour but de diminuer les effets au niveau local et systémique du stress induit par la chirurgie. La mise en place d'un tel programme représente une démarche d'amélioration des pratiques pour toutes les équipes. Ce programme comprend différents paramètres (une vingtaine), tels que la mobilisation du patient et la réalimentation précoce après la chirurgie. Il intègre un volet technique par l'utilisation de protocoles de soins adaptés à chaque type de chirurgie (drainage, sondage, remplissage vasculaire per- et postopératoire, etc.), et un volet organisationnel fondé sur la gestion des risques après la sortie précoce (mise en place d'un suivi téléphonique, etc.). Les points clés sont l'information et la participation du patient à la démarche par l'exercice de son autonomie fonctionnelle, la réduction des conséquences du stress chirurgical, le contrôle de la douleur et l'organisation des soins postopératoires (figure 1).

La mise en place d'un programme de RAAC est aujourd'hui justifiée par plusieurs études ayant démontré une diminution de la morbidité postopératoire (jusqu'à 50 %), de la durée d'hospitalisation et mis en évidence des bénéfices médicoéconomiques (2). L'ampleur de ce bénéfice semble directement proportionnel au nombre de points intégrés dans le programme de RAAC.

La préhabilitation est un concept bien plus récent en chirurgie digestive et moins standardisé que la RAAC (3). C'est un programme de stratégie globale d'optimisation et de préparation des patients en vue d'une chirurgie majeure, divisé en 3 axes : physique,

<sup>1</sup> Département de chirurgie viscérale oncologique, Gustave-Roussy Cancer, université Paris-Saclay, Villejuif.

<sup>2</sup> Service de chirurgie digestive et cancérologique, CHU Nord Saint-Étienne.

<sup>3</sup> Centre hépatobiliaire, hôpital Paul-Brousse, AP-HP, Villejuif.

<sup>4</sup> Unité de chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, Nouvel Hôpital civil, Strasbourg.

<sup>5</sup> Service de chirurgie viscérale, cancérologique et endocrinienne, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

# Résumé

L'évolution des connaissances dans le domaine de la cancérologie digestive, les progrès de la chirurgie tant sur le plan technique que sur celui des soins peropératoires, ainsi que l'arrivée au bloc opératoire de nouveaux outils technologiques ont permis une amélioration des résultats postopératoires et oncologiques. La chirurgie oncologique moderne ne repose plus simplement sur la seule réalisation du "geste", mais s'intègre dans l'optimisation de la stratégie grâce à l'interaction des différentes disciplines médicales et des nouvelles technologies, dans le but d'améliorer la survie des patients en privilégiant leur qualité de vie.

## Mots-clés

Préhabilitation opératoire

Chirurgie carcinologique mini-invasive

Chirurgie d'épargne d'organe

Technique de destruction locale

Chirurgie guidée par les images

### Avant : phase préopératoire

#### Les jours précédant l'intervention pour amener le patient à la meilleure condition possible

- Information et éducation du patient (consultation dédiée).
- Évaluation des comorbidités et optimisation de la condition physique (adaptation des traitements, anémie, nutrition, sevrages, kinésithérapie ou rééducation préopératoire, etc.).
- Préparation de la sortie.

#### Le jour de l'intervention

- Apport préopératoire de glucose ou hydrates de carbone.
- Pas de jeûne préopératoire prolongé (durée le plus souvent raccourcie).
- Prévention des infections.
- Prévention des complications thromboemboliques.
- Pas de prémédication anxiolytique systématique.

### Pendant : phase peropératoire

#### Facteurs anesthésiques

- Prise en charge individualisée des apports hydriques.
- Prévention de l'hypothermie peropératoire.
- Analgésie multimodale et épargne des analgésiques morphiniques.
- Prévention des nausées et vomissements postopératoires.

#### Facteurs chirurgicaux (selon spécialités)

- Techniques d'abord chirurgical mini-invasives.
- Prise en compte des complications potentielles de la chirurgie.
- Réduction de l'usage des drains, des sondes nasogastriques (chirurgie abdominale).

### Après : phase postopératoire

#### Mobilisation

- Analgésie multimodale.
- Stimulation du transit intestinal en chirurgie abdominale (motilité).
- Réalimentation précoce.
- Lever et mobilisation précoce.
- Prévention des complications thromboemboliques.
- Préparation de la sortie.

#### Suivi

- Assurer le suivi à la sortie de l'hôpital.
- Reprise des activités du patient.
- Évaluation et retour sur l'expérience du patient.

**Figure 1.** Points clés de la récupération améliorée après chirurgie. D'après la synthèse du rapport d'orientation de la HAS "Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC)", juin 2016.

nutritionnel et psychologique. La préhabilitation se déroule entre la consultation avec le chirurgien et l'acte chirurgical. Le temps optimal pour la préhabilitation est de 6 à 8 semaines, intégrant éventuellement une chimiothérapie préopératoire (4). La mise en place de la préhabilitation nécessite de créer une nouvelle filière de soins spécifiques, dans laquelle les différents professionnels (chirurgiens, gastroentérologues, oncologues, anesthésistes, médecins du sport, nutritionnistes et psychologues) sont impliqués. Le bénéfice de la préhabilitation a été démontré, avec une amélioration des capacités fonctionnelles préopératoires et postopératoires, du contrôle de la douleur et de la qualité de vie après chirurgie (5). Cependant, son impact en termes de morbidité postopératoire reste, à ce jour, encore débattu (5).

## Chirurgie ambulatoire

La chirurgie ambulatoire est définie comme une chirurgie programmée et réalisée dans les conditions techniques nécessitant impérativement la sécurité d'un bloc opératoire, une anesthésie locorégionale ou générale, suivie d'une surveillance postopératoire permettant, sans risque majoré, la sortie du patient le jour même de son intervention (hospitalisation de moins de 12 heures). L'acte chirurgical ainsi que les soins d'anesthésie restent identiques à ceux réalisés lors d'une chirurgie en hospitalisation conventionnelle.

En France, la chirurgie ambulatoire est une activité soumise à l'autorisation de l'agence régionale de santé. La réglementation française n'impose pas un modèle organisationnel particulier. Il est néanmoins précisé que les structures de chirurgie ambulatoire doivent être aisément identifiables par leurs usagers, faire l'objet d'une organisation spécifique et disposer en propre de moyens en locaux, en matériel et en personnel.

Les 4 phases principales de la prise en charge sont (6) :

- l'évaluation préopératoire, au cours de laquelle la décision de prendre en charge un patient en chirurgie ambulatoire est prise sur la base du triptyque patient-acte-structure. Il s'agit d'évaluer le

## Summary

*The evolution of knowledge in the field of digestive oncology, the perfection of surgical techniques and perioperative management, as well as the application of new technological tools in the operating room improved oncological and postoperative outcomes. Modern oncological surgery is no longer simply a matter of "surgical technique" but is part of a multidisciplinary approach based on the interaction of different medical specialties and new technologies in order to improve patient survival and quality of life.*

## Keywords

Prehabilitation

Mini-invasive surgical oncology

Organ-sparing surgery

Local ablation techniques

Image-guided surgery

rapport bénéfice/risque, d'anticiper les effets indésirables prévisibles et de préparer la sortie du patient ;

► la phase opératoire en elle-même, qui ne présente pas de spécificité ;

► la phase d'autorisation de sortie reposant sur une évaluation médicale à l'issue de laquelle un bulletin de sortie est remis par un des médecins de la structure. Celui-ci précise les conduites à tenir en matière de surveillance postopératoire, les coordonnées de l'établissement de santé assurant la permanence et la continuité des soins, et le numéro d'urgence à contacter si besoin ;

► le suivi du patient, qui peut être assuré par un appel téléphonique le lendemain de l'intervention. Les bénéfices de la chirurgie ambulatoire en termes de complications infectieuses associées aux soins et de satisfaction du patient sont classiquement admis (7). De plus, réaliser un acte chirurgical ambulatoire permet une diminution des coûts, même en intégrant les phases amont et aval de l'hospitalisation (8).

En France, au cours de la dernière décennie, le nombre d'actes chirurgicaux réalisés en chirurgie ambulatoire a augmenté (bien que restant inférieur à celui des autres pays européens). Aujourd'hui, 4 interventions chirurgicales sur 10 sont réalisées en chirurgie ambulatoire. Il s'agit le plus souvent d'actes chirurgicaux pratiqués pour des affections bénignes (cure de reflux gastro-œsophagien, cholécystectomie, chirurgie pariétale, appendicectomie, création ou fermeture de stomie, et chirurgie proctologique). La chirurgie oncologique nécessite le plus souvent une hospitalisation conventionnelle. Cependant, de nouvelles pratiques pourraient très prochainement émerger pour des résections de cancers coliques ou en chirurgie hépatique. En 2015, une équipe française a rapporté une série de 5 patients ayant eu une colectomie en ambulatoire (dont 1 atteint de cancer) [9]. Une procédure spécifique avait été rédigée. La colectomie en ambulatoire était envisagée en cas de colectomie laparoscopique pour pathologie bénigne ou maligne. Étaient exclues les résections rectales basses, les colectomies droites, les volumineuses tumeurs ou les tumeurs classées T4, les antécédents de diverticulite sigmoïdienne perforée ou de laparotomie médiane. Compte tenu de ces résultats, la chirurgie ambulatoire est également évaluée pour des chirurgies dites plus "lourdes", telles que la chirurgie hépatique. Deux publications ont rapporté des séries limitées d'hépatectomie en ambulatoire (ambulatoire vraie avec sortie le jour même [10], n = 20 ou hospitalisation de moins de 24 h [11], n = 24) chez des

patients très sélectionnés : hépatectomie cœlioscopique limitée à 1 ou 2 segments, une seule lésion dans plus de 95 % des cas, score ASA ≤ 2 dans 93 % des cas, pas de transfusion, etc. Ce type de procédures doit être réalisé dans un centre de référence possédant une solide expérience dans le domaine chirurgical spécifique et une structure adaptée à la prise en charge ambulatoire (locaux, infirmières dédiées, suivi téléphonique systématique, etc.). Au prix d'une organisation rigoureuse, la morbidité et le taux de réhospitalisation peuvent être très bas (4 %), même en cas d'hépatopathie sous-jacente (cirrhose dans 20 % des cas publiés). Les différentes séries rétrospectives ont montré la faisabilité de la chirurgie carcinologique ambulatoire dans les différentes disciplines, chez des patients hautement sélectionnés, permettant d'envisager des études pilotes intégrant des outils connectés de suivi médical à domicile.

## Chirurgie mini-invasive et assistée par robot

Ces dernières années, des chirurgies complexes rectales, hépatiques, pancréatiques par voie mini-invasive ont été de plus en plus rapportées dans la littérature. La chirurgie robot-assistée présente plusieurs avantages par rapport à la cœlioscopie conventionnelle, tels qu'une vision 3D, une stabilité de l'image, un degré majeur de liberté des instruments, une démultiplication des mouvements et un système antitremblement. La revue de la littérature met en évidence la non-infériorité du système robotique par rapport à la chirurgie ouverte et laparoscopique conventionnelle.

En chirurgie oncologique digestive, la chirurgie robot-assistée a initialement été développée pour le traitement des cancers du rectum. Sur le plan oncologique, l'approche robotique est sûre et offre des résultats comparables à ceux de la laparoscopie conventionnelle (12). L'approche robotique pourrait faciliter la résection de tumeurs rectales basses et assurer une meilleure préservation nerveuse. La courbe d'apprentissage est plus courte, mais les durées opératoires sont allongées et les coûts opératoires, plus élevés (13-15). La chirurgie robot-assistée est en cours de développement pour d'autres localisations, telles que la chirurgie hépatobiliopancréatique. Cette approche pourrait permettre d'augmenter les indications de chirurgie mini-invasive dans ce type de pathologie, en facilitant l'exposition, la résection et la reconstruction.

En chirurgie hépatique mini-invasive, les segments postérieurs VII et VIII sont très difficiles d'accès, et grâce au robot, la résection pourrait être facilitée (16). Cependant, le niveau de preuve actuel est faible, ne permettant pas de conclure à un bénéfice de la chirurgie robot-assistée par rapport aux techniques laparoscopiques ou ouvertes (17, 18). Concernant la chirurgie pancréatique, le temps de reconstruction impliquant la confection des différentes anastomoses ou les dissections vasculaires (19, 20) semble être facilité par une approche robot-assistée. Une méta-analyse récente, suivant la méthodologie de sélection GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), a porté sur 17 études cliniques non randomisées, incluant un total de 2 133 patients (21). Cette méta-analyse conclut que la résection pancréatique distale robotique peut être sûre et comparable en termes de résultats chirurgicaux à l'approche par laparotomie ou par laparoscopie. Aucune conclusion ne peut être émise concernant les duodéno pancréatectomies céphaliques. Ainsi, les résultats oncologiques après chirurgie robot-assistée semblent équivalents à ceux obtenus après chirurgie laparoscopique. La chirurgie robot-assistée pourrait être un outil utile dans certaines interventions de chirurgie oncologique digestive, réalisant des résections peu accessibles en laparoscopie et diminuant les temps de d'apprentissage.

## Notion "d'épargne d'organe"

De nouvelles stratégies d'épargne d'organe ont été développées grâce à une meilleure connaissance des modes de dissémination et des marges de résection nécessaires pour avoir une résection complète R0, et en raison du développement de traitements préopératoires. Les objectifs de l'épargne d'organe sont de diminuer les taux de complications postopératoires et de maintenir une qualité de vie correcte après l'intervention chirurgicale. Ainsi, le taux de conservation d'organe et d'épargne parenchymateuse a augmenté tous stades et localisations confondues, et représente un des progrès majeurs de la chirurgie oncologique.

L'identification de facteurs prédictifs d'envahissement ganglionnaire a permis de reconsidérer la résection chirurgicale dans les cancers digestifs superficiels ou à faible risque de métastases ganglionnaires. La résection endoscopique ou l'exérèse locale en fonction de la localisation est considérée comme le standard thérapeutique des

tumeurs superficielles ou à faible risque ganglionnaire de l'œsophage (22, 23), de l'estomac (24) et du côlon-rectum (25), en fonction du type histologique, de l'envahissement en profondeur, du degré de différenciation et de la présence ou non d'embolies lymphatiques ou vasculaires. Deux exemples de stratégies de préservation ou d'épargne d'organe récemment rapportées dans le traitement du cancer du rectum et des métastases hépatiques colorectales sont développés ici.

Depuis les années 2000, les indications d'amputation abdominopérinéale chez les patients ayant un cancer du bas rectum ont été reconsidérées, en raison du résultat de la radiochimiothérapie préopératoire, de l'impact pronostique majeur de la marge circonférentielle saine (> 1 mm) par rapport à l'extension tumorale distale (< 1 cm après traitement préopératoire). Parallèlement, le développement des techniques de dissection intersphinctérienne a permis de diminuer les taux d'amputation abdominopérinéale, avec un contrôle local (5-15 %) et une survie à 5 ans (60-80 %) similaires (26), en améliorant les résultats sur la fonction sexuelle et l'image corporelle chez la majorité de patients (27).

Parallèlement, le taux élevé de stérilisation complète (ypT0) ou subcomplète (ypT1), de 10 et 15 %, après radiochimiothérapie pour les cancers du bas rectum a conduit à élaborer des stratégies d'épargne d'organe (28). La stratégie du "watch and wait", initialement rapportée par Habr-Gama, consiste en une surveillance locale sans traitement chirurgical, après réponse complète (clinique, endoscopique et morphologique) à la radiochimiothérapie (29). Les résultats initiaux présentés ont montré un taux de contrôle local de 72 % à 3 ans (30). En France, une stratégie fondée sur l'exérèse locale de la tumeur en cas de bonne réponse (tumeur résiduelle < 2 cm) après radiochimiothérapie a été évaluée récemment dans l'essai GRECCAR 2 (31). En appliquant cette stratégie, une préservation du rectum a pu être réalisée chez 46 % des patients, sans différence significative de survie entre les 2 groupes de patients. Malgré le caractère négatif de l'essai sur le critère de jugement principal (critère composite à 2 ans), la preuve de concept est donc faite : après bonne réponse au traitement préopératoire, il est possible de conserver le rectum, sans altérer les résultats oncologiques en raison d'un taux de réponse complète histologique de l'ordre de 40 %. La prochaine étape est donc l'amélioration des critères de sélection des patients nécessitant une chirurgie complémentaire.

Concernant le traitement chirurgical des métastases hépatiques d'origine colorectale, celui-ci a égale-

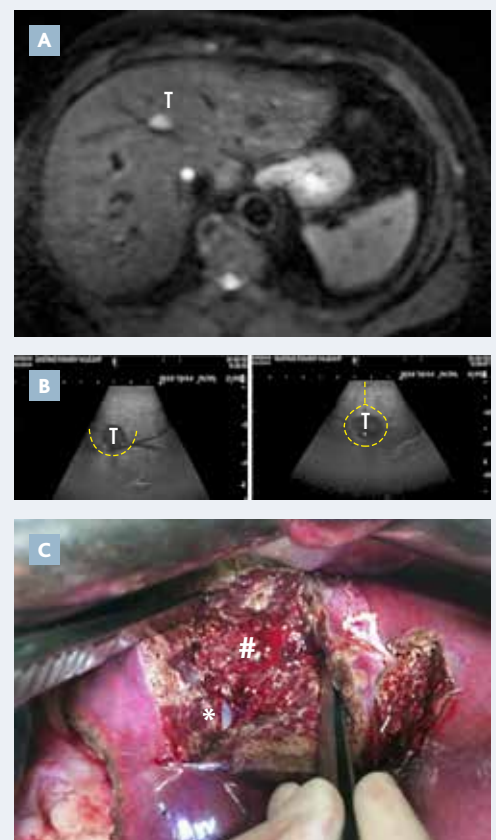


ment évolué vers une stratégie d'épargne parenchymateuse, afin de diminuer le risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire liée à un petit volume hépatique résiduel. Là encore, l'efficacité des traitements préopératoires par chimiothérapie, une meilleure connaissance de la maladie et des marges de résection nécessaires pour parler de résection complète R0 (définie à 1 mm actuellement), et le développement d'outils chirurgicaux et de destruction locale, ont permis d'augmenter le taux de résection hépatique tout en préservant le parenchyme non tumoral, ainsi que les possibilités de résection itérative. Par exemple, l'envahissement vasculaire d'une veine sus-hépatique à proximité du confluent hépatocave n'impose plus la résection de la totalité de la veine atteinte et du parenchyme hépatique directement drainé. L'utilisation extensive de l'échographie peropératoire et de méthodes modernes de planification préopératoire permet d'identifier des variantes anatomiques (veines sus-hépatiques accessoires ou veines communicantes) et de réaliser des exérèses localisées en évitant une hépatectomie majeure chez 85-90 % des patients (32). En cas de localisation unique profonde, un abord par voie transparenchymateuse peut parfois être proposé afin de réséquer uniquement la lésion tumorale, avec une marge de tissu sain. De plus, en cas de contact vasculaire limité ( $< 1/3$  de la circonférence), le caractère R1 au niveau de la marge vasculaire ne semble pas augmenter significativement le risque de récurrence locale (33). Ainsi, l'association de ces différents principes a permis d'intégrer dans l'arsenal des hépatectomies conventionnelles de nouveaux types d'interventions "anatomiques" du point de vue strictement fonctionnel (mésio-hépatectomie, hépatectomie transverse supérieure, "liver tunnel"). Ces techniques d'épargne parenchymateuse, évaluées dans des séries rétrospectives, permettent d'obtenir des taux de contrôle local (14 %) et de survie similaires à ceux de la stratégie conventionnelle, avec un taux plus élevé de chirurgie itérative en cas de récurrence (68 versus 24 %) [34].

L'association de la chirurgie avec les techniques de destruction locale (par radiofréquence et microondes) est utilisée pour traiter des patients chez lesquels une résection complète ne peut être réalisée, ayant une atteinte hépatique diffuse, bilobaire, ce qui permet de limiter le sacrifice parenchymateux, avec des taux de contrôle local et de survie à 5 ans similaires (35). Une sélection rigoureuse des indications de destruction locale reposant sur la taille de la lésion, la localisation, les contacts vasculaires et le type de résection est aujourd'hui nécessaire afin

de limiter les complications, notamment biliaires, de ces méthodes. Cependant, en cas de métastases hépatiques résécables, la résection chirurgicale reste la règle, permettant d'obtenir dans les études comparatives des taux de contrôle local et une survie globale supérieurs à ceux obtenus avec les techniques thermoablatives (36, 37).

L'évolution de la chirurgie moderne répond à la nécessité de contrôler le risque des complications postopératoires et de limiter l'impact des procédures tant sur le plan fonctionnel que sur la qualité de vie des patients, tout en préservant les résultats carcinologiques à long terme (figure 2).



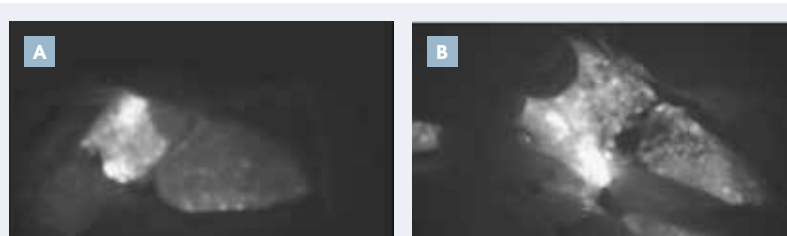
**Figure 2.** Abord transparenchymateux pour une métastase hépatique d'origine colorectale. **A.** L'imagerie préopératoire montre une lésion (T) au contact de la veine sus-hépatique médiane. **B.** L'échographie intraopératoire montre la ligne de transection parenchymateuse (plans sagittal et coronal). **C.** La résection a comporté une hépatectomie partielle, avec résection veineuse segmentaire sans reconstruction. Le moignon de la veine sus-hépatique médiane (#), ainsi que la confluence de la branche pour le segment IV et la branche pour le segment V (\*), sont exposés sur la tranche d'hépatectomie.

## Innovation au bloc opératoire : planification du geste, détection peropératoire et nouveaux outils de traitement

Les progrès récents en chirurgie oncologique intègrent le développement d'outils dont le but est d'optimiser le geste chirurgical pour le rendre plus précis, moins morbide et plus efficace.

### Chirurgie guidée par la fluorescence du vert d'indocyanine

Les propriétés de fluorescence du vert d'indocyanine, historiquement utilisé pour apprécier la fonction hépatique avant chirurgie en raison de son excrétion biliaire exclusive après injection intraveineuse, lui permettent d'être également détecté à travers les tissus jusqu'à une profondeur de 5 à 10 mm. Ce fluorophore a d'abord été employé en imagerie peropératoire cardiaque et cérébrale pour repérer le système lymphatique et vasculaire (38) et ainsi délimiter les zones opératoires (39). Le vert d'indocyanine peut avoir différentes applications en chirurgie oncologique, à la fois dans la détection de lésions et dans l'évaluation de la perfusion tissulaire (figure 3). L'injection systémique (0,5 mg/kg) de vert d'indocyanine au cours de la phase peropératoire permet la détection des lésions hépatiques sous-capsulaires supplémentaires, entraînant ainsi une modification de la stratégie opératoire et une adaptation de la marge de résection (40). L'utilisation de cette méthode est en cours de diffusion et semble particulièrement intéressante pour l'identification de métastases sous-capsulaires de petite taille, notamment en chirurgie mini-invasive, méthode chirurgicale qui ne fait pas appel à la palpation, ce qui représente la principale limite. Suivant le même principe, cette méthode a été évaluée dans le traitement de la carcinose péritonéale, afin de détecter des lésions péritonéales après exploration chirurgicale, et elle apparaît utile dans le diagnostic des nodules supplémentaires dans 29 % des cas (41). Les principales limites de cette technique restent la faible spécificité (60 %) et la courte distance d'émission de la fluorescence (< 1 cm), ce qui ne permet pas de repérer les tumeurs profondes (40). Il s'agit donc à ce jour d'un outil supplémentaire qui s'ajoute aux méthodes conventionnelles d'exploration comme la palpation manuelle et l'échographie peropératoire. Une autre application de l'injection de vert d'indo-



**Figure 3.** Application intraopératoire de la fluorescence du vert d'indocyanine. Carcinome hépatocellulaire bien différencié, avec thrombose portale développée sur cirrhose. Hyperfixation au niveau de la lésion hépatique (A) et de la thrombose portale tumorale au niveau de la branche portale droite (B).

cyanine est l'analyse de la perfusion. Ainsi, l'appréciation de la vascularisation des segments digestifs avant réalisation d'une anastomose pourrait permettre de réduire le taux de fistule anastomotique après résection colorectale (42, 43). En chirurgie hépatique, cette méthode permet de mieux définir l'anatomie (après injection directe dans une branche portale segmentaire) en cas de résections complexes (44). L'injection de vert d'indocyanine a également été proposée pour visualiser différentes structures anatomiques comme les uretères (45), le drainage lymphatique (46) en chirurgie colorectale, ou la convergence biliaire (après injection dans la voie biliaire principale) [44, 47], afin de réduire le risque de plaie biliaire iatrogène.

### Destruction tumorale locale

Il existe plusieurs techniques d'ablation tumorale. La radiofréquence, les micro-ondes, la cryothérapie et l'électroporation sont actuellement utilisées en chirurgie oncologique pour les lésions non résecables ou en cas de contre-indication médicale. L'association de techniques de destruction locale à un geste de résection chirurgicale permet également de traiter une atteinte hépatique diffuse, non accessible à une résection complète du fait des contraintes volumétriques du foie restant. La taille tumorale, ainsi que la proximité d'autres structures anatomiques (vaisseaux, voies biliaires et tube digestif) représentent la principale limite de ces procédés. Ces techniques ablatives permettent d'obtenir un contrôle tumoral maximal pour les lésions de taille inférieure à 2-3 cm (48, 49).

#### ◆ Destruction par radiofréquence

La radiofréquence monopolaire est une technologie utilisant l'énergie thermique. L'objectif est d'augmenter la température (jusqu'à 100 °C) au sein de

la tumeur, ce qui entraîne une nécrose tumorale. Elle peut être utilisée par voie percutanée ou en chirurgie ouverte ou laparoscopique (50).

L'efficacité de la radiofréquence dépend de :

- la taille de la lésion à détruire, avec un bon contrôle local lorsque la tumeur mesure moins de 3 cm. Pour les lésions plus volumineuses, les risques de destruction incomplète et donc de récurrence augmentent. La radiofréquence multipolaire, qui consiste à utiliser plusieurs aiguilles placées en périphérie de la tumeur, permettrait de détruire des tumeurs plus volumineuses, de diminuer le risque de dissémination tumorale, puisque la tumeur n'est pas directement ponctionnée, et d'augmenter les marges d'ablation (51, 52) ;
- la proximité de la lésion à détruire et d'un vaisseau. En effet, le risque de destruction incomplète est augmenté lorsque la tumeur est au contact d'un vaisseau en raison du refroidissement local par le passage sanguin, ce qui diminue l'effet thermique de la radiofréquence, c'est ce que l'on appelle le "vascular cooling effect" (53).

Enfin, la radiofréquence est contre-indiquée en cas d'anastomose biliodigestive (bile infectée), de présence d'une tumeur à moins de 1 cm de la voie biliaire principale, de dilatation des voies biliaires intrahépatiques, de troubles de la coagulation (INR > 2,5, plaquettes < 50 g/l) [50].

#### ◆ Micro-ondes

L'utilisation d'un courant électrique à haute fréquence (900 à 2 450 MHz) permet de créer un champ magnétique et une rotation des molécules d'eau, induisant ainsi la nécrose cellulaire. Comparativement à la radiofréquence, la température d'ablation est plus élevée, donnant lieu à un temps d'ablation plus court. Par ailleurs, le "vascular cooling effect" semble atténué (52). Cependant, il n'y a pas de supériorité des micro-ondes par rapport à la radiofréquence en termes de durée de procédure, de contrôle tumoral, de survie globale ou de complications (54). Actuellement, les indications de l'ablation par micro-ondes sont identiques à celles de la radiofréquence.

#### ◆ Électroporation irréversible

Il s'agit d'une méthode d'ablation tumorale fondée sur l'effet de pulsations électriques à haut voltage (> 640 V/cm) et à haute intensité (> 20 A) sur une courte durée (70-100 µs), afin d'induire une destruction de la paroi cellulaire. Cette procédure est réalisée sous anesthésie générale, sous guidance échographique ou scanographique. Trois à 6 électrodes, selon la taille de la tumeur, sont placées dans

la tumeur. Une apoptose cellulaire résulte de la création de pores au sein de la membrane cellulaire, tout en limitant les dommages causés aux tissus adjacents ainsi qu'aux vaisseaux sanguins et aux canaux biliaires. Les traitements locorégionaux appartiennent à la "boîte à outils" du chirurgien qui ne doit pas les craindre, mais, au contraire, les connaître et les utiliser au mieux, en complément de l'acte chirurgical. En conclusion, le développement de nouveaux traitements locorégionaux contribue à l'amélioration des résultats de la chirurgie et ouvre de nouvelles perspectives de traitement et de nouvelles indications chirurgicales. Ces stratégies thérapeutiques multidisciplinaires et souvent complexes peuvent être discutées pour chaque patient, permettant d'offrir un traitement personnalisé.

## Chirurgie de demain : avec ou sans réalité virtuelle ou réalité augmentée ?

Les progrès de l'imagerie représentent une des évolutions majeures de ces dernières années, orientant vers une médecine de précision. Ces progrès vont se poursuivre, notamment grâce aux nouveaux outils informatiques et à l'exploitation de larges bases de données (big data) donnant lieu à l'élaboration d'algorithmes d'intelligence artificielle, qui seront des aides au diagnostic et à la thérapeutique et permettront d'évoluer vers une médecine personnalisée. La réalité virtuelle (VR) est un environnement 3D interactif généré par ordinateur, permettant une expérience réaliste et immersive. Appliqué à la médecine, le logiciel VR peut générer des modèles 3D des patients à partir d'images de tomodensitométrie ou d'IRM en format DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*). La majorité des postes de travail radiologiques offrent une visualisation 3D utilisant le rendu direct de volume (*Direct Volume Rendering [DVR]*). Cela produit directement des vues 3D interactives des interfaces tissulaires et osseuses. La RV permet de mieux visualiser l'anatomie du patient et les relations de la tumeur avec les éléments non tumoraux, et ainsi de planifier et simuler le geste opératoire. En chirurgie hépatique, elle est utile pour évaluer le volume hépatique, planifier la résection d'un ou de plusieurs segments, identifier les pédicules vasculaires et évaluer les marges tumorales (55, 56). Cependant, le DVR ne permet pas une délimitation des organes individuels et, pour cette raison, ne convient pas à la chirurgie assistée par ordinateur, car les organes ne peuvent être ni mani-

pulés séparément, ni modélisés avec la biomécanique. Contrairement au DVR, le rendu de surface (*Surface Rendering [SR]*) est un processus nécessitant une modélisation virtuelle 3D des organes du patient (également appelée "délimitation ou segmentation d'organes"). Il s'agit de reconstruire des maillages géométriques 3D des surfaces de l'organe au moyen de processus logiciels manuels, semi-automatiques ou entièrement automatiques. Le SR permet ainsi de manipuler un clone virtuel du patient en effectuant un zoom, une rotation dans toutes les directions, et en appliquant une transparence virtuelle modulaire de différents organes.

La combinaison de VR et de SR offre une bonne compréhension de l'anatomie et peut mettre en évidence des variantes et des relations anatomiques complexes qui peuvent être omises lors d'une lecture par imagerie DICOM conventionnelle. Cette modélisation de patient permet une exploration chirurgicale virtuelle, ainsi qu'une planification et une simulation chirurgicales préopératoires adaptées au patient. De plus, en chirurgie hépatique, la combinaison de VR et de SR fournit un calcul de volume précis ainsi qu'une planification préopératoire des plans de résection, de l'approche vasculaire optimale et de l'analyse des marges tumorales.

La VR peut également être utilisée pendant la procédure chirurgicale pour fournir une navigation chirurgicale. La réalité augmentée (RA) est définie comme la superposition d'images virtuelles d'organes (générées par le SR) sur des images peropératoires réelles (*figure 4*), permettant de voir "par transparence" des organes cachés et/ou délicats grâce à une fonction de transparence modulaire spécifique (57, 58). Le processus de superposition d'images virtuelles 3D aux images opératoires en temps réel du patient peut être manuel, semi-automatique ou automatique. Dans le premier cas, le modèle 3D préopératoire est affiché sur le moniteur opérateur et orienté et/ou redimensionné manuellement pour s'adapter aux images réelles. Avec la méthode semi-automatique, les repères situés à la fois sur le modèle du patient et sur une image opérationnelle sont d'abord déterminés, puis, à l'aide de différentes méthodes de suivi, le modèle virtuel est repositionné de manière semi-automatique. L'enregistrement automatique reste un défi majeur et fait l'objet de recherches en cours (59, 60). Parmi les différents problèmes à résoudre pour obtenir un enregistrement automatique précis et en temps réel en cas de chirurgie des tissus mous, l'un des plus importants est le mouvement des organes et les déformations dues



**Figure 4.** A. Application de la réalité augmentée au bloc opératoire. B. Modélisation 3D des organes intra-abdominaux à partir du scanner préopératoire afin d'optimiser la position des trocarts en chirurgie mini-invasive.

à la respiration, au pneumopéritoine et/ou aux manipulations chirurgicales. Malgré ces limites, le guidage en RA a été appliqué avec succès à des résections laparoscopiques et robotisées du foie par laparoscopie mini-invasive (59, 60), offrant une navigation peropératoire et la visualisation des marges de résection préopératoire.

## Traitements associés

Le traitement des cancers digestifs repose sur une approche multidisciplinaire aux différents stades de la maladie. Les oncologues et les chirurgiens doivent s'accorder tant sur le "timing" des traitements, que sur la modification des traitements respectifs en fonction de la réponse et de la toxicité des autres traitements. Les thérapies associées à la chirurgie pré- ou postopératoire peuvent permettre d'améliorer d'une part les résultats de la chirurgie en termes de survie et de contrôle local, et d'autre part de rendre résécable une maladie initialement non résécable et de limiter l'étendue de la résection chirurgicale, voire de la remplacer.

L'injection locale de chimiothérapie, en isolant l'organe atteint du reste de la circulation sanguine (perfusion isolée de membre, de pelvis, du foie), permet d'administrer une dose plus élevée de cytotoxique et d'augmenter son efficacité locale. Grâce au contrôle local de la maladie, le geste chirurgical tend à être moins mutilant, comme cela a été démontré chez les patients atteints de sarcome de membre : la perfusion isolée a réduit de façon drastique les indications d'amputation. Les moyens de destruction physique des tumeurs par le froid, la chaleur, les rayonnements à haute énergie, les ultrasons focalisés de haute intensité, directement ciblés sur les tumeurs, permettent d'étendre les possibilités d'exérèse tout en limitant l'étendue du geste chirurgical et ses conséquences.



## Références bibliographiques

1. Kehlet H et al. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
2. Mariani P et al. Enhanced recovery after gastro-intestinal surgery: The scientific background. *J Visc Surg* 2016;153:S19-25.
3. Moran J et al. The ability of prehabilitation to influence postoperative outcome after intra-abdominal operation: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2016;160:1189-201.
4. Le Roy B et al. The concept of prehabilitation: What the surgeon needs to know? *J Visc Surg* 2016;153:109-12.
5. Gillis C et al. Effects of nutritional prehabilitation, with and without exercise, on outcomes of patients who undergo colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;155:391-410 e4.
6. Haute Autorité de santé (HAS), Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP). La chirurgie ambulatoire en 12 questions. Avril 2012. Disponible en ligne: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/la\\_chirurgie\\_ambulatoire\\_en\\_12\\_questions.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/la_chirurgie_ambulatoire_en_12_questions.pdf).
7. Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP) H. Ensemble pour le développement de la chirurgie ambulatoire. 2012.
8. Haute Autorité de santé (HAS), Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP). Tarification de la chirurgie ambulatoire en France et à l'étranger. État des lieux et perspectives. Juin 2013.
9. Gignoux B et al. Outpatient colectomy within an enhanced recovery program. *J Visc Surg* 2015;152:11-5.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Les progrès de la radiothérapie, par une meilleure définition spatiale de la cible tumorale et l'optimisation de la délivrance de la dose, sont associés à une augmentation du taux de réponse complète et de contrôle local de certaines tumeurs, améliorant ainsi les résultats oncologiques de la chirurgie seule. Ainsi, la radiothérapie préopératoire est systématiquement proposée chez les patients ayant un cancer de l'œsophage (stade III) [61] ou un cancer du moyen ou du bas rectum (cN+) [62, 63]. Les taux de réponse complète (ypTONO) obtenus après radiochimiothérapie ont conduit à reconsidérer les indications chirurgicales, au profit d'une simple surveillance, en réservant la chirurgie aux cas de récurrence.

L'"oncologie interventionnelle", en tant que technique fondée sur l'utilisation des différents procédés d'imagerie, s'est affirmée comme un élément clé des stratégies visant à améliorer le contrôle local chez des patients sélectionnés. Les traitements oncologiques interventionnels ciblent les tumeurs soit par abord percutané direct (techniques de destruction locale thermoablatives ou par électroporation), soit par des méthodes sélectives intra-artérielles. Les techniques thermoablatives sont régulièrement proposées en cas de localisation hépatique, pulmonaire et osseuse d'un cancer colorectal oligométastatique. En cas de métastases (hépatiques et/ou pulmonaires) résécables, ces traitements représentent une alternative à la chirurgie conventionnelle en raison de leur caractère mini-invasif et du court délai avant la reprise du traitement systémique. Pour les mêmes raisons, ces traitements sont de plus en plus utilisés dans d'autres types de cancer digestif.

Le rationnel des traitements intra-artériels hépatiques repose sur la vascularisation prépondérante artérielle de certaines tumeurs primitives et secondaires du foie, la voie artérielle permettant ainsi d'augmenter la biodisponibilité hépatique du médicament, avec une toxicité systémique acceptable. Actuellement, les principaux traitements intra-artériels sont la chimioembolisation, la chimiothérapie intra-artérielle et la radiothérapie sélective. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec le traitement chirurgical, soit au cours de la phase préopératoire pour rendre résécables des lésions initialement non résécables, soit au cours du suivi postopératoire dans le but de diminuer les taux de récurrences. Ainsi, la chimioembolisation constitue le traitement de première ligne des carcinomes hépatocellulaires (CHC) multinodulaires (classés BCLC B et C) chez les patients ayant une fonction hépatique conservée (Child-Pugh A ou B7), mais ses modalités

(type de chimiothérapie, agent d'embolisation, avec ou sans lipiodol, répétition systématique des séances ou à la demande) ne sont pas consensuelles.

Une chimiothérapie par voie intra-artérielle hépatique (à base d'oxaliplatine, d'irinotécan et de 5-fluorouracile [5-FU]), en association avec une chimiothérapie systémique, permet d'obtenir une résécabilité secondaire chez 30 % des patients ayant des métastases hépatiques colorectales initialement non résécables (essai de phase II OPTILIV) [64]. En situation adjuvante, il a été montré que l'administration intra-artérielle d'oxaliplatine associée à du 5-FU systémique permettait d'augmenter la survie sans récurrence chez les patients à risque élevé de récurrence (traitement d'au moins 4 métastases). Cette attitude est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai de phase II (PACHA) [65].

La radioembolisation vectorisée repose sur l'administration de microbilles chargées à l'yttrium90. Son efficacité est basée sur l'action locale de la radiothérapie et sur la concentration élevée du traitement au sein de la tumeur, en préservant le parenchyme adjacent. Les résultats des différents essais randomisés évaluant cette technique dans le CHC avancé (BCLC C) et dans les métastases hépatiques du cancer colorectal non résécables en association avec le FOLFOX sont en faveur d'un contrôle local similaire à celui des traitements systémiques seuls (66), avec un meilleur profil de tolérance chez des patients sélectionnés (66), mais sans bénéfice de survie globale (66, 67).

## Conclusion

Les progrès en chirurgie oncologique digestive reposent bien évidemment sur ceux de la chirurgie, de l'anesthésie et de la réanimation, mais aussi sur la multidisciplinarité et l'association avec des traitements de destruction tumorale (locaux ou systémiques). Une meilleure connaissance de la maladie et de nouveaux outils informatiques permettent également de mieux sélectionner les patients candidats à un traitement chirurgical et d'adapter le geste chirurgical à chaque cas ; en cela, la chirurgie oncologique reste le premier des traitements personnalisés. ■

M. Gelli déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

B. Le Roy, É. Vibert, N. Beghdadi, N. Golsse, Z. Cherkaoui, E. Felli, P. Pessaux et D. Goéré n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite de la page 82)

10. Gaillard M et al. Ambulatory laparoscopic minor hepatic surgery: Retrospective observational study. *J Visc Surg* 2015;152:292-6.
11. De'Angelis N et al. Minor laparoscopic liver resection: toward 1-day surgery? *Surg Endosc* 2017;31:4458-65.
12. Jayne D et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1569-80.
13. Tang X et al. Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer in male urogenital function preservation, a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16:196.
14. Andolfi C et al. Appraisal and current considerations of robotics in colon and rectal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:152-8.
15. Holmer C et al. Systematic review of robotic low anterior resection for rectal cancer. *Surg Endosc* 2018;32:569-81.
16. Montalti R et al. Robotic versus laparoscopic resections of posterosuperior segments of the liver: a propensity score-matched comparison. *Surg Endosc* 2016;30:1004-13.
17. Guerra F et al. Robotic surgery of the liver and biliary tract. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2019;29:141-6.
18. Dehlawi A et al. Robotic hepatectomies: advances and perspectives. *Minerva Chir* 2016;71:407-14.
19. Memeo R et al. Robotic lymphadenectomy during pancreatoduodenectomy with first superior mesenteric artery dissection. *Ann Surg Oncol* 2016;23:968.
20. Ntourakis D et al. Robotic distal splenopancreatectomy: bridging the gap between pancreatic and minimal access surgery. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1326-30.
21. Niu X et al. Comparison of surgical outcomes of robot-assisted laparoscopic distal pancreatectomy versus laparoscopic and open resections: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg* 2019;42:32-45.
22. Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829-54.
23. Dunbar KB et al. The risk of lymph-node metastases in patients with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:850-62; quiz 863.
24. Meng FS et al. Comparison of endoscopic resection and gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2016;30:3673-83.
25. Repici A et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy* 2012;44:137-50.
26. Laurent C et al. Traitement des cancers du bas rectum. *Hépatogastro* 2007;14:45-53.
27. Schmidt CE et al. Prospective evaluation of quality of life of patients receiving either abdominal perineal resection or sphincter-preserving procedure for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:117-23.
28. Bosset JF et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620-7.
29. Habr-Gama A et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1927-34.
30. Habr-Gama A et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 2013;56:1109-17.
31. Rullier E et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:469-79.
32. Tout M et al. Gota et al. on their article "the pharmacokinetics of Reditux™, a biosimilar of rituximab". *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:1317-8.
33. Viganò L et al. R1 resection for colorectal liver metastases: a survey questioning surgeons about its incidence, clinical impact, and management. *J Gastrointest Surg* 2018;22:1752-63.
34. Mise Y et al. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. *Ann Surg* 2016;263:146-52.
35. Faitot F et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg* 2014;260:822-7; discussion 827-8.
36. Wang LJ et al. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J Surg Oncol* 2018;16:207.
37. Van Amerongen MJ et al. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases-a meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017;19:749-56.
38. Ogata F et al. Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;59:180-4.
39. Raabe A et al. Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2005;103:982-9.
40. Nakaseko Y et al. Fluorescence-guided surgery for liver tumors. *J Surg Oncol* 2018;118:324-31.
41. Liberale G et al. Fluorescence imaging after indocyanine green injection for detection of peritoneal metastases in patients undergoing cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a pilot study. *Ann Surg* 2016;264:1110-5.
42. Degett TH et al. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:767-75.
43. Shen R et al. Indocyanine green fluorescence angiography and the incidence of anastomotic leak after colorectal resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1228-34.
44. Terasawa M et al. Applications of fusion-fluorescence imaging using indocyanine green in laparoscopic hepatectomy. *Surg Endosc* 2017;31:5111-8.
45. Siddighi S et al. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:436.e1-2.
46. Cahill RA et al. Near-infrared (NIR) laparoscopy for intraoperative lymphatic road-mapping and sentinel node identification during definitive surgical resection of early-stage colorectal neoplasia. *Surg Endosc* 2012;26:197-204.
47. Ishizawa T et al. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208:e1-4.
48. Seror O. Ablative therapies: Advantages and disadvantages of radiofrequency, cryotherapy, microwave and electroporation methods, or how to choose the right method for an individual patient? *Diagn Interv Imaging* 2015;96:617-24.
49. Mulier S et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158-71.
50. Vogl TJ et al. Thermal ablation of liver metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med* 2014;119:451-61.
51. Chang W et al. No-touch radiofrequency ablation using multiple electrodes: An in vivo comparison study of switching monopolar versus switching bipolar modes in porcine livers. *PLoS One* 2017;12:e0176350.
52. Nault JC et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.004 [Epub ahead of print].
53. Poch FGM et al. Finding optimal ablation parameters for multipolar radiofrequency ablation. *Surg Innov* 2017;24:205-13.
54. Sutter O et al. Safety and efficacy of irreversible electroporation for the treatment of hepatocellular carcinoma not amenable to thermal ablation techniques: a retrospective single-center case series. *Radiology* 2017;284:877-86.
55. Mutter D et al. 3D virtual reality and selective vascular control for laparoscopic left hepatic lobectomy. *Surg Endosc* 2009;23:432-5.
56. Mise Y et al. How has virtual hepatectomy changed the practice of liver surgery?: Experience of 1194 virtual hepatectomy before liver resection and living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2018;268:127-33.
57. Marescaux J et al. Inventing the future of surgery. *World J Surg* 2015;39:615-22.
58. Soler L et al. Real-time 3D image reconstruction guidance in liver resection surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3:73-81.
59. Pessaux P et al. Towards cybernetic surgery: robotic and augmented reality-assisted liver segmentectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:381-5.
60. Hallet J et al. Trans-thoracic minimally invasive liver resection guided by augmented reality. *J Am Coll Surg* 2015;220:e55-60.
61. Shapiro J et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-8.
62. Kapiteijn E et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
63. Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
64. Lévi FA et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol* 2016;27:267-74.
65. Goéré D et al. Postoperative hepatic arterial chemotherapy in high-risk patients as adjuvant treatment after resection of colorectal liver metastases - a randomized phase II/III trial - PACHA-01 (NCT02494973). *BMC Cancer* 2018;18:787.
66. Vilgrain V et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-36.
67. Garlipp B et al. REsect: Blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy ± RadioEmbolization (SIRT) in the randomized SIFLOX trial. *J Clin Oncol* 2017;35:3532.