



**HAL**  
open science

**Prise en charge des patients opérés de métastases  
hépatiques de cancers colorectaux. A propos de 107  
patients opérés entre le 1 janvier 2000 et le 1 janvier  
2010**

Florian Bilbault

► **To cite this version:**

Florian Bilbault. Prise en charge des patients opérés de métastases hépatiques de cancers colorectaux. A propos de 107 patients opérés entre le 1 janvier 2000 et le 1 janvier 2010. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01731962

**HAL Id: hal-01731962**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731962>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2010

-----

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée

par

**Florian BILBAULT**

le 25 juin 2010

**Prise en charge des patients opérés de métastases  
hépatiques de cancers colorectaux**

**A propos de 107 patients opérés entre le 1 janvier 2000 et le  
1 janvier 2010**

Examineurs de la thèse :

M. BRESLER

Professeur

Président

M. CONROY

Professeur

M. AYAV

Professeur

M. BAZIN

Docteur en médecine

Juges



# UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

## FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----  
**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN**

**Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT**

### **Asseseurs :**

- Pédagogie :
- 1<sup>er</sup> Cycle :
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et  
universitarisation études para-médicales »
- 2<sup>ème</sup> Cycle :
- 3<sup>ème</sup> Cycle :
  - « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »
  - « *DES Spécialité Médecine Générale* »
- Filières professionnalisées :
- Formation Continue :
- Commission de Prospective :
- Recherche :
- DPC :

**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**

**Professeur Bernard FOLIGUET**

**M. Christophe NÉMOS**

**Professeur Marc DEBOUVERIE**

**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Professeur Francis RAPHAËL**

**M. Walter BLONDEL**

**Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**Professeur Didier MAINARD**

**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE  
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE  
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

#### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER  
Professeur René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD  
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL  
Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section :** SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section :** SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section :** MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section :** GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE  
Professeur associé Francis RAPHAEL  
Docteur Jean-Marc BOIVIN  
Docteur Jean-Louis ADAM  
Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*



A notre Maître et Président du Jury

Professeur Bresler, Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques :

Vous avez su nous transmettre vos connaissances dans le domaine de la chirurgie viscérale, nous enseigner la pratique chirurgicale et faire naître en nous une motivation forte pour cette discipline. L'ambiance générale de votre service est un exemple pour tous et nous donne tous envie de se former à vos côtés.

A notre Maître et Juge :

Pr Conroy

Merci d'avoir accepté de corriger et de juger cette thèse, dont le sujet occupe une part très importante de votre pratique professionnelle. Vous nous avez transmis la rigueur dans la synthèse des dossiers de cancérologie afin d'optimiser la prise en charge des patients. Merci également car la qualité du travail réalisé par vos soins pour le réseau « Oncolor » a grandement simplifié mon travail lors de la phase de collecte des données.

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Pr Ayav

Merci tout d'abord pour le temps que vous avez consacré pour ce travail tout au long de cette année écoulée. Merci pour votre grande disponibilité, vos conseils, remarques et critiques. Merci surtout pour tout ce que vous m'avez transmis au cours de ces années dans le domaine principalement de la chirurgie hépatique, ce qui m'a donné envie d'y consacrer une partie de ma formation.

A notre Maître et Juge :

Dr Bazin

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour l'écoute que vous m'avez apportée lors de l'écriture de cette thèse. La qualité de votre savoir-faire lors de la réalisation de l'imagerie, de la radiofréquence, de l'embolisation portale ainsi que dans toute la radiologie interventionnelle joue une place de plus en plus centrale dans la prise en charge globale des patients. Travailler avec vous est un plaisir.

A nos Maîtres :

Pr Grosdidier :

Votre apprentissage de la chirurgie générale notamment thoracique et traumatologique m'a donné l'envie de devenir chirurgien viscéral. La qualité de votre jugement est un exemple pour nous. Merci également de m'offrir la possibilité de poursuivre ma formation à l'issue de mon internat. Je vous en suis très reconnaissant.

Pr Villemot :

Vous avez accompagné mes premiers mois de chirurgie. Votre rigueur et votre enseignement pratique me servent encore aujourd'hui.

Pr Hubert et Pr Cormier :

Vous nous avez transmis votre savoir urologique et avez contribué à notre apprentissage coelioscopique. Nous vous remercions également d'avoir contribué à notre formation de chirurgie robotique.

Pr Mainard :

Vous m'avez transmis les bases en chirurgie orthopédique mais surtout la rigueur, l'assiduité et la ponctualité. Mes amis vous remercient pour la ponctualité !

Pr Guillemin :

Vous m'avez transmis une attirance forte pour la chirurgie carcinologique au cours de mon semestre passé à vos côtés au Centre Alexis Vautrin et je vous en remercie.

Pr Brunaud : Apprendre à vos côtés est un réel plaisir. Vous nous avez transmis vos connaissances en chirurgie endocrinienne et métabolique. Votre humilité est un exemple pour tous.

Dr Scherrer: Tu m'as appris tellement de choses au cours de ces trois semestres passés à tes côtés qu'il est difficile de te remercier en quelques lignes. Tu nous as transmis tes connaissances théoriques mais tu nous as surtout appris la pratique chirurgicale. Tes conseils, tes remarques, tes critiques nous ont permis de progresser tout au long de notre cursus d'interne. La bonne humeur que tu fais régner dans le service contribue également à notre épanouissement professionnel et personnel.

Dr Perez et Dr Reibel : Vous m'avez donné le goût de la chirurgie viscérale et je vous en remercie. Vous m'avez appris les rudiments de cette chirurgie et j'ai retenu le moindre de vos conseils. Votre accessibilité et votre gentillesse ont participé au choix de cette discipline. Je suis très heureux de vous retrouver prochainement pour la suite de ma formation.

Dr Nesslerer : Le semestre passé à vos côtés a été très riche en enseignement. La confiance que vous m'avez témoignée m'a permis de progresser en pratique chirurgicale. Je vous en remercie vivement.

Dr Loos-Ayav : Merci d'avoir accepté de m'aider dans la concrétisation statistique de ce travail. Ta disponibilité et ton savoir-faire ont été pour moi d'une immense aide.

A mes anciens chefs de cliniques : Frédéric, Christophe, Magalie, Anthony, Anne-Laure, Vasile,

Apprendre à vos côtés a été un réel plaisir. Vous m'avez transmis vos connaissances théoriques et pratiques. J'ai toujours apprécié ce compagnonnage qui fait la beauté de notre formation.

A Loïc et Fred,

Vous étiez présents à mes côtés pour mes plus belles années de médecine et j'en garde un souvenir ému. Je termine ces études sans vous mais vous m'avez aidé à surmonter toutes les difficultés qu'elles m'ont procurées. Le souvenir de votre persévérance, de votre enthousiasme et de votre bonne humeur a toujours été pour moi le soutien dont j'avais besoin. Les choses étaient simples avec vous car vous preniez toujours les difficultés unes par unes. Cet état d'esprit m'a inspiré et m'a beaucoup servi par la suite.

Je vous remercie également car c'est vous qui m'avez fait connaître le monde de la chirurgie. Vous m'avez initié au plaisir de tenir deux heures un Farabeuf sur une prothèse de hanche pour payer nos soirées étudiantes !

L'un se rêvait cardiologue et l'autre chirurgien. Je voulais faire les deux... mais la chirurgie cardiaque n'était pas palpitante sans vous.

J'aurai fait 30 ans d'études à vos côtés...

Merci du fond du cœur.

A Claire et Anthonin,

Tu m'apportes tous les jours une raison de vivre, de progresser et d'avancer. Ta présence à mes côtés tout au long de ses années m'a permis de m'épanouir dans ma vie personnelle et professionnelle. Merci pour le soutien que tu m'as apporté au cours de la préparation de cette thèse, les conseils, les critiques et surtout la compréhension dont tu as fait preuve. A ton tour maintenant de passer la tienne !

Merci aussi pour Anthonin qui m'apporte tous les jours ce que j'aime : bonne humeur et fous rire. Son caractère et sa malice m'émerveille tous les jours. Merci aussi pour ceux qui suivront (je l'espère). On aime tellement le premier !

A mes parents,

Votre patience et votre soutien tout au long de mes études de médecine m'ont guidé vers cette thèse. Un merci tout particulier pour les heures passées à me faire réciter mes os de la face et mon cycle de Krebs en P1. Votre accompagnement moral (surtout en P1 et avant l'internat), physique ( 6 déménagements en 10 ans !), et financier ont été plus que nécessaire car la tâche était rude et la motivation pas toujours présente. J'ai toujours pu compter sur vous en toute circonstance, y compris lors de la relecture de ce « pavé ». Merci infiniment.

A Damien et Héloïse,

Vous êtes un exemple de réussite pour moi et cela me donne envie de me surpasser tous les jours un peu plus. Un bisou particulier à Morgane, Emilien ainsi qu'à Corentin et Mael qui viennent grossir les rangs de la famille.

A mes grands-parents,

A Solange qui était si fière de moi. Ton absence pour moi aujourd'hui est une véritable blessure.

A Jean-Claude. Merci pour les belles années passées en famille.

A Mamaguy, en regrettant de ne pas avoir pu profiter plus de toi.

A ma belle-famille, Irène, Lucien, Gisèle, Eliane, Joël, Loïc, Jing-Jing, Liam, Christophe et Emilie,

Vous m'avez accepté dès le premier jour avec mes qualités et mes défauts et m'avez accordé votre confiance ainsi que la main de votre protégée.

Un merci tout particulier à Irène qui m'a toujours considéré comme son petit-fils. J'ai souvent puis   dans l'admiration qu'elle porte aux chirurgiens une motivation personnelle de le devenir. Un immense merci aussi    ma belle-mère qui est venu de Chine dormir sur un balcon quinze jours et supporter notre quotidien pour s'occuper d'Anthonin au début de notre inter-CHU sur Paris.

A mes amis dijonnais, Olivier, Nouba, Bruno, Fred, Antoine et Jean-Baptiste,

Vous êtes toujours partant pour transformer les années studieuses en années festives. Gr  ce à vous, je ne me plaindrai jamais de n'avoir pas assez profité de ma jeunesse ! On ne s'est jamais ennuyé à vos côtés et on ne compte plus les nuits blanches ! Avec l'arrivée de la nouvelle génération (Timothée, Louis, Romain et Anthonin), ce n'est pas prêt de s'arranger.

A mes amies dijonnaises, Amélie, Hélène M et L, Sophie, Florie, Julia, Ludivine et Marie,

Vous êtes pleines de surprises et toujours prêtes à faire la fête (dans des tenues diverses et variées) ! Merci à celles d'entre vous qui m'ont sauvé plus d'une vie !

A mes amis d'Athlé, Julien, Damien, Christophe, Nicolas, Yannick, Sébastien, Dominique, et tous les autres ...

Les années passées à vos côtés ont été magnifiques et restent riches de souvenir. Merci de m'avoir permis de ne pas fréquenter que des médecins !

A mes collègues et amis nancéens, Adeline, Sandrine, Marie G, Thibaut, Thomas, Pierre-Etienne, Nicolas, Cyril, et Anne-Cécile,

Travailler à vos côtés au cours de ces semestres a été un véritable plaisir. Vous avez tous contribué à créer une ambiance de travail amicale et détendue. Je suis très heureux de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés. Un merci tout particulier à Anne-Cécile qui m'a permis de consacrer un peu plus de temps que prévu à ma thèse au cours du semestre écoulé (« Florian, tout est géré ! »). Un immense merci également à Sandrine qui s'est occupé d'une bonne partie des formalités administratives de cette thèse. Travailler avec toi à la rentrée est une chance immense.

A mes amis nancéens, Thomas et Gisèle, Didier et Manue, Damien et Marine, Julien et Isabelle,

Lorrains, bretons, ou Stéphanois, vous avez accepté les «dijonnais» dès notre arrivée, et nous avons passé ces cinq années à vos côtés, au bloc opératoire, au restaurant ou dans une cave à vin. Vous avez grandement contribué aux supers moments que nous avons passés en Lorraine. La Lorraine semble nous accepter encore un peu et avec vous cela nous va !

Un merci tout particulier à Gisèle qui m'a sauvé plus d'une fois auprès de la nourrice et à Manue qui a retrouvé ma thèse au fond d'un carton (« même pas peur ! »)

Nous espérons que nos enfants (Victor, Daphné, Anthonin et ceux à venir on le sait ...) nous rapprocheront encore un peu plus.

Un merci tout particulier à toutes les équipes des différents services que j'ai traversé (chirurgie cardiaque, COT, CGU, Chir C, CAV, urologie, et hôpital Beaujon à Clichy), avec qui j'ai vécu de très bons moments. Vous avez tous contribué au plaisir que j'ai eu de faire mon internat sur Nancy. Pour les équipes de Chir C et de CGU, c'est avec un réel plaisir que je vais poursuivre à vos côtés quelques années de plus...

A tous ceux que je n'ai pas pu citer, merci milles fois.

A Fred et Loïc,

*Pour la joie de vivre que vous m'avez transmis...*

A Claire et Anthonin,

*Par amour...*



## SERMENT

*"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances.*

*Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".*



# **TABLE DES MATIERES**

<b>SOMMAIRE :</b>	<b>Page 22</b>
<b>INTRODUCTION :</b>	<b>Page 29</b>
<b>ANATOMIE HEPATIQUE :</b>	<b>Page 31</b>
<b>EPIDEMIOLOGIE :</b>	<b>Page 41</b>
<b>HISTOLOGIE :</b>	<b>Page 51</b>
<b>IMAGERIE :</b>	<b>Page 57</b>
<b>BILAN PRETHERAPEUTIQUE :</b>	<b>Page 71</b>
<b>TRAITEMENT CHIRURGICAL :</b>	<b>Page 91</b>
<b>CHIMIOTHERAPIE :</b>	<b>Page 107</b>
<b>PRONOSTIC :</b>	<b>Page 125</b>
<b>NOTRE ETUDE :</b>	<b>Page 131</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>Page 197</b>
<b>LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX :</b>	<b>Page 209</b>

# **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

## **ANATOMIE HEPATIQUE**

- 1- L'anatomie classique :
- 2- L'anatomie fonctionnelle :
  - a. Généralités
  - a. Segmentation fonctionnelle :
- 3- La vascularisation artérielle
  - a. Disposition classique
  - b. Variations fréquentes
- 4- La vascularisation porte
- 5- Le réseau des veines sus-hépatiques
- 6- Le drainage biliaire
- 7- Conclusion

## **EPIDEMIOLOGIE**

- 1- Epidémiologie des adénocarcinomes colorectaux
  - a. Incidence du cancer colorectal dans le monde
  - b. Incidence du cancer colorectal selon les pays
  - c. Incidence du cancer colorectal selon le sexe
  - d. Evolution de l'incidence du CCR au cours du temps
  - e. Fréquence du CCR selon les facteurs de risque

## 2- Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux

- a. Métastases synchrones
- b. Métastases métachrones

## **HISTOLOGIE**

### 1- Histologie de la lésion primitive colorectale :

- a. Généralités et cancérogénèse :
- b. Classifications pronostiques
- c. Recherche du statut de K-Ras

### 2- Histologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux :

- a. Histoire naturelle des métastases hépatiques :
- b. Evaluation pronostique des métastases hépatiques
- c. Evaluation du parenchyme hépatique adjacent:

## **IMAGERIE**

### 1- Généralités

### 2- Examens radiologiques utilisés dans la prise en charge des métastases hépatiques colorectales.

- a. Echographie hépatique
- b. Scanner abdominal
- c. IRM
- d. Petscanner

### 3- Stratégie de dépistage des métastases hépatiques

- a. Dépistage de lésions synchrones
- b. Dépistage de lésions métachrones.

### 4- Bilan d'imagerie avant une prise en charge chirurgicale

- 5- La place de l'imagerie dans le suivi des lésions métastatiques sous chimiothérapie

## **BILAN PRETHERAPEUTIQUE**

### **1- Bilan préopératoire :**

- a. Bilan de résecabilité
- b. Bilan d'opérabilité

### **2- Indications chirurgicales**

### **3- Contre-indications chirurgicales**

### **4- Stratégies possibles en cas de lésions à la limite de la résecabilité**

- a. Chimiothérapie néoadjuvante
- b. Embolisation portale
- c. La Radiofréquence

## **TRAITEMENT CHIRURGICAL**

### **1- Classifications**

- a. Hépatectomie en 1 temps
- b. Hépatectomie en 2 temps.

### **2- Technique opératoire**

- a. Installation
- b. Voies d'abord
- c. Evaluation per-opératoire
- d. Clampage vasculaire
- e. Section parenchymateuse
- f. Curage ganglionnaire
- g. Autres gestes associés

- h. Association de la chirurgie avec une méthode de destruction tumorale locale

### 3- Complications de la chirurgie

## **CHIMIOThERAPIE**

### 1- Principales molécules utilisées

- a. 5-FU
- b. Oxaliplatine
- c. Irinotécan
- d. Capecitabine
- e. Les chimiothérapies ciblées

### 2- Indications de chimiothérapie selon les critères carcinologiques

- a. Chimiothérapie en cas de métastases hépatiques résécables
- b. Chimiothérapie en cas de métastases hépatiques à la limite de la résécabilité
- c. Chimiothérapie en cas de métastases considérées comme «jamais résécables»

### 3- Cas particulier de la chimiothérapie en cas de lésions hépatiques synchrones

- a. Prise en charge de la lésion primitive dans un premier temps :
- b. Prise en charge de la maladie hépatique avant la lésion primitive
- c. Prise en charge des lésions primitives et secondaires dans le même temps

## **PRONOSTIC**

### 1- Généralités

### 2- Facteurs pronostiques

# **NOTRE ETUDE**

## **OBJECTIFS**

## **METHODES**

## **RESULTATS**

### **A°) ETUDE DESCRIPTIVE**

- 1-** Description de l'effectif
- 2-** Description de la prise en charge de la lésion primitive colorectale
  - a. Localisation du cancer primitif
  - b. Stade du primitif
  - c. Réalisation de la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie primitive
- 3-** Prise en charge avant la réalisation de la chirurgie hépatique :
  - a. Délai de survenue entre le primitif et la découverte de l'atteinte hépatique
  - b. Bilan d'imagerie
  - c. Localisation des lésions hépatiques
  - d. Nombre de métastases hépatiques lors de la prise en charge
  - e. Taille de la lésion hépatique principale
  - f. Réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante et efficacité de celle-ci
- 4-** Geste chirurgical
  - a. Type de geste réalisé
  - b. Morbidité et mortalité de la chirurgie hépatique
  - c. Durée de séjour en réanimation
  - d. Résultats histologiques
- 5-** Traitement adjuvant

## **B°) ETUDE COMPARATIVE (PERIODE 1 / PERIODE 2)**

- 1- Comparaison des populations entre les 2 périodes
- 2- Comparaison des prises en charge entre les 2 périodes
- 3- comparaison des survies sans récurrence entre les 2 périodes
- 4- comparaison des survies globales entre les 2 périodes

## **C°) ETUDE ANALYTIQUE DE LA SURVIE**

## **D°) INDICATIONS ET RESULTATS DE L'EMBOLISATION PORTALE OU LIGATURE DE LA VEINE PORTE.**

- 1- Description de la population
- 2- Indication de l'embolisation portale
- 3- Description des procédures
- 4- Résultats volumétriques
- 5- Complications

## **DISCUSSION**

- 1- Les limites de l'étude
- 2- Les caractéristiques de la population
- 3- Le bilan préthérapeutique
  - a. Le bilan d'imagerie
  - b. Prélèvement histologique avant la chirurgie
  - c. Le dosage de l'ACE
- 4- Embolisation portale et hépatectomie en 2 temps
- 5- La chimiothérapie néoadjuvante
  - a. Réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série
  - b. Efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série
  - c. Valeur pronostique de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante
  - d. Toxicité hépatique de la chimiothérapie néoadjuvante

**6- Prise en charge chirurgicale**

- a.** Type d'exérèse
- b.** Le clampage pédiculaire
- c.** Le curage ganglionnaire
- d.** Les marges histologiques d'exérèse
- e.** Morbi-mortalité opératoire
- f.** Cas particulier de la chirurgie des lésions synchrones
- g.** Cas particulier de la chirurgie coelioscopique pour les lésions hépatiques

**7- Evaluation des facteurs influençant la survie globale et sans récurrence**

- a.** Influence de la période sur la survie globale et sans récurrence
- b.** Influence de la chimiothérapie néoadjuvante, périopératoire et adjuvante
- c.** caractéristiques de la ou des lésions hépatiques
- d.** marges d'exérèse histologiques sur la pièce opératoire
- e.** score AFC

**CONCLUSION**

# **INTRODUCTION**

Le cancer colorectal est respectivement le 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez la femme et chez l'homme. Son incidence est actuellement stable avec environ 39 500 nouveaux cas par an en France selon l'Institut de Veille Sanitaire.

Environ 14,5% de ces patients présentent une ou plusieurs lésions de métastases hépatiques lors de la découverte de la lésion colorectale ; de plus, le même pourcentage de patients vont présenter une atteinte hépatique dans les dix premières années de la maladie [1]. La prise en charge des métastases hépatiques représente ainsi un véritable enjeu de santé publique.

La prise en charge des métastases hépatiques, et a fortiori des cancers colorectaux a considérablement évolué au cours des années avec l'apparition de nouveaux concepts modifiant complètement la prise en charge des patients métastatiques. Les contre-indications classiques comme le nombre de lésions ainsi que le caractère bilobaire des lésions ont fait place à une stratégie plus complexe, pluridisciplinaire, repoussant de plus en plus les limites de la curabilité.

Le développement des nouvelles chimiothérapies ciblées, l'intensification des anciennes chimiothérapies, les techniques de destruction locale (la radiofréquence, la cryothérapie, la destruction par gamma-knife), l'embolisation portale et le développement de nouvelles stratégies chirurgicales comme la chirurgie en deux temps permettent de réaliser de plus en plus fréquemment l'exérèse des lésions hépatiques de manière curative.

Les progrès constants réalisés ne doivent pas faire oublier le risque de récurrence hépatique élevé mis en évidence par l'Association Française de Chirurgie en 1996 [2], avec 2/3 de récurrence. Ce risque élevé de récurrence nécessite la poursuite de la recherche fondamentale et clinique afin d'améliorer encore le pronostic de ces patients. La chimiothérapie périopératoire, la sélection optimale des patients, la séquence de prise en charge, le type de chirurgie et la gestion postopératoire du patient sont autant de points essentiels faisant toujours débat dans la gestion de ces patients, porteurs de métastases hépatiques d'un cancer colorectal.

Cette prise en charge est en perpétuelle évolution au niveau national et international. On peut donc s'attendre à de réels progrès dans l'avenir. L'objectif est de faire bénéficier de plus en

plus de patient à cette attitude curative, de diminuer la morbidité périopératoire déjà faible, de limiter le risque de récurrence et d'optimiser leur pronostic (chimiothérapie, chirurgie itérative), afin d'augmenter la survie à 5 ans de ces patients.

Notre travail a consisté en l'analyse de notre prise en charge des patients opérés de métastases hépatiques dans le service du Pr Boissel puis du Pr Bresler au cours de la dernière décennie (2000-2010).

La première partie sera consacrée à l'étude descriptive de notre population de patients opérés entre 2000 et 2010.

Nous comparerons dans une seconde partie les populations représentées par les patients opérés de 2000 à 2006 puis de 2007 à 2010. Cette comparaison portera sur la population des patients opérés, leur prise en charge ainsi que sur les résultats en termes de survie sans récurrence et survie globale.

Nous étudierons dans une troisième partie les courbes de survie en fonction de facteurs reconnus dans la littérature comme influençant la survie globale du patient, comme la localisation des lésions, le nombre de lésions, le délai de survenue après la chirurgie primitive et les marges histologiques sur la pièce d'exérèse.

Une dernière partie sera destinée au développement de l'embolisation portale dans notre prise en charge quotidienne. Sa réalisation dans notre centre hospitalier, ses résultats, avantages et inconvénients seront présentés dans cette partie.

Nous discuterons ensuite des résultats de cette série de 107 patients, des limites de cette étude et des enseignements que nous pouvons en conclure pour optimiser nos pratiques professionnelles.

# ANATOMIE HEPATIQUE

L'anatomie classique (Bichat, Rouvière), a été progressivement supplantée par l'anatomie dite fonctionnelle, décrite par Couinaud en 1957. Cette anatomie fonctionnelle s'applique bien davantage aux gestes chirurgicaux couramment réalisés que l'anatomie classique.

## **1- L'anatomie classique :**

Le foie est un organe volumineux, correspondant chez un cadavre à 2 % du poids total du corps, et près de 4% in vivo lorsque celui-ci est gorgé de sang.

Il est situé dans la zone antérosupérieure de la cavité abdominale, en hypocondre droit. On lui décrit classiquement une face supérieure et une face inférieure.

La face supérieure répond au diaphragme, qui sépare le foie de la cavité thoracique. Cette face supérieure est large sur la partie droite du foie et sa dimension antérosupérieure diminue de droite à gauche.

A l'union du 1/3 gauche et des 2/3 droits, on note l'insertion du ligament falciforme, qui prolonge le ligament rond, tendu entre la paroi abdominale et le foie (résidu de la veine ombilicale chez le fœtus). Ce ligament falciforme sépare le lobe hépatique droit du lobe hépatique gauche, beaucoup plus petit que le droit.

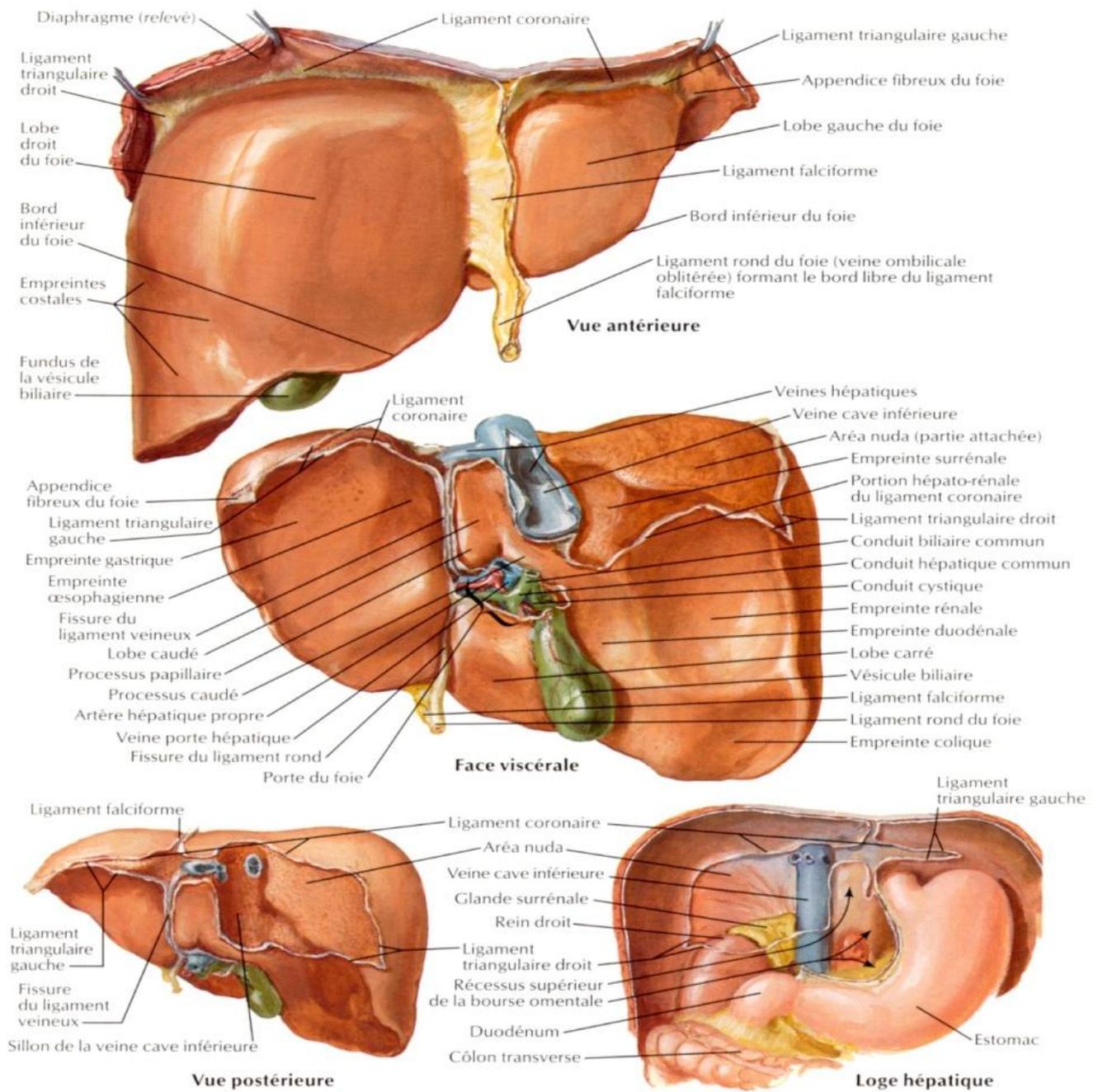
La face inférieure est divisée en 4 parties par 3 sillons (2 sillons antéropostérieurs et un sillon transversal).

Le sillon transversal est formé par le plan du hile hépatique, correspondant à la zone d'entrée des éléments du hile dans la capsule glissonienne.

Le sillon antéropostérieur droit est constitué de la moulure formée par la vésicule, au niveau de la partie droite du hile hépatique.

Le sillon antéropostérieur gauche part de la partie gauche du hile hépatique, depuis le bord gauche de la veine cave, jusqu'à la partie antérieure du parenchyme hépatique, au niveau du ligament rond. Ce sillon contient en avant le ligament rond, le processus de Rex, la branche gauche de la veine porte puis le ligament d'Arantius.

**Figure 1 : anatomie hépatique classique (extrait du Netter)**



Les 3 sillons forment 4 lobes :

- le lobe droit, à droite du lit de la vésicule biliaire,
- le lobe central antérieur, appelé lobe carré, entre les 2 sillons antéropostérieurs, et en avant du plan du hile hépatique,
- le lobe caudé, aussi appelé lobe de Spiegel, entre les 2 sillons antéropostérieurs, et en arrière du plan du hile hépatique,
- Le lobe gauche, situé à gauche du ligament falciforme,

Ces régions anatomiques sont définies par des fissures visibles à la surface du foie, sur sa face antérieure ou inférieure.

## **2- L'anatomie fonctionnelle :**

### **a. Généralités**

Couinaud a décrit cette anatomie en 1957. Cette description a l'intérêt de correspondre mieux aux différentes possibilités d'exérèse hépatique. Il a ainsi décrit 9 segments, indépendants les uns des autres et dont l'exérèse est compatible avec le fonctionnement des segments restants. Chaque segment comprend en effet une vascularisation artério-veineuse systémique indépendante, ainsi qu'une vascularisation porte, de même qu'un canal biliaire. L'ensemble formé par une branche de l'artère hépatique, de la veine porte et d'une branche biliaire forme un pédicule glissonien. Cet ensemble est en effet entouré par un tissu fibreux provenant de la capsule de Glisson. A chaque pédicule glissonien correspond un segment hépatique. Les divisions successives des pédicules glissoniens sont à l'origine de la segmentation hépatique. Les différents segments possèdent un réseau de drainage veineux ; ces réseaux se regroupent pour former les 3 veines sus-hépatiques.

### **b. Segmentation fonctionnelle :**

#### **i. Première division**

Le pédicule hépatique, extra parenchymateux se situe à la partie droite du petit épiploon, appelé pars-vasculosa. Il comprend alors l'artère hépatique, la veine porte et la voie biliaire principale. Le pédicule hépatique se divise en 2 avant sa pénétration en intra-parenchymateux. Le pédicule droit est court et se divise rapidement lors de l'entrée dans le

parenchyme hépatique. Il est destiné au foie droit. Le pédicule gauche est plus long, plus horizontal et reste extra parenchymateux pendant plusieurs centimètres. Il est destiné au foie gauche.

Les branches droite et gauche sont séparées par la scissure portale médiane, dans laquelle circule la veine sus-hépatique moyenne. Cette scissure délimite le foie droit du foie gauche, selon Couinaud (et le lobe droit et gauche selon les anglo-saxons).

## **ii. Seconde division et troisième division**

Le pédicule hépatique droit se divise lors de son entrée dans le parenchyme hépatique. Il se divise rapidement en deux branches, antérieure et postérieure. La branche antérieure est destinée à la portion antérieure, tandis que la branche postérieure est destinée à la portion postérieure. Ces branches antérieure et postérieure sont séparées par la scissure portale droite dans laquelle circule la veine sus-hépatique droite.

La branche antérieure se divise rapidement en une branche supérieure destinée au segment VIII et une branche inférieure destinée au segment V. La branche postérieure se divise en une branche supérieure destinée au segment VII et une branche inférieure destinée au segment VI.

Le pédicule gauche se prolonge au niveau du ligament rond, puis se divise en 3 branches. 2 branches sont antérieures et sont destinées aux segments III et IV et une branche postérieure destinée au segment II. Les segments III/IV et segment II sont séparés par la scissure porte gauche dans laquelle circule la veine sus-hépatique gauche. Le segment III est situé à gauche de la fissure ombilicale, c'est-à-dire dans le lobe gauche tandis que le segment IV est situé à droite de cette fissure ombilicale, dans le lobe droit.

Figure 2 : la triade porte et le système veineux (extrait du Netter)

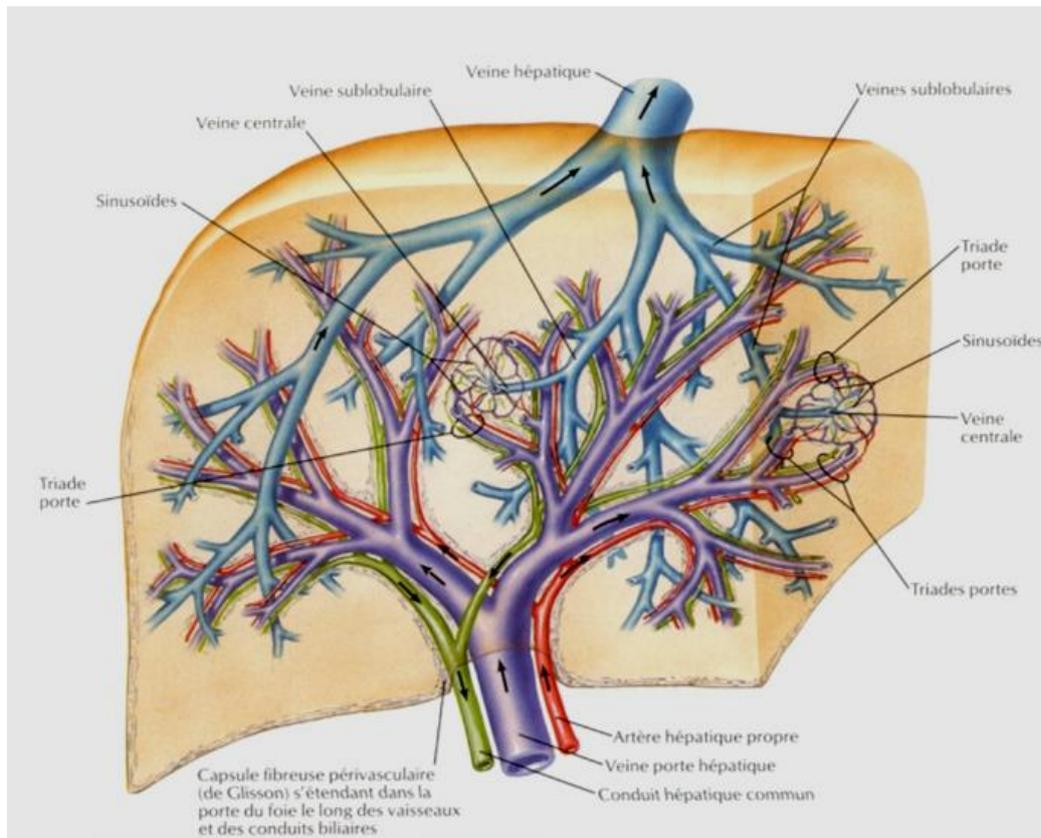


Figure 3 : Principes de la segmentation selon Couinaud

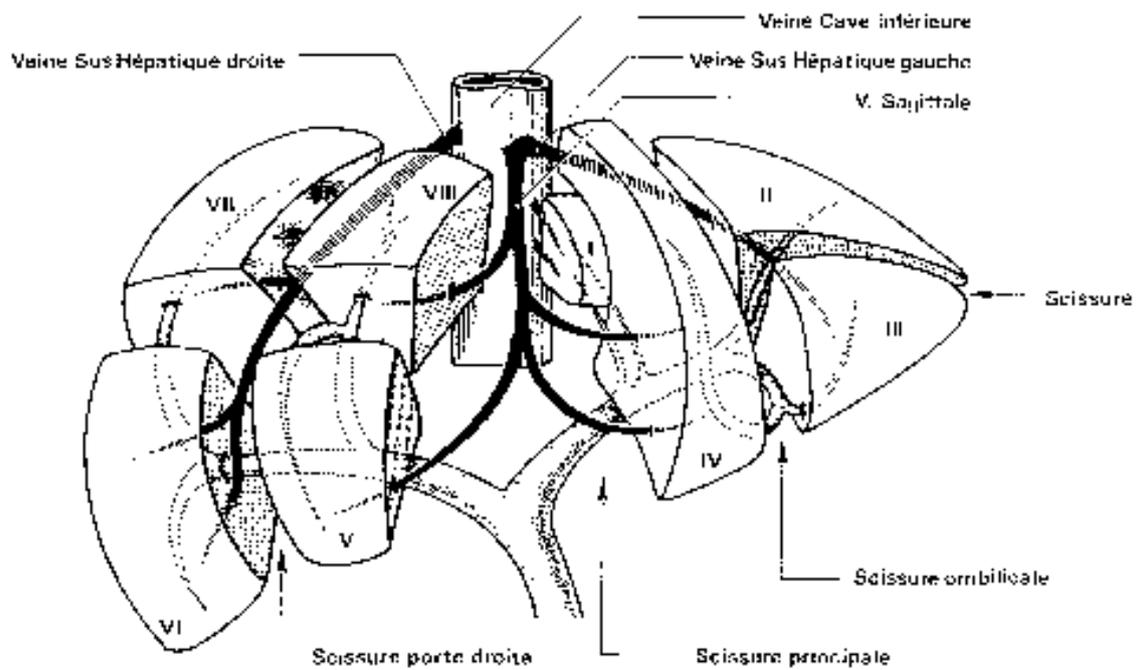
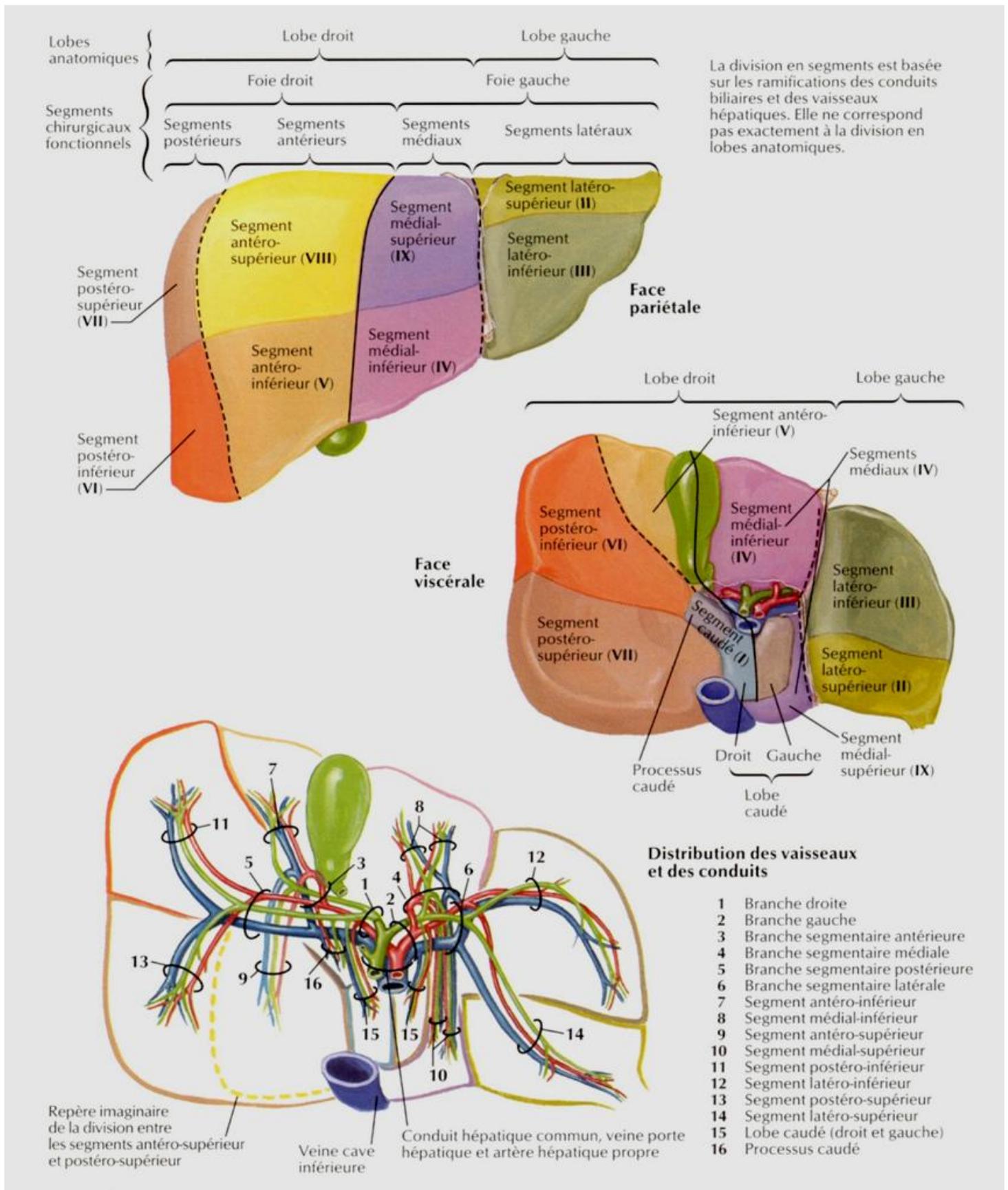


Figure 4 : Anatomie fonctionnelle selon Couinaud (extrait du Netter)



### **iii. Le segment I**

Il correspond au lobe de Spiegel de l'anatomie classique. Ses limites sont plus floues que les autres secteurs. Il est situé en avant de la veine cave. Sa vascularisation artérielle et portale provient du foie droit et du foie gauche. Son drainage biliaire se réalise de même par des canaux courts dans les canaux droits, dans les canaux gauches ou au niveau de la convergence. De même, son drainage sus-hépatique se fait directement dans la veine cave, en arrière du foie, par les veines dites de Spiegel.

## **3- La vascularisation artérielle**

### **a. Disposition classique**

L'artère hépatique propre (ou moyenne) naît de l'artère hépatique commune, après le départ de l'artère gastroduodénale, à la partie inférieure du pédicule hépatique. L'artère hépatique propre se divise en une branche droite et une branche gauche en haut du pédicule hépatique après avoir donné naissance à l'artère pylorique. Les branches droite et gauche de l'artère hépatique propre assurent la vascularisation artérielle de l'ensemble du foie.

### **b. Variations fréquentes**

Dans 20% des cas, la vascularisation artérielle est différente. Une partie du foie est parfois vascularisée par une artère hépatique droite ou une artère hépatique gauche (habituellement atrophiées). L'artère hépatique droite provient classiquement de l'artère mésentérique supérieure en sous-croisant la veine porte. L'artère hépatique gauche, lorsqu'elle n'est pas atrophiée, naît habituellement de l'artère gastrique gauche.

Parfois, dans environ 5% des patients, la vascularisation du foie se fait uniquement par les artères hépatiques droite et gauche, avec une régression complète de l'artère hépatique moyenne.

#### **4- La vascularisation porte**

La veine porte provient du drainage veineux du tube digestif, de la rate et du pancréas. Elle prend naissance en arrière du pancréas au niveau de la jonction entre la veine mésentérique supérieure et le tronc spléno-mésaraïque. Elle se dirige ensuite en avant, en haut et à droite et rejoint le pédicule hépatique où elle circule en arrière des éléments artériels et biliaires. Elle reçoit plusieurs collatérales : la veine pancréatico-duodénale supérieure droite, la veine pylorique et la veine coronaire stomachique. Elle a un diamètre important, de 15 à 20 mm. Sa division se fait à la partie supérieure du hile en deux branches, droite et gauche, qui suivent le trajet des pédicules glissoniens respectifs.

#### **5- Le réseau des veines sus-hépatiques**

Il existe 3 veines sus-hépatiques, qui s'abouchent dans la veine cave.

La veine sus-hépatique gauche qui circule dans la scissure portale gauche, draine le secteur postérieur gauche et antérieur gauche. Elle se termine dans la veine cave ou rejoint la veine sus-hépatique moyenne pour une courte portion commune.

La veine sus-hépatique moyenne circule dans la scissure portale moyenne, draine le secteur antérieur droit et antérieur gauche. Elle se termine au niveau de la veine cave, parfois conjointement avec la veine sus-hépatique gauche. Une branche du segment antérosupérieur droit (segment VIII) rejoint fréquemment la veine sus-hépatique moyenne proche de sa terminaison.

La veine sus-hépatique droite draine le territoire antérieur droit et postérieur droit. Il existe pour cette veine de nombreuses modifications anatomiques, avec fréquemment une veine sus-hépatique droite inférieure qui peut se jeter directement dans la veine cave.

#### **6- Le drainage biliaire**

Les canaux biliaires suivent la disposition des pédicules glissoniens. Les canaux droits et gauches se rejoignent en extra-hépatique pour former le canal biliaire principal. Le canal biliaire circule au bord antérieur droit du pédicule hépatique, en avant de la veine porte. Le canal cystique se draine habituellement dans cette voie biliaire principale pour former le canal cholédoque.

Il est important de rappeler la fréquence des modifications anatomiques des voies biliaires, principalement au niveau des voies droites. Le canal antérieur droit et postérieur droit, drainant respectivement les segments V-VIII et VI-VII peuvent s'aboucher directement dans la voie biliaire principale, avec absence de canal biliaire droit commun. Le canal postérieur droit peut également s'aboucher directement dans la voie biliaire principale, dans le cystique ou dans le canal biliaire gauche.

Les anomalies des voies biliaires gauches sont beaucoup plus rares (moins de 1%). Il en est de même pour les anomalies d'abouchement du canal cystique dans la voie biliaire principale qui peut se faire sur la voie biliaire droite, sur le canal antérieur droit ou postérieur droit.

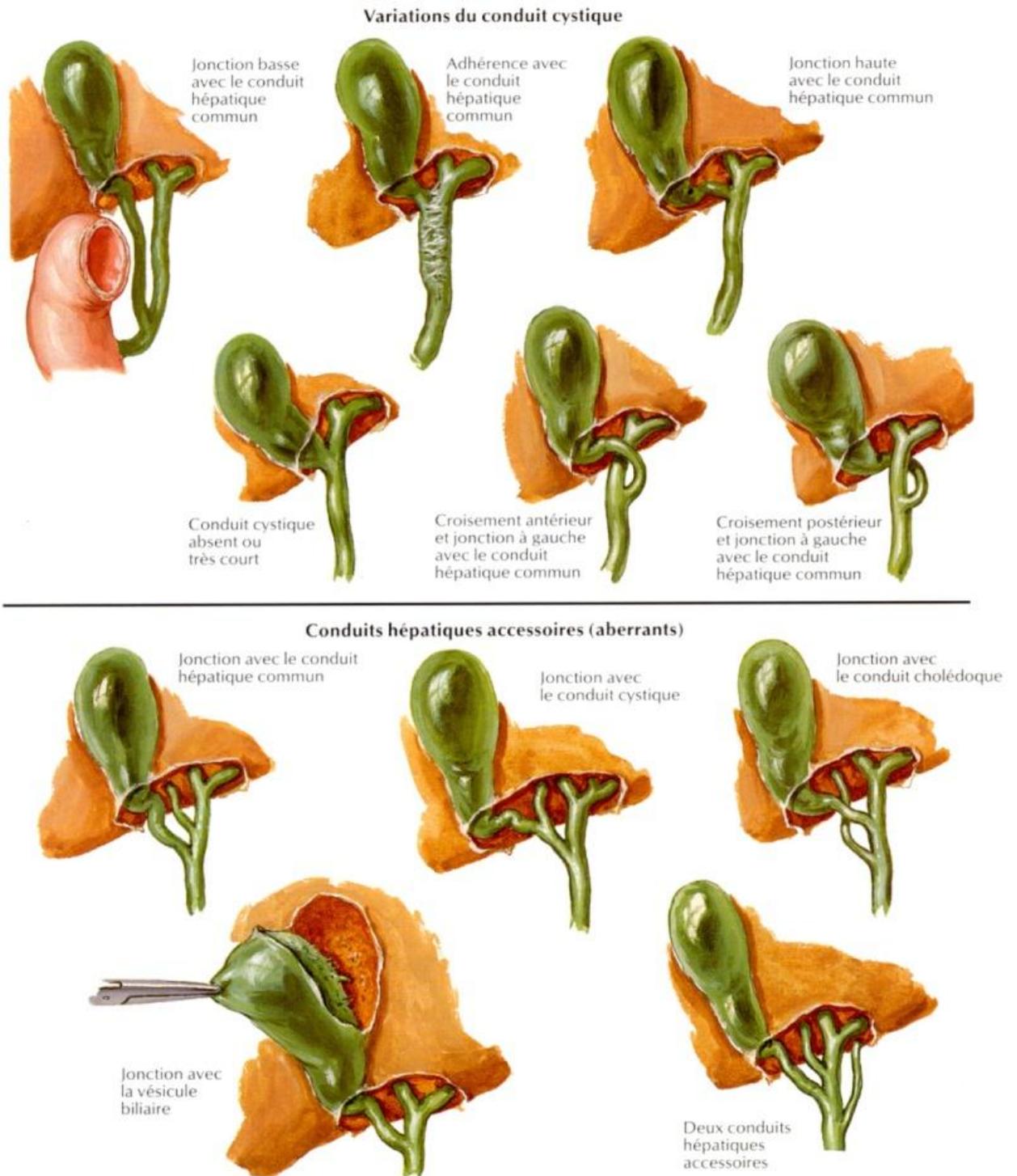
## **7- Conclusion**

L'anatomie fonctionnelle a largement remplacé l'anatomie classique dans les descriptions des techniques opératoires et l'imagerie hépatique. L'inconvénient majeur est que cette segmentation ne correspond pas le plus souvent à des repères anatomiques visibles sur la surface du foie.

Il existe en effet de très nombreuses variations anatomiques, rendant nécessaire l'utilisation de l'échographie peropératoire afin de réaliser la cartographie des différents segments en repérant les différents éléments des pédicules glissoniens et les veines sus-hépatiques.

Son avantage est l'application directe dans la prise en charge des patients, aussi bien sur un plan chirurgical (hépatectomie droite, gauche, uni ou bi-segmentectomie,...), mais aussi pour la radiologie interventionnelle comme l'embolisation portale.

Figure 5 : Anatomie des voies biliaires et variations fréquentes (extrait du Netter)



# **EPIDEMIOLOGIE**

Elle est directement liée à l'épidémiologie des cancers colorectaux (CCR). Nous allons donc repreciser les grandes lignes de l'épidémiologie des CCR, avant d'étudier celle des lésions secondaires hépatiques, synchrones ou métachrones.

## **1- Epidémiologie des adénocarcinomes colorectaux**

### **a. Incidence du cancer colorectal dans le monde (Figure 6)**

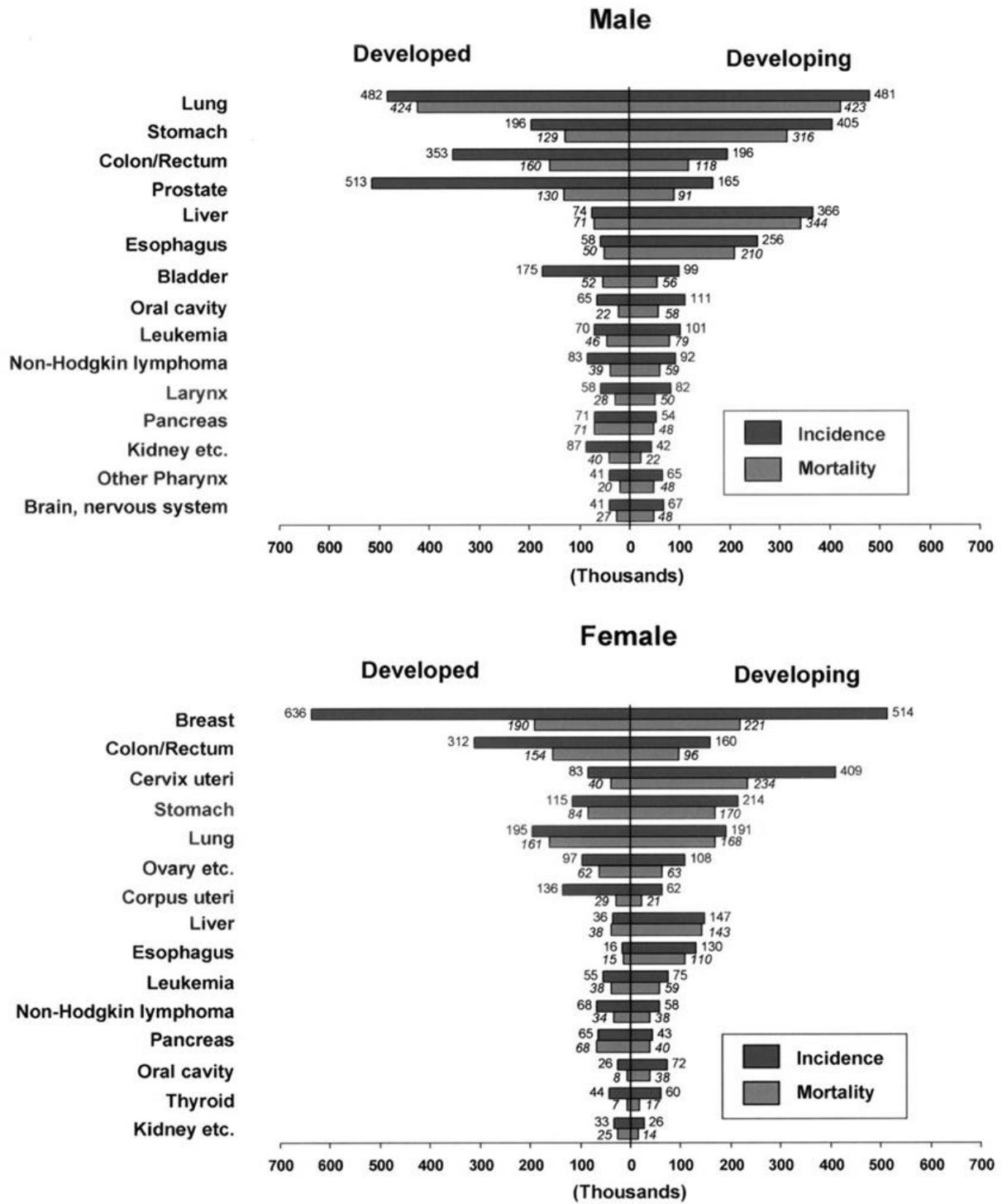
Le cancer colorectal représente le 4<sup>ème</sup> cancer chez l'homme dans le monde derrière le cancer du poumon, le cancer de l'estomac et le cancer de la prostate. Chez la femme, le cancer colorectal représente le 3<sup>ème</sup> cancer derrière le cancer du sein et le cancer de l'utérus. Son incidence mondiale est estimée à 549 000 nouveaux cas par an chez l'homme contre 472 000 nouveaux cas chez la femme [3].

Le CCR représente la 3<sup>ème</sup> cause de décès par cancer chez l'homme avec 278 000 décès par an, et la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité par décès chez la femme avec 250 000 décès par an.

### **b. Incidence du cancer colorectal selon les pays**

Le cancer colorectal représente l'un des cancers les plus fréquents dans les pays développés. Son incidence est variable selon les continents, et même variable au sein d'un même continent. L'incidence annuelle masculine est évaluée pour la période de 1988 à 1992 à 46 pour 100 000 habitants dans le Connecticut (USA) et 6 pour 100 000 au Mali (incidence corrigée selon la distribution de l'âge dans la population concernée) [1].

Figure 6 : Statistiques globales des cancers (Parkin et al, 2006)



Il existe donc une très nette disparité entre l'incidence des cancers colorectaux entre les pays «développés» et les pays «en voie de développement». Au sein même de l'Europe, des disparités importantes sont retrouvées avec une incidence élevée en République Tchèque (46 pour 100 000) et une incidence faible en Espagne (30 pour 100 000), témoignant vraisemblablement de comportements alimentaires différents [3].

L'incidence française est extrapolée à partir des départements français présentant un registre exhaustif des cas de cancers digestifs, dont colorectaux. En 2000, il a été recensé 36 000 cas de cancers colorectaux en France [4]. L'estimation de l'INVS évalue à 39 500 nouveaux cas en 2009.

L'étude du registre des cancers digestifs de Côte d'Or permet d'obtenir des données exhaustives sur cette pathologie. Ces registres sont très importants pour obtenir des données fiables et non biaisées, permettant d'évaluer l'incidence et la prévalence des CCR.

Son incidence est ainsi évaluée à 36 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an pour les hommes, contre 21 pour la femme, entre 1993 et 1997, dans 12 départements français présentant de tels registres [4]. L'analyse plus récente réalisée par l'INVS, à partir des données de 2004 donne pour 2009 (avec extrapolation selon le « scénario » le plus probable) une incidence de 36,7 pour 100 000 habitants chez l'homme contre 24,5 chez la femme, pour une mortalité de 14,3 (homme) et 8,5 (femme).

En France, la région la plus touchée par le cancer colorectal est l'Alsace avec une incidence de 45 pour 100 000 et 28 pour 100 000 pour la femme.

### **c. Incidence du cancer colorectal selon le sexe**

Quelque soit le pays, le cancer colorectal est plus fréquent chez l'homme que chez la femme (46 contre 31 dans le Connecticut, 6 contre 2 au Mali)

En France, le cancer colorectal est 1,5 fois plus fréquent chez l'homme.

### **d. Evolution de l'incidence du CCR au cours du temps**

L'incidence du cancer colorectal est en augmentation au Japon et en Europe de l'Est. Cette augmentation est liée à la modification du comportement alimentaire, et à une

« occidentalisation » du mode de vie dans ces pays. Ceci est mis en évidence par le suivi des cohortes des populations migrantes.

L'incidence semble stagner en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest après une forte augmentation lors des décades précédentes. Cette augmentation était liée au vieillissement de la population et à une campagne de dépistage du cancer colorectal. La stabilisation actuelle peut s'expliquer par le nombre de lésions précancéreuses découvertes à l'issue d'examens de dépistage de masse, plutôt que par l'amélioration de l'hygiène de vie. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une stabilité de l'incidence chez les plus de 50 ans mais une augmentation de 1.5% par an de l'incidence chez les moins de 50 ans, classiquement non concernés par les examens de dépistage des cancers colorectaux [5] [6]. Cette progression est vraisemblablement liée à l'augmentation d'autres facteurs de risques reconnus comme l'obésité et une alimentation pauvre en fibres.

En France, dans les deux régions les plus touchées par le CCR (Alsace et Lorraine), on remarque une diminution de l'incidence sur les 10 dernières années. Cette baisse est uniquement constatée lorsque les taux d'incidence sont ajustés sur la répartition en âge de la population, mais le vieillissement de la population est responsable d'une augmentation en nombre de cas de 1 à 2 % par an.

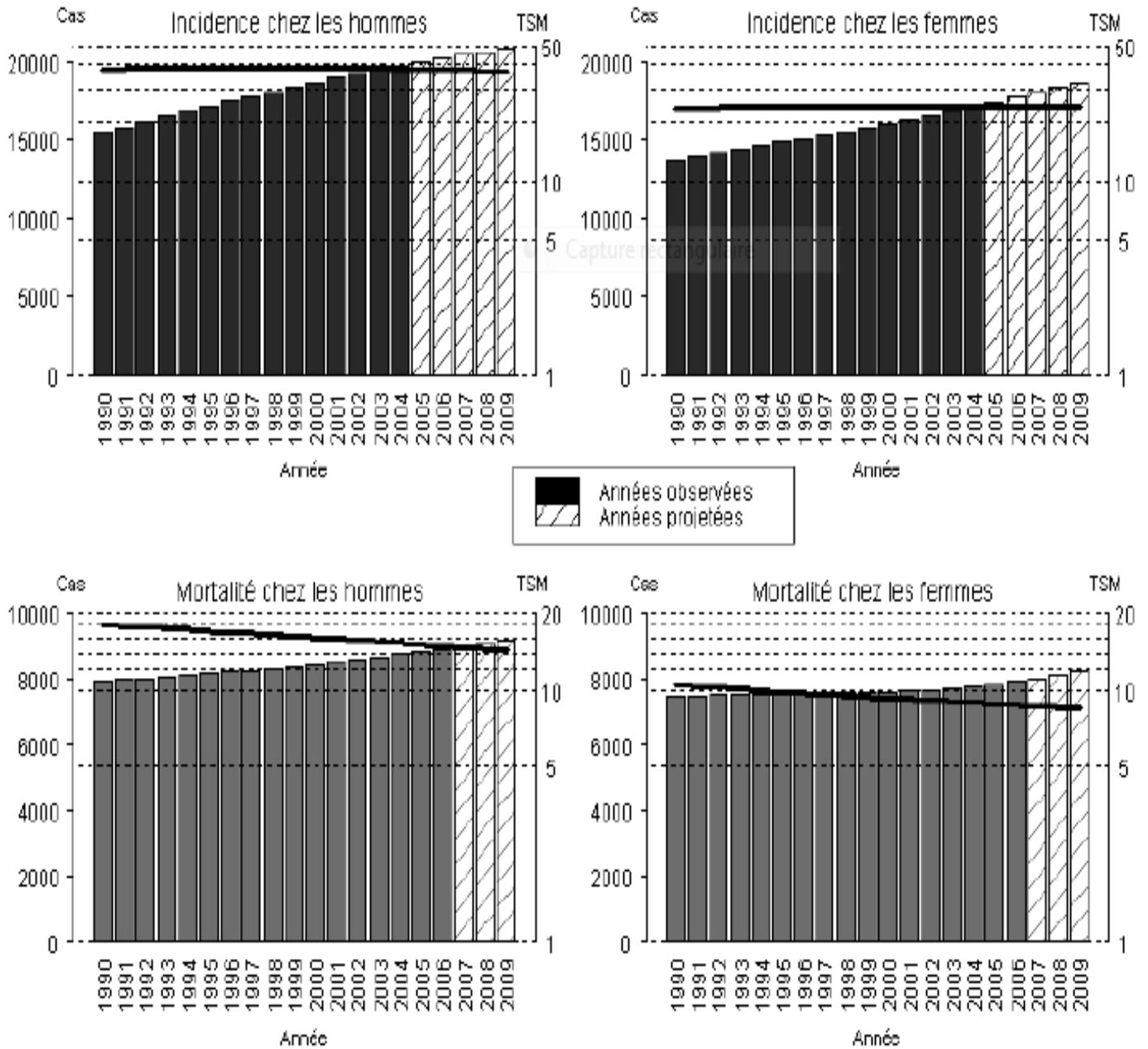
#### **e. Fréquence du CCR selon les facteurs de risque**

##### **i. L'âge**

La littérature s'accorde sur une incidence croissante au cours de la vie.

L'étude de Rim et al.[7] , portant sur l'ensemble des cancers colorectaux entre 1999 et 2004 aux USA, retrouve une incidence qui croît au cours de la vie. Celle-ci, ajustée sur la répartition d'âge de la population américaine est de 2 cas pour 100 000 habitants par an avant 40 ans, 14.9 entre 40 et 45 ans, 28.4 entre 45 et 50 ans, 81.2 entre 50 et 65 ans, et 276.5 chez les plus de 65 ans [7]. Cette répartition des cancers colorectaux a justifié la mise en route d'un dépistage systématique aux U.S.A chez les patients de plus de 50 ans, dépistage en cours d'évaluation en France.

Figure 7 : Incidence et mortalité du CCR en France au cours du temps



## **ii. Antécédents personnels**

### **1. Antécédents personnels de cancer colorectal**

Un antécédent personnel de cancer colorectal représente un facteur de risque élevé de survenue d'un second CCR. Le risque de 2<sup>ème</sup> cancer est variable selon les études, évalué entre 1,3 % et 5,3 %.

Ce risque est d'autant plus élevé que l'âge au diagnostic du 1<sup>er</sup> cancer était plus jeune. Ce risque de 2<sup>ème</sup> cancer justifie une surveillance régulière par coloscopie. Après survenue d'un CCR, en cas de coloscopie complète normale en dehors de la lésion tumorale, une coloscopie de contrôle est indiquée à 2 ou 3 ans, puis 5 ans après. (Recommandations de l'ANAES en 2004).

### **2. Antécédents personnels de maladie inflammatoire de l'intestin**

Même si les cancers colorectaux dans le cadre d'une maladie inflammatoire ne représentent que 1 à 2% des CCR, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un risque élevé de CCR.

Le risque au cours d'une Rectocolite Hémorragique augmente avec la durée d'évolution et l'étendue de la maladie. Cette pathologie représente un risque relatif par rapport à la population générale de 1.5 en cas d'atteinte rectale et de plus de 10 en cas de pancolite. La surveillance doit être très rigoureuse à partir de 10 ans d'évolution, avec réalisation d'une coloscopie tous les 2 ans. Ces coloscopies doivent être très minutieuses, avec réalisations de biopsies étagées, au mieux guidées par une chromo-endoscopie.

Le risque au cours de la maladie de Crohn est plus difficile à évaluer mais augmente également avec la précocité de la maladie et l'étendue de celle-ci.

### **3. Antécédents personnels d'adénome**

Les personnes ayant un adénome colorectal ont un risque de CCR augmenté par rapport à la population générale. Ce risque augmente avec la taille et le nombre des adénomes. En effet, le risque de survenue d'un CCR est multiplié par 3,6 en cas d'adénome de plus de 1 cm.

Une surveillance endoscopique est indiquée à 6 mois en cas de coloscopie incomplète, de polype non réséqué entièrement sur l'histologie ou de caractère avancé sur l'analyse.

Une coloscopie est indiquée à 3 ans en cas d'antécédent personnel ou familial de CCR ou en présence de plus de 3 polypes réséqués.

Dans les autres cas, une coloscopie est réalisée à 5 ans.

#### **4. Antécédents personnels de syndrome de Lynch et de Polypose Adénomateuse Familiale.**

La Polypose Adénomateuse Familiale ( PAF) représente 1% des cas de cancers colorectaux [8]. Cette maladie est liée à l'inactivation constitutionnelle du gène APC. Il existe un risque très élevé de survenue de cancer colorectal au cours de la vie (entre 80% et 100%). La présence de cette maladie nécessite une surveillance spécialisée très rapprochée, avec utilisation de colorants (indigo-carmin).

Le syndrome de Lynch (autrement appelé HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) est responsable de 3 à 4 % des cancers colorectaux. Il est lié à une anomalie de la réparation de l'ADN. La pénétrance de la maladie est variable mais l'incidence du cancer colorectal est évaluée à environ 80%. L'atteinte endométriale chez la femme est également fréquente et nécessite une surveillance rigoureuse.

#### **5. Antécédents familiaux**

L'existence d'un cancer colorectal dans la famille est un facteur de risque, et ce d'autant plus que l'âge de survenue était inférieur à 60 ans. L'ANAES recommande une surveillance par coloscopie à 45 ans lorsqu'un apparenté au 1<sup>o</sup> degré a présenté un CCR avant 60 ans (ou 5 ans avant l'âge du CCR chez l'apparenté). Il en est de même chez un patient présentant 2 apparentés au 1<sup>o</sup> degré, et ce quelque soit l'âge de survenue (avant ou après 60 ans).

#### **6. Autres facteurs de risques**

L'obésité, la sédentarité et une alimentation pauvre en fibres sont responsables d'une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux [9].

## **2- Epidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux**

L'épidémiologie des métastases hépatiques de cancers colorectaux est difficile à apprécier sur les études intra-hospitalières du fait de biais de sélection évident. Pour approcher au mieux cette épidémiologie, il est utile de se référer aux régions qui possèdent un registre exhaustif

comme c'est le cas en Bourgogne avec le registre de la Côte d'Or (21) et celui de la Saône et Loire (71). Cette population représente un bassin de population d'environ 1 million d'habitants (recensement de 1998). Une revue de l'ensemble des cas a été réalisée en 2003 sur l'ensemble des patients diagnostiqués entre 1976 et 2000 (13 463 cancers colorectaux), permettant d'évaluer de façon satisfaisante l'épidémiologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MH-CCR) [10].

#### **a. Métastases synchrones**

Une maladie métastatique était présente chez 14.5% des patients lors de la prise en charge initiale d'un CCR. La fréquence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (15.9% contre 12.8%). L'incidence annuelle de métastases hépatiques synchrones de CCR était de 11.3 pour 100 000 patients contre 6.9 chez les femmes, ce qui est expliqué par la plus grande fréquence de CCR chez les hommes, ainsi qu'une plus grande fréquence de métastases hépatiques lors du diagnostic chez les hommes.

Les métastases synchrones sont significativement plus fréquentes chez les patients de moins de 55 ans par rapport à ceux de plus de 75 ans (16.7% contre 11.7%,  $p < 0.001$ )

Entre 1976 et 1980, seuls 2.1% des patients bénéficiaient d'une prise en charge à visée curative sur les lésions hépatiques, contre 7.2 entre 1996 et 2000.

La survie à 5 ans des patients opérés à visée curative pour des métastases hépatiques synchrones est évaluée à 10.8% à 5 ans pour l'ensemble de la période 1976-2000, mais cette survie est actuellement en cours de progression. L'évaluation récente de cette survie, environ 40% pour les séries contemporaines, est un objectif principal de ce travail de thèse.

Une étude portant sur 168 patients[11] avec des lésions hépatiques métastatiques, comprenant 12.5% de stade T1 ou T2, 67% de T3 et 20.2% de stade T4, évalue la survie pour ces malades (M+) respectivement à 7.9%, 8.1% et 0%. Pour les patients N0, la survie à 5 ans est de 10.8% contre 4.2% en cas de N+.

#### **b. Métastases métachrones**

En Côte d'Or, entre 1976 et 2000, 3655 patients ont bénéficié d'un suivi prospectif. Les patients de Saône et Loire n'ont pas été étudiés ici du fait d'un registre moins complet dans le suivi des patients. Ont également été exclus les décès périopératoires et les patients présentant des métastases synchrones.

A un an, le taux de survenue de métastases hépatiques est de 4.3%. Il est de 12.0% à 3 ans et 14.5% à 5 ans. De même que pour les métastases synchrones, la fréquence est plus grande chez les hommes (16.5 contre 13.7% à 5 ans), chez les patients de moins de 75 ans (15.5% contre 12.7%, à 5 ans).

Le facteur qui influence le plus significativement la survenue de métastases métachrones est le stade initial. La fréquence de survenue de métastases est évaluée à 3.7% à 5 ans pour les stades I (T1N0M0 et T2N0M0), 12.3% pour les stades II (T3N0M0 et T4N0M0) et 30.4% pour les stades III (Tx,N+). Ces données sont fondamentales car elles sont à la base des indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers colorectaux.

Les facteurs de risque de survenue de métastases hépatiques dans cette étude sont donc le stade initial de la lésion, l'âge jeune, le sexe masculin, de même que la taille de la tumeur supérieure à 3 cm ( $p < 0.001$ ).

On constate également une diminution significative de la fréquence de survenue de MH-CCR au cours du temps, avec une fréquence à 5 ans de 19.8% pour les malades opérés entre 1976 et 1980, et 12.2% entre 1996 et 2000. Ces résultats sont vraisemblablement liés à l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients (chirurgie, chimiothérapie) mais aussi à un dépistage plus précoce des lésions primitives.

Entre 1976 et 1980, seuls 7.7% des patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique à visée curative contre 19.8% entre 1996 et 2000. De même que pour les lésions synchrones, l'analyse de la littérature retrouve une nette élévation de cette fréquence depuis une dizaine d'années, liée à la modification des indications de chirurgie hépatique. Ces indications ne sont plus basées sur le nombre de lésions et leur taille, mais sur le volume du parenchyme hépatique restant [12].

La survie à 5 ans des patients opérés entre 1976 et 2000 de métastases métachrones est de 29% [13], c'est-à-dire 3 fois plus que pour des métastases synchrones, au cours de la période 1976-2000. De même, ces résultats sont actuellement en nette progression du fait de l'amélioration de la prise en charge des métastases hépatiques ces 10 dernières années (cf. chapitre Facteurs pronostiques)



# HISTOLOGIE

## **1- Histologie de la lésion primitive colorectale :**

### **a. Généralités et cancérogénèse :**

Les cancers colorectaux sont dans la très grande majorité des cas des adénocarcinomes, c'est-à-dire des tumeurs malignes développées à partir d'un épithélium glandulaire. Il s'agit principalement d'adénocarcinomes lieberkühniens, développés à partir des glandes de Lieberkühn.

Leur cinétique de croissance est plutôt lente, principalement dans les tumeurs bien différenciées.

L'analyse cellulaire et moléculaire des cellules cancéreuses colorectales retrouve dans 80% des cas un clone de cellules tumorales avec une instabilité génétique faisant suite à une perte d'homozygotie (L.O.H. = Lost Of Heterozygosity). Plus rarement (environ 15%), le clone est développé à partir de cellules ayant acquis une instabilité moléculaire, qui se traduit indirectement par une instabilité génétique au niveau des séquences microsatellites de l'ADN cellulaire (MSI = Micro Satellite Instability).

Les maladies génétiques (Polypose Adénomateuse Familiale et le syndrome de Lynch) ont une cancérogénèse «accélérée» du fait de la mutation constitutionnelle :

- d'un des deux allèles du gène APC pour la Polypose Adénomateuse Familiale. Cette mutation est mise en évidence par l'analyse génétique du génome du patient.
- d'un des gènes (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MLH6) du système de contrôle du mésappariement des bases (MMR). Cette défaillance dans le contrôle du génome est responsable de la survenue de lésions tumorales même en l'absence de lésion adénomateuse sous-jacente. Cette défaillance se traduit indirectement par une anomalie au niveau génomique dans les séquences dites «microsatellites». Cette anomalie est ainsi le reflet indirect de cette mutation dans le contrôle du mésappariement des bases. La recherche d'anomalies des séquences MSI est ainsi un test de dépistage du syndrome de Lynch. Le coût de cette recherche est faible mais seul 15 à 20% des patients présentant une anomalie des séquences MSI présente un authentique syndrome de Lynch. Les 80 à 85% restants ont une

anomalie dans les séquences MSI due à la survenue d'une mutation au sein de la tumeur, non liée à une anomalie génétique constitutionnelle.

Au final, ces cellules tumorales présentent un potentiel métastatique dès lors qu'elles ont franchi la membrane basale de leur épithélium glandulaire.

#### **b. Classifications pronostiques**

Les classifications histologiques sont fondamentales car elles permettent d'évaluer le risque d'évolution métastatique et donc de guider la stratégie oncologique globale.

La classification la plus utilisée est la classification T.N.M. actualisée en 2010.

Les différentes situations sont ensuite regroupées en stades I à IV, permettant une prise en charge thérapeutique adaptée.

Concernant les tumeurs rectales, les travaux de Heald et al (1982 et 1986, [14] ), ont mis en évidence que le risque de récurrence locale était fonction de la distance entre la lésion tumorale et la limite d'exérèse sur le rectum mais aussi sur le mésorectum. Cette notion est fondamentale car elle sous-tend un point majeur qui est la nécessité d'exérèse totale du mésorectum lors de la chirurgie rectale ; elle est également à la base de la définition des marges latérales (définies par la distance en mm entre la lésion et les berges d'exérèse).

#### **c. Recherche du statut de K-Ras**

La recherche du statut de K-Ras (muté ou non muté) est demandée dès lors que l'indication du traitement par inhibiteurs d'EGFR est posée (cetuximab ou panitumumab), dans la prise en charge des métastases hépatiques de cancers colorectaux, le plus souvent en seconde ligne de chimiothérapie palliative mais pas exclusivement.

Cette recherche est réalisée sur la tumeur primitive dans des centres spécialisés de biologie moléculaire. Elle est fondamentale car la thérapie ciblée par Cetuximab (Erbix) a montré un effet délétère en cas de mutation de RAS (cf. chapitre Chimiothérapie)

**Figure 8 : Classification T.N.M. des cancers colorectaux**

<b>Tumeur primitive (T)</b>	
<b>Tis</b>	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae
<b>T1</b>	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser
<b>T2</b>	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser
<b>T3</b>	La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et le tissu péricolique non péritonéalisé ou le tissu périrectal
<b>T4</b>	La tumeur perce le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage
<b>Ganglions régionaux* (N) [*Si les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs, mais que le nombre habituellement réséqué n'est pas atteint, classer pN0]</b>	
<b>N0</b>	Pas d'adénopathie régionale métastatique
<b>N1</b>	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
<b>N2</b>	4 ou plus adénopathies régionales métastatiques
<b>Nx</b>	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
<b>Nombre minimum de ganglions examinés : 12</b>	
<b>Métastases (M)</b>	
<b>M0</b>	Absence de métastase
<b>M1</b>	Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs de même que l'atteinte des ganglions non régionaux est considérée comme M1)

**Figure 9 : Stades du cancer colorectal**

	<b>TNM</b>		
<b>Stade 0</b>	<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade I</b>	T1	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	T2	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade II</b>			
<b>Stade IIa</b>	T3	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IIb</b>	T4	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade III</b>			
<b>Stade IIIa</b>	T1-T2	<b>N1</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IIIb</b>	T3-T4	<b>N1</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IIIc</b>	Tx	<b>N2</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	<b>M1</b>

## **2- Histologie des métastases hépatiques des cancers colorectaux :**

### **a. Histoire naturelle des métastases hépatiques :**

Le foie, du fait de son rôle de filtration, est un des organes (avec le poumon) qui présente le plus de métastases. Sa situation, directement en aval du flux portal, en fait le site privilégié des métastases digestives, notamment colorectales.

Ces lésions sont le plus souvent des micro-métastases, présentes très précocement dans la maladie du patient. Le développement des métastases nécessite plusieurs conditions.

Premièrement, les cellules tumorales du cancer primitif doivent franchir la membrane basale. Les cellules tumorales peuvent alors, après envahissement de la lumière des micro-vaisseaux, passer dans la circulation portale et migrer vers le foie. Par la suite, la petite taille des vaisseaux sinusoides du foie agit comme un filtre et bloque les cellules tumorales circulantes. La majorité des amas de cellules tumorales va alors involuer du fait de l'absence de vascularisation propre. Seule une infime proportion va développer la capacité de se fixer dans le foie et développer une angiogénèse propre, permettant la croissance du clone tumoral.

Le temps de doublement de la métastase hépatique est variable, avec une moyenne de 70 jours. Lorsque les capacités de filtration hépatique sont atteintes, ou parfois plus précocement, la maladie métastatique atteint les autres organes, comme les poumons, le péritoine, plus rarement les os, le cerveau...

### **b. Evaluation pronostique des métastases hépatiques**

Plusieurs classifications radio-cliniques ont été mises au point pour évaluer les lésions métastatiques [2, 13], basées sur les données collectées par l'AFC en 1996.

Pour les anatomopathologistes, l'objectif principal est de confirmer qu'il s'agit bien de métastases d'adénocarcinome lieberkühnien.

Les évaluations histo-pronostiques analysent la distance entre la berge tumorale et la marge d'exérèse. Les exérèses sont classées R0, R1 ou R2, comme dans la chirurgie rectale [14].

Plusieurs études ont montré l'intérêt de cette marge dans la prévention des récives in situ après chirurgie [13, 15]. Plus récemment, des études ont également montré l'intérêt pronostique de l'évaluation du degré de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (étude du pourcentage de nécrose chimio-induite) [16-18].

**Figure 10: Classification de Hermanek**

<b>R0</b>	<b>Absence de résidu tumoral après chirurgie</b>
<b>R1</b>	<b>Présence d'un résidu microscopique</b>
<b>R2</b>	<b>Présence d'un résidu macroscopique</b>

L'examen histologique des métastases hépatiques doit donc analyser la taille de la métastase, la distance la plus faible entre la métastase et la berge la plus proche, le degré de différenciation cellulaire et le degré de nécrose chimio-induite ou spontanée.

**c. Evaluation du parenchyme hépatique adjacent:**

La multiplication des traitements par chimiothérapie rend indispensable l'évaluation de la qualité du parenchyme hépatique adjacent aux lésions métastatiques. On recherche ainsi une stéatose, voire une cirrhose (normalement recherchée en préopératoire) qui peut contre-indiquer la prescription de certaines chimiothérapies.

Afin de guider la suite de la prise en charge, l'anatomopathologiste doit également informer le chirurgien et l'oncologue des lésions hépatiques induites par la chimiothérapie néoadjuvante, avant de poursuivre le plus souvent la chimiothérapie en postopératoire.

Plusieurs études ont montré l'hépatotoxicité hépatique de l'oxaliplatine, responsable d'un Syndrome d'Obstruction sévère des Sinusoïdes, retrouvé dans plus de 2/3 des cas après chimiothérapie néoadjuvante [19]. L'Irinotécan et le 5-FU sont, quant à eux, responsables de stéato-hépatite, pouvant entraîner une augmentation du saignement per-opératoire.

Ces lésions, spécifiques sont toutefois relativement rares et en pratique courante peu retrouvées sur les résultats histologiques des pièces opératoires. En pratique courante, on constate fréquemment une stéatose hépatique, plus ou moins prononcée, évaluée en termes de pourcentage d'hépatocytes concernés. Le rôle pathogène de cette stéatose est à l'inverse plus difficile à mettre en évidence.

A l'inverse, selon les connaissances actuelles, le Bevacizumab ne semble pas présenter d'hépatotoxicité et pourrait même avoir un rôle protecteur [20].

Plusieurs études portent actuellement sur l'évaluation des conséquences cliniques de ces anomalies histologiques. Elles sont discordantes mais les résultats de ces études doivent

rendre l'oncologue prudent en présence de lésions hépatotoxiques retrouvées sur la pièce d'exérèse hépatique [19, 21]. Plusieurs équipes chirurgicales dont l'équipe de l'Hôpital Beaujon prennent en compte cette notion de toxicité hépatique chimio-induite dans leur stratégie globale. Une embolisation portale « préventive » est dans ce cas réalisée avant une hépatectomie majeure quelque soit le volume du foie restant chez les patients de plus de 65 ans. Une ponction biopsie hépatique est alors réalisée le jour de l'embolisation portale pour obtenir des renseignements sur la qualité du foie restant supposé « sain ».

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de réaliser plus de 6 cures de chimiothérapies néoadjuvante si la ou les lésions semblent accessibles à un traitement chirurgical à l'issue de ces 6 cures. La morbidité chimio-induite semble en effet s'accroître au fur et à mesure des cures préopératoires [22].

Dans l'étude EORTC 40983, la mortalité était de 1%, sans différence significative entre les patients ayant bénéficié ou non de 6 cures de Folfox 4 comme chimiothérapie néoadjuvante. La morbidité était par contre plus élevée ( 25% contre 16%,  $p = 0,04$ ) chez les patients ayant reçu cette chimiothérapie néoadjuvante [23].

L'analyse histologique du parenchyme hépatique présente ainsi un intérêt croissant du fait de l'intensification progressive des chimiothérapies utilisées tout au long de la prise en charge des cancers colorectaux métastasés au foie.

# **IMAGERIE**

## **1- Généralités**

L'imagerie tient une place très importante dans la prise en charge générale des métastases hépatiques, au point que la présence d'un radiologue référent dans ce domaine est désormais indispensable lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire, selon les recommandations de la Haute Autorité de la Santé (H.A.S.). Cette importance s'est accrue depuis une dizaine d'années, depuis que la prise en charge des lésions métastatiques hépatiques est devenue plus ambitieuse, avec une augmentation des indications chirurgicales, qu'elles soient initiales ou ultérieures.

Il existe différents contextes très différents qui impliquent une stratégie spécifique, à savoir le dépistage des métastases hépatiques chez un patient porteur d'un cancer colorectal, le bilan préthérapeutique en cas de lésions métastatiques avérées ou suspectées, ainsi que la surveillance en cours de traitement ou post-thérapeutique.

## **2- Examens radiologiques utilisés dans la prise en charge de métastases hépatiques colorectales.**

### **a. Echographie hépatique**

L'échographie est un examen permettant une étude précise de l'anatomie hépatique. La sémiologie échographique (lésion hypo,hyper ou isoéchogène ; régulière ou irrégulière, taille) renseigne sur l'orientation diagnostique suspectée. Elle permet de rechercher également des adénopathies au niveau du hile hépatique, un épanchement péritonéal pouvant orienter vers une carcinose péritonéale. De plus, l'échographie permet une étude de la structure du parenchyme hépatique sain, ce qui peut participer à la décision thérapeutique en cas d'altération du parenchyme supposé sain.

L'échographie est de plus très utile, car elle permet de bien définir les rapports de la (ou des) lésion(s) avec les structures vasculaires ou biliaires, notamment lorsqu'elle est réalisée lors du geste chirurgical, par le chirurgien ou le radiologue.

Ses avantages sont son innocuité, son faible coût, sa grande disponibilité et la possibilité de renouveler régulièrement l'examen.

Les principaux inconvénients sont le caractère opérateur-dépendant de l'examen et l'impossibilité pour le chirurgien - et l'ensemble de l'équipe participant aux décisions - de visualiser les lésions. Ces inconvénients sont contre balancés par la possibilité pour le chirurgien de réaliser lui-même une échographie peropératoire en début de geste chirurgical.

Les métastases de cancer colorectal sont le plus souvent des formations nodulaires multiples hypoéchogènes ou isoéchogènes par rapport au foie adjacent, avec souvent une couronne hypoéchogène correspondant au parenchyme hépatique comprimé. Certaines lésions avec un centre nécrotique se présentent comme des lésions kystiques, mais avec en général des parois plus épaisses. Certaines lésions infiltrantes sont parfois isoéchogènes et ne sont visualisables que par la modification des contours hépatiques [24].

La sensibilité de l'échographie est estimée entre 40 et 70%. Elle est plus élevée pour les lésions de plus de 2 cm mais elle est souvent prise à défaut pour des lésions de tailles inférieures. Sa spécificité est estimée entre 85 et 97% [25]. Du fait de son innocuité, cet examen est adapté au dépistage de métastases hépatiques synchrones, mais surtout métachrones. En cas d'anomalies découvertes à l'échographie, chez un patient pouvant bénéficier d'une prise en charge adaptée (OMS 0,1 ou 2), un bilan approfondi est indiqué avec notamment un scanner abdominal.

Afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'échographie, il est possible de réaliser une injection de produit de contraste ultrasonore. La lésion qui doit être analysée est repérée de manière précise. On injecte alors le produit de contraste (exemple :Sonovue®) et le radiologue visualise en continu le comportement du rehaussement de la lésion, traduisant le comportement de la vascularisation de la tumeur, ce qui permet d'orienter vers les diverses étiologies de la lésion [26]. La phase artérielle, environ 45 secondes après l'injection, visualise un rehaussement précoce périphérique, suivi d'une hypo-échogénicité relative par rapport au foie adjacent captant davantage le produit de contraste. A une phase tardive, la lésion secondaire est toujours hypoéchogène, témoignant de son incapacité à conserver les marqueurs du fait de l'absence de sinusoides et de cellules de Kupffer [27]. La sensibilité de l'échographie de contraste est augmentée et évaluée à plus de 80% selon les études.

**Figure 11 : Echographie conventionnelle pour métastases hépatiques**



**Figure 12 : Aspect des métastases 3 minutes après injection du produit de contraste**



### **b. Scanner abdominal**

Il doit être réalisé d'abord sans injection puis avec injection de produit de contraste. Il doit comporter, lors de l'injection de produit de contraste, un temps artériel, un temps portal et un temps veineux. Le temps tardif n'est pas systématique et doit être réservé aux lésions potentiellement fibreuses. Le temps artériel est particulièrement indiqué lors des lésions primitives plutôt hypervasculaires (rein, thyroïde, mélanome, poumon, ...).

Le scanner présente une excellente résolution spatiale. Il permet le bilan des lésions hépatiques, mais permet également, dans le même temps, la recherche d'adénopathies locorégionales, d'une récurrence du primitif, et la recherche des signes évocateurs de carcinose péritonéale. Il permet d'obtenir des plans de coupes qui ont une bonne reproductibilité ce qui assure une bonne visualisation par l'ensemble du personnel participant à la prise en charge thérapeutique. Il est de ce fait moins opérateur-dépendant.

Il évalue le nombre de lésions hépatiques, leurs localisations, leurs tailles et leurs rapports vasculaires.

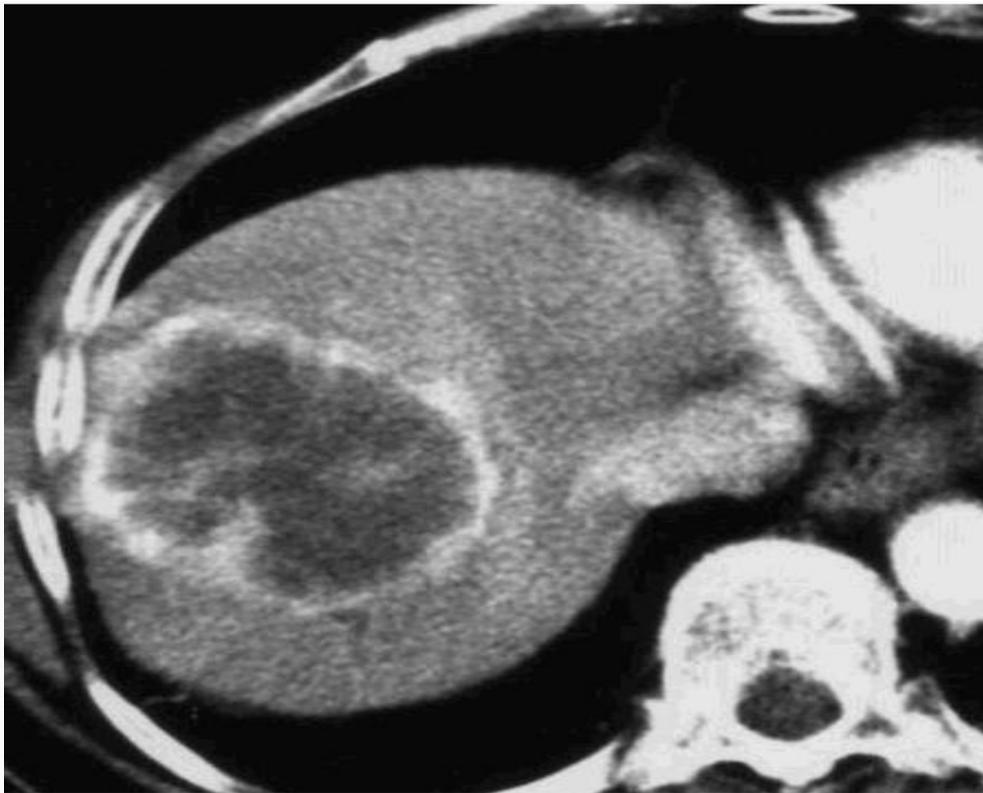
Classiquement, les lésions sont multiples, hypodenses par rapport au foie sain, en raison d'un déficit en glycogène et d'un excès d'eau extracellulaire. Avant injection de produit de contraste, leur hypodensité est faible, de l'ordre de 15 à 20 unités Hounsfield. Après injection de produit de contraste, on visualise au temps précoce une couronne hypervasculaire mince à contours flous [24]. Les lésions hépatiques secondaires sont principalement visibles sur le temps portal : les lésions métastatiques sont nettement hypodenses car les lésions prennent moins le contraste que le parenchyme sain.

La sensibilité du scanner est évaluée entre 75 et 85%, pour une spécificité de 85 à 97% [25].

Les inconvénients de cet examen sont liés à l'injection d'un produit de contraste qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale importante ou en cas d'allergie prouvée aux produits de contraste iodés en l'absence de préparation spécifique. L'autre inconvénient classique est lié à l'utilisation de rayons gamma, impliquant des mesures de radioprotection qui limitent son utilisation répétée dans le dépistage de lésions métastatiques synchrones ou métachrones.

L'amélioration récente des techniques de reconstruction d'image permet de réaliser des reconstructions volumétriques et artérielles, notamment indiquées avant une chirurgie impliquant une exérèse hépatique large afin d'estimer le volume du foie restant et la proximité des vaisseaux, notamment artériels. Cela permet ainsi de vérifier la résecabilité de la tumeur en terme de volume de foie restant (cf. embolisation portale).

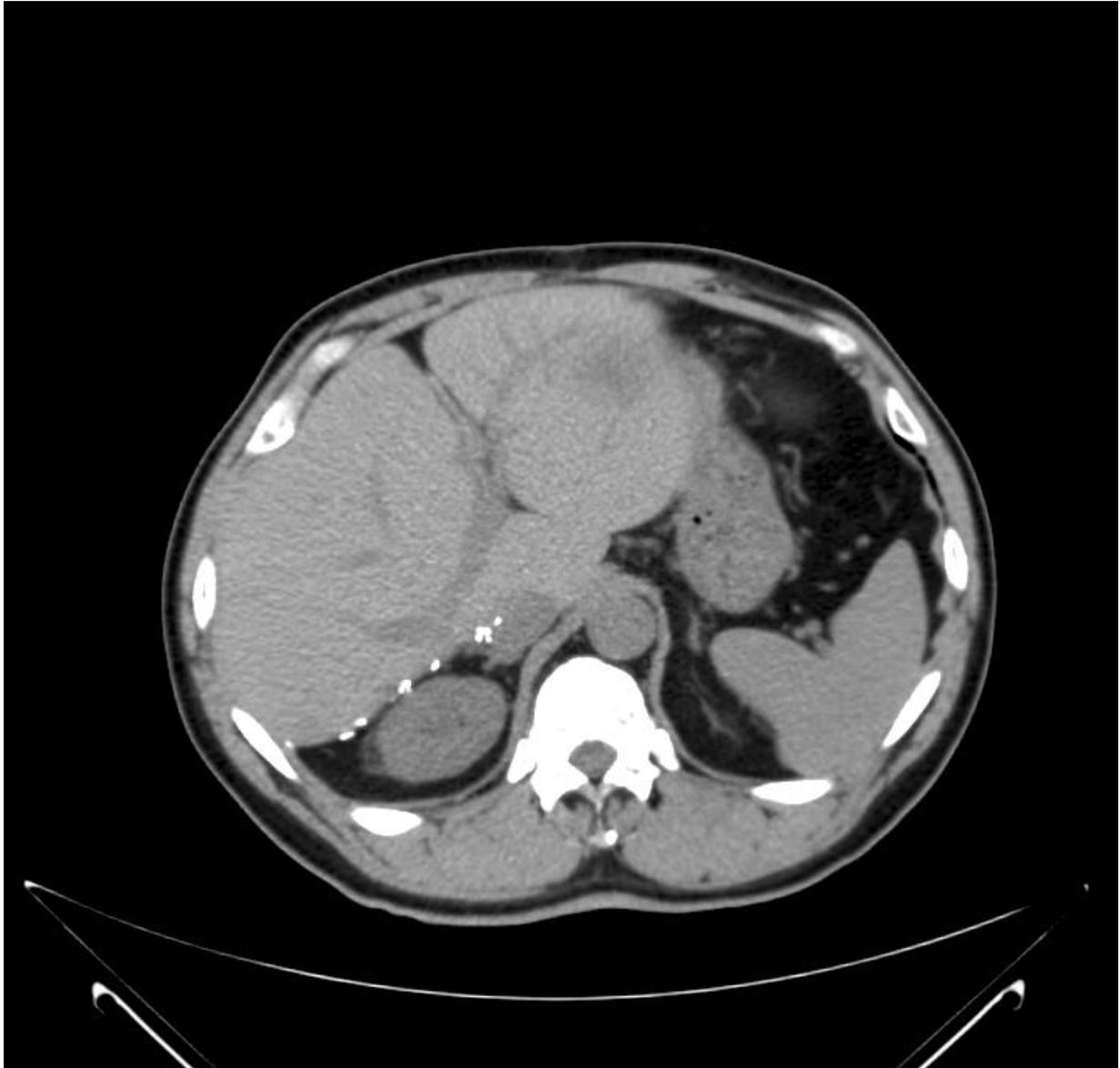
**Figure 13 : TDM et métastase hépatique**



**Figure 14 : Aspect macroscopique d'une métastase hépatique**



**Figure 15 : TDM abdominal : lésion du segment 2 chez un patient avec antécédent d'hépatectomie droite (avec hypertrophie du segment IV et du lobe gauche, clips chirurgicaux sur la tranche hépatique)**



### **c. IRM**

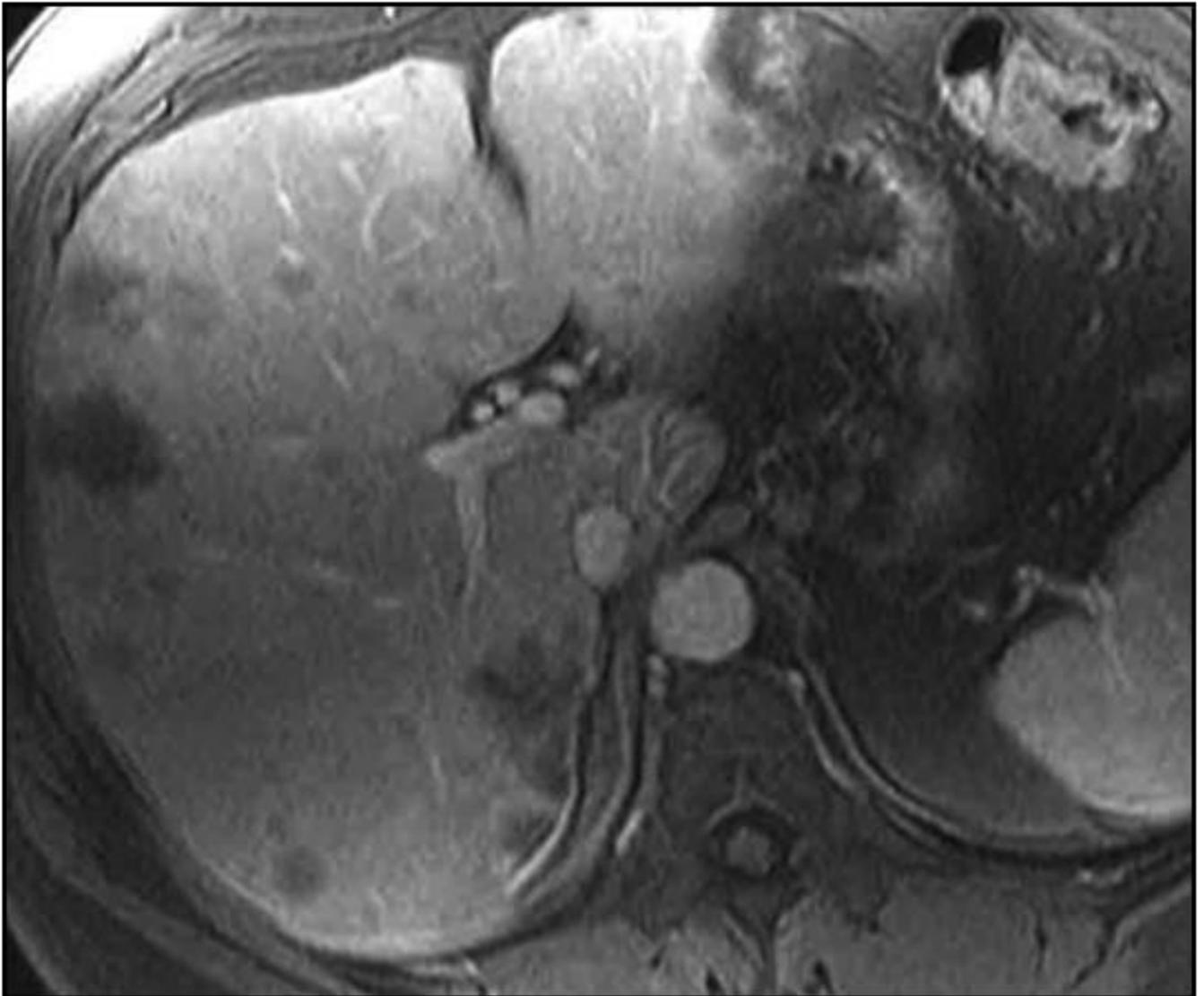
L'IRM est un examen qui présente une résolution de contraste très élevée permettant d'analyser finement la composition en eau du tissu exploré. Il permet la recherche d'hémorragie intra-lésionnelle, l'évaluation de la composition en eau et en graisse de la lésion, et ainsi d'obtenir une spécificité proche de 95% pour une sensibilité de 85%.

Les lésions sont le plus souvent en hyposignal T1 et en hypersignal T2 modéré, comparativement au tissu hépatique adjacent. Cette caractérisation peut toutefois être modifiée soit du fait d'une lésion hémorragique (hyper T1), fibreuse (hypo T2) ou de la présence de mucine au sein de la lésion (tumeur mucineuse en hyper T2 franc).

L'IRM permet également de réaliser des coupes horizontales, frontales et sagittales. La cholangio-IRM permet, quant à elle, de réaliser une cartographie des voies biliaires, qui autorise la recherche d'une atteinte biliaire par une lésion hépatique, ou l'existence d'anomalies anatomiques pouvant modifier la stratégie chirurgicale.

Cet examen est non irradiant et ne nécessite pas d'injection de produits de contraste iodés. Les inconvénients sont liés à une accessibilité, certes en augmentation, mais qui reste limitée. Le coût élevé de l'examen, du fait de la durée de l'examen, de la durée de son interprétation et du coût de la machine rend cet examen inadapté pour le dépistage de lésions hépatiques métachrones en présence d'un cancer colorectal.

**Figure 16 : IRM et métastases hépatiques**



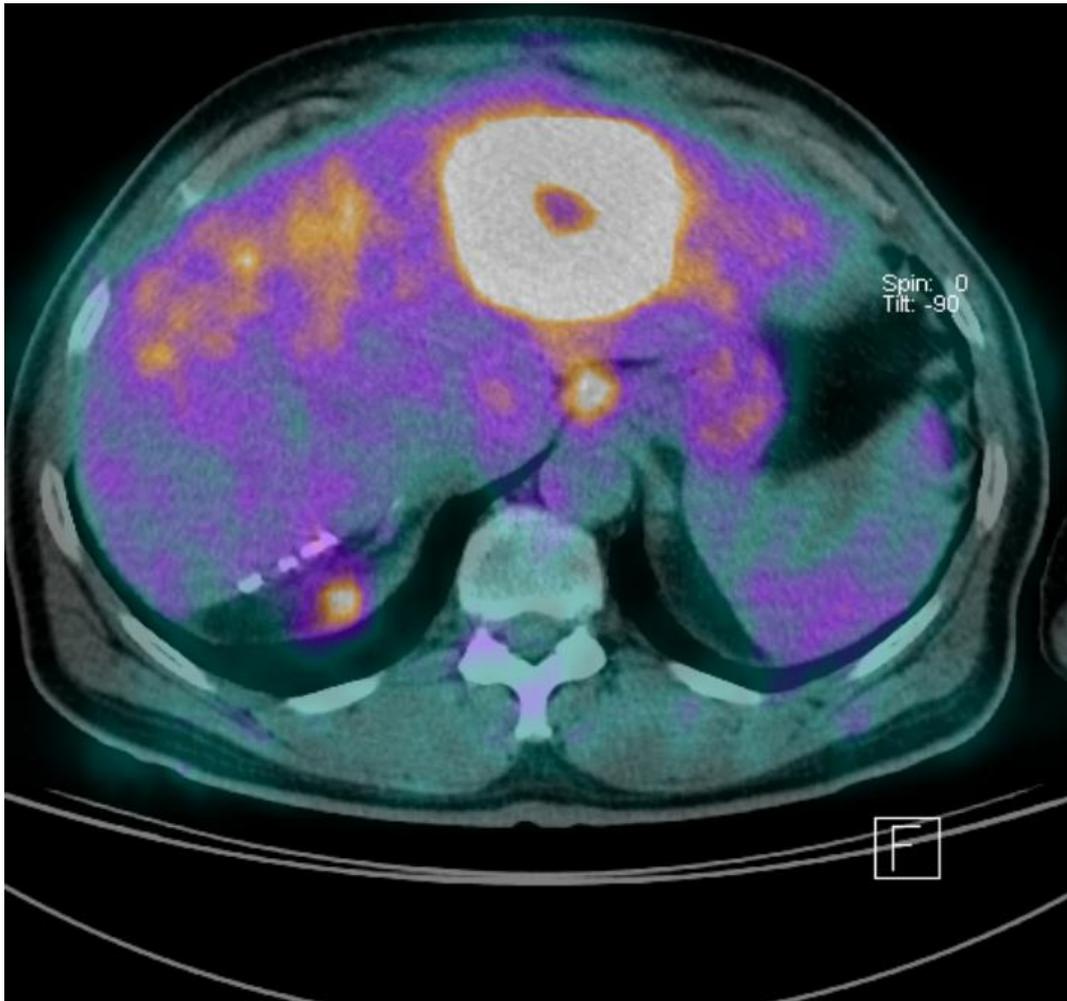
#### **d. Pet-scanner**

Le pet-scanner (Positron Emission Tomography) est un procédé d'imagerie basé sur l'injection chez le patient d'un traceur moléculaire, associée à un atome radioactif, émetteur de positons. La détection de l'émission des positons permet de réaliser la cartographie des zones consommant en quantité importante le traceur moléculaire. On utilise habituellement le <sup>18</sup>FDG qui possède une demi-vie d'environ 2 heures, compatible avec une distribution sur le territoire national semi-satisfaisante. Ce traceur, qui a été rendu émetteur de positons, est capté par les cellules qui présentent une activité glycolytique intense, comme les lésions tumorales, mais aussi les cellules de l'inflammation, du myocarde et du cerveau. L'activité glycolytique intense est liée à l'importante consommation d'énergie des lésions mitotiques pour leur prolifération cellulaire.

Les lésions métastatiques de plus de 10mm sont hyperintenses et fixent intensément le capteur. Certaines lésions sont toutefois peu prolifératives, captent moins le traceur, et sont donc moins intenses. A l'inverse, les abcès hépatiques peuvent représenter des faux positifs car les cellules de l'inflammation captent également intensément le traceur.

La sensibilité de l'examen est de presque 90%, tandis que sa spécificité approche les 90%. Les inconvénients sont principalement le coût élevé de l'examen, et son inégale répartition en termes d'accessibilité sur le territoire. Le pet-scanner semble être particulièrement indiqué lors du bilan initial de métastases hépatiques d'un cancer colorectal lorsqu'une prise en charge curative est envisagée. Il en est de même au cours de la surveillance d'un patient opéré d'un cancer colorectal avec une augmentation de l'ACE, après examens de première ligne normaux (TDM et IRM), ou inversement suspicion clinique de récurrence mais avec des examens classiques normaux dont un ACE normal [28]. Certaines études ont également comparé une surveillance habituelle avec une surveillance régulière par Pet-scanner, en montrant une augmentation significative de la résecabilité lors d'une récurrence hépatique [29], du fait d'une plus grande précocité du diagnostic de récurrence. Du fait des difficultés d'accessibilité de cet examen, irradiant et coûteux, sa place dans l'arsenal de surveillance n'est pas encore clairement définie.

**Figure 17: Pet-scanner avec une hyperfixation de la lésion et découverte d'une adénopathie inter-hépatico-gastrique (même patient que la figure 14)**



### **3- Stratégie de dépistage des métastases hépatiques**

#### **a. Dépistage de lésions synchrones**

L'incidence des cancers colorectaux est élevée en France (environ 30 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants) [4]. De nombreux cancers colorectaux sont donc découverts tous les jours, et la prise en charge de ceux-ci est radicalement différente en cas de lésions primitives localisées ou de lésions métastasées, notamment au niveau hépatique. La fréquence des lésions hépatiques métastatiques au diagnostic (environ 15%, [10]) rend nécessaire la réalisation d'un bilan d'extension comprenant une exploration hépatique. Etant donné le nombre de cancers colorectaux devant bénéficier d'un bilan d'extension hépatique, cette surveillance doit se faire idéalement par un examen sensible, reproductible, non invasif et peu coûteux.

Il existe 2 stratégies qui s'opposent :

- la Haute Autorité de la Santé préconise une exploration de la plus simple vers la plus aboutie. Elle préconise ainsi la réalisation première d'une échographie. En cas de normalité de celle-ci, il n'est pas nécessaire de réaliser plus d'explorations. En cas de doute ou de lésions avérées, une imagerie par scanner abdominal ou IRM sera réalisée. (figure 18)
- Les recommandations anglo-saxonnes préconisent une exploration inverse avec réalisation première d'un bilan général par Pet-scanner, couplé à un scanner injecté, avec examens ciblés en cas d'anomalies détectées.

En pratique courante, une stratégie intermédiaire est couramment réalisée par la majorité des équipes. Un scanner thoraco-abdominal est réalisé avec injection de produit de contraste, avant injection, au temps précoce, temps portal et tardif. En cas de lésions hépatiques, chez un patient opérable, il est licite de réaliser une IRM hépatique dans le cadre du bilan pré-thérapeutique (cf. bilan pré thérapeutique) Un Pet-scanner est fréquemment réalisé lorsque les lésions hépatiques (ou extra hépatiques) sont jugées résécables chez un patient pouvant supporter l'intervention hépatique.

#### **b. Dépistage de lésions métachrones.**

La prévalence de patients ayant bénéficié d'une chirurgie colorectale à visée curative est élevée. Le nombre de patients qui bénéficient d'une surveillance régulière dans le cadre d'un cancer primitif de localisation colorectale est donc important. L'incidence de lésions hépatiques métachrones chez ces patients est estimée à environ 15% à 5 ans [10], tous stades confondus. Nous avons vu que cette incidence était plus élevée lorsque le stade de la lésion initiale était plus élevé, chez les hommes et chez les patients de moins de 65 ans. Ces considérations épidémiologiques impliquent une surveillance régulière par un examen non invasif, peu coûteux, sensible et renouvelable dans le temps. Les recommandations de l'ANAES et de la SNFGE sont revues régulièrement, afin d'adapter cette surveillance aux données de la littérature en permanente évolution.

Les recommandations éditées en 1998 par l'ANAES sont la réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois, d'une échographie hépatique tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, d'une radiographie pulmonaire annuelle, associée à la surveillance coloscopique habituelle.

Les études australiennes (Schoemaker et al[30]), italiennes ( Pietra et al en 1998[31] et Secco et al en 2002[32]) sont contradictoires. Schoemaker et al n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale, malgré une détection plus précoce des métastases hépatiques lorsque le suivi était plus rapproché. Pietra et al ont mis en évidence une augmentation de la survie en cas de surveillance plus rapprochée par échographie ( 73% contre 58% à 5 ans) avec une surveillance échographique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, contre une surveillance échographique à 6 mois, un an puis annuelle. Secco et al ont également mis en évidence une augmentation de la survie à 5 ans avec un suivi plus strict. Ces études randomisées n'ont pas évalué l'intérêt du scanner dans la surveillance des cancers colorectaux opérés à visée curative. Quoiqu'il en soit, les recommandations françaises restent fondées sur les recommandations de l'ANAES de 1998, même si l'analyse des pratiques montre que ces recommandations ne sont suivies que dans 50% des cas. Les recommandations plus récentes des sociétés savantes américaines tiennent compte de quelques études comparatives récentes et incitent à une surveillance poussée, notamment par la réalisation d'un scanner annuel pour l'ASCO. (Figure 18)

#### **4- Bilan d'imagerie avant une prise en charge chirurgicale : cf. chapitre prise en charge préopératoire**

#### **5- La place de l'imagerie dans le suivi des lésions métastatiques sous chimiothérapie :**

Les patients bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante ou palliative nécessitent un suivi régulier des lésions métastatiques afin d'optimiser leur prise en charge, qu'elle soit curative ou palliative. L'examen clef de ce suivi des chimiothérapies est le scanner abdominal. Celui-ci est classiquement répété tous les 2 à 3 mois en cas de chimiothérapie palliative ou en milieu de traitement pour les chimiothérapies néoadjuvantes. Des critères précis sont nécessaires pour définir avec exactitude le statut de la maladie. Il existe 2 systèmes d'évaluation de la maladie (évaluation OMS et évaluation avec les critères RECIST), même si le système d'évaluation RECIST est actuellement le plus utilisé. Les critères RECIST simplifiés ne nécessitent plus que la mesure du plus grand diamètre des lésions principales (classiquement 5 lésions hépatiques). Ces lésions sont dénommées « lésions cibles » et la somme des plus grands diamètres représente la valeur de référence [33]. Une augmentation de plus de 20% de

cette somme ou l'apparition de nouvelles lésions définit une progression tumorale. La disparition de toutes les lésions définit une réponse complète. Une diminution de plus de 30% de cette somme sans apparition de nouvelles lésions définit une réponse partielle. La stabilité est définie par l'absence de réponse partielle (ou complète) et de progression.

Classiquement, une lésion en progression (Progressive disease) implique un changement de protocole de chimiothérapie tandis qu'une régression (Complete Response ou Partial Response) ou une stabilité (Stable disease) justifie sa poursuite. L'intérêt pratique de ce suivi scannographique des patients sous chimiothérapie justifie l'homogénéisation de cette évaluation, à la fois pour le patient directement, mais aussi pour la rigueur scientifique des protocoles de recherche dans le domaine des chimiothérapies.

**Figure 18 : Recommandations des sociétés savantes depuis 2005 concernant la surveillance des cancers colorectaux**

Examen	Thesaurus national en cancérologie digestive	American Society of Clinical Oncology 2005
Clinique	Tous les 3 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans
ACE	Optionnel	Tous les 3 mois/au moins 3 ans
RP	Annuel pendant 5 ans	Non recommandé
Echographie abdominale	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Non proposée
TDM Thoraco Abdominal	Si doute ou symptômes	Annuel (-pelvis si cancer rectal)
Coloscopie	A 3 ans puis tous les 5 ans*	A 3 ans puis tous les 5 ans Rectosigmoïdoscopie tous les 6 mois/5 ans si cancer rectal
TEP scanner	En cas de doute sur l'existence d'une récurrence	

\* sauf anomalies ou plus de 3 adénomes dont 1 > 1 cm ou contingent villositaire, ou dysplasie de haut grade ou carcinome *in situ*

Figure 19 : Evaluation de la réponse à la chimiothérapie par le bilan d'imagerie (critères RECIST ET OMS)

Best response	WHO change in sum of products	RECIST change in sum longest diameter
Complete response (CR)	Disappearance of all target lesions without any residual lesion; confirmed at 4 weeks	Disappearance of all target lesions; confirmed at 4 weeks
Partial response (PR)	50% or more decrease in target lesions, without a 25% increase in any one target lesion; confirmed at 4 weeks	At least 30% reduction in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the baseline study; confirmed at 4 weeks
Stable disease (SD)	Neither PR or PD criteria are met	Neither PR nor PD criteria are met, taking as reference the smallest sum of the longest diameter recorded since treatment started
Progressive disease (PD)	25% or more increase in the size of measurable lesion or appearance of new lesions	At least 20% increase in the sum of the longest diameter of target lesions, taking as reference the smallest sum longest diameter recorded since treatment started or appearance of new lesions



# **PRISE EN CHARGE PRE-OPERATOIRE :**

La prise en charge chirurgicale est actuellement considérée comme le moyen thérapeutique principal des métastases hépatiques des cancers colorectaux, du moins pour les patients qui peuvent bénéficier d'une prise en charge curative, de type R0.

En effet, malgré les progrès réalisés sans cesse par les nouvelles techniques comme la destruction locale par radiofréquence, de même que les récentes améliorations des chimiothérapies, la chirurgie reste le traitement curatif de premier choix si le patient présente une maladie résecable, chez un patient dont l'état général ne contre-indique pas la chirurgie.

## **1- Bilan préopératoire :**

### **a. Bilan de résecabilité**

#### **i. Bilan d'extension :**

Le bilan de résecabilité est basé sur le principe de la résection R0. Il n'y a pas de place pour une chirurgie de cytoréduction lors de la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale, à l'inverse des lésions secondaires de tumeurs endocrines, voire gynécologiques. Scheele et al ont ainsi mis en évidence une absence de différence significative entre les patients non opérés de leurs lésions hépatiques et les patients opérés avec une exérèse partielle [34].

Le bilan pré-thérapeutique doit être précédé d'un interrogatoire et d'un examen clinique rigoureux afin d'évaluer le statut OMS du patient, et d'évaluer les possibilités de prise en charge des lésions métastatiques. Il n'est pas utile de réaliser un bilan complet des métastases (IRM, Pet-scan, ...) chez un patient OMS 3, qui ne pourra pas bénéficier de chirurgie carcinologique ni de chimiothérapie palliative.

Pour les patients dont l'état de santé général ne contre-indique pas une prise en charge thérapeutique, il est indispensable de faire une cartographie précise des lésions hépatiques afin de statuer sur les possibilités de prise en charge. Les modalités de traitement reposent actuellement sur la résecabilité des lésions (à savoir : résecabilité type I ou II, lésion(s) à la

limite de la résecabilité, non résecabilité), il est important de ne pas sous-estimer, ni surestimer l'extension hépatique.

Les recommandations actuelles sont de réaliser dans ce contexte un scanner thoraco-abdominal, une IRM si une prise en charge chirurgicale semble possible, un Pet-scanner en cas de doute sur une extension extra-hépatique, ou de discordance entre le scanner et l'IRM, en cas d'accessibilité à cet examen. Pour certains, une IRM et un Pet-scanner couplé à un scanner doivent faire partie du bilan systématique avant chirurgie des métastases hépatiques.

Le bilan s'attache à rechercher une récurrence de la lésion primitive par une coloscopie, ainsi qu'une extension thoracique par un scanner thoracique. Au niveau abdominal, un scanner est réalisé à la recherche de signes en faveur d'une carcinose péritonéale, d'une évolution ganglionnaire, y compris dans le pédicule hépatique. Le scanner évalue sur un plan hépatique le nombre de lésions, leurs tailles, leurs rapports avec les éléments vasculaires glissoniens, biliaires et sus-hépatiques.

Une reconstruction tri-dimensionnelle avec volumétrie peut être réalisée afin d'évaluer le volume du futur foie restant.

## **ii. Volumétrie hépatique**

La réalisation d'une volumétrie hépatique est indiquée lorsqu'une hépatectomie élargie est indiquée. L'objectif est d'évaluer le pourcentage du foie qui sera laissé en place après le geste chirurgical, afin de limiter le risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire.

Cette procédure est réalisée au cours d'une imagerie TDM ou IRM. Sur chaque coupe, les contours des différents segments hépatiques sont tracés. Ces mesures sont réalisées de l'extrémité supérieure du dôme hépatique jusqu'à l'extrémité inférieure du foie. En fonction du type de chirurgie prévue, on peut estimer le pourcentage que représente le futur foie restant, correspondant au volume du foie restant sur le volume hépatique total.

Si le résultat est supérieur à 40%, la volumétrie ne contre-indique pas le geste chirurgical.

Si le résultat est inférieur à 25%, le geste ne peut pas être réalisé d'emblée du fait du risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire. Une embolisation portale suivie d'une hépatectomie élargie peut alors être indiquée selon la localisation de la ou des lésions métastatiques. Une stratégie de chirurgie en 2 temps, avec réalisation d'une embolisation portale entre les 2 temps peut être indiquée lorsque les lésions sont bilobaires, et non accessibles à un geste en un temps.

L'équipe de Lille a, quant à elle, étudié la morbidité et la mortalité de 31 hépatectomies droites élargies en fonction des volumétries préopératoires [35]. Les valeurs de 20% et 25% ne sont pas discriminatives dans leur étude en termes de morbidité ni de mortalité. A l'inverse, ils ont montré qu'un volume de foie restant inférieur à 0,5% du poids du corps est un facteur de risque significatif de morbidité accrue.

### **iii. Evaluation de la fonction hépatique**

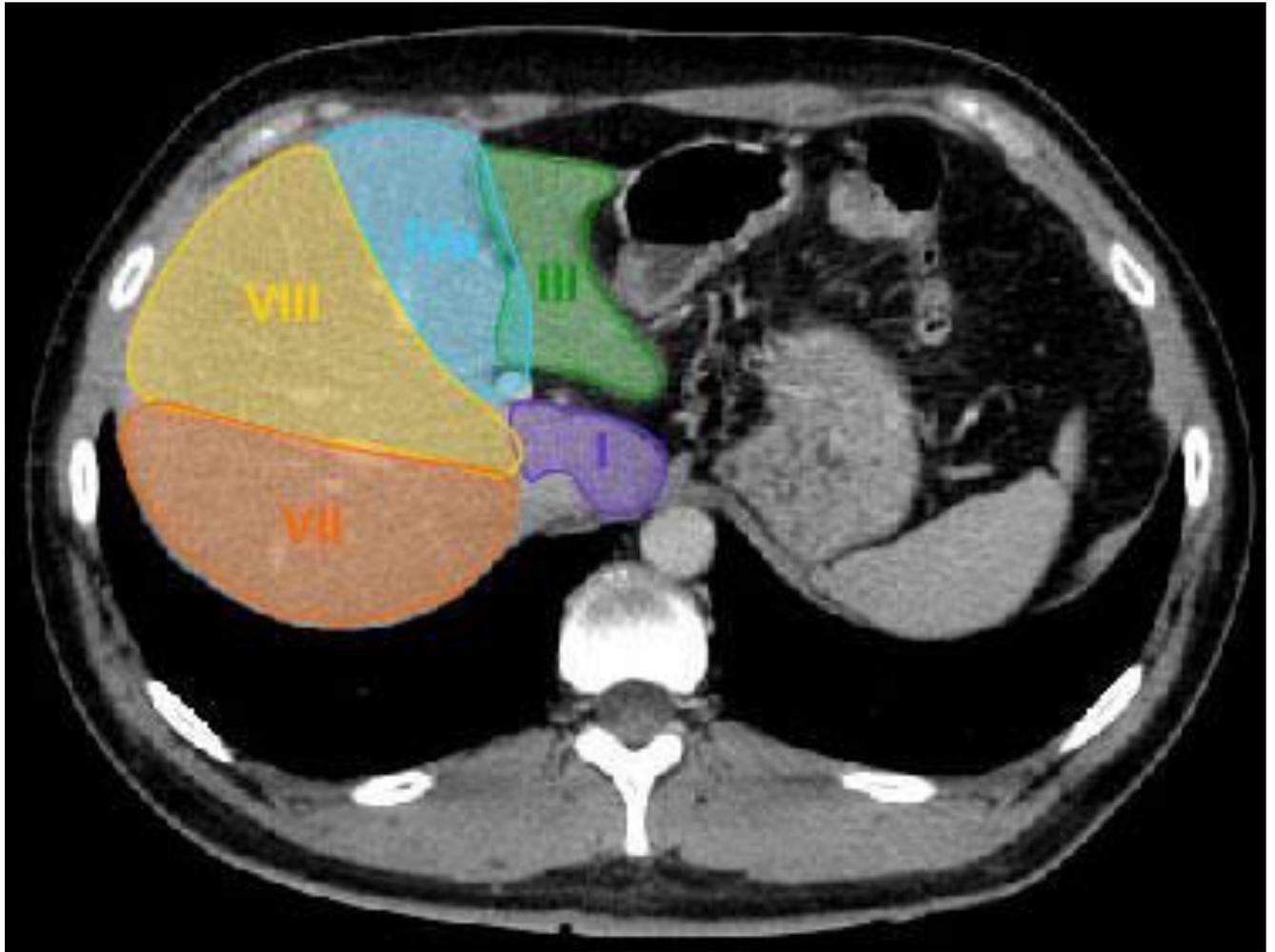
Elle est systématiquement évaluée par la biologie hépatique : bilirubine libre et conjuguée et le reste du bilan hépatique à la recherche d'une cholestase, d'une cytolyse. On recherche également une insuffisance hépatique par le dosage de l'albuminémie, le dosage du facteur V et surtout du Taux de Prothrombine ( TP).

En cas de résultats de volumétrie hépatique intermédiaire (entre 25% et 40% pour le volume du futur foie restant), il peut être licite d'évaluer la fonction hépatique par la clairance du vert d'indocyanine. Cette évaluation n'a toutefois prouvé son intérêt que chez les patients porteurs de lésions hépatiques de type cholangiocarcinome ou hépatocarcinome, mais peut être discutée également en cas de doute sur la fonctionnalité hépatique.

Cette clairance est évaluée par l'administration intraveineuse de vert d'indocyanine (habituellement 0.5 mg/kg). Des mesures sanguines sont réalisées 5, 10 et 15 minutes après l'injection. La clairance hépatique du vert d'indocyanine est calculée à partir de la décroissance des concentrations sanguines. Il est alors possible d'évaluer la clairance hépatique du futur foie restant en multipliant cette clairance hépatique totale par le pourcentage du volume du foie restant. Cette mesure est importante car elle permet de dépister des sujets chez qui l'hépatectomie majeure est à haut risque d'insuffisance hépatique post-opératoire malgré un volume de foie restant considéré comme suffisant.

En cas de doute sur la qualité du foie restant, il est également possible de réaliser une biopsie hépatique afin de dépister une hépatopathie sous-jacente qui peut contre-indiquer le geste hépatique, ou indiquer une embolisation portale quelque soit le volume du foie restant.

Figure 20 : Volumétrie hépatique



### b. Bilan d'opérabilité

La réalisation d'une chirurgie hépatique nécessite une prise en charge anesthésique de qualité, comprenant une prise en charge préopératoire spécifique. Les modifications hémodynamiques peropératoires sont fréquentes. Elles peuvent faire suite au clampage du pédicule hépatique ou de la veine cave en cas d'exclusion hépatique complète. Elles peuvent également être liées à une hémorragie peropératoire parfois importante nécessitant une prise en charge anticipée. Un bilan cardiorespiratoire est le plus souvent réalisé en pré-opératoire, comprenant ECG et échographie cardiaque. Le bilan d'opérabilité doit être réalisé précocement lors de la découverte de lésions métastatiques car la prise en charge préopératoire (examens, type de chimiothérapie) est différente selon la stratégie ultérieure envisagée.

La recherche d'une dénutrition fait également partie du bilan préopératoire et peut bénéficier d'une prise en charge spécifique (compléments alimentaires, immunonutrition entérale, nutrition parentérale,...)

## 2- Indications chirurgicales

Les indications opératoires se sont progressivement élargies depuis plusieurs années. Il était classique de réserver le traitement chirurgical aux patients présentant moins de 3 lésions hépatiques et unilobaires. Actuellement, le nombre de métastases hépatiques n'est plus une contre-indication à la chirurgie. Initialement, l'analyse rétrospective de l'Association Française de Chirurgie portant sur 1568 patients retenait le nombre de lésions métastatiques supérieur ou égal à 4 comme un facteur de mauvais pronostic [2]. Cette même série a été revue en 1997 par Jaeck et al, et le nombre de lésions secondaires hépatiques ne ressortait plus de manière significative comme un facteur de mauvais pronostic indépendant, dès lors qu'elles peuvent être toutes retirées [13].

La chirurgie est ainsi indiquée dès qu'il n'existe pas de contre-indication technique à l'exérèse de l'ensemble des lésions métastatiques. Cette exérèse doit laisser plus de 25% à 40% de foie (à moduler selon l'état « qualitatif » du foie restant), avec un flux sanguin artériel et portal et un drainage veineux et biliaire. Cette exérèse doit au maximum respecter des marges de 1cm avec la lésion métastatique. L'équipe de l'Institut Gustave Roussy (Elias et al [45]) ont ainsi montré que l'imagerie préopératoire surestimait la marge histologique. Il est ainsi recommandé de planifier la transection hépatique à plus de 1 cm de la lésion afin de s'assurer que la marge histologique ne sera pas positive. D'autres études ont montré que le nombre de micro-métastases à moins de 1 cm de la métastase ayant fait l'objet de l'exérèse, était élevé, justifiant ainsi une exérèse emportant 1 cm autour de la lésion.

Toutefois, la littérature a montré que l'exérèse hépatique se justifiait même lorsque les marges estimées étaient inférieures à 1 cm. La survie à 5 ans, globale et sans récurrence, est ainsi la même dans certaines études lorsque la marge est comprise entre 0 et 4 mm, par rapport à une marge comprise entre 5 et 9 mm [15]. Le risque de récurrence est plus élevé dans ce groupe (avec une marge infra-centimétrique), mais cela semble être en rapport avec un nombre de métastases plus élevé, et des métastases plus fréquemment bilobaires dans ce groupe, nécessitant une attitude plus économe sur le parenchyme hépatique, d'où des marges plus faibles. L'équipe de Villejuif a confirmé cette conception en mars 2009 en mettant en évidence une survie identique entre les patients opérés R1 par rapport aux patients R0, sur une série de plus de 800 patients. Cette survie identique était toutefois obtenue par la réalisation d'une chimiothérapie intra-artérielle postopératoire dans le groupe R1.

Au final, l'indication chirurgicale doit être retenue à chaque fois qu'il n'existe pas de contre-indication à une exérèse chirurgicale. Cette indication est soit portée d'emblée, soit après une chimiothérapie suivie d'une réévaluation ou d'une embolisation portale.

### **3- Contre-indications chirurgicales**

Les métastases non résécables, hépatiques ou extra-hépatiques sont des contre-indications à la chirurgie qui restent formelles.

Un envahissement ganglionnaire massif du pédicule hépatique ou une carcinose péritonéale sont des contre-indications classiques, mais pouvant faire l'objet d'une discussion pour un traitement dans un centre expert, selon les recommandations de la SNFGE (chimiothérapie intra-péritonéale chez un patient jeune, curage extensif en cas de chirurgie hépatique mineure).

Un volume de foie restant inférieur à 25% représente une contre-indication temporaire à la chirurgie. Cette contre-indication peut être levée par le biais de techniques permettant l'hypertrophie du futur foie restant (chirurgie en 2 temps, embolisation portale).

De même, un envahissement vasculaire (artériel, porte ou sus-hépatique) peut disparaître sous chimiothérapie néoadjuvante, permettant d'espérer une chirurgie conservatrice R0.

Au final, seul 10 à 20 % des patients seulement sont jugés résécables d'emblée. Les autres patients sont soit considérés comme non résécables et vont bénéficier d'une prise en charge palliative, soit considérés comme potentiellement résécables après une prise en charge multidisciplinaire (chimiothérapie néoadjuvante, embolisation portale, radiofréquence).

### **4- Stratégies possibles en cas de lésions à la limite de la résécabilité**

En cas de métastases à la limite de l'indication chirurgicale, plusieurs stratégies sont possibles. La réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante peut rendre résécables ces lésions, tandis que l'embolisation portale peut permettre au foie restant de s'hypertrophier, en rendant possible un geste d'exérèse élargie du côté embolisé. L'utilisation de la radiofréquence peut également permettre la destruction thermique de lésions mal situées (lésions profondes, controlatérales à une exérèse importante, ...) et peut permettre la réalisation du geste hépatique souhaité. De manière fréquente, ces différentes stratégies peuvent être couplées, en potentialisant leurs bénéfices attendus respectifs.

## **a. Chimiothérapie néoadjuvante**

*cf. chapitre: traitement par chimiothérapie*

## **b. Embolisation portale**

### **i. Historique**

L'embolisation portale est un des procédés utilisés afin d'essayer de rendre résécables des lésions initialement considérées comme non résécables.

Cette procédure a été mise au point et décrite initialement en 1984 par Makuuchi et al [36], dans la prise en charge des cancers des voies biliaires avant hépatectomie majeure, puis par Kinoshita et al en 1986 dans la prise en charge préopératoire des carcinomes hépatocellulaires. Le principe est d'obtenir une hypertrophie compensatrice d'une partie du foie afin d'augmenter le volume du foie restant à l'issue de la chirurgie hépatique [37].

### **ii. Procédure**

Une imagerie initiale (TDM ou IRM) précède cette procédure. Le calcul du volume du futur foie restant est évalué par la réalisation d'une volumétrie hépatique.

Lorsque l'indication d'une embolisation portale est retenue (volume du foie restant inférieur à 25% en cas de foie sain et inférieur à 40% en cas de foie pathologique), elle est réalisée sous anesthésie générale, 4 à 6 semaines avant le geste de chirurgie hépatique. Elle est réalisée du côté des lésions hépatiques, c'est-à-dire du côté de l'exérèse hépatique programmée, afin d'obtenir une hypertrophie hépatique controlatérale.

Le geste est réalisé sous contrôle échographique et par voie percutanée [38]. Dans la majorité des cas, le geste d'hépatectomie nécessitant une embolisation pré-opératoire est une hépatectomie droite élargie au segment IV. L'embolisation réalisée est alors une embolisation de la veine porte droite, si possible associée à une embolisation de la branche de la veine porte gauche destinée au segment IV.

La branche gauche ou la branche droite de la veine porte est cathétérisée. On réalise dans un premier temps une opacification de toute la vascularisation portale hépatique afin de détecter des variations anatomiques. L'obstruction de la branche souhaitée de la veine porte (le plus souvent la droite) est réalisée par l'injection de différents produits (glubran et lipiodol classiquement, cf. figure 21).

Figure 21 : embolisation portale droite et du segment IV avant hépatectomie droite élargie au IV

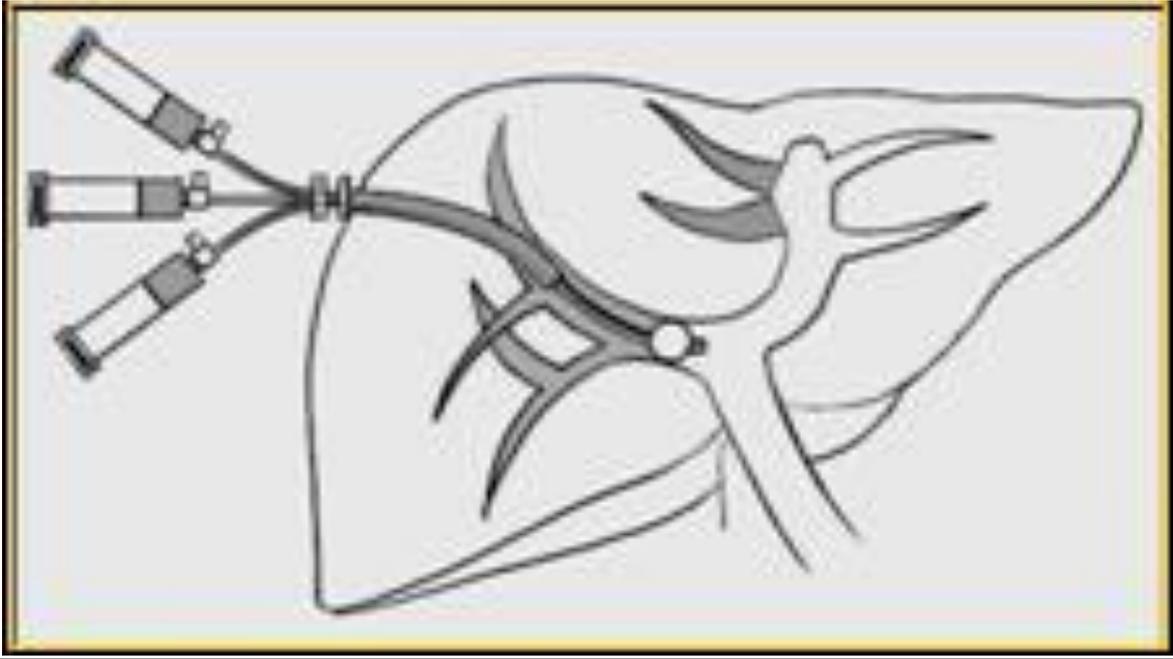


Figure 22 : portogramme après embolisation du foie droit (sans embolisation du IV)



Une opacification termine le geste réalisant un « portogramme » de fin de procédure qui vérifie à la fois la bonne embolisation souhaitée (par l'absence d'opacification du coté embolisé) et l'absence d'embolisation controlatérale (cf. figure 22)

### **iii. Mécanisme d'hypertrophie hépatique**

Le mécanisme d'hypertrophie hépatique controlatérale est complexe. L'embolisation d'une branche de la veine porte entraîne le re-larguage dans la circulation systémique de cytokines pro inflammatoires (IL 6, TNF alpha, ...)[39], à l'origine d'une hypertrophie hépatique du foie non embolisé. Il s'agit à la fois d'une augmentation du nombre de cellules hépatiques et du volume des cellules hépatiques dans le foie non embolisé.

Un effet non souhaité est l'augmentation de la taille des lésions tumorales dans le foie non embolisé, ce qui explique que l'on réalise classiquement l'exérèse des lésions dans la partie du foie qui ne sera pas embolisée avant de réaliser celle-ci. Pamecha et al ont ainsi montré en 2009 une augmentation de la croissance de la lésion hépatique après embolisation portale, associée à une augmentation du nombre de mitoses par champ dans les suites de l'embolisation [40, 41]. Pamecha et al ont même montré une baisse de la survie globale et de la survie sans récurrence après embolisation portale, pour des lésions hépatiques comparables[42].

Il est ainsi recommandé de réaliser dans un premier temps une exérèse des lésions du côté du foie non embolisé. Cette stratégie est à la base de la chirurgie en 2 temps.

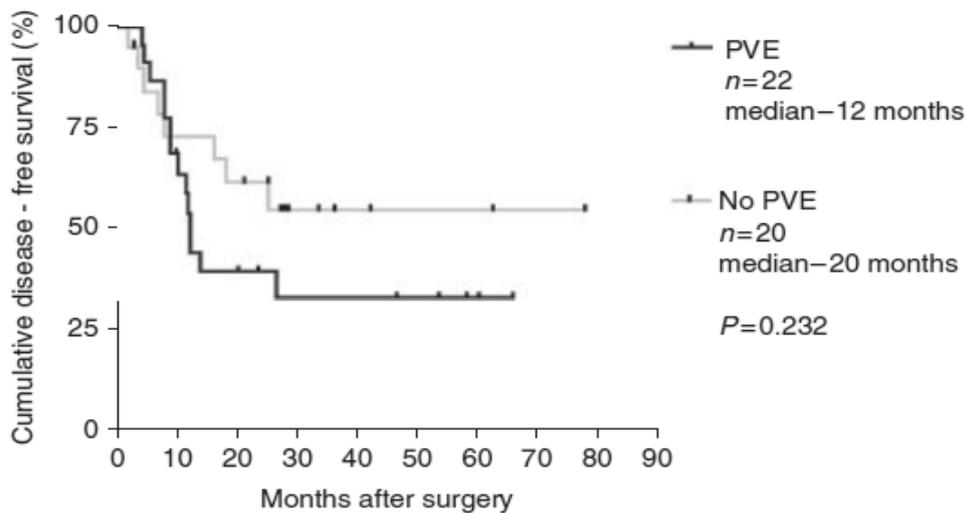
### **iv. Complications**

Les complications cliniques habituelles sont l'apparition de douleurs abdominales faibles. Une douleur même modérée doit faire rechercher une complication comme un hématome sous-capsulaire, une hémobilie ou un cholépéritoine. Ces complications sont le plus souvent retrouvées lorsque les voies biliaires du patient sont très dilatées car elles sont liées à la ponction percutanée. L'embolisation portale n'est pas en soi source de complications. Une fièvre très transitoire peut être constatée mais ne doit pas persister plus de 24 heures. Les modifications biologiques habituelles sont une élévation des transaminases pouvant aller jusqu'à 3 fois la normale, avec retour à la normale en une dizaine de jours. Les complications sérieuses sont très rares [43]: complications de l'anesthésie, hémopéritoine, cholépéritoine ou insuffisance hépatocellulaire ( rarissime).

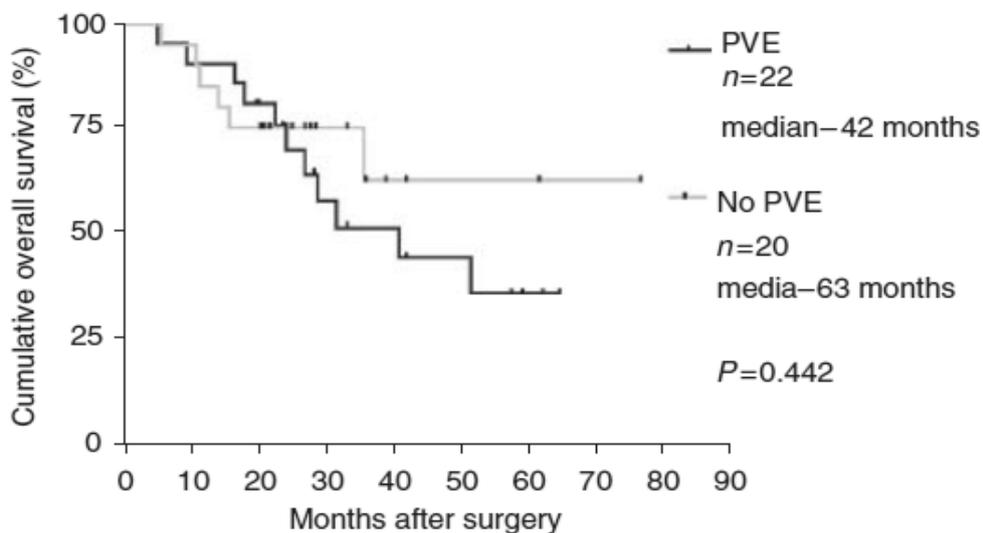
## v. Efficacité et inconvénients

De très nombreuses séries ont été publiées sur l'efficacité de l'embolisation portale. Mathisen et al [44] ont retrouvé une augmentation du volume du foie restant de 45%, une augmentation de 44 % pour Cotroneo et al [45] et une augmentation de 50% pour Cho et al [46]. Pamecha et al [42] ont retrouvé une augmentation du volume du foie restant de 37 % ( $p < 0.001$ ), mais avec une diminution du taux de survie de 25% à 5 ans, vraisemblablement liée à la stimulation de la croissance tumorale après embolisation portale (cf. figure 23 et 24).

**Figure 23 : Survie sans récurrence après hépatectomie précédée ou non d'une embolisation portale (PVE=Portal Veinous Embolization)**



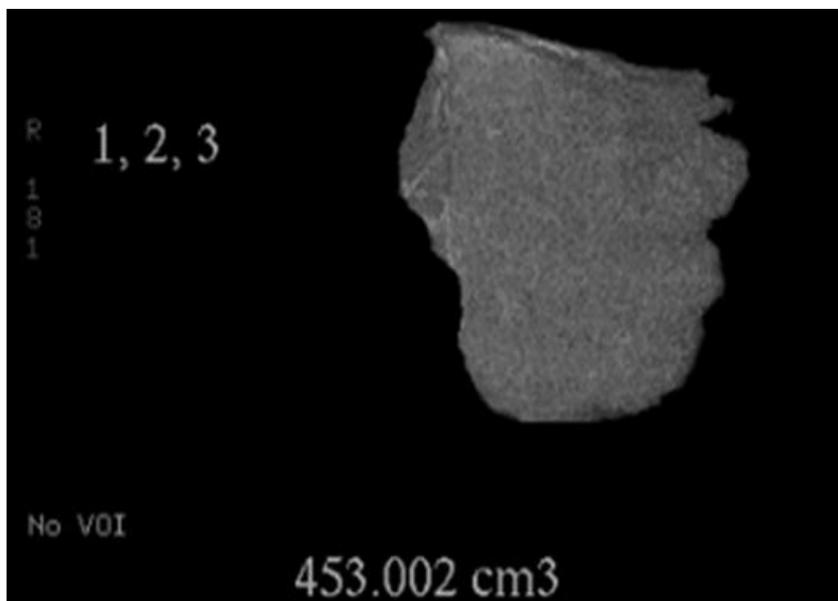
**Figure 24 : Survie globale après hépatectomie précédée ou non d'une embolisation portale (PVE=Portal Veinous Embolization)**



Cette réserve justifie pour de nombreuses équipes de réaliser si possible une chirurgie première sur le futur foie restant (tumorectomie(s) ou segmentectomie « économe » sur le parenchyme hépatique) avant l'embolisation controlatérale afin d'éviter de stimuler la croissance de lésions métastatiques.

L'efficacité de l'embolisation portale s'évalue 4 à 6 semaines après l'embolisation et s'apprécie par la réalisation d'une nouvelle imagerie abdominale avec réalisation d'une nouvelle volumétrie. L'augmentation estimée d'après la littérature est d'environ 40% du volume du foie restant (39% dans notre série), permettant de réaliser le geste chirurgical dans plus de 50% des cas selon les séries précédentes.

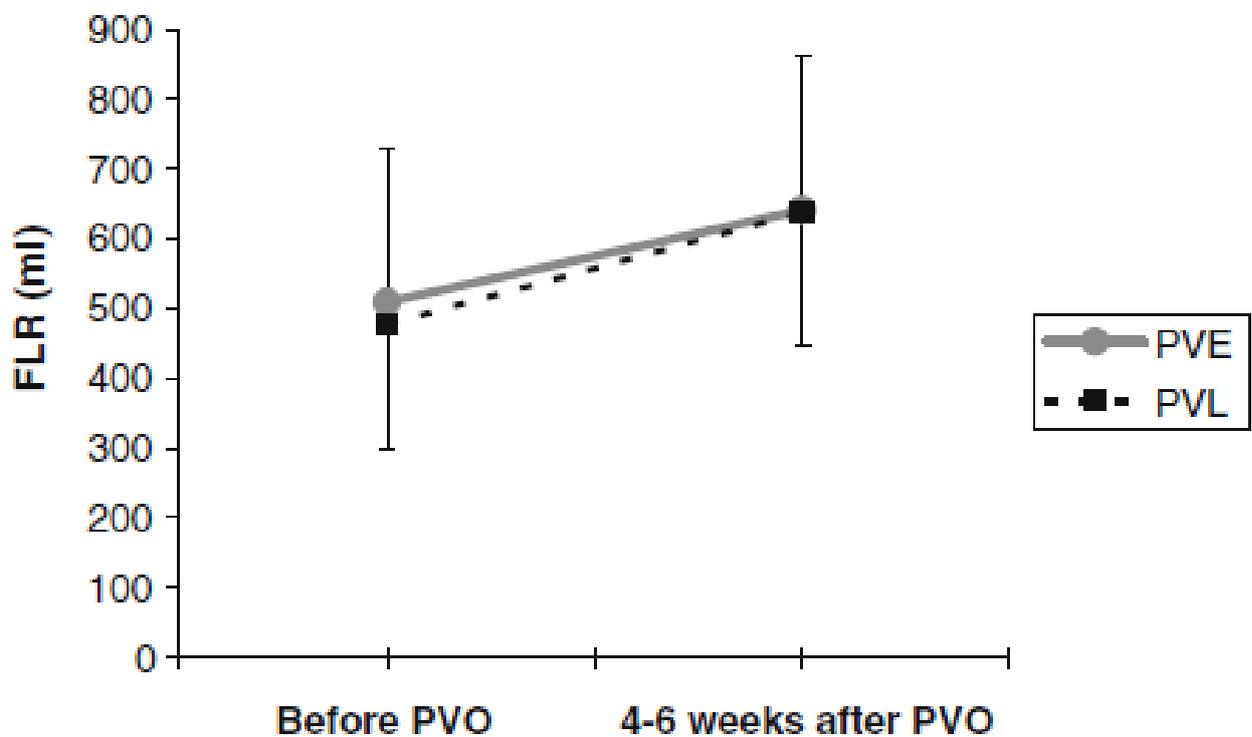
**Figure 25 : Volumétrie hépatique avant hépatectomie droite élargie au IV, laissant les segments I, II et III**



La régénération hépatique est moins importante chez les hommes, ainsi que chez les patients plus âgés, en rapport vraisemblablement avec une intrication hormonale dans le processus de déclenchement de l'hypertrophie. Les facteurs de risques d'hypertrophie compensatrice insuffisante sur lesquels il est possible d'intervenir sont la cholestase, le diabète déséquilibré, la dénutrition, et l'infection virale hépatique. L'embolisation portale doit donc être réalisée chez un patient avec un drainage biliaire du côté du futur foie restant en cas de cholestase importante, permettant d'ailleurs une ponction sur des voies biliaires non dilatées (si possible drainage interne car la bile semble avoir un rôle dans le déclenchement de cette hypertrophie hépatique). Le patient doit également bénéficier d'une surveillance diabétique étroite et d'une nutrition optimale [39].

Les études sont divergentes en ce qui concerne la comparaison de l'efficacité entre la ligature peropératoire (en cas de chirurgie en deux temps) et l'embolisation percutanée. Plusieurs études retrouvent une plus grande efficacité de l'embolisation percutanée du fait d'une embolisation proximale et distale, détruisant la totalité du flux portal, comparée à la ligature chirurgicale qui ne permet pas de stopper le flux liée à la collatéralité intra-parenchymateuse [47, 48]. D'autres études ont mis en évidence l'absence de différence significative entre les 2 procédés [49], mettant en évidence les incertitudes à ce propos.

**Figure 26 : Comparaison de l'efficacité entre ligature et embolisation percutanée sur la volumétrie hépatique ( Aussilhou,2008)**



## **vi. Indications**

Le volume du foie restant nécessaire est difficile à évaluer. Il est classiquement admis qu'un volume hépatique de 25 % est suffisant lorsque celui-ci est de bonne qualité, tandis qu'un volume de 40% est nécessaire en cas d'hépatopathie sous-jacente. Cette valeur seuil est à apprécier en fonction de la sévérité de celle-ci et peut nécessiter des investigations supplémentaires comme une biopsie hépatique en foie sain [50].

Certaines équipes réalisent une embolisation portale systématique avant une chirurgie d'exérèse majeure, quelque soit le volume du future foie restant, lorsque les patients présentent une hépatopathie sous-jacente ou une fibrose ou stéatose liée à la toxicité de la chimiothérapie néoadjuvante.

La mesure de la clairance du vert d'indocyanine (cf. bilan préthérapeutique) peut être une aide à la décision dans les cas intermédiaires (volume restant entre 25 et 40%) même si son indication n'est pas validée pour la chirurgie des métastases hépatiques [38].

## **c. La Radiofréquence :**

### **i. Principe et mécanismes d'actions**

Le principe est d'apporter une énergie électromagnétique dans une tumeur afin de détruire celle-ci sous l'effet de la chaleur locale.

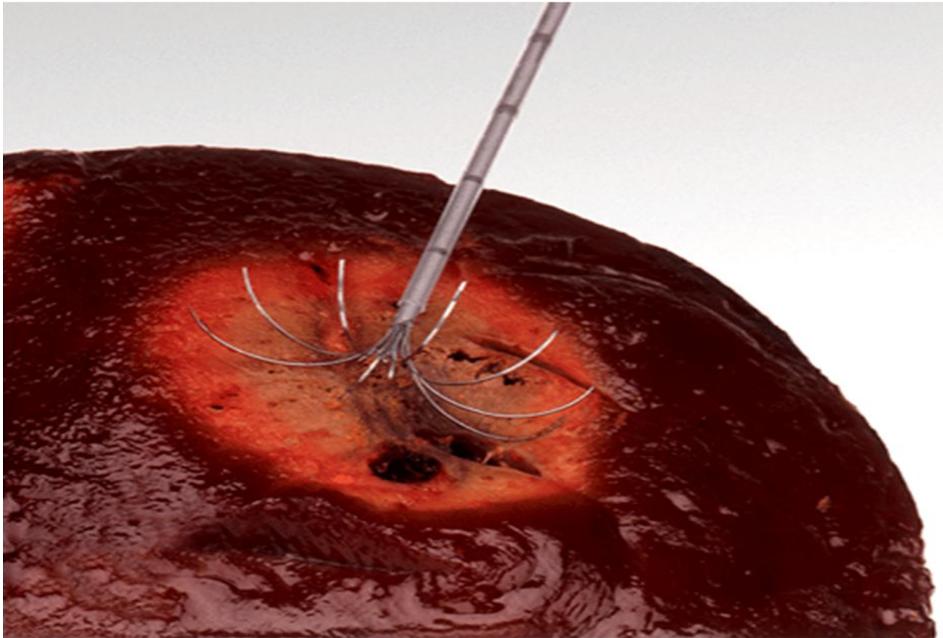
On crée ainsi un circuit électrique entre l'aiguille insérée dans la tumeur (électrode) et des plaques disposées sur la peau du patient, dites « plaques de dispersion » [51, 52].

Cette chaleur est fournie par un générateur haute fréquence, avec des fréquences comprises entre 200 et 1200 kHz. Cette hyperthermie localisée est responsable d'une nécrose tissulaire, centrée sur la zone de l'électrode, d'où la nécessité d'obtenir un placement de grande précision.

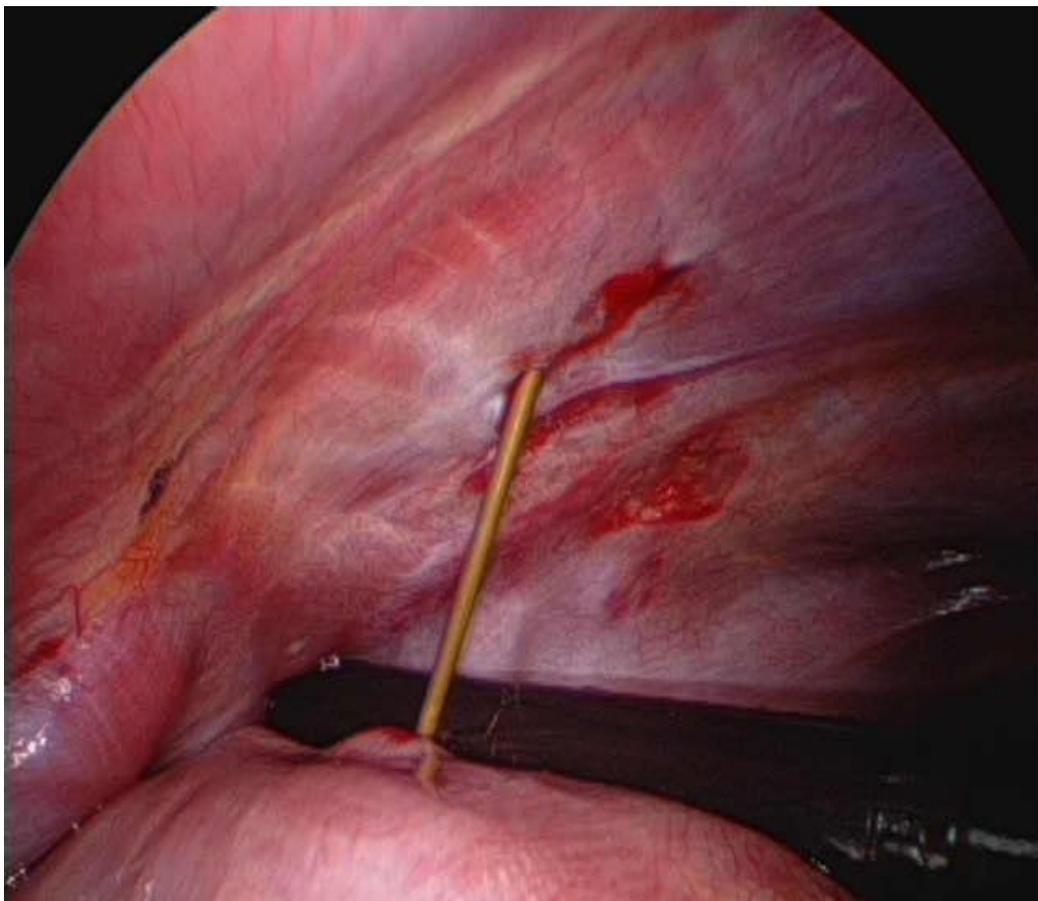
### **ii. Réalisation de la radiofréquence**

La réalisation de la radiofréquence peut se réaliser au cours d'une laparotomie, d'une cœlioscopie ou par voie percutanée.

**Figure 27: Schéma technique d'une destruction de lésion par radiofréquence (la sonde est normalement placée au centre de la lésion)**



**Figure 28 : Destruction d'une lésion par radiofréquence sous coelioscopie**



### **1. Au cours d'une laparotomie**

La réalisation au cours d'une laparotomie permet une mise en place de l'électrode sous contrôle de la vue, et de refouler les organes adjacents qui pourraient être atteints par l'hyperthermie provoquée. La radiofréquence est parfois difficile à réaliser, notamment lorsque la lésion est postérieure, et nécessite une mobilisation complète du foie pour faciliter le bon placement de l'électrode. Elle permet également d'optimiser la destruction tumorale par la réalisation d'un clampage hépatique selon la manœuvre de Pringle. Il a été en effet prouvé que la proximité d'un flux vasculaire diminue la chaleur locale et constitue un facteur de risque de récurrence locale. Plusieurs études ont mis en évidence la supériorité de la procédure au cours d'une laparotomie[53]. Eisele et al ont ainsi retrouvé en février 2009 un taux de récurrence locale à 15,8% contre 58,8% en cas de procédure percutanée, sur 41 procédures [54].

Cette laparotomie peut être réalisée dans le seul but de la radiofréquence, mais peut être également réalisée dans le même temps opératoire qu'une résection de la lésion initiale ou qu'une hépatectomie associée. Au cours d'une hépatectomie, l'intérêt de l'utilisation de la radiofréquence est l'épargne parenchymateuse. Il est ainsi classique de réaliser une destruction par radiofréquence des lésions du foie gauche (non accessibles à une tumorectomie du fait de la localisation), dans le même temps qu'une segmentectomie, voire qu'une hépatectomie majeure comme une hépatectomie droite.

### **2. Au cours d'une cœlioscopie**

Le principe est identique, permettant également un bon contrôle du positionnement de l'électrode ainsi que le refoulement des organes adjacents. Il peut également être réalisée une manœuvre de Pringle afin d'augmenter l'efficacité de la procédure. Plusieurs études ont tenté de comparer une résection hépatique sous cœlioscopie et une destruction par radiofréquence au cours d'une cœlioscopie. Ces études n'ont pas permis de conclure à la supériorité de l'exérèse chirurgicale du fait que les populations étudiées sont trop différentes quant au nombre, leur localisation, l'âge du patients et ses comorbidités [55].

### **3. Par une procédure percutanée**

Elle est réalisée par les radiologues interventionnels dans les centres spécialisés.

L'intérêt principal est d'éviter un geste chirurgical à un patient souvent fragile, ou ayant déjà bénéficié de plusieurs chirurgies et chimiothérapies.

Un autre intérêt est de ne pas créer d'adhérences dans l'optique d'une chirurgie hépatique secondaire (destruction de lésions du foie gauche avant hépatectomie droite par exemple). L'équivalent de la manœuvre de Pringle peut être réalisé grâce à une oblitération temporaire par ballonnet intra-vasculaire, mais cela alourdit considérablement la procédure.

### **iii. Effets secondaires**

Les principaux effets secondaires sont liés à l'atteinte des structures adjacentes à la zone de destruction tissulaire par la chaleur ou au traumatisme créé lors de l'introduction de l'électrode [52]. La mortalité a été étudiée au cours de plusieurs études. En 2002, sur 2320 patients traités en Italie, il a été constaté 0.3% de décès après procédure percutanée (2 défaillances multi-organe, une surinfection à Staphylocoque, une complication hémorragique sévère, une décompensation hépatique et une cause restée inexplicée) [56]. Dans cette même étude, le taux de complications majeures (entraînant une intervention chirurgicale ou la prolongation importante de l'hospitalisation) a été évalué à 2.2%. Les complications les plus fréquentes sont une hémorragie intra-péritonéale, une surinfection de la zone d'ablation par radiofréquence, une atteinte des organes adjacents liée à l'hyperthermie pouvant entraîner une péritonite (perforation colique, de la vésicule biliaire, du duodénum, ...). Les études françaises retrouvent des taux de mortalité et de morbidités peu différents.

#### **1. Complications hémorragiques**

L'hémorragie représente la complication la plus fréquente (50 % des complications), c'est-à-dire dans environ 1% des cas. Elle est responsable d'hématomes sous-capsulaires du foie, voire d'hémopéritoine. Ces complications sont surtout retrouvées en cas de procédure percutanée. Afin d'éviter ces complications hémorragiques, le trajet de l'électrode doit être cautérisé, ce qui permet en plus de limiter le risque d'essaimage tumoral. Cette cautérisation se fait en pratique lors du retrait de la sonde de radiofréquence. Celui-ci doit se faire en pratique très minutieusement pour permettre la cautérisation du trajet de l'électrode.

#### **2. Complications biliaires**

Les complications biliaires sont principalement des sténoses des voies biliaires, liées aux dégâts thermiques pendant la procédure, même si les plus grosses voies biliaires sont plus rarement atteintes du fait de l'effet réfrigérant des structures vasculaires proches. Les sténoses

des grosses voies biliaires sont ainsi plus fréquemment réalisées lorsqu'une manœuvre de Pringle est réalisée car elle stoppe cet effet réfrigérant des voies biliaires.

Cette fréquence est estimée à 0.007% dans le suivi des radiofréquences réalisées en Corée (1 cas sur 1139 procédures) [57].

Elias et al ont proposé la réalisation d'un circuit de refroidissement des voies biliaires au cours de la procédure, compliquant également la procédure [58].

### **3. Complications vasculaires**

Des cas de thromboses portes ont été décrits, dont plusieurs cas fatals, le plus souvent liés à la faible distance entre la lésion et la veine porte, ou une compression de la veine par la tumeur.

Les complications sur les veines sus-hépatiques et artérielles sont plus rares et le plus souvent asymptomatiques.

### **4. Complications sur les organes de voisinage**

Elles sont liées à la proximité des organes de voisinage. Ces complications sont plus fréquentes après une procédure percutanée du fait des difficultés à refouler parfaitement les structures adjacentes, malgré l'injection intra-péritonéal d'air pour augmenter artificiellement les distances lors de la procédure [52].

### **5. Dissémination tumorale sur le trajet de l'électrode**

Elle est au mieux prévenue par la cautérisation du trajet de l'aiguille. Le risque d'essaimage est maximal lorsque la lésion est sous-capsulaire, raison pour laquelle cette localisation est une indication théorique à la procédure chirurgicale.

### **6. Complications infectieuses**

Les abcès hépatiques sont une complication représentant environ 2 % des procédures, avec un risque plus élevé en cas d'anastomose bilio-digestive (contre-indication théorique à la radiofréquence).

#### **iv. Efficacité et suivi à long terme**

Il est actuellement très difficile de comparer la destruction tumorale par radiofréquence avec l'exérèse chirurgicale, qu'elle soit anatomique ou non anatomique. En effet, l'analyse de la

littérature ne retrouve pas d'études comparatives, qui seules pourraient évaluer l'efficacité réelle de cette technique. L'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a réalisé une revue de la bibliographie sur la destruction des métastases hépatiques de cancers colorectaux par radiofréquence. Les résultats sont très hétérogènes entre les séries, du fait de critères de sélection très variables d'une étude à l'autre. La survie à 5 ans est ainsi comprise entre 14 et 55%, avec un taux de récurrence sur le site de destruction entre 3,6 et 60%. Le taux de complications sérieuses était compris entre 6% et 9% [59].

Actuellement, les experts recommandent la réalisation d'une destruction par radiofréquence en cas de lésion accessible et de moins de 3 cm, à distance des troncs veineux, artériels et biliaires, lorsque le patient est soit non opérable du fait de lésions non résecables, soit non opérable du fait des comorbidités du patient. De ce fait, la population concernée par la destruction par radiofréquence présente une maladie plus évoluée et un état général plus altéré, ne permettant pas la comparaison entre les différentes séries de la littérature. Siperstein et al ont ainsi évalué à 18% la survie à 5 ans chez des patients ayant bénéficié de destruction par radiofréquence pour des lésions hépatiques (secondaires à un adénocarcinome colorectal ou autre). L'ensemble de ces patients avait été récusé pour la chirurgie (maladie hépatique évoluée, métastases extra-hépatiques, ou contre-indications d'ordre générale [60]). En comparaison, la survie à 5 ans sous chimiothérapie est évaluée à moins de 1% par différentes études.

Reuter et al [61] ont mis en évidence un taux de récurrence hépatique, locale ou à distance dans le parenchyme hépatique plus élevé après ablation par radiofréquence qu'après exérèse chirurgicale (17 % contre 2% sur le site opératoire et 33% contre 14% à distance dans le parenchyme hépatique). La durée de survie sans récurrence était de 31 mois après exérèse chirurgicale contre 12.2 en cas d'ablation par radiofréquence. L'analyse des courbes de survie selon Kaplan-Meier semble montrer une augmentation de la durée de vie après exérèse chirurgicale, mais cette différence n'est pas significative dans l'étude ( $p = 0.10$ ). Cette absence de différence significative peut s'expliquer par la possibilité de réaliser une seconde destruction par radiofréquence en cas de récurrence locale.

## **v. Principales indications et contre-indications dans la prise en charge des métastases hépatiques**

### **1. Indications**

Les lésions de moins de 3 cm, à distance des gros vaisseaux et des grosses voies biliaires sont une indication de destruction par radiofréquence, lorsque le patient est considéré comme ne pouvant pas bénéficier d'une résection chirurgicale. Abithalile et al ont ainsi retrouvé un taux de récurrence faible de 1.8% après ablation par radiofréquence lorsque la métastase mesure moins de 3 cm [62]. Les indications doivent être discutées très régulièrement en Comité de Concertation Pluridisciplinaire. Les lésions qui donnent le moins de risques de récurrence après destruction par radiofréquence sont les lésions de moins de 3 cm, non directement sous-capsulaire et à distance suffisante des éléments vasculaires et biliaires (Ayav et al, 2010,[63]).

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude prospective randomisée permettant de comparer l'efficacité de la résection chirurgicale avec la destruction par radiofréquence pour les métastases hépatiques de cancers colorectaux [64].

Au final, il est pour l'instant préconisé la réalisation d'un geste chirurgical lorsque les conditions techniques et l'état général du patient ne permettent pas l'exérèse par voie chirurgicale.

### **2. Contre-indications**

Les troubles de l'hémostase contre-indiquent l'utilisation de la radiofréquence (risque d'hématome sous-capsulaire et d'hémopéritoine).

Les tumeurs de plus de 5 cm ne sont pas accessibles à une destruction par radiofréquence du fait de la faible diffusion de la chaleur en périphérie de la lésion. Plusieurs études ont d'ailleurs mis en évidence que les lésions de plus de 3 cm constituent un facteur de risque de récurrence locale [63, 65].



# **PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE**

La prise en charge chirurgicale est actuellement considérée comme le moyen thérapeutique principal des métastases hépatiques des cancers colorectaux, du moins pour les patients qui peuvent bénéficier d'une prise en charge curative, de type R0.

En effet, malgré les progrès réalisés sans cesse par les nouvelles techniques de destruction locale (comme la destruction locale par radiofréquence) et les récentes améliorations des chimiothérapies, la chirurgie reste le traitement curatif de premier choix. Elle s'adresse à un patient présentant une maladie résecable, et dont l'état de santé général ne contre-indique pas la chirurgie.

## **1- Classifications**

### **a. Hépatectomie en 1 temps**

#### **i. Définition :**

L'objectif est de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions hépatiques au cours de la même intervention. Elle ne se conçoit que si l'exérèse permet de laisser plus de 25% de foie sain, ou plus de 40% de foie si celui-ci a une fonction hépatique modérément altérée, avec sa vascularisation artérielle et portale et son drainage veineux et biliaire. L'exérèse doit être totale avec des marges idéalement supérieures à 1 cm, sans que ce dogme ne contre-indique une chirurgie sous réserve que la résection soit au minimum macroscopiquement complète.

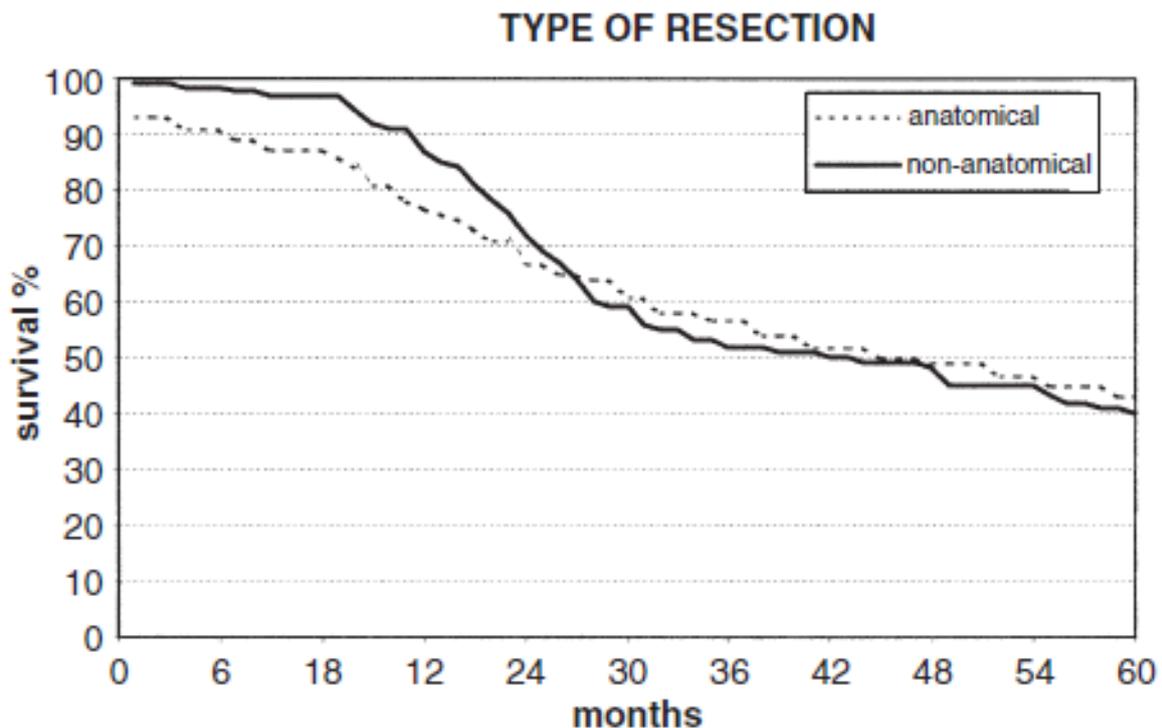
On distingue les résections dites anatomiques des résections dites non anatomiques.

Une hépatectomie atypique ou non anatomique est possible pour une petite lésion, classiquement superficielle, et à distance des pédicules glissoniens et du drainage sus-hépatique. Ce type d'hépatectomie a l'avantage de l'épargne parenchymateuse et permet de réaliser plusieurs tumorectomies, y compris pour des lésions bilatérales ou controlatérales d'une exérèse anatomique (exemple : tumorectomie du lobe gauche et hépatectomie droite). L'inconvénient de ce type de geste est de ne pas réaliser l'exérèse du tissu péri-tumoral comme le pédicule glissonien ni les vaisseaux de drainage sus-hépatique de la lésion, dont l'envahissement n'est pas évaluable par le bilan préopératoire. Une exérèse non-anatomique n'est donc pas recommandée lorsque la lésion est volumineuse du fait du risque d'envahissement de ces structures.

A l'inverse, les hépatectomies anatomiques ont l'avantage de réaliser l'exérèse de tout le tissu de drainage de la lésion, ce qui est donc plus satisfaisant sur un plan carcinologique. De plus, une hépatectomie anatomique ne laisse pas en place de tissu hépatique dont la vascularisation pourrait être mise en défaut par une tumorectomie non anatomique.

En pratique, aucune étude n'a montré de réels bénéfices en terme de survie globale d'un type d'exérèse par rapport à un autre type. Il est donc recommandé de réaliser une exérèse non anatomique en vue d'une épargne parenchymateuse lorsque la situation de la ou des lésions le permet (lésions superficielles, de petites tailles, à distance suffisante du territoire de drainage du parenchyme hépatique laissée en place) [66, 67].

Figure 29 : comparaison des survies globales après résection anatomique et non-anatomique



## **ii. Résections anatomiques**

La résection hépatique comprend la ou les lésions métastatiques, avec le tissu hépatique adjacent, ainsi que sa vascularisation artérielle, portale, son drainage biliaire et son drainage veineux. Elle emporte un ou plusieurs segments décrits par Couinaud en 1957.

On distingue les hépatectomies limitées ou mineures, les hépatectomies majeures, les hépatectomies majeures élargies et les hépatectomies super-élargies.

Sont considérées comme hépatectomies limitées les résections hépatiques emportant au maximum 3 segments hépatiques. Elles comprennent donc les unisegmentectomies, les bisegmentectomies (les plus fréquentes sont les bisegmentectomies II/III, c'est-à-dire la lobectomie gauche, la bisegmentectomie VIII/V, c'est-à-dire l'hépatectomie droite antérieure, la bisegmentectomie VI/VII, c'est-à-dire l'hépatectomie droite postérieure). Les trisegmentectomies réalisent l'exérèse de 3 segments hépatiques. L'hépatectomie gauche est une trisegmentectomie (segments II, III, IV) mais les classifications la considèrent comme une hépatectomie majeure.

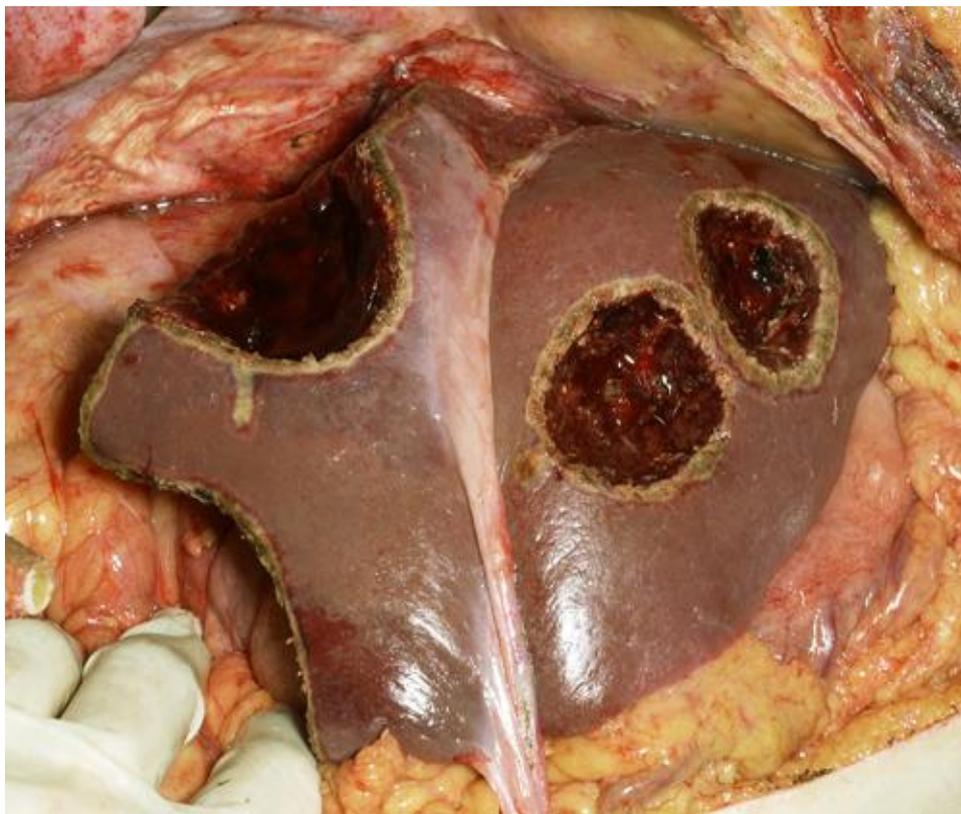
Les hépatectomies majeures sont dominées par les hépatectomies droites (segments V, VI, VII, VIII) et gauches (segments II, III, IV), qui deviennent majeures élargies lorsque l'exérèse comprend un ou deux segments supplémentaires (I et/ou IV). L'hépatectomie devient super-élargie lorsque l'exérèse ne laisse en place que deux segments.

## **iii. Résections non anatomiques**

Elle réalise l'exérèse de la ou des lésions métastatiques, mais le plan de section n'est pas celui des scissures anatomiques portales ni sus-hépatiques.

Lors des tumorectomies, l'exérèse est réalisée à proximité des lésions métastatiques afin de préserver le parenchyme hépatique.

**Figure 30 : résection anatomique (hépatectomie droite) et non anatomique (tumorectomies du lobe gauche et du segment IV).**



**Figure 31 : pièce d'hépatectomie droite pour une métastase du segment V**

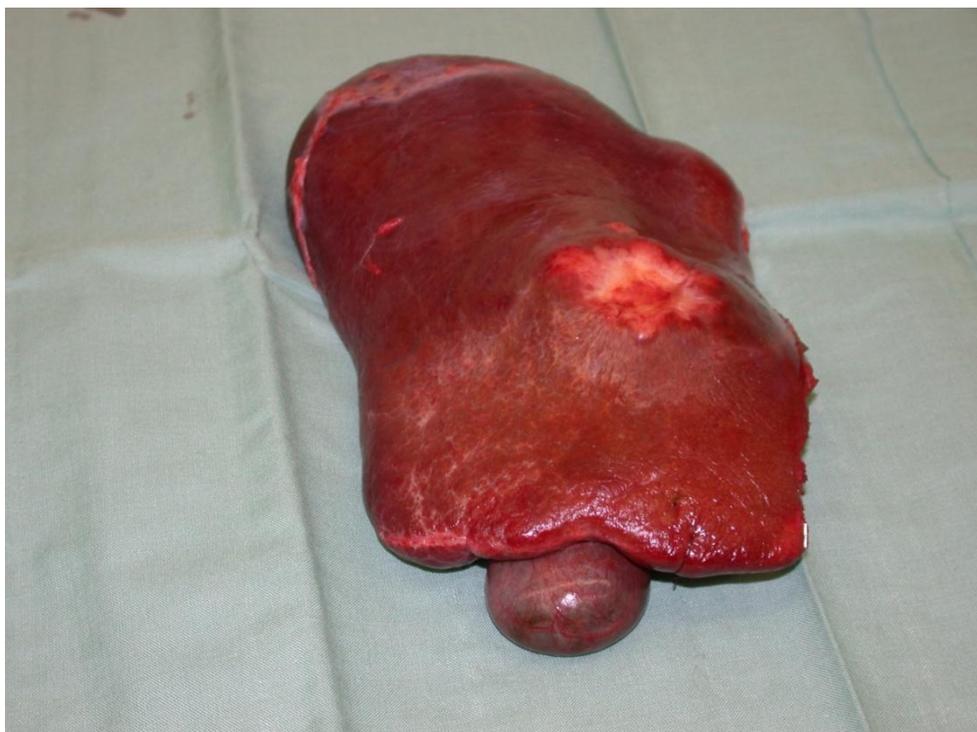


Figure 32 : Schéma technique de l'hépatectomie droite

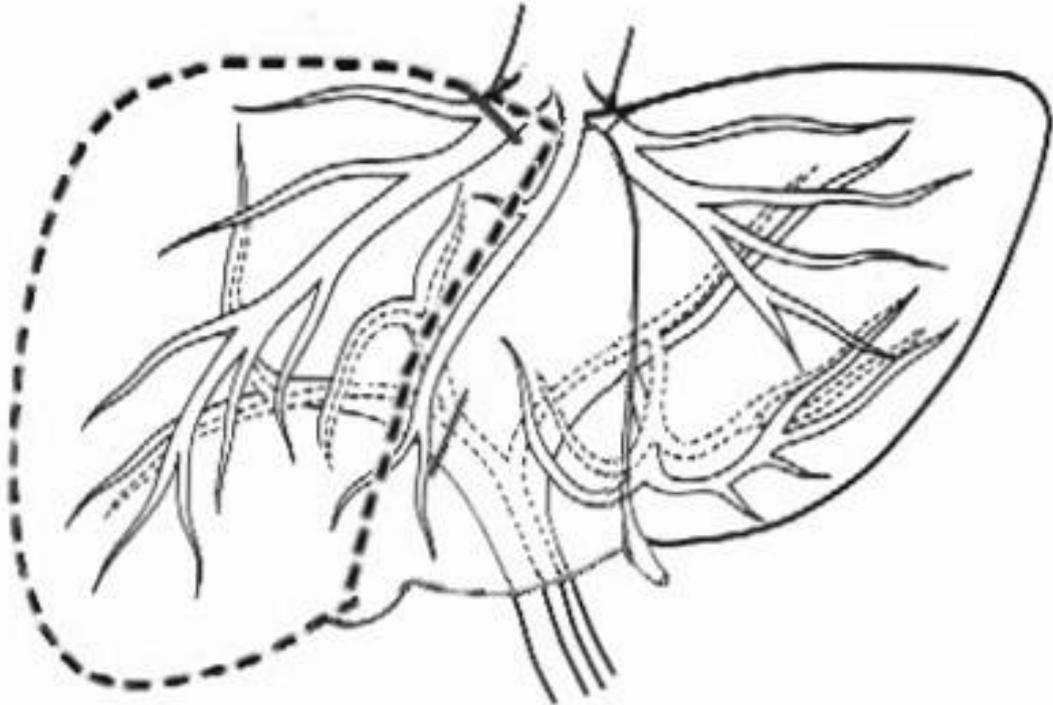


Figure 33 : Schéma technique de l'hépatectomie gauche

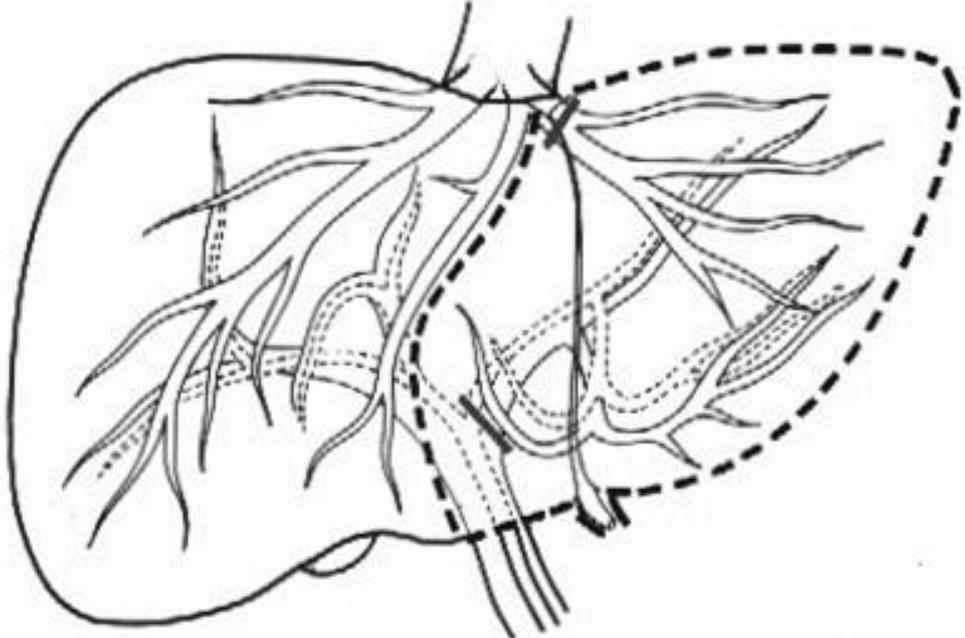
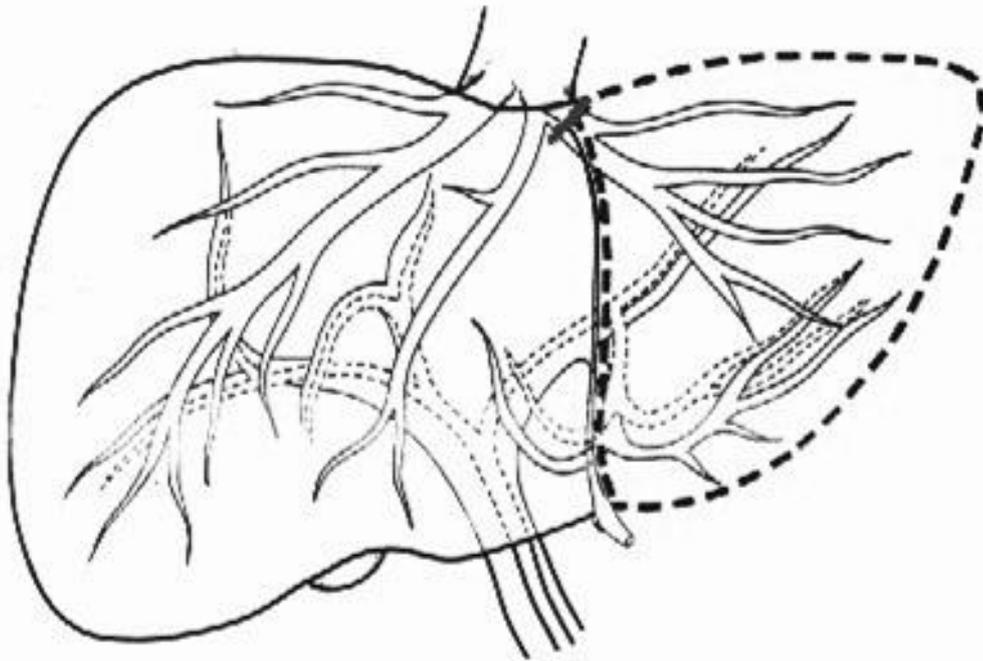


Figure 34 : Schéma technique de la lobectomie gauche



## **b. Hépatectomie en 2 temps.**

### **i. Définition :**

Elle est ici individualisée car la stratégie thérapeutique est différente. Elle associe deux gestes hépatiques successifs, réalisés classiquement à 2 mois d'intervalle. L'objectif est basé sur le principe de la régénération hépatique, afin de réaliser l'exérèse de manière curative de lésions initialement considérées comme non résécables. Cette régénération spontanée est cependant très faible et en tout cas lente, d'où la nécessité d'utilisation de l'embolisation portale entre les 2 temps opératoires.

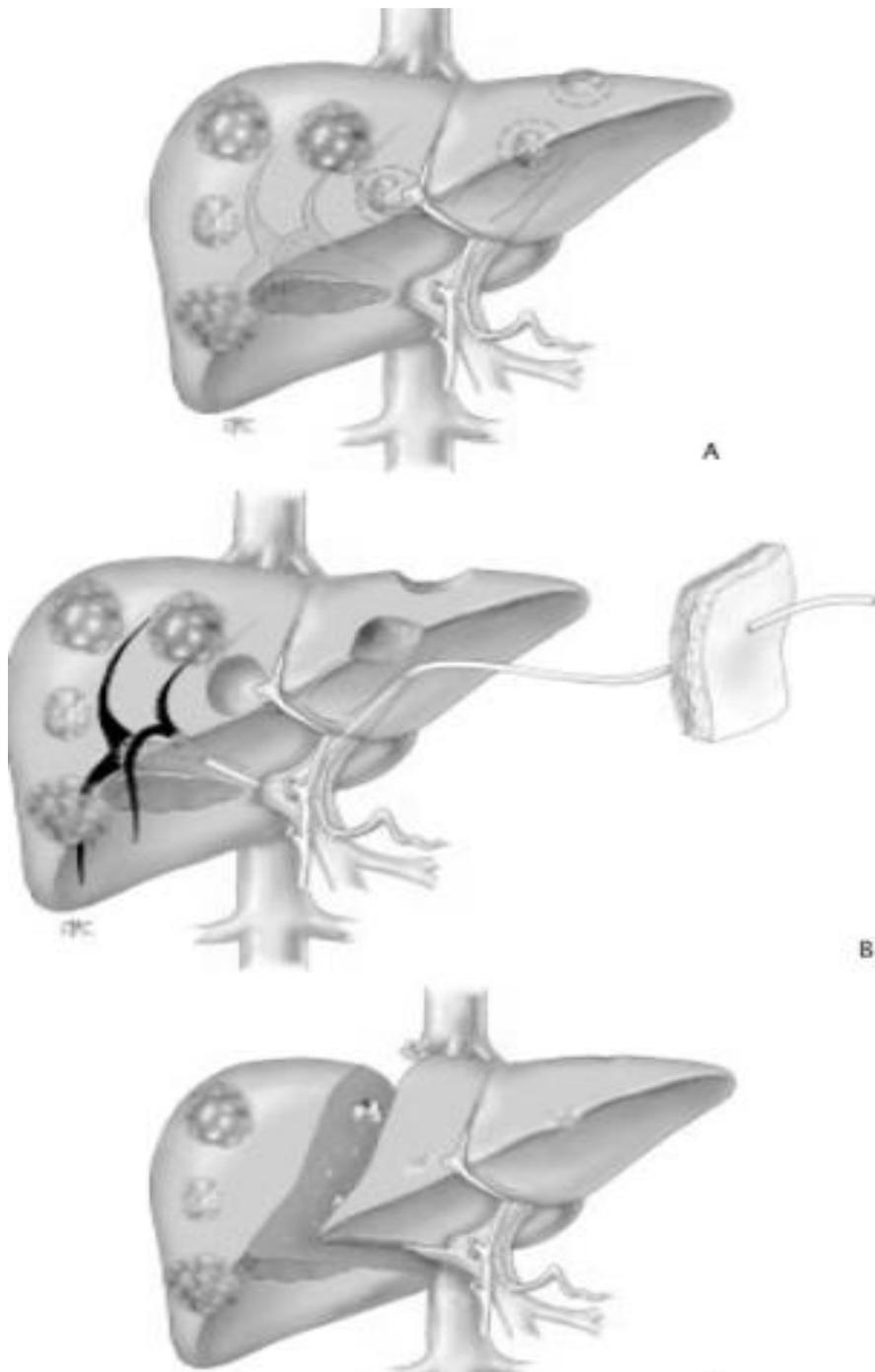
### **ii. Exemple de stratégie en 2 temps**

La stratégie en 2 temps la plus fréquemment utilisée est l'exérèse d'une ou plusieurs lésions métastatiques du foie gauche (tumorectomie(s) pour épargner le parenchyme hépatique). Cette exérèse hépatique permet le « nettoyage » du foie gauche et permet une embolisation portale droite sans craindre une progression des lésions après l'embolisation controlatérale. Cette embolisation portale droite peut être réalisée en peropératoire par la ligature de la veine porte droite ou en post-opératoire par voie percutanée (cf. figure 35). L'inconvénient de lier la veine

porte droite en per-opérateur est la nécessité de disséquer le pédicule hépatique, rendant ainsi plus délicat l'abord secondaire de celui-ci lors de la réalisation de l'hépatectomie droite.

Un nouveau bilan d'imagerie, souvent complété par une volumétrie hépatique, est réalisé peu avant le second geste afin de s'assurer que la régénération hépatique du futur foie restant est suffisante (plus de 25% ou plus de 40% selon l'état sous-jacent du parenchyme hépatique).

**Figure 35: chirurgie en 2 temps avec 2 tumorectomies du lobe gauche (A), embolisation portale percutanée (B), puis hépatectomie droite (C) ( extrait de l'EMC)**



## **2- Technique opératoire :**

### **a. Installation**

Le patient est installé en décubitus dorsal, bras en croix ou bras le long du corps selon les équipes. Si la réalisation des hépatectomies mineures ou des résections non anatomiques ne nécessite le plus souvent pas d'équipements anesthésiques particuliers, la réalisation d'une hépatectomie majeure nécessite une prise en charge en milieu spécialisé. Une voie veineuse centrale est le plus souvent indiquée afin de contrôler la pression veineuse centrale en per-opératoire pour limiter le saignement lors de la section hépatique.

### **b. Voies d'abord**

Les hépatectomies mineures sont accessibles à une chirurgie coelioscopique selon les conditions locales et l'expérience du chirurgien.

Les hépatectomies majeures sont le plus souvent réalisées par laparotomie. Selon les équipes, il est réalisé une incision bi-souscostale ou une incision dite en J (incision de Makuuchi) avec une incision sous-costale branchée sur une incision verticale sus-ombilicale.

### **c. Evaluation per-opératoire**

#### **i. Exploration manuelle**

On réalise tout d'abord une exploration abdominale à la recherche d'une carcinose péritonéale (rendant le plus souvent inutile une exérèse hépatique), une récurrence de la lésion tumorale initiale (pouvant bénéficier d'une prise en charge chirurgicale). L'exploration hépatique recherche des lésions hépatiques non connues sur le bilan d'imagerie et évalue la qualité du foie restant. Elle évalue le nombre de métastases et la taille des lésions.

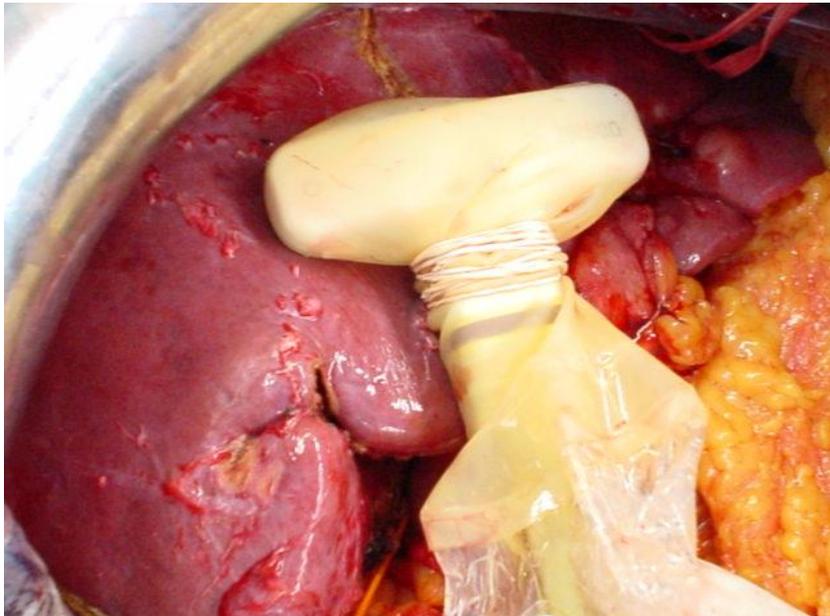
En cas de doute ou d'absence d'analyse anatomopathologique, il est possible de réaliser une analyse extemporanée. Il est également possible, en cas de doute sur l'aspect du foie restant, de réaliser une biopsie hépatique afin d'évaluer sa qualité avant d'envisager une hépatectomie majeure.

## **ii. Echographie per-opératoire**

Elle est considérée comme le meilleur outil de dépistage des lésions hépatiques. Elle évalue tout d'abord les rapports vasculaires et biliaires des métastases connues et recherche des lésions passées inaperçues sur le bilan pré-opératoire. La découverte de nouvelles lésions peut évidemment modifier la prise en charge chirurgicale du patient et peut rendre un geste chirurgical inutile.

Elle permet également de repérer les éléments vasculaires et donc de planifier les zones de sections parenchymateuses, aussi bien pour les hépatectomies anatomiques que pour les hépatectomies non anatomiques.

**Figure 36 : échographie peropératoire**



## **d. Clampage vasculaire**

Le clampage du pédicule hépatique n'est pas systématique mais peut être réalisé lorsque le geste chirurgical envisagé est susceptible d'entraîner un saignement important. Plusieurs possibilités de clampage sont possibles.

Le clampage le plus simple est le clampage en masse de tout le pédicule hépatique (technique de Pringle). Il permet de s'assurer du clampage du foie total après s'être assuré de l'absence d'artère hépatique gauche, au niveau du petit épiploon. Il peut être continu et maintenu pendant une durée d'environ 60 minutes, sous réserve de l'absence d'atteinte

parenchymateuse sous-jacente (cirrhose, stéatose). Il peut également être discontinu (environ 10 à 15 minutes de clampage et 5 minutes de déclampage) et peut être alors maintenu pendant environ 120 minutes. Il a l'avantage de ne pas nécessiter de dissection du pédicule hépatique, créant ainsi moins d'adhérences dans le pédicule hépatique. Ces adhérences pourraient être responsables de difficultés majeures de dissection du pédicule en cas de récurrence.

On peut également réaliser un clampage sélectif droit ou gauche, extra-parenchymateux (hilaire) ou intra-parenchymateux (supra-hilaire). Le clampage est alors mieux toléré sur un plan hémodynamique et il permet de repérer sur la capsule de Glisson le tracé de l'incision parenchymateuse. Il a également comme avantage de ne pas provoquer d'ischémie (ou peu) du tissu hépatique restant après la chirurgie. Il est donc laissé en continu jusqu'à la section des pédicules vasculaires et biliaires.

En pratique, pour une exérèse atypique ou une hépatectomie mineure, il est classique de réaliser, en cas de saignement sur la tranche parenchymateuse, un clampage en masse du pédicule hépatique, de manière intermittente. Pour les hépatectomies majeures, droites et gauches, on réalise le plus souvent un clampage sélectif (avec ligature puis section), permettant de visualiser le tracé de l'incision sur la capsule glissonienne. On associe fréquemment un clampage en masse du pédicule afin de limiter le risque de saignement de la tranche d'hépatectomie, du côté opposé à la lésion, non protégé par le clampage sélectif.

Dans de rares cas, la localisation de la ou des métastases implique une chirurgie hépatique avec exclusion vasculaire totale du foie, principalement lorsque les lésions sont localisées au contact de la veine cave (moins de 6% des patients pour Azoulay et al, [68]). On réalise alors une exclusion hépatique avec triple clampage (clampage de la veine porte, clampage de la veine cave au niveau sous et sus-hépatique et clampage de la circulation artérielle hépatique) [69]. Cette exclusion vasculaire hépatique peut être responsable de lésions hépatiques lorsque sa durée excède 60 minutes. Une vascularisation hypothermique est proposée par certaines équipes lorsque la durée prévisible de cette exclusion excède 60 minutes. Le refroidissement hépatique est alors pratiqué avec administration d'une solution réfrigérée par la réalisation d'une cavotomie au dessus du clampage cave [68].

La réalisation d'ischémie de pré-conditionnement n'a pas fait à l'heure actuelle la preuve de son intérêt et son utilisation n'est pas réalisée en pratique. Ce pré-conditionnement est réalisé par certaines équipes principalement dans le domaine de la transplantation hépatique et pourrait favoriser la tolérance de l'ischémie froide du greffon.[70]

#### **e. Section parenchymateuse**

Selon les techniques, elle est réalisée à l'aide d'un bistouri ultrasonique, de pince hémostatique, voire de pince automatique selon les équipes. Des nouveautés sont régulièrement mises au point dans ce domaine comme la section après destruction parenchymateuse par radiofréquence, qui semble notamment diminuer le saignement de la tranche de section [71], permettant ainsi parfois d'éviter un clampage vasculaire [72].

#### **f. Curage ganglionnaire**

Un curage hépatique est systématique et peut nécessiter une analyse extemporanée en cas de suspicion d'envahissement ganglionnaire, principalement au niveau cœliaque. En effet, un envahissement ganglionnaire cœliaque rend le plus souvent inutile un geste d'exérèse hépatique car le risque de récurrence est alors très important. A l'inverse une adénopathie hépatique ne contre-indique pas toujours la chirurgie hépatique et l'analyse extemporanée ne présente alors autant d'intérêt. Jaeck et al [73] ont fait mettre en évidence en 2002 une survie à 3 ans plus faible en présence d'un envahissement ganglionnaire du pédicule hépatique (19% contre 62% en l'absence d'envahissement ganglionnaire), mais qui reste supérieure à celle observée en l'absence de chirurgie hépatique (moins de 5%). Cette étude était prospective et portait sur 150 patients, dont 17 étaient N+.

Le geste hépatique peut donc parfois être réalisé lorsqu'il est considéré comme une hépatectomie mineure, sous réserve que la balance bénéfice/risque soit favorable à la chirurgie, à la lumière de la survie espérée à 5 ans (moins de 20% à 3 ans, et moins de 5% à 5 ans selon Laurent et al) [74].

#### **g. Association de la chirurgie avec une méthode de destruction tumorale locale: utilisation de la radiofréquence. (cf. chapitre prise en charge préopératoire)**

#### **h. Autres gestes associés**

Selon le geste opératoire et les difficultés de celui-ci, d'autres gestes peuvent être associés comme la ligature d'une veine porte afin de favoriser la régénération contralatérale lors d'une stratégie en 2 temps. Cette ligature a comme avantage principal d'éviter de réaliser une procédure percutanée, mais nécessite une dissection du pédicule hépatique, qui peut compliquer le second geste hépatique.

Certaines équipes réalisent, lors de l'hépatectomie, l'exérèse de la tumeur primitive en cas de métastases synchrones. Cette stratégie, qui fait actuellement l'objet de nombreuses études prospectives, semble diminuer la somme des durées d'hospitalisation pour le patient mais n'influence pas la survie globale ni la survie sans récurrence [75, 76]. Certains centres de référence commencent ainsi par le geste primitif dans un premier temps et réalisent le geste hépatique lorsque le geste sur le primitif s'est déroulé dans des conditions favorables. Les recommandations actuelles valident la chirurgie simultanée lorsque la lésion primitive est colique (principalement à droite) et lorsque le geste hépatique est considéré comme mineur [77] [78], sous réserve que la chirurgie de la lésion primitive se soit déroulée dans de bonnes conditions opératoires. Dans un certain nombre de centres, les 2 gestes sont réalisés par des équipes spécialisées, se succédant sur le même patient, au cours de la même anesthésie. Il est alors conseillé par la majorité des équipes de débiter par la chirurgie colorectale afin de faire porter l'anastomose sur des tissus non oedématisés par le clampage de la veine porte réalisé au cours de l'hépatectomie.

Il est enfin possible de réaliser la fermeture d'une colostomie au cours de cette chirurgie hépatique, mais les indications croissantes de chimiothérapie péri-opératoire (protocole Nordlinger) incitent à reculer la date de fermeture de la colostomie lorsque la lésion hépatique est synchrone.

### **3- Complications de la chirurgie**

Les complications non spécifiques sont les plus fréquentes. Elles comprennent notamment des infections pulmonaires après un séjour en réanimation, mais aussi des infections sur voie veineuse périphérique ou centrale, ainsi que les infections urinaires. Les complications liées à l'anesthésie sont de plus en plus rares avec diminution des allergies aux produits utilisés, ainsi que les complications cardiaques du fait d'une prise en charge préopératoire optimale.

De manière plus spécifique, la complication la plus grave et qui grève le pronostic vital est l'insuffisance hépatocellulaire (1 à 5%). Celle-ci est le plus souvent temporaire soit, soit liée au volume insuffisant de parenchyme hépatique laissée en place, soit à une cause entraînant le dysfonctionnement du parenchyme restant (infection hépatique, sepsis généralisé, thrombose de la veine porte, thrombose artérielle, thrombose des veines sus-hépatiques, ...). Cette

complication est prévenue au mieux par l'étude préopératoire du parenchyme restant, à la fois en terme de quantité et de qualité du foie laissé en place. Le risque de décès est majeur (près de 80%) lorsqu'une insuffisance hépatocellulaire est mise en évidence à J5 de l'intervention [79]. Une épuration hépatique, basée sur les mêmes principes que l'hémodialyse rénale est indiquée lorsque l'insuffisance hépatique devient sévère avec aggravation des fonctions cognitives et biologiques (hyperamoniémie, chute du Taux de Prothrombine, augmentation de la bilirubinémie, ...)

Il est devenu habituel d'évaluer les complications d'un geste chirurgical selon la classification de Clavien, décrite en 1992 par Clavien et al pour les complications des cholécystectomies [80], afin d'homogénéiser les résultats dans les différentes études prospectives et rétrospectives (cf. figure 37).

Les autres complications chirurgicales sont moins spécifiques à la chirurgie hépatique, et comprennent les infections du site opératoire pouvant bénéficier d'un drainage radiologique (2 à 5%), les infections de la voie d'abord, les hématomes de la loge d'exérèse (2%), les séromes (5%) et les fistules biliaires (3%).

Plusieurs études, anciennes ou récentes, ont étudié ces différentes complications, sur des effectifs très importants (Belghiti, 1993, [81] et Kyoden, 2010, [82]). On note des complications hémorragiques en baisse, actuellement évalué à 1%, du fait d'un meilleur contrôle de la pression veineuse centrale témoin d'un remplissage vasculaire moindre, de techniques d'hémostase plus performante (Cavitron®, Habib®), d'une meilleure connaissance de la segmentation hépatique et du développement des clampages sélectifs. L'utilisation plus récente de produits biologiques comme la colle biologique, les éponges hémostatiques a également modifié la prise en charge des saignements peropératoires, principalement localisés sur les veines sus-hépatiques. L'utilisation de ces produits, de plus en plus fréquemment utilisé, pose toutefois un problème de coût (non prise en charge par la sécurité sociale). Les études réalisées sur ces produits hémostatiques, certes prospectives et randomisées, présentent un objectif principal peu ambitieux. Elles ont par exemple mis en évidence une diminution du temps nécessaire à l'obtention d'une tranche hémostatique exsangue (diminution de 3 minutes) ou une baisse du volume des pertes sanguines peropératoires (baisse de 60 mL). Ces produits ont finalement surtout fait preuve de son efficacité lors des conflits armés (guerre du golfe) et équipent actuellement les soldats sur le terrain.

L'objectif d'une hémostase parfaite ne doit pas faire oublier la complication beaucoup plus fréquente que représente la fistule biliaire. Il est d'ailleurs important de signaler qu'une hémostase massive de la tranche hépatique est responsable d'une ischémie de celle-ci, elle-même responsable d'une majoration du risque de fistule biliaire. La fréquence de ces fistules biliaires est évaluée actuellement à environ 8%. Ces plaies biliaires peuvent être de plusieurs types, à savoir développées à partir de la tranche hépatique (canalicules biliaires distaux), à partir des canaux biliaires secondaires ou de la plaque hilaire. La découverte d'une fistule biliaire (mise en évidence par l'écoulement d'un liquide biliaire par les drains avec un dosage de bilirubinémie à plus de 3 fois la bilirubinémie sanguine), nécessite une prise en charge parfois complexe. Cette prise en charge est très différente en fonction de la localisation de celle-ci ainsi que du délai de survenue par rapport à la chirurgie hépatique. Une fistule biliaire très abondante précoce nécessite le plus souvent une reprise chirurgicale, quoique difficile, car elle témoigne le plus souvent d'un lâchage d'une suture sur un canal biliaire principal. Une prise en charge par mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique est une alternative très séduisante car elle évite la morbidité d'une ré-intervention précoce. Cette prothèse couverte est mise en place dans le territoire hépatique restant et réalise l'exclusion de la fistule biliaire. Les fistules biliaires plus tardives témoignent plus fréquemment d'une fuite sur un canal biliaire sectionné en aval d'un territoire hépatique, privé de son drainage biliaire. Le traitement nécessite alors un drainage percutané lorsque le drain chirurgical ne draine pas le biliome (ou en l'absence de mise en place d'un drainage peropératoire). Le tarissement de cette fistule peut alors s'étaler sur plusieurs semaines, pouvant parfois nécessiter une reprise chirurgicale (segmentectomie du territoire privé d'un territoire biliaire) ou d'une embolisation afin d'atrophier ce segment non drainé.

La mortalité opératoire est faible malgré une chirurgie majeure et baisse au cours des années alors que la chirurgie s'adresse à des patients présentant des lésions de plus en plus étendues avec des chirurgies de plus en plus complexes.

**Figure 37 : classification de Clavien pour les complications postopératoires**

<b>Grade</b>	<b>Definition</b>
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgesics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside.
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included.
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention.
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia.
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia.
Grade IV	Life-threatening complication (Including CNS complications)* requiring IC/ICU management.
Grade IVa	Single organ dysfunction (Including dialysis).
Grade IVb	Multiorgan dysfunction.
Grade V	Death of a patient.
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table-2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

**Tableau 38 : Taux de mortalité périopératoire (et survie globale à 5 ans selon les séries)**

<i>Etude</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Mortalité en %</i>	<i>Survie à 5 ans</i>
Doci (1991)	100	5	30
Steele (1991)	150	2,7	-
AFC (1992)	1818	2,4	25
Fong (1999)	1001	2,8	37
Elias (2005)	392	3	38
Pawlik (2005)	557	0,9	58
Notre série (période 2000-2010)	107	2,9	47



# **CHIMIOThERAPIE**

## **1- Principales molécules utilisées**

### **a. Le 5-FU**

#### **i. Classe thérapeutique**

Le 5-FU appartient à la famille des antimétabolites. Il agit comme analogue des pyrimidines en inhibant la synthèse de l'ADN dans les cellules en cours de réplication. La liaison du métabolite du 5-FU (5 FUMP) avec sa cible sur l'ADN, la thymidylate synthétase, est plus efficace et plus prolongée en présence de folates réduits. L'association 5-FU et Acide folinique est ainsi plus efficace que le 5 FU seul.

#### **ii. Effets secondaires**

Des nausées et des vomissements sont fréquents mais modérés pendant les perfusions.

Une leucopénie et une thrombopénie sont fréquentes avec l'utilisation du 5-FU en bolus, tandis que ces complications hématologiques sont très rares lors de l'utilisation continue du 5-FU.

Des épisodes de mucites sont classiques en cas de perfusion continue, de même qu'une atteinte des pieds et des mains (syndrome « pied-main »).

Des complications cardiaques (ischémie myocardique) et une atteinte neurologique sont décrites mais peu fréquentes.

### **b. L' Oxaliplatine**

#### **i. Classe thérapeutique**

L'oxaliplatine appartient à la famille des sels de platine. C'est un analogue du Cisplatine, mais avec un spectre d'activité différent, particulièrement actif sur les lignées cellulaires digestives. Il présente en particulier une synergie d'action avec le 5-FU. Son action passe par la formation de liaisons inter et intra-brins sur l'ADN de la cellule en cours de réplication.

## **ii. Effets secondaires**

Sa grande particularité, à l'inverse du Cisplatine, est de ne pas être néphrotoxique. Son principal effet secondaire, fréquemment à l'origine d'un arrêt prématuré de la chimiothérapie par oxaliplatine, est la neurotoxicité périphérique. Cette toxicité est dite cumulative et survient en cours de traitement, au bout de 8 à 10 cures en moyenne. Les symptômes sont des paresthésies des extrémités avec des sensations d'engourdissement et de perte de la motricité fine.

Les neutropénies et thrombopénies sont fréquentes mais modérées, principalement en cas d'association avec le 5-FU. Les nausées et les vomissements sont fréquents mais de mieux en mieux prévenus par les nouveaux traitements anti-émétiques.

D'autre part, il a été mis en évidence par Rubbia-Brandt (Lancet, 2004, [19]), une toxicité hépatique propre des chimiothérapies, en particulier l'oxaliplatine : il s'agit du syndrome d'obstruction sévère des sinusoides (S.O.S.) (cf. paragraphe 4- inconvénients des chimiothérapies).

## **c. L'Irinotécan**

### **i. Classe thérapeutique**

Autrement appelé CPT-11 ou Campto®, il appartient à la classe des inhibiteurs de topoisomérase I. La molécule est responsable de cassure lors de la réplication de l'ADN de la cellule entraînant donc une apoptose cellulaire.

### **ii. Effets secondaires principaux**

L'effet secondaire majeur est la survenue d'une diarrhée importante, survenant environ 5 à 7 jours après l'injection. Cette diarrhée peut être très invalidante, pouvant justifier la ré-hospitalisation du patient en cas d'inefficacité du traitement symptomatique (lopéramide).

Les autres effets secondaires sont une neutropénie, une alopécie fréquente et des vomissements nécessitant un traitement préventif.

## **d. La Capecitabine**

### **i. Classe thérapeutique**

Elle appartient à la classe des molécules dites antimétabolites. Il s'agit d'une pro-drogue du 5-FU.

Son intérêt principal réside dans son utilisation par voie orale, limitant ainsi les complications de l'abord veineux. La molécule est ensuite activée préférentiellement au niveau de la tumeur, ce qui permet d'obtenir une concentration locale élevée pour une concentration systémique faible, et ainsi de réduire les effets secondaires systémiques

### **ii. Effets secondaires principaux**

Ils sont voisins de ceux du 5-FU, à savoir diarrhée, syndrome « pied-main », mais avec une fréquence plus faible.

## **e. Les chimiothérapies ciblées**

### **i. Bévacicumab (= Avastin®)**

#### **1- Classe thérapeutique**

Il appartient à la famille des biothérapies ou chimiothérapies ciblées. Il s'agit d'un Anticorps de type IgG1 qui se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il inhibe la liaison du VEGF à ses récepteurs (VEGFR1 et VEGFR2). En l'absence de Bévacicumab, le message transmis de VEGF à VEGFR1 et 2 est la prolifération de néo-vaisseaux (néo-angiogénèse), permettant alors la croissance de la lésion tumorale.

Le Bévacicumab agit en inhibant la progression des lésions tumorales via l'inhibition de la prolifération de néo-vaisseaux, indispensables à la progression tumorale.

#### **2- Effets secondaires principaux**

Ce traitement nécessite une prise en charge spécialisée, car les complications sont fréquentes. Elles comprennent :

- Le retard de cicatrisation du fait de la limitation de l'angiogénèse. Cette complication nécessite de respecter un délai de plus de 4 semaines entre la chirurgie et la mise en route du traitement.

- Les perforations intestinales, liées au mécanisme d'action de la molécule, pouvant menacer le pronostic vital du patient.
- Les hémorragies digestives ou extra-digestives. Les hémorragies digestives sont notamment fréquentes en cas de lésion tumorale laissée en place.
- L'hypertension artérielle, très fréquente, peut atteindre plus de 40 % des patients. En fonction de la gravité de cette hypertension, elle peut nécessiter une surveillance stricte, l'ajout d'un traitement anti-HTA (mono ou bithérapie) et peut conduire à arrêter le traitement en cas de survenue d'un HTA non contrôlée par les antihypertenseurs.
- Les autres effets secondaires (fatigue, nausées, vomissements, diarrhées) sont moins spécifiques et nécessitent un traitement symptomatique bien conduit.

## **ii. Cetuximab**

### **1- Classe thérapeutique**

De même que le Bévacicumab, le Cétuximab appartient à la famille des biothérapies. C'est un anticorps qui va agir sur la partie extracellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR) [83].

En l'absence de Cetuximab, la stimulation de ces récepteurs entraîne leur dimérisation, point de départ d'une transmission du signal, ayant pour finalité l'activation de « Ras », entraînant finalement la stimulation de la division cellulaire et donc la prolifération cellulaire, et ce aussi bien pour les cellules saines que pour les cellules tumorales.

En présence de Cetuximab, on observe également une dimérisation des récepteurs EGFR. Cette dimérisation ne s'accompagne toutefois pas d'une phosphorylation des récepteurs, ce qui entraîne finalement une internalisation du complexe récepteurs-anticorps monoclonal, qui sera détruit par lyse au sein d'un lysosome. Cela n'entraînera pas de stimulation de croissance sur la cellule et aboutira à l'induction de l'apoptose cellulaire.

Dans une tumeur, il n'est pas rare qu'un clone de cellule tumorale présente des mutations, avec des anomalies dans les mécanismes d'activation ou d'inactivation de la prolifération cellulaire. C'est le cas lors de la mutation de « Ras », mutation retrouvée dans 30 à 60% des lésions tumorales d'origine colorectale. Cette mutation entraîne une activation permanente de « Ras », quelque soit le statut activé ou inhibé du récepteur EGFR, rendant inutile l'action du Cetuximab. Plusieurs études ont prouvé l'absence de réponse de la lésion tumorale au

Cetuximab en cas de mutation de « Ras ». Les résultats des méta-analyses sont concordants dans ce sens [84], et l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a conclu sur l'absence d'indication de Cétuximab en cas de mutation des codons 12 ou 13. Des études ont mis en évidence la bonne corrélation entre le statut de « Ras » de la lésion primitive et des métastases, permettant de ne faire cette analyse biomoléculaire que sur la lésion primitive [85]. Une modification d'Autorisation de Mise sur le Marché a donc été apportée à la prescription du Cétuximab. L'analyse de la lésion tumorale doit rechercher le statut « sauvage » ou « muté » de RAS. Cette recherche est réalisée dans les centres spécialisés, par biologie moléculaire, après amplification par PCR, justifiant la réalisation d'une tumorothèque régionale en cas de survenue de métastases métachrones.

La prescription de Cétuximab n'est justifiée qu'en cas d'absence de mutation de RAS, permettant ainsi d'éviter des effets secondaires lorsque la chimiothérapie n'aura pas d'utilité.

## **2- Effets secondaires principaux**

De très nombreuses réactions allergiques sont décrites lors de l'administration, justifiant l'administration préventive d'un traitement antihistaminique lors de son administration.

L'effet secondaire principal est une atteinte dermatologique, très fréquente (90 % des patients environ). Son atteinte peut être légère, moyenne, voire sévère. Elle est liée à la présence de récepteurs EGFR sur la grande partie des cellules épithéliales cutanées. Cette atteinte peut nécessiter l'avis d'un dermatologue, qui peut alors prendre en charge cette complication par des antibiotiques locaux, plus ou moins généraux, ou une corticothérapie locale.

D'autres complications comme une diarrhée, une déshydratation, une insuffisance rénale sont moins fréquentes et moins spécifiques.

## **2- Indications de chimiothérapie selon les critères carcinologiques**

Le maniement de la chimiothérapie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire afin de réaliser une chimiothérapie adaptée à la situation oncologique du patient.

Il est en effet indispensable de classer la maladie selon des critères carcinologiques stricts, permettant d'individualiser plusieurs situations nécessitant une prise en charge spécifique.

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (mis à jour chaque année) a ainsi individualisé 4 situations bien différentes (résécabilité d'emblée de type I ou de type II, lésions à la limite de la résécabilité, et lésions considérées comme jamais résécables).

## **a. Chimiothérapie en cas de métastases hépatiques résécables**

Le thésaurus individualise deux types de résécabilité : la résécabilité de type I et la résécabilité de type II, décrite par Chiche et al en 2003 [86].

La résécabilité de type I est «évidente par une hépatectomie classique (hépatectomie limitée, avec une exérèse d'au maximum 4 segments, laissant plus de 40% de parenchyme hépatique résiduel)».

La résécabilité de type II est «possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée».

### **i. Résécabilité de type I**

La prise en charge de la chimiothérapie en cas de lésion métastatique résécable a fait l'objet de plusieurs études prospectives et randomisées. L'étude EORTC, coordonnée par Nordlinger, avait pour objectif principal la mise en évidence d'une amélioration de la survie sans récurrence par la réalisation d'une chimiothérapie périopératoire systématique [87] [23]. Cette étude a partiellement répondu aux interrogations concernant les indications de cette chimiothérapie. L'étude a comparé 2 groupes, de manière prospective et randomisée, avec dans un bras un traitement par chirurgie d'emblée, et dans un second bras un traitement comprenant en plus une chimiothérapie péri-opératoire à base de Folfox 4 (6 cures avant la chirurgie et 6 cures après la chirurgie). Les résultats retrouvent un gain de 9.2 % en termes de survie sans récurrence à 3 ans. Cette amélioration significative de la survie sans récurrence se fait toutefois aux dépens d'une morbidité accrue (25% contre 16%), sans majoration de la mortalité.

Dans le cadre d'une résécabilité de type I, il est ainsi actuellement recommandé de réaliser une chimiothérapie péri-opératoire [87, 88] (6 cures avant et 6 cures après). La chimiothérapie la plus fréquemment utilisée, et testée dans l'étude de l'EORTC, est une association de 5 FU, d'acide folinique et oxaliplatine (FOLFOX 4).

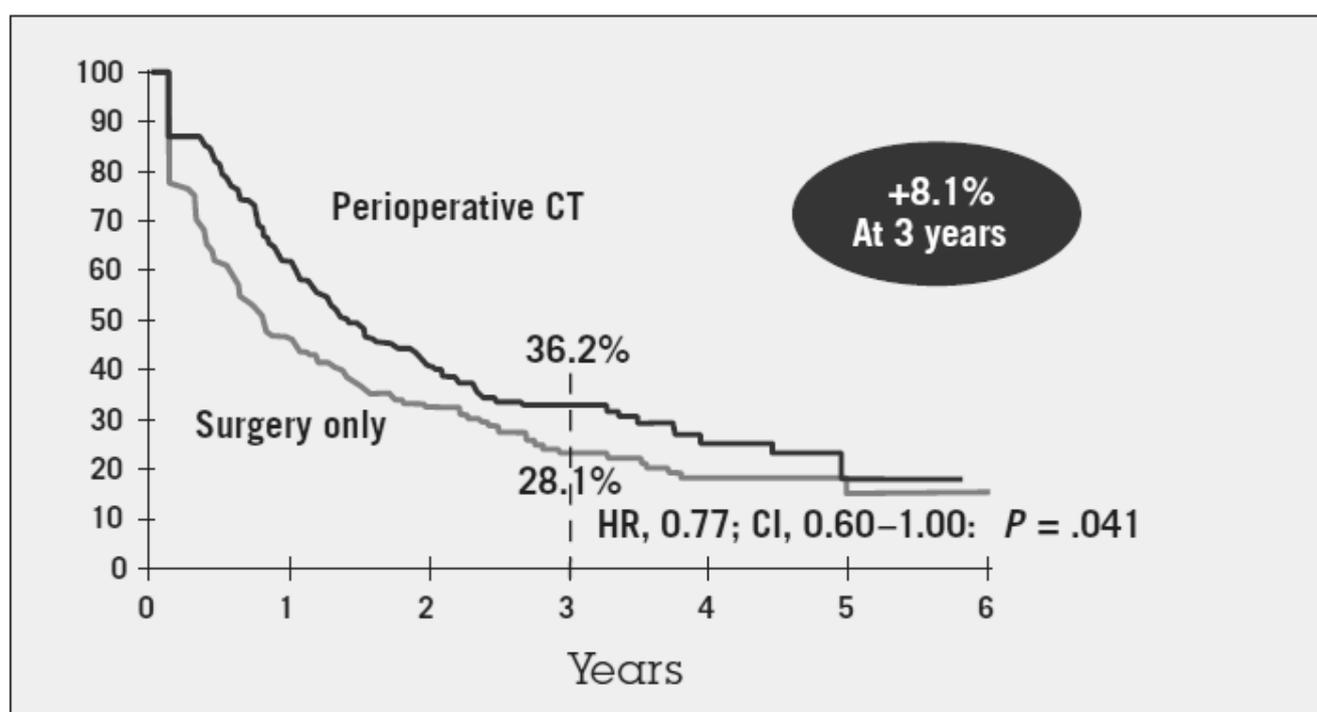
Une nouvelle imagerie est réalisée à l'issue de la chimiothérapie préopératoire afin de suivre l'évolution des lésions métastatiques.

Cette chimiothérapie doit être poursuivie en postopératoire (6 cures) sous réserve que la chimiothérapie préopératoire ait montré une efficacité (absence de progression sous chimiothérapie) [18, 87].

### 1- Avantages de cette chimiothérapie périopératoire :

Cette chimiothérapie a actuellement montré un allongement de la survie sans récurrence après la chirurgie (42.4% à 3 ans contre 33.2% en l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, cf. figure 39) et une augmentation de la survie globale.

**Figure 39 : Chimiothérapie périopératoire : Étude EORTC 40983 (Nordlinger et al, adaptée par Marshall et al) ; Evaluation de la survie sans récurrence à 3 ans**



Cette chimiothérapie préopératoire ne s'accompagne pas d'une augmentation de la mortalité périopératoire, mais d'une morbidité accrue (25% contre 16%) dans l'étude de Nordlinger [87]. Cette morbidité accrue n'est toutefois pas retrouvée dans toutes les études [89].

Outre le gain de survie, un autre intérêt de la réalisation de la chimiothérapie préopératoire est la valeur pronostique de son efficacité sur le bilan d'imagerie et sur la pièce d'exérèse :

- Son efficacité sur les bilans d'imagerie selon les critères RECIST a été évaluée par Adam et al en 2006. La réponse tumorale est un facteur prédictif majeur puisque la survie à 5 ans s'échelonne entre 37% en cas de réponse partielle, 30% en cas de stabilité, et 8% en cas de progression sur le bilan d'imagerie préopératoire (cf. figure 40). La majorité des équipes n'opèrent plus les patients à l'issue de la chimiothérapie néoadjuvante lorsque le malade est

en progression, au vu des mauvais résultats en termes de survie sans récidive et survie globale. Une stabilité de la maladie ou une régression doit être obtenue par la réalisation d'une chimiothérapie de seconde ligne avant d'envisager la chirurgie [17, 90].

- L'étude de la pièce opératoire est également très informative. En effet, il est possible de visualiser l'aspect de la lésion et son degré de nécrose induite par la chimiothérapie sur la pièce d'exérèse. En cas d'efficacité de la chimiothérapie, le degré de nécrose est élevé et incitera à poursuivre la même chimiothérapie. Cette réponse à la chimiothérapie a été étudiée par Blazer et al[18]. Cette étude retrouve une valeur pronostique forte de la réponse histologique à la chimiothérapie préopératoire, avec notamment 76% de survie à 5 ans en cas de réponse complète contre 45% en l'absence de réponse complète (cf. figure 41), même si la valeur de cette donnée importante se réduit du fait du faible taux de réponse complète dans les différentes séries ( 4 à 30 %).

**Figure 40 : Courbe de survie globale selon la réponse après chimiothérapie néoadjuvante (Adam et al, 2006)**

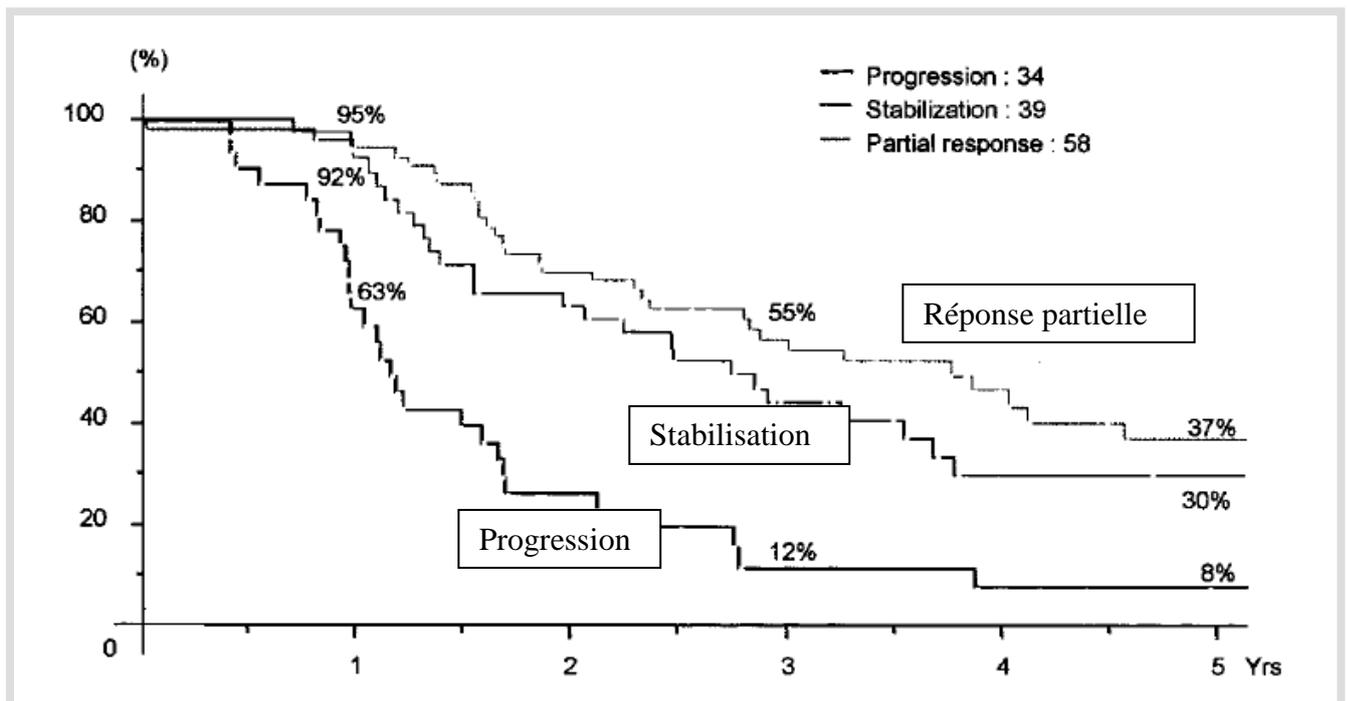
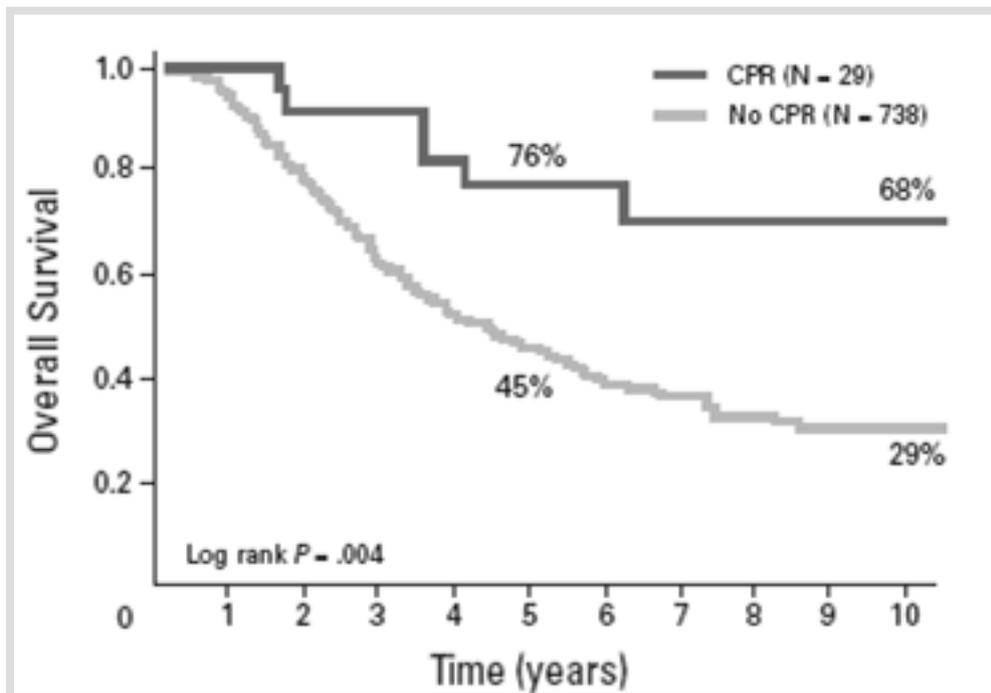


Figure 41 : survie globale selon la réponse histologique à la chimiothérapie (réponse complète ou pas de réponse complète).



## 2. Inconvénients de la chimiothérapie périopératoire :

Outre le risque de voir disparaître des lésions de petite taille, la chimiothérapie est responsable d'une toxicité notamment hépatique, à l'origine d'une augmentation de la morbidité opératoire. Cette toxicité est variable selon les molécules utilisées et semble plus importante avec l'oxaliplatine. Rubbia-Brandt et al [19] ont mis en évidence des lésions hépatiques provoquées par l'oxaliplatine, décrites sous le nom de S.O.S. (Severe hepatic Sinusoidal Obstruction). Cette obstruction des vaisseaux sinusoidaux est responsable d'une fibrose autour de ces vaisseaux obstrués. Le rôle pathogénique de cette atteinte hépatique, retrouvée dans 78% des cas après oxaliplatine, est mal connu, mais pourrait expliquer la surmorbidity périopératoire après chimiothérapie néoadjuvante. L'Irinotécan est quant à lui responsable d'une stéatose avec stéato-hépatite [21], responsable également d'une surmorbidity post-opératoire. Cette surmorbidity péri-opératoire s'amplifie avec le nombre de cures préopératoires, avec une valeur seuil d'environ 6 cures [22].

Un bilan complet doit précéder cette chimiothérapie, qui peut être responsable de la disparition d'une ou plusieurs lésions chez 0.3 à 7% des patients [88, 91], posant un véritable problème de stratégie chirurgicale. Certaines équipes réalisent même un repérage par mise en

place d'un clip au niveau de la lésion avant la chimiothérapie. En effet, la disparition d'une lésion au niveau de l'imagerie n'est pas synonyme de stérilisation de la lésion sur un plan histologique. Cette stérilisation histologique n'est en effet obtenue que dans 17 % des lésions ayant disparu sur l'imagerie préopératoire selon Benoist et al [88] ( 11 patients sur 66). Il est alors conseillé de réaliser cette exérèse car le risque de récurrence in situ en cas de lésion laissée en place est élevé (37% selon Elias, malgré la réalisation d'une chimiothérapie intra-artérielle complémentaire [91]). Ce taux élevé de récurrence hépatique sur l'ancienne zone lésionnelle justifie une exérèse chirurgicale, principalement si cette exérèse est possible par une hépatectomie mineure. La balance bénéfique/ risque est moins nette lorsque l'exérèse de cette lésion métastatique manquante nécessite une hépatectomie majeure, puisque le taux de récurrence de lésions métastatiques sur une zone autre peut faire préférer une attitude plus économe en terme de parenchyme hépatique, sous réserve d'une surveillance rapprochée. Une indication de chimiothérapie intra-artérielle semble dans ces cas une bonne alternative thérapeutique mais relève d'une décision d'expert.

### **3. Balance bénéfique/risque :**

Actuellement, la balance bénéfique-risque est en faveur de la réalisation d'un protocole incluant une chimiothérapie péri-opératoire [23], comprenant un maximum de 6 cures en préopératoire. Ce dogme est toutefois à moduler en fonction de la taille des lésions et de la situation du patient. Les informations entrant en jeu lors de la décision seront le délai par rapport à une éventuelle chimiothérapie adjuvante pour le primitif (l'atteinte hépatique de type S.O.S. semble durer de nombreux mois, de même que la stéatose hépatique), de l'état du parenchyme (cirrhose sous-jacente, ...), de la tolérance à la chimiothérapie lors de la prise en charge du primitif, et du souhait du patient.

En présence d'une récurrence hépatique, la réalisation d'une nouvelle chimiothérapie périopératoire nécessite une évaluation de l'état du parenchyme hépatique et des toxicités diverses lors des chimiothérapies précédentes ( notamment toxicité neurologique).

#### **ii. Résécabilité de type II**

La prise en charge est plus complexe et nécessite encore davantage une prise en charge pluridisciplinaire associant les oncologues, les radiologues, les radios-interventionnistes et les

chirurgiens. Cette prise en charge doit être réalisée dans une structure très spécialisée permettant d'avoir un plateau technique adapté et un personnel compétent dans le domaine de la chirurgie hépatique.

Il est parfois nécessaire de réaliser une hépatectomie majeure, voire majeure élargie. L'attention sera dans ce cas portée sur la qualité du foie sain initial, pouvant amener à modifier la prise en charge du patient vis-à-vis de ses lésions hépatiques. Pour certains, une biopsie hépatique est quasi-systématique et une embolisation portale préopératoire est systématique quelque soit le volume du foie restant en cas d'hépatopathie sous-jacente ou provoquée par des chimiothérapies sous-jacentes.

Il est parfois nécessaire de réaliser une hépatectomie associée à un traitement de destruction local lorsque les lésions sont profondes (radiofréquence peropératoire ou percutanée pour des lésions de moins de 3 cm, situées à plus de 1 cm des voies biliaires).

Il est également possible de réaliser une hépatectomie en 2 temps, stratégie basée sur la régénération du foie restant après embolisation portale, avec le plus souvent réalisation de chimiothérapie à tous les temps de la prise en charge.

Le principe de la chimiothérapie dans ce contexte est de tenter de faire régresser au maximum les lésions pour épargner le maximum de parenchyme hépatique lors du geste chirurgical ainsi que limiter le risque de récurrences postopératoires [87]. De même que dans les lésions avec une résécabilité de type I, la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante permet de sélectionner les candidats « bons répondeurs » à la chimiothérapie néoadjuvante qui présenteront une survie à 5 ans élevée. Il peut être utile d'associer aux molécules précédentes (5-FU, oxaliplatine, acide folinique) du Bévacizumab ou du Cétuximab, qui devra être arrêté au mois un mois avant la chirurgie [16]. On estime que l'ajout d'une thérapie ciblée augmente de 10% le taux de résécabilité secondaire en comparaison avec une chimiothérapie conventionnelle.

Cette prise en charge sera complétée par la suite par une chimiothérapie postopératoire en cas d'efficacité de la chimiothérapie préopératoire (LV5FU, [92] ou FOLFOX4, [87]) qui devra tenir compte du volume hépatique fonctionnel restant afin d'éviter une toxicité trop grande.

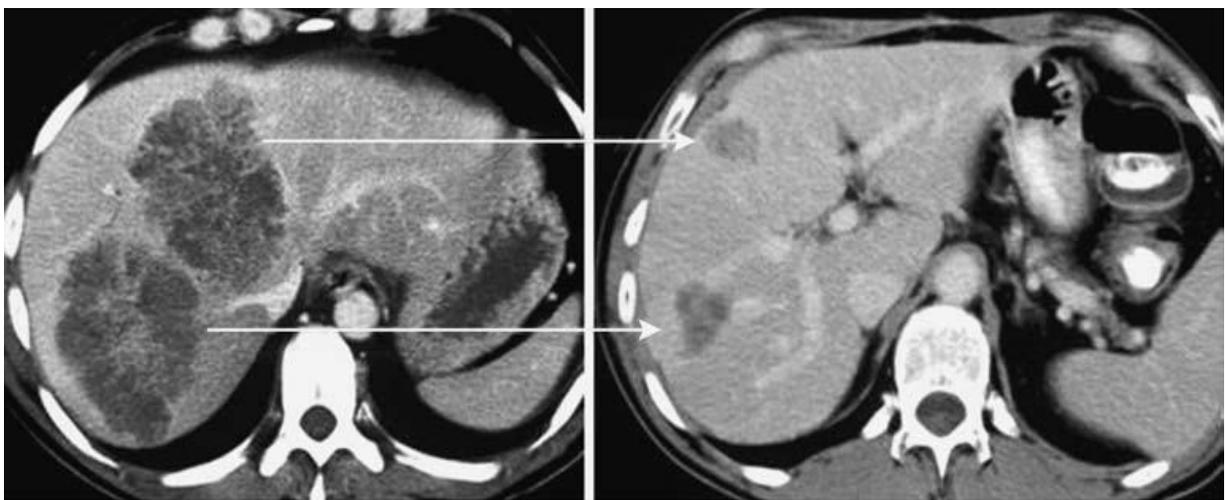
## **b. Chimiothérapie en cas de métastases hépatiques à la limite de la résecabilité**

Une atteinte hépatique est considérée comme « à la limite de la résecabilité » lorsqu'elle présente des caractéristiques qui ne permettent pas son exérèse d'emblée (envahissement des 2 pédicules portes, ou des 3 veines sus-hépatiques, lésions bilatérales et nombreuses, ...), lorsqu'une régression sous chimiothérapie permettrait d'envisager une chirurgie curative. L'objectif est alors de délivrer au patient une chimiothérapie donnant les meilleurs résultats sur le taux de réponse, permettant d'espérer une résecabilité secondaire.

La référence est alors l'utilisation d'une chimiothérapie avec le taux de réponse le plus élevé avec par exemple l'utilisation d'acide folinique, 5-FU, Oxaliplatine et Irinotecan (Folfirinox), lorsque l'état général du patient le permet [93], ou à défaut 5-FU associée à l'oxaliplatine ou à l'Irinotecan. Des études sont en cours pour savoir si l'association de cette chimiothérapie au Bevacizumab est indiquée, mais les études préliminaires semblent très prometteuses, permettant d'obtenir 10% de réponses supplémentaires.

La résecabilité potentielle est rediscutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire au terme de 4 à 6 cures. Il est très difficile d'évaluer le pourcentage de ces patients qui vont au final bénéficier d'une prise en charge dite « curative », c'est-à-dire chirurgicale. En effet, cette proportion dépend de la définition d'un patient « à la limite de la résecabilité », très variable d'un centre à l'autre. La majorité des études ont un taux de résecabilité secondaire aux environ de 15 à 20%. Mentha et al a ainsi évalué que 12 à 17,5% des patients initialement non résecables peuvent au final bénéficier d'une exérèse à visée curative [94].

**Figure 42 : régression des lésions métastatiques initialement « à la limite de la résecabilité »**



### **c. Chimiothérapie en cas de métastases considérés comme «jamais résecables»**

Il est difficile d'affirmer que des métastases, exclusivement hépatiques, ne seront jamais résecables. Cette situation peut relever de la localisation des métastases (extension aux 2 pédicules portes, à 1 pédicule porte et à une veine sus-hépatique controlatérale), ou à la dissémination dans les 2 lobes en nombre vraiment très important).

L'existence de lésions extra-hépatiques (ganglionnaires intra-thoraciques, métastases pulmonaires non résecables, carcinose péritonéale importante) rend inutile la chirurgie hépatique, avec des métastases hépatiques devenant alors « non résecables » malgré leur résecabilité « anatomique ».

De même, l'âge physiologique du patient, ses comorbidités peuvent rendre non résecables des métastases qui pourraient l'être chez un patient en bonne santé.

Le nombre de métastases, leurs tailles, le taux de l'ACE ne sont pas des contre-indications à la chirurgie même si chacun des critères représente un facteur de mauvais pronostic selon le score pronostic de Fong [95] et de l'AFC[2].

La décision de « non résecabilité » des lésions doit être prise en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire et devra être rediscutée en cas d'efficacité importante de la chimiothérapie.

L'objectif est alors la réalisation d'une chimiothérapie palliative. Son objectif est d'allonger la durée de survie et d'améliorer la qualité de vie. Cette chimiothérapie doit donc être la moins toxique possible et présenter des effets secondaires acceptés par le patient [96].

Cette chimiothérapie doit être débutée sans attendre la survenue des symptômes liés à la maladie métastatique, chez des patients OMS 0,1 ou 2, après obtention d'une preuve anatomopathologique (au moins sur la lésion primitive).

Le patient doit avoir compris l'objectif de cette chimiothérapie, de même que ses effets secondaires.

Les schémas possibles sont très nombreux, utilisant les classes pharmaceutiques habituelles. Il est classique de débiter par une monochimiothérapie, qui sera poursuivie tant que le patient ne présente pas de progression selon les critères RECIST (cf. chapitre imagerie) sur 2 imageries identiques. Récemment, l'Autorisation de Mise sur le Marché (A.M.M.) du Bévacizumab a

modifié cette prise en charge et il habituel de débiter par une bi-chimiothérapie associant LV5FU/Bévacizumab ou Capecitabine/Bévacizumab [97].

En cas de progression tumorale, on réalise une escalade thérapeutique en tenant compte des souhaits du patient, de sa tolérance aux traitements et aux effets secondaires. La prescription de cette chimiothérapie implique une surveillance régulière du patient avec réalisation d'un bilan d'imagerie tous les 2 à 3 mois le plus souvent, afin de vérifier l'efficacité de cette chimiothérapie.

### **3- Schéma récapitulatif selon la société française de cancérologie digestive**

Les recommandations sont éditées régulièrement par la Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD) et par la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer [98].

### **4- Cas particulier de la chimiothérapie en cas de lésions hépatiques synchrones**

Dans le cas des lésions synchrones, plusieurs approches stratégiques sont possibles.

#### **a. Prise en charge de la lésion primitive dans un premier temps :**

Dans la majorité des cas, la lésion primitive est prise en charge dès que les lésions métastatiques semblent extirpables. La lésion primitive est alors opérée dans un premier temps et la chimiothérapie néoadjuvante du foie est réalisée comme pour une lésion métachrone. Le geste chirurgical hépatique est ensuite effectué à l'issue de cette chimiothérapie sous réserve que le bilan à l'issue de cette chimiothérapie ne retrouve pas de progression de la maladie.

#### **b. Prise en charge de la maladie hépatique avant la lésion primitive :**

Cette prise en charge « inversée », prônée notamment par Mentha et al [94, 99], s'adresse aux lésions hépatiques synchrones, principalement lorsque la résécabilité de celles-ci est incertaine. Les métastases multiples, bilobaires avec une résécabilité de type II ou à la limite de la résécabilité, bénéficient de cette prise en charge. Il est alors délivré une chimiothérapie intensive, ciblée sur les lésions hépatiques. Si l'évolution des métastases sous chimiothérapie est favorable, le geste hépatique est réalisé, suivi d'une chimiothérapie adjuvante. La lésion primitive est opérée secondairement dès lors que l'état général du patient le permet.

Figure 43 : recommandations de la FFCD , FNCLCC et de la SNFGE

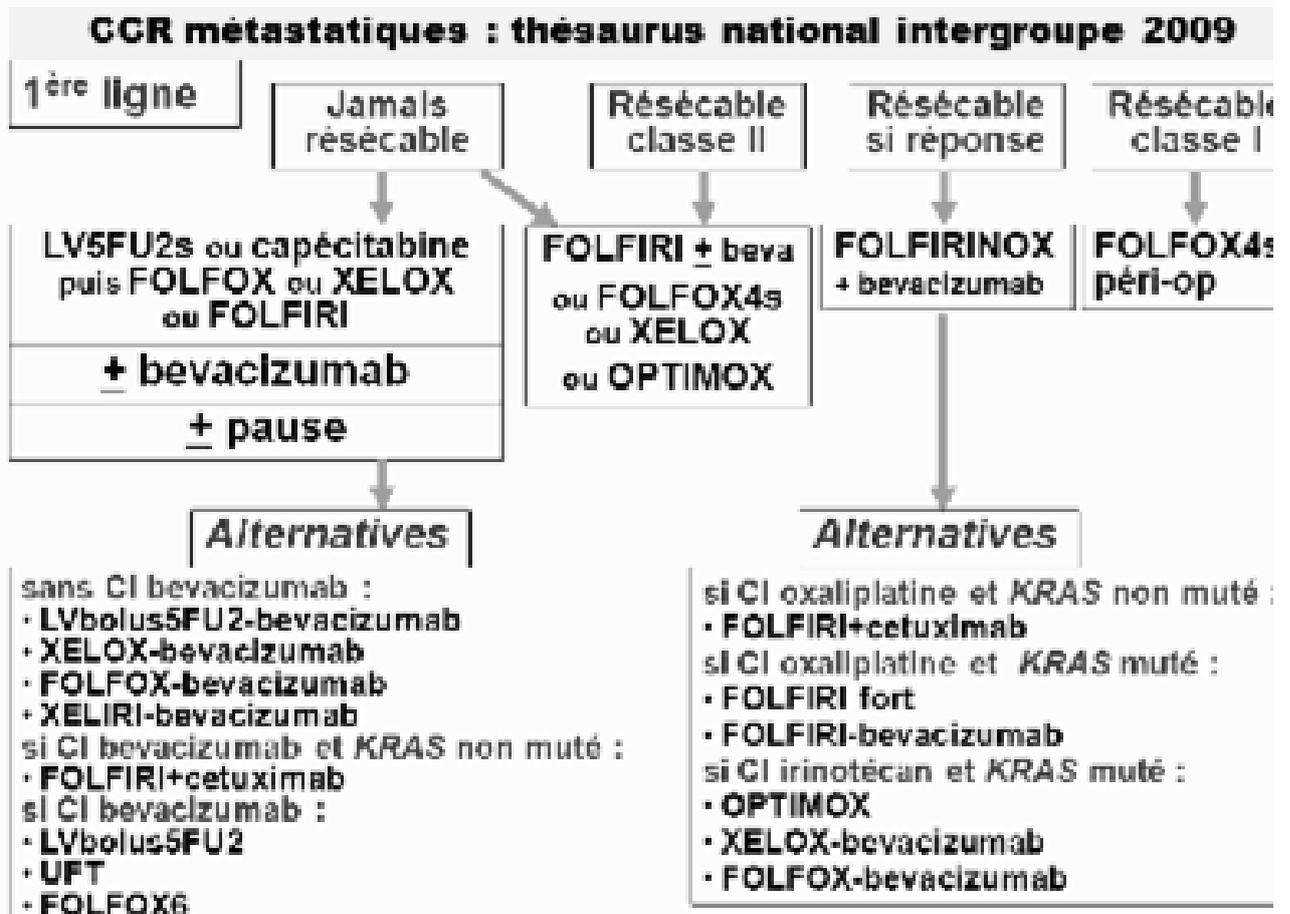
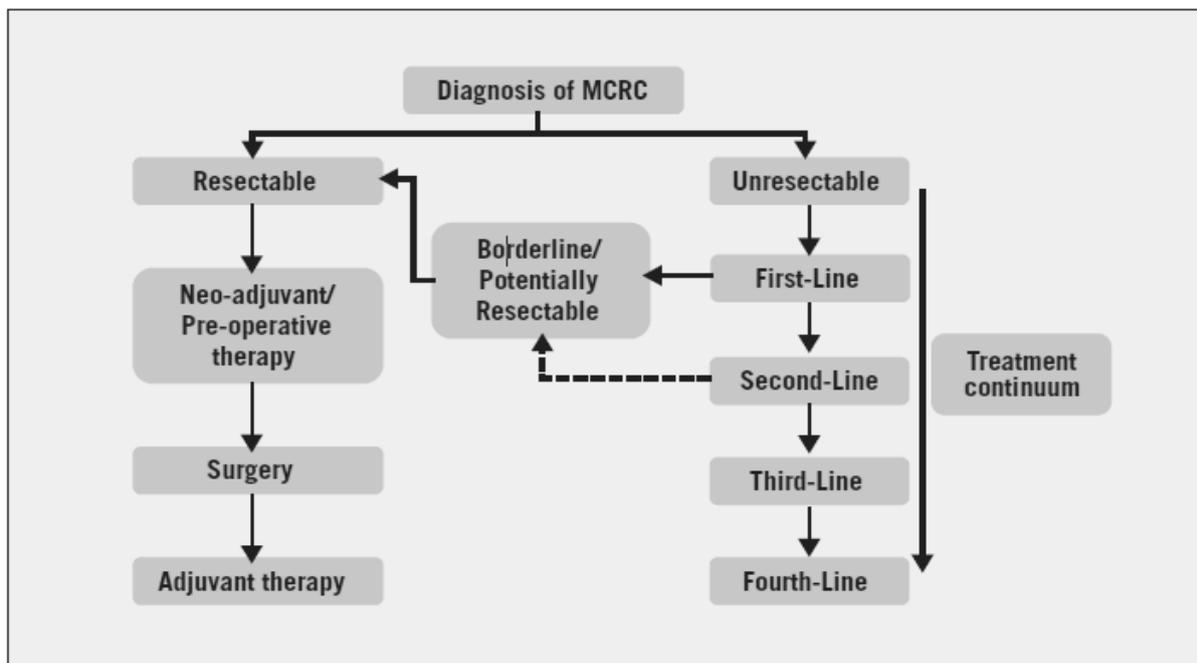


Figure 44 : schéma récapitulatif de la prise en charge des métastases hépatiques métachrones (Marschall)



Les avantages de cette stratégie thérapeutique sont nombreux. La rapidité de la mise en place de la chimiothérapie, non décalée par la chirurgie de la lésion primitive, est un élément crucial de cette stratégie. L'autre intérêt de cette stratégie est de ne pas opérer la lésion primitive lorsque la chirurgie hépatique n'est pas réalisable à l'issue de la chimiothérapie initiale. Lorsque la lésion primitive est rectale, cette attitude permet d'effectuer la radiothérapie rectale que l'on sait fondamentale dans la prévention des récurrences locales. Cela permet ainsi d'éviter la progression des lésions hépatiques lors de la radiothérapie de la lésion rectale.

Les inconvénients sont les risques d'une chimiothérapie avec tumeur primitive en place, avec principalement un risque hémorragique et de perforation intestinale par nécrose tumorale (environ 5%), principalement lors de l'utilisation du Bévacizumab (Avastin®). Cette attitude ne peut pas s'appliquer aux patients dont la lésion primitive est très symptomatique (syndrome occlusif non accessible à la mise en place d'une endoprothèse, lésion hémorragique, ...).

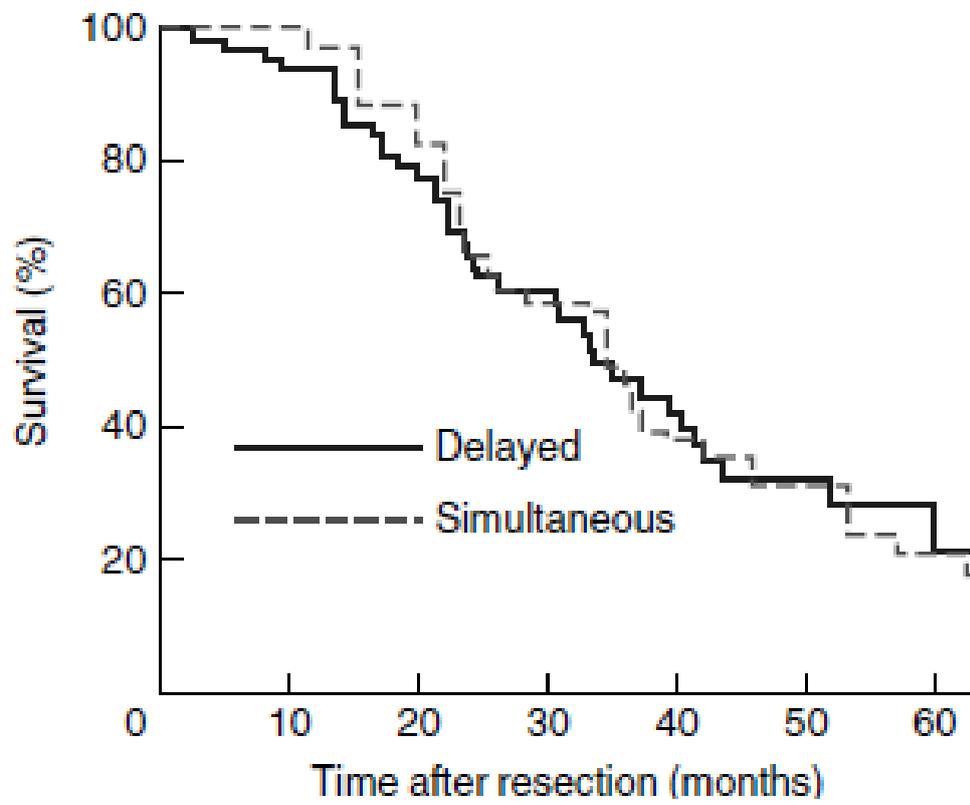
### **c. Prise en charge des lésions primitives et secondaires dans le même temps :**

La chimiothérapie néoadjuvante précède la chirurgie qui réalisera l'exérèse de la lésion colorectale et hépatique dans le même temps opératoire.

L'objectif est de diminuer la morbidité opératoire en ne réalisant qu'une seule anesthésie générale. Cette approche est classiquement réservée aux lésions hépatiques nécessitant une exérèse hépatique limitée et un geste plutôt colique que rectal, du fait de la morbidité plus élevée de la chirurgie rectale [99] [77].

Plusieurs études, qui n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale, ont mis en évidence une diminution de la durée d'hospitalisation. L'autre avantage est de réséquer rapidement les lésions métastatiques avant leur éventuelle progression, notamment au cours de la phase postopératoire. Les études semblent discordantes avec les recommandations des experts. L'équipe de Strasbourg a notamment montré la faisabilité d'une chirurgie simultanée colorectale, y compris colon gauche ou rectale, avec une hépatectomie majeure [76]. Cette étude isolée ne remet pas en cause dans l'immédiat le principe de réserver la chirurgie simultanée pour la chirurgie colorectale à bas risque de fistule (principalement colon droit) et la chirurgie hépatique limitée.

Figure 45 : Survie globale après chirurgie hépatique simultanée ou différée en cas de chirurgie hépatique [76].





## **PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES**

### **1- Généralités :**

Le pronostic des patients présentant des lésions hépatiques métastatiques est sombre.

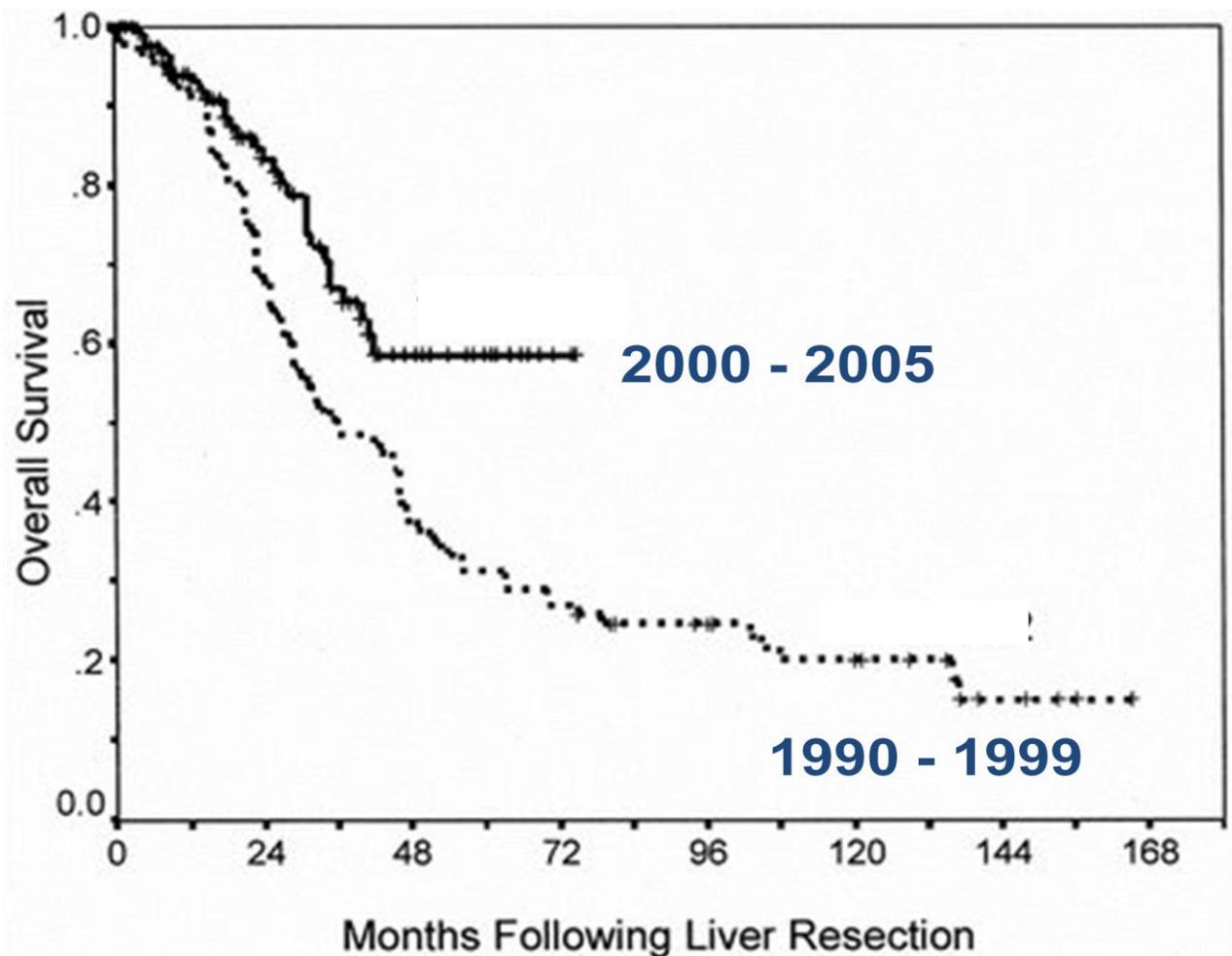
Seule la prise en charge curative, c'est-à-dire chirurgicale (ou par destruction par radiofréquence dans certains cas), présente un espoir de guérison avec une survie à 5 ans.

Le pronostic s'est amélioré depuis 15 ans, avec le progrès des techniques chirurgicales mais aussi des chimiothérapies, l'essor de l'embolisation portale et de la radiofréquence, permettant d'entreprendre au final une attitude curative dans un plus grand nombre de cas qu'auparavant.

Pourtant, certains auteurs (Marti et al, [100]), ont comparé la survie globale à 1, 3 et 5 ans entre 2 périodes : 1994 à 2000 et 2000 à 2006. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration significative de la survie. Cependant, en comparant les scores pronostiques des 2 périodes, on met en évidence un biais de sélection majeur : les patients de la seconde période ont en moyenne des lésions plus graves, avec des facteurs pronostiques plus élevés. En effet, de plus en plus de patients bénéficient au final d'une prise en charge curative, soit d'emblée, soit après une chimiothérapie néoadjuvante, une embolisation portale, une stratégie chirurgicale en 2 temps, responsable de l'amélioration de la survie globale des patients (opérés et non opérés), mais explique l'absence d'amélioration dans le sous-groupe des patients opérés. D'autres équipes ont toutefois mis en évidence une amélioration de la survie entre 2 périodes successives (1990-2000 et 2000-2005).

Dans le cadre d'une prise en charge curative, la morbidité ainsi que la mortalité péri-opératoire a diminué progressivement, malgré un geste chirurgical de plus en plus souvent majeur. Le principal frein à l'amélioration de la survie à 5 ans est le taux élevé de récidence à 5 ans. La fréquence des récurrences hépatiques explique l'intérêt majeur porté par la communauté scientifique sur la mise aux points de nouvelles chimiothérapies, mais aussi sur l'intensification de la chimiothérapie préopératoire et postopératoire, ainsi que sur la surveillance postopératoire afin de détecter plus précocement les récurrences, pouvant bénéficier d'une nouvelle chirurgie. Plusieurs études ont ainsi montré que les récurrences hépatiques pouvaient bénéficier d'une nouvelle exérèse hépatique avec une morbi-mortalité acceptable pour une survie à 5 ans identique à celle observée lors de la chirurgie hépatique initiale (cf. figure 48). Cette constatation explique l'intérêt d'une surveillance très stricte des patients opérés qui peuvent bénéficier d'une nouvelle chirurgie en cas de récurrence.

Figure 46 : survie globale après hépatectomie pour métastases hépatiques de cancers colorectaux selon la période (Beaujon, Clichy)



Adam et al (2003) et Pessaux et al (2006) ont en effet montré que le pronostic après une nouvelle chirurgie d'exérèse ne différait pas du pronostic lors de la chirurgie hépatique initiale. Ces récurrences sont plus fréquentes au cours des 5 premières années mais peuvent survenir chez environ 20% des patients indemnes à 5 ans [101, 102], rendant indispensable une surveillance prolongée.

## 2- Facteurs pronostiques

Dans l'étude de l' AFC de 1996, portant sur plus de 1500 patients [2], deux tiers des patients opérés de métastases hépatiques de CCR ont présenté une récurrence des lésions hépatiques. Les facteurs pronostiques de récurrences étaient le stade de la tumeur primitive, la taille de la lésion la plus volumineuse, le taux d'ACE préopératoire ( ou valeur maximale si chimiothérapie néoadjuvante), le délai de survenue court entre la lésion primitive et les lésions secondaires (seuil de 2 ans) ainsi que les marges de résection.

Un score pronostique a ainsi été mis en place, comprenant 3 stades, avec un taux de survie à 2 ans allant de 79% à 43% entre le stade 1 et 3 (cf. tableau 49 et tableau 50).

Nathan et al (2010, [103]) a étudié 949 patients opérés entre 1982 et 2008 selon différents scores dont celui de l' AFC. La survie globale est significativement liée au score établi par l' AFC (70% à 5 ans pour un score faible, 59% pour un score intermédiaire et 39% pour un score élevé), validant ce score pronostic (cf. graphique 51)

Fong et al [95] ont également établi un score pronostic basé sur les données préopératoires, avec des éléments très proches de ceux de l' AFC (cf. figure 52 et 53). Son avantage est de donner une survie avec un recul plus important (5 ans contre 2 ans pour l' AFC). De même que pour le score de l' AFC, la survie à 5 ans selon Nathan et al est de 54% pour un score de Fong à 0 ou 1, de 63% pour un score de 2 et de 36% pour un score de 3,4 ou 5 (cf. graphique 54).

L'utilisation de ces scores permet d'évaluer avec précision le bénéfice et le risque d'une chirurgie hépatique et doit guider les indications d'exérèse hépatique, même si la chirurgie est la seule méthode à même d'obtenir une survie à 5 ans. L'autre intérêt de ces scores est de guider les indications de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante, même si la chimiothérapie est actuellement recommandée dans la majorité des cas.

Figure 47 : pronostic à 5 ans des patients porteurs de MHCCR (selon l'EMC)

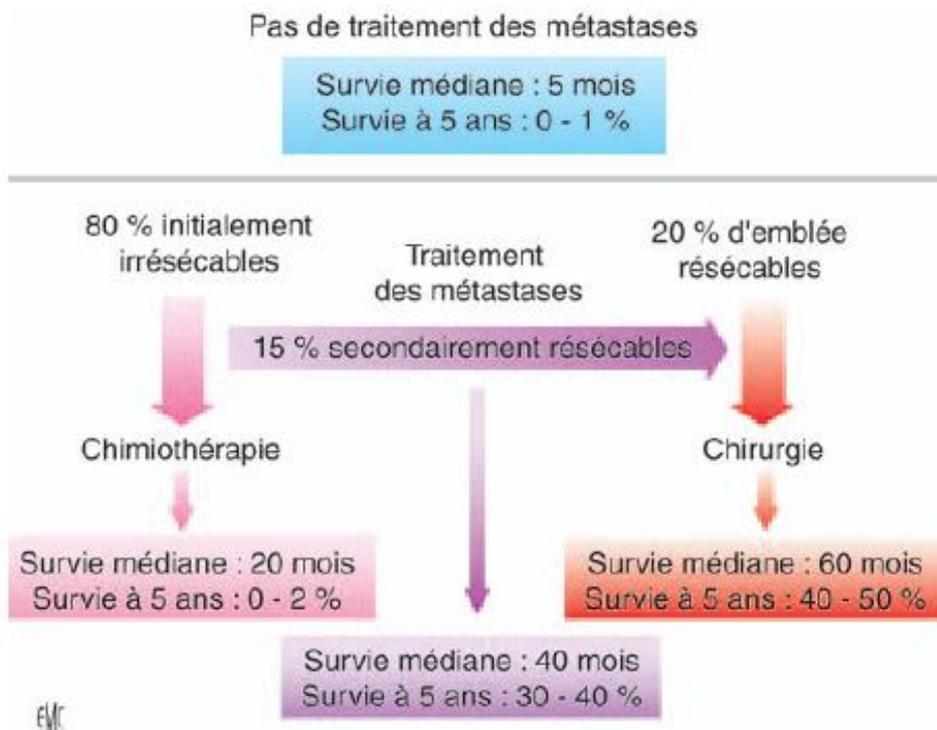


Figure 48 : survie à long terme des patients après la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>nde</sup>, 3<sup>ème</sup> hépatectomie

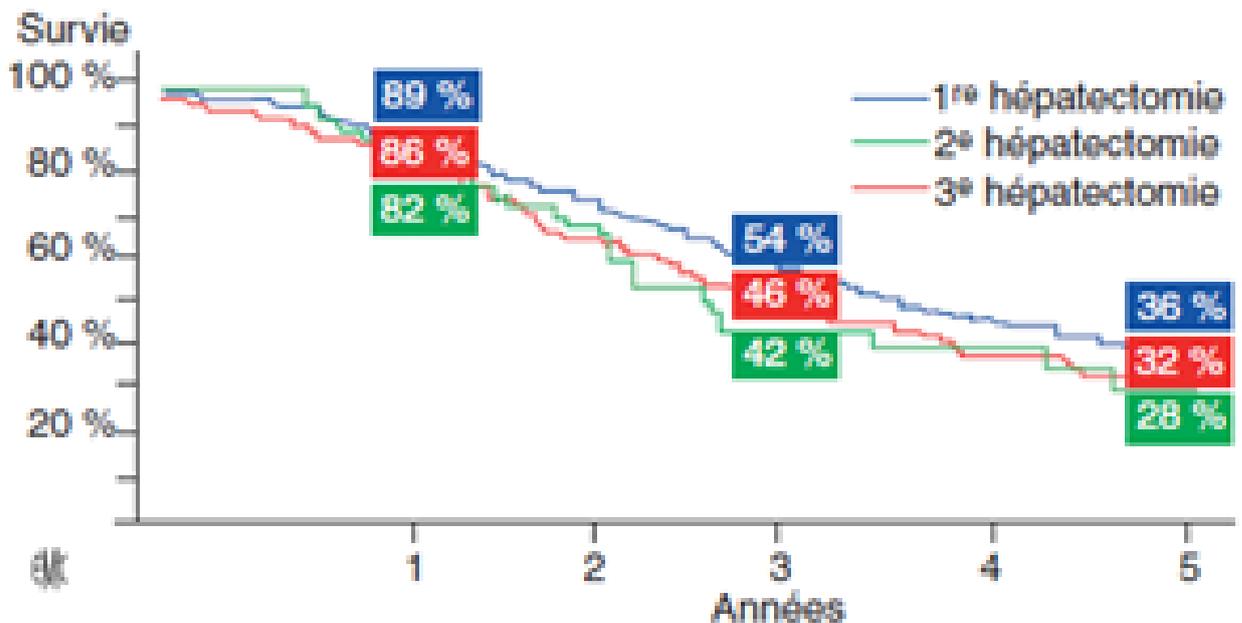


Tableau 49 : score pronostique selon *l'Association Française de Chirurgie*[2]

Facteurs de risques selon l'AFC	Score
Ganglions lymphatiques (primitif)	1
Infiltration des séreuses (primitif)	1
Intervalle inférieur à 2 ans	1
Marge de sécurité inférieure à 1 cm (lésions secondaires)	1
Nombre de métastases supérieur à 4	1
Diamètre métastase supérieur à 5 cm	1
Age supérieur à 60 ans	1

Tableau 50 : Survie à 2 ans *selon le score AFC*[2]

Score	Pronostic (survie à 2 ans)
Elevé (5 à 7)	43%
Moyen (3-4)	60%
Faible (1-2)	79%

Figure 51 : Courbe de survie selon Nathan et al ((J Am Coll Surgery, 2010, [103]) d'après le score pronostic de l'AFC.

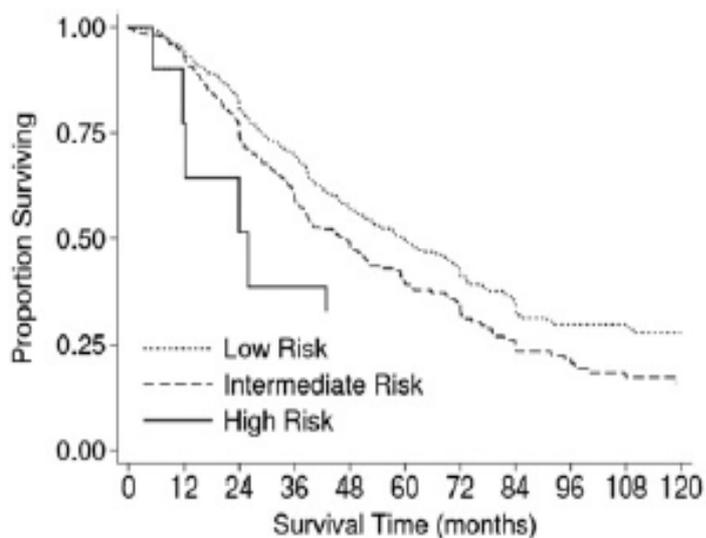


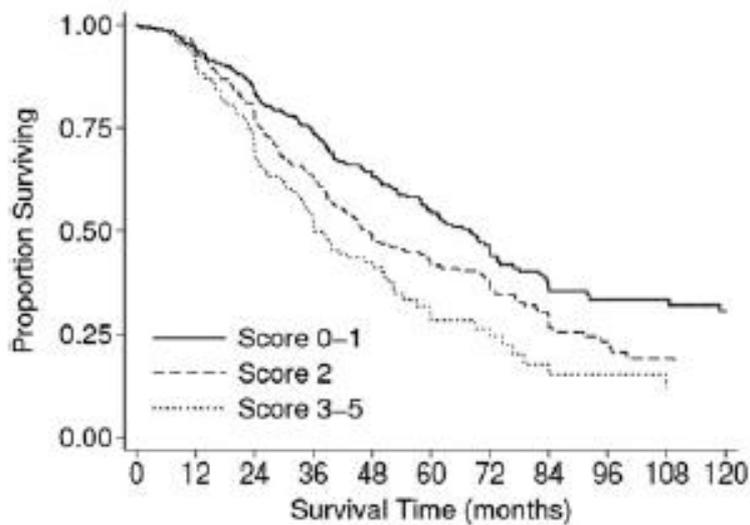
Tableau 52 : Facteurs influençant la survie selon *Fong et al (1999)*[95]

Facteurs influençant (significativement) en pré-opératoire la survie à 5 ans	Valeur de p
Ganglions lymphatiques positifs (primitif)	0,02
ACE supérieure à 200	0,01
Nombre de métastases supérieur à 1	0,0004
Intervalle inférieur à 1 an	0,03
Taille de la métastase supérieure à 5 cm	0,01

Tableau 53 : Survie à 5 ans *selon Fong (1999), avec le score de Fong*[95]

Nombre de facteurs présents	Survie à 5 ans
0	60%
1	44%
2	40%
3	25%
4	20%
5	14%

Figure 54 : Survie globale selon Nathan et al (J Am Coll Surgery, 2010, [103]), d'après le score pronostique de Fong



## **NOTRE ETUDE**



## **OBJECTIFS:**

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier la prise en charge générale des patients opérés pour métastases hépatiques de cancers colorectaux au cours de la décennie 2000-2009. Cette prise en charge est en évolution constante au cours des dernières années avec la modification des indications chirurgicales, le développement de la chimiothérapie néoadjuvante, de la radiofréquence et de l'embolisation portale. L'objectif est de faire bénéficier de cette prise en charge curative au plus grand nombre de patients. Les progrès réalisés dans la chimiothérapie adjuvante ainsi que dans les suivis postopératoires contribuent à améliorer la prise en charge de ces patients. Du fait de cette évolution constante dans la prise en charge des patients, nous avons souhaité séparer notre population en 2 périodes avec un nombre quasi-identique de patients : la période I (2000-2006) comprend ainsi 54 patients et la période II (2007-2009) comprend 53 patients.

L'objectif principal est la comparaison de la prise en charge des patients entre les 2 périodes. Nous étudierons donc les 2 populations de patients qui ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale, leur prise en charge ainsi que les résultats en termes de morbi-mortalité, de survie sans récurrence et de survie globale. L'hypothèse que nous souhaitons mettre en évidence est une augmentation des survies globales et sans récurrence au cours de la période 2007-2009 par rapport à la période 2000-2006.

L'objectif secondaire est la mise en évidence des facteurs qui ont contribué à l'amélioration de la survie globale et sans récurrence. Nous allons ainsi étudier les survies en fonction de différents critères, comme le délai de survenue entre la lésion primitive et la chirurgie hépatique, le nombre et la localisation des lésions métastatiques, ainsi que la marge d'exérèse sur la pièce opératoire.



## **METHODE :**

Ce travail de thèse a porté sur l'ensemble des patients opérés de métastases hépatiques de cancers colorectaux, dans le service de chirurgie générale et endocrinienne du Pr Boissel puis Pr Bresler, entre le 1 janvier 2000 et le 31 décembre 2009.

La liste des patients concernés par ce travail a été réalisée à l'aide du codage CCAM de la classification des maladies de la CIM.10. Nous avons ainsi obtenu la liste des patients ayant bénéficié d'un geste d'exérèse hépatique pour les patients atteints de métastases hépatiques en rapport avec un primitif colorectal et opérés au cours de la dernière décennie. L'ensemble de ces dossiers a été analysé selon une grille de recueil de données préétablies. Nous avons exclu de cette liste les erreurs de codage, représentant principalement les patients opérés de métastases hépatiques avec un primitif non colorectal (estomac, poumon, ovaire, ...) ainsi que les patients opérés sans geste d'exérèse (par exemple avec radiofréquence sans exérèse hépatique). Nous avons également exclu les patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique avant 2000 même si la récurrence a nécessité une nouvelle chirurgie d'exérèse dans notre période, ce qui était le cas pour 2 patients.

Au final, nous avons inclus 107 patients dans ce travail rétrospectif. Nous avons utilisé les comptes rendus de consultation (chirurgicales, oncologiques,...), d'imageries (échographie, scanner, IRM et Pet-scanner), les comptes-rendus opératoires, d'hospitalisation et les comptes-rendus d'anatomopathologie afin d'obtenir l'ensemble des renseignements que nous avons jugés utiles. Les dernières nouvelles ont été obtenues en contactant les oncologues responsables du suivi des patients ainsi que les médecins traitants en cas de non-réponse des oncologues. L'analyse statistique des données a été réalisée avec l'aide du Dr Loos-Ayav du service d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de Nancy.



# RESULTATS

## A° ETUDE DESCRIPTIVE

### 1- Description de l'effectif

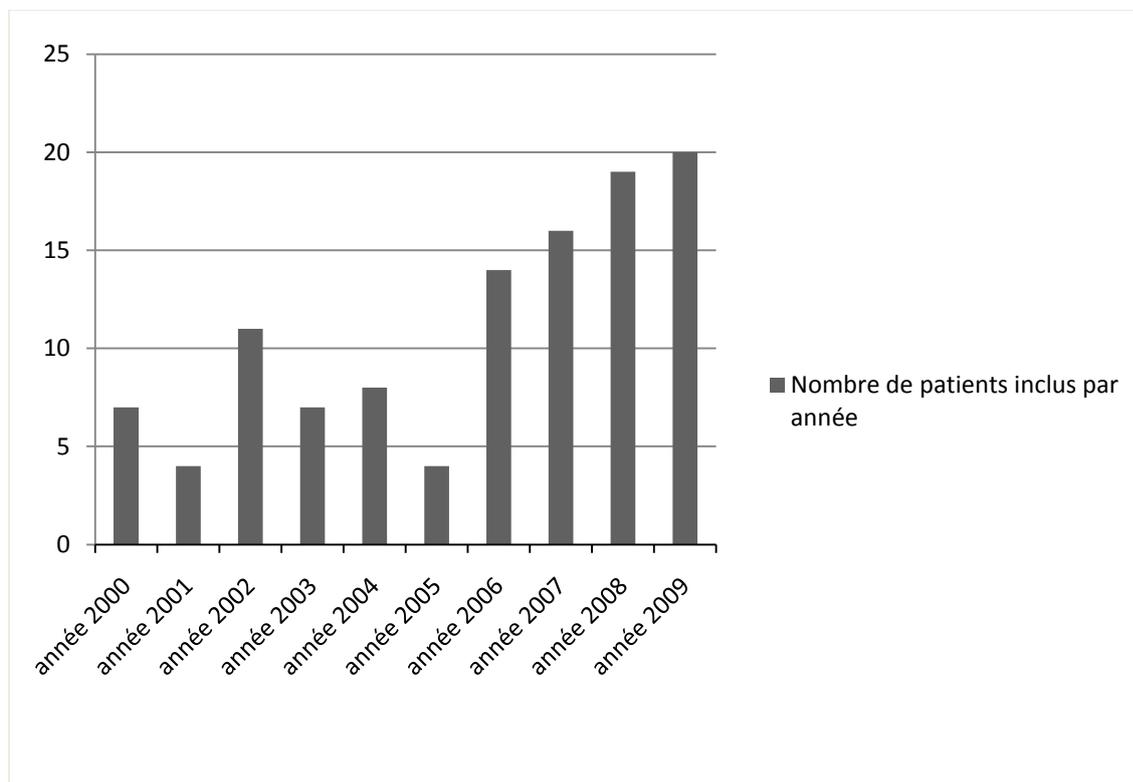
Nous avons inclus 107 patients entre le 1 janvier 2000 et le 1 janvier 2010. Tous ces patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique avec une exérèse hépatique pour une ou plusieurs métastases hépatiques d'un cancer colorectal lieberkühnien. Afin de réaliser une comparaison dans notre prise en charge de ces patients, nous avons séparé les 107 patients en 2 périodes de durée inégales mais comprenant un nombre quasi-identique de patients. La période 1 s'étend de janvier 2000 à Décembre 2006 tandis que la seconde période s'étend de janvier 2007 à décembre 2009.

Cet effectif de 107 patients comprenait 71 hommes et 36 femmes, soit 66% d'hommes et 34% de femmes, soit presque 2/3 d'hommes.

L'âge moyen des patients lors de la chirurgie hépatique était de 64 ans.

Notre effectif comprenait 66 patients avec des lésions hépatiques synchrones (62 %) et 41 patients avec des lésions hépatiques métachrones (38%).

**Graphique 55 : Nombre de patients inclus dans notre étude selon l'année de la chirurgie**



## 2- Description de la prise en charge de la lésion primitive colorectale

### a. Localisation du cancer primitif :

Tableau 56 : localisation du primitif

Localisation du primitif	Nombre de patients	%
Colon droit	22	20,5
Colon transverse	4	3,8
Colon gauche (dont sigmoïde)	16	14,9
Rectum (et charnière RS)	65	60,8
Total	107	100

### b. Stade du primitif :

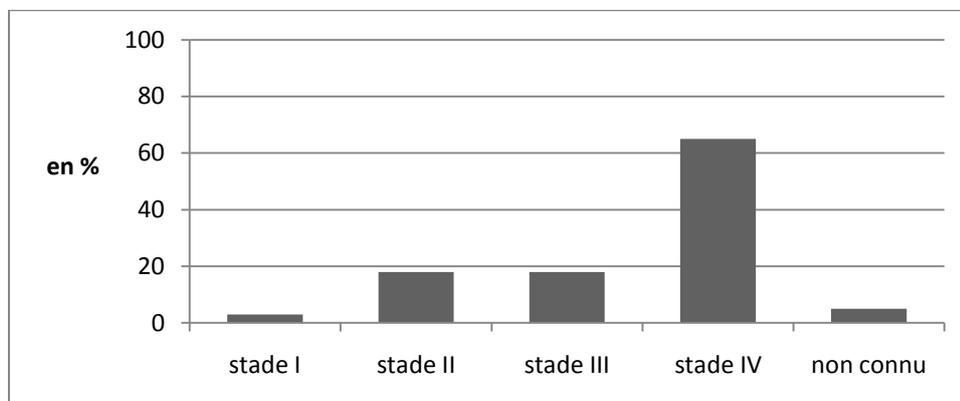
Lors de la prise en charge de la lésion colorectale, 3 patients présentaient un stade T1, 10 un stade T2, 70 un stade T3, et 17 un stade T4 (parmi les 100 patients dont le stade initial était connu).

Le nombre moyen de ganglions prélevés lors du curage peropératoire était de 21. Le nombre moyen de ganglions envahis était de 3. 34 patients étaient N0, 38 patients étaient N1 et 32 patients étaient N2.

66 patients étaient métastatiques d'emblée (M1) lors de la prise en charge de la lésion colorectale, contre 41 patients M0.

Au final, lors de la prise en charge du primitif, 3 patients présentaient un stade I, 18 patients un stade II, 18 patients un stade III et 65 patients présente un stade IV. Le stade initial était inconnu pour 3 patients.

Graphique 57 : Répartition en stade lors de la prise en charge initiale (en pourcentage)



### **c. Réalisation de la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie primitive**

Si on exclut les patients M1 dont la prise en charge est radicalement différente, 0 patient avec un stade I ont eu un traitement adjuvant (0 % des stades I), 2 patients avec un stade II ont eu un traitement adjuvant (11% des patients de stades II), 14 patients avec un stade III ont eu un traitement adjuvant (78 % des patients de grade III).

Les recommandations actuelles expliquent ces résultats car elles sont en effet en faveur d'une abstention de traitement adjuvant pour les stades I et en faveur d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades III (tous N+). La décision est plus difficile pour les stades II et dépend de critères secondaires (âge du patient, comorbidités, engainements périnerveux, vasculaires, le stade T4, la notion de tumeur perforée).

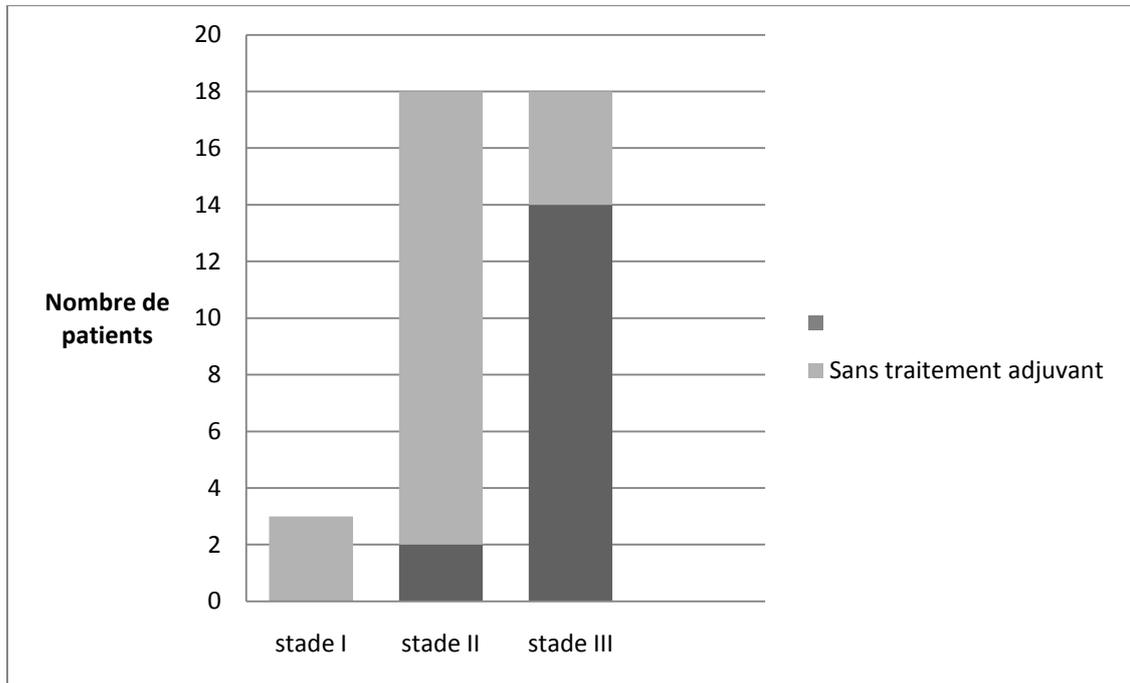
### **d. Prise en charge avant la réalisation de la chirurgie hépatique :**

#### **i. Délai de survenue entre le primitif et la découverte de l'atteinte hépatique**

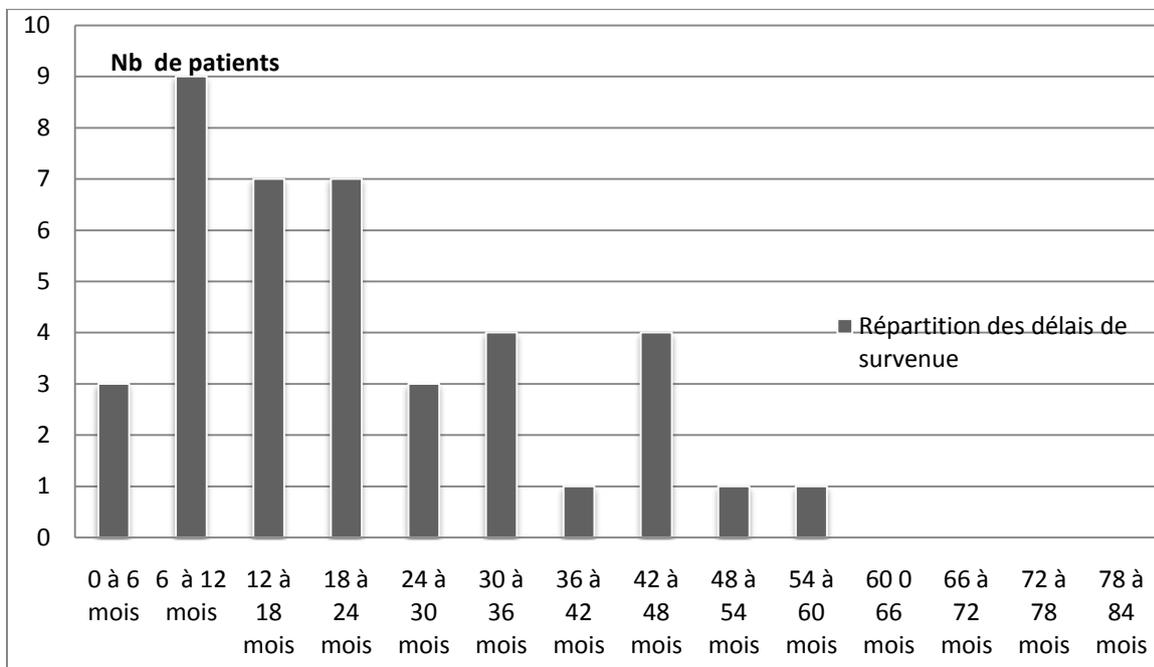
Si on exclut les patients présentant des lésions synchrones, le délai moyen de survenue des lésions hépatiques est de 23,4 mois (intervalle de confiance : 18,5-28,2 pour un risque alpha à 0,05).

Ce délai moyen de survenue est variable selon le stade initial de la maladie. Ce délai est de 25 mois +/- 11 mois pour les stades I, 27 mois +/- 8 mois pour les stades II et 20 mois +/- 6mois pour les stades III. L'ensemble des intervalles de confiance de délais de survenue ne sont pas strictement distincts. Nous ne pouvons donc pas mettre en évidence une différence significative entre les délais moyens de survenue en fonction du stade initial de la maladie, probablement en raison des faibles effectifs dans les stades I et II.

**Graphique 58: Réalisation (ou abstention) d'un traitement adjuvant après la chirurgie colorectale (lésions métachrones seulement ; stades IV exclus)**



**Graphique 59 : Répartition des délais de survenue entre primitif et MHCCR (lésions métachrones seulement ; stades IV exclus)**



## ii. Bilan d'imagerie :

Le bilan préopératoire comprenait dans la grande majorité des cas échographie, scanner, et IRM. Le Pet-scanner est également largement réalisé avant l'exérèse hépatique depuis environ 3 ans.

**Tableau 60: examen à l'origine du diagnostic de métastases hépatiques :**

Examen	Nombre de patients	%
Echographie	32	30
Scanner	63	59
IRM	2	2
Petscanner	0	0
Découverte peropératoire	10	9
Total	107	100

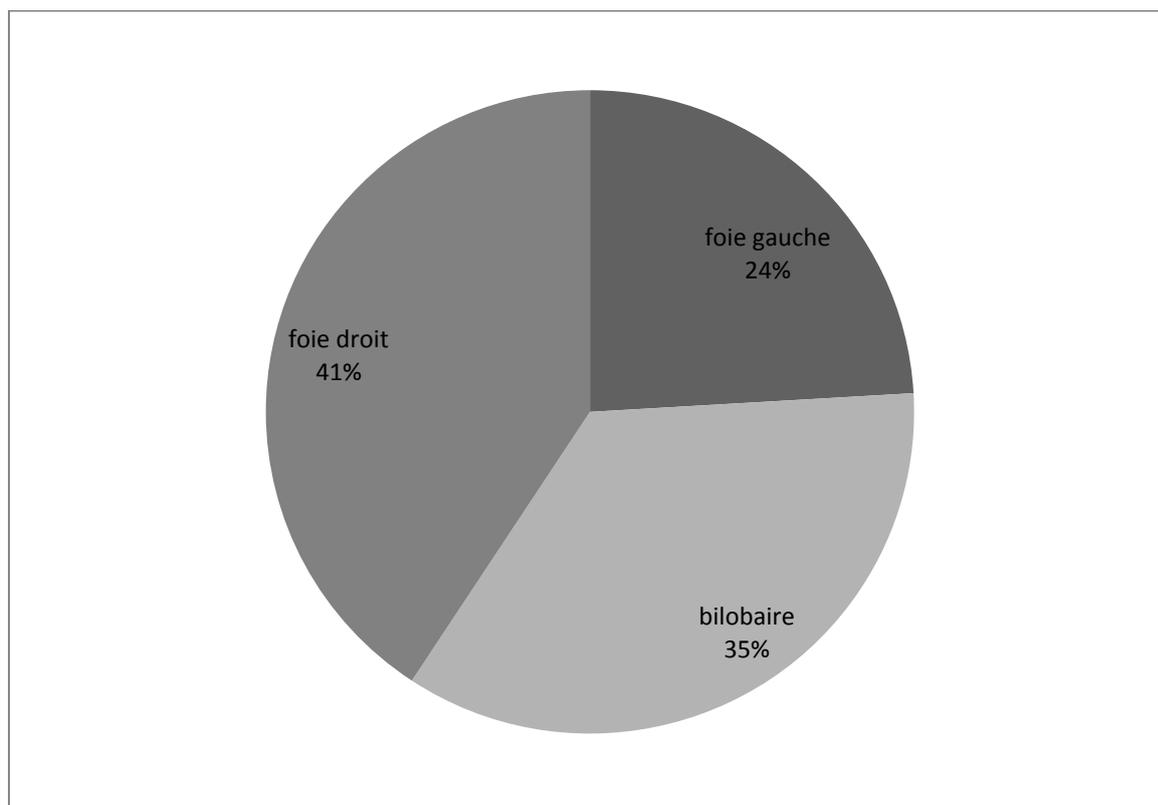
Le scanner est l'examen qui a le plus souvent permis de mettre en évidence la maladie métastatique. L'étude des dossiers ne permet pas de savoir si une échographie hépatique avait été réalisée précédemment à cause de données incomplètes dans les dossiers concernant les examens effectués en dehors du CHU. Il est logique de penser que le scanner a été réalisé d'emblée, ce qui est en pratique le cas le plus fréquent. Il est également vraisemblable que les échographies diagnostiquant des lésions secondaires ont été confirmées par un scanner. Seul ce dernier examen est facilement retrouvable dans l'analyse des dossiers et décrits dans les courriers des intervenants extérieurs. Ces interprétations expliquent sans doute la discordance entre les résultats de cette analyse de dossiers et la littérature prospective.

Après la découverte des lésions hépatiques par le premier bilan d'imagerie, la poursuite des investigations (échographie, scanner, IRM et Petscanner) a été réalisée dans la majorité des cas dans notre CHU.

Un scanner a ainsi été réalisé 106 fois sur 107 avant la chirurgie hépatique, contre 79 fois pour l'échographie, 71 fois pour l'IRM et 58 fois pour le pet-scanner.

### iii. Localisation des lésions hépatiques :

Graphique 61 : Localisation des lésions hépatiques



### iv. Nombre de métastases hépatiques lors de la prise en charge :

Tableau 62 : Répartition des patients selon le nombre de lésions hépatiques lors de la prise en charge

Nombre de lésions hépatiques	Nombre de patients	%
1 lésion	44	41%
2 lésions	20	19%
3 à 5 lésions	30	29%
Plus de 5 lésions	9	8%
Plus de 10 lésions	0	0%
Nombre de lésions non précisées	4	3%
Total	107	100%

**v. Taille de la lésion hépatique principale :**

**Tableau 63 : Répartition des patients selon la taille de la lésion principale**

<b>Taille</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>%</b>
Moins de 1 cm	5	4,6%
Entre 1 et 3 cm	38	35,5%
Entre 3 et 5 cm	28	26,2%
Entre 5 et 7 cm	17	15,9%
Entre 7 et 9 cm	8	7,5%
Plus de 9 cm	4	3,7%
Non renseigné	7	6,6%
Total	107	100%

**vi. Réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante et efficacité de celle-ci.**

**Tableau 64 : Réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie hépatique**

<b>Type de lésion</b>	<b>Nombre total de patients</b>	<b>Efficacité</b>	<b>Nb de patients</b>
<i><u>Lésions métachrones</u></i>			
Pas de chimio néoadjuvante	30		
Chimiothérapie néoadjuvante	11	Progression	2
		Stabilité	6
		Réponse complète	0
		Réponse partielle	3
		NC	0
<i><u>Lésions synchrones</u></i>			
Pas de chimio néoadjuvante	15		
Chimiothérapie néoadjuvante	51	Progression	4
		Stabilité	25
		Réponse complète	0
		Réponse partielle	22

## **2- Geste chirurgical**

### **a. Type de geste réalisé (cf. tableau 65 et 66)**

Tous les patients présentés dans ce travail ont bénéficié de l'exérèse d'une ou plusieurs lésions hépatiques. Cette opération a toujours été réalisée sous anesthésie générale.

Seuls 2 patients ont bénéficié d'une procédure coelioscopique (pour la réalisation d'une lobectomie gauche et d'une tumorectomie gauche), même si cette procédure a été réalisée à plusieurs reprises depuis la fin des données sur lesquelles s'appuie cette thèse.

Cette exérèse hépatique a été réalisée pour 94 patients en 1 temps. Pour 13 patients, nous avons estimé qu'une procédure en 2 temps était nécessaire et nous avons alors dans la majorité des cas réalisé une ou plusieurs tumorectomies du foie gauche, associée à une ligature de la veine porte gauche ou à une embolisation portale droite percutanée en postopératoire suivi, en l'absence de progression, du geste controlatéral.

### **b. Morbidité et mortalité de la chirurgie hépatique (cf. tableau 67)**

Nous avons utilisé dans notre travail la classification de Clavien (cf. chapitre prise en charge chirurgicale, page 94) pour décrire les complications postopératoires. Les complications de type I ne sont pas utilisables car peu signalées dans le dossier du fait de l'absence de prise en charge spécifique (hématome veineux, infection urinaire basse, ...). Nous avons distingué également les complications modérées (stade II) des complications sévères (III et IV) comme les différentes études le pratiquent fréquemment.

**Tableau 65 : Type de geste chirurgical réalisé lors d'une stratégie en 1 temps**

Type de chirurgie	Nombre de patients (total 94 patients)
<i>Hépatectomie limitée (total n = 54)</i>	
Tumorectomie *1	12
Tumorectomie *2	4
Tumorectomie *3	3
Tumorectomie *4	1
Segmentectomie *1	7
Segmentectomie *2	27
(Dont lobectomie gauche)	(19)
<i>Hépatectomie majeure (total n= 24)</i>	
Hépatectomie droite	18
Hépatectomie gauche	4
Hépatectomie gauche élargie à droite	2
<i>Hépatectomie majeure élargie (total n =16)</i>	
Hépatectomie droite avec exérèse du IV	12
Hépatectomie droite élargie au I	3
Hépatectomie droite élargie au I et au IV	1

**Tableau 66 : Prise en charge chirurgicale en 2 temps**

Type de chirurgie	Nombre de patients (total 13 patients)
<i>1° temps</i>	
Tumorectomie(s) du foie gauche (+/- RF)	12
Radiofréquence seule	1
<i>Procédé d'hypertrophie réalisé</i>	
Ligature peropératoire de la branche portale droite	6
Embolisation portale percutanée	7
<i>2° temps</i>	
Hépatectomie droite	6
Hépatectomie droite élargie au IV	5
2° temps non réalisé (progression dans l'intervalle)	2

**Tableau 67 : Complications constatées dans notre série**

Classification de Clavien	Nombres de patients	Complications les plus fréquentes (dans le stade)
Stade I	Nc	infection urinaire, hématome voie veineuse, bronchite, ...
Stade II	17	Pneumopathie, abcès de paroi, rétention urinaire, bactériémie...
Stade III	6	Abcès du site opératoire (3), fistule biliaire d'évolution spontanée (drainage percutané)(3), septicémie,...
Stade IV	3	Insuffisance hépatocellulaire *1, reprise chirurgicale *3 dont péritonite*1, fistule biliaire*1, hémorragie digestive*1
Stade V	3	Décès (insuffisances hépatocellulaire *2, hémorragie*1 )

### **c. Durée de séjour en réanimation**

72 patients ont été hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale après la chirurgie hépatique. La durée moyenne de séjour était de 4,2 journées, soit une sortie en secteur en moyenne le quatrième jour, avec des extrêmes allant de 1 à 28 jours.

35 patients n'ont pas été hospitalisés en réanimation et ont donc été surveillé en secteur de chirurgie conventionnel ou dans le service de soins intensifs.

### **d. Résultats histologiques :**

La taille moyenne de la lésion métastatique la plus volumineuse était de 38 mm avec un intervalle de confiance compris entre 33 mm et 43 mm.

2 patients présentaient sur la pièce opératoire plus de lésions que ne le laissaient présumer le bilan préopératoire et l'échographie peropératoire.

7 patients présentaient à l'inverse moins de lésions métastatiques que le bilan préopératoire n'en avait révélé.

Pour 98 patients, le bilan préopératoire ainsi que l'échographie peropératoire ont permis de mettre en évidence les lésions hépatiques avec justesse (pas d'erreurs par excès ni par défaut).

Pour 6 patients, des lésions bénignes avaient été décrites comme métastatiques. Ces patients présentaient une association de lésions métastatiques et de lésions bénignes, et l'erreur d'appréciation des lésions n'a pas entraîné de geste hépatique inutile. 1 patient a bénéficié d'une exérèse en 2 temps (tumorectomie gauche puis embolisation portale puis hépatectomie droite) avec une analyse histologique en faveur d'une lésion bénigne sur les tumorectomies gauches, mais en faveur de lésions métastatiques sur les lésions du foie droit (à noter que le doute sur les lésions du foie gauche était connu en préopératoire).

A l'inverse, seuls 2 patients présentaient une lésion hépatique sur la pièce d'exérèse non décrite sur l'imagerie pré et peropératoire.

Concernant le degré de différenciation de la lésion, 2 patients présentaient une lésion peu différenciée, 53 une lésion avec un degré de différenciation moyen et 32 une différenciation élevée.

Les résultats histologiques concernant les marges histologiques d'exérèse sont collectés dans le tableau ci-dessous (tableau 68).

**Tableau 68 : étude des marges histologiques sur 102 résultats disponibles.**

<b>MARGE</b>	<b>Nombre de patient</b>	<b>%</b>
Positives ou inférieures à 1mm	26	(25.5%)
Entre 1 et 5 mm	25	(24.5%)
Entre 5 mm et 1cm	22	(21.6%)
Plus de 1 cm	26	(25.5%)
Négatives sans précision	3	(2.9%)

Concernant la stéatose hépatique, 25 patients présentaient une atteinte de plus de 20% du parenchyme hépatique. 19 patients parmi les 25 avaient bénéficié d'une chimiothérapie avant la chirurgie hépatique. Parmi les 82 patients dont le parenchyme présentait moins de 20% de stéatose hépatique, 43 avait bénéficié d'une chimiothérapie avant la chirurgie hépatique.

**Tableau 69 : étude du taux de stéatos hépatique selon la réalisation préalable d'une chimiothérapie néoadjuvante**

	<b>Stéatose ≤ à 20%</b>	<b>Stéatose &gt; à 20%</b>	<b>Total</b>
<b>Chimiothérapie néoadjuvante</b>	43 (69,3%)	19 (30,7%)	62
<b>Chirurgie hépatique première</b>	39 (86,6%)	6 (13,4%)	45
<b>Total</b>	82 (76,6%)	25 (23,4%)	107
			<b><i>P=0,036</i></b>

L'existence d'une stéatose hépatique supérieure à 20% est ainsi significativement liée à la réalisation d'une chimiothérapie précédant la chirurgie d'exérèse hépatique (cf. tableau 69). Du fait de la très grande hétérogénéité des chimiothérapies préopératoires, il n'est pas possible de montrer dans notre série quelle chimiothérapie est la plus pourvoyeuse de stéatose.

### **3- Traitement adjuvant :**

72 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie. Parmi ces patients, 28 patients ont eu cette chimiothérapie en l'absence d'une chimiothérapie néoadjuvante. 44 patients ont quant à eux bénéficié de la poursuite de la chimiothérapie postopératoire lorsque celle-ci avait été jugée efficace.

## B°) ETUDE COMPARATIVE (PERIODE 1 / PERIODE 2)

Nous avons comparé dans un premier temps les 2 populations étudiées puis les différences de prise en charge entre les 54 patients de la période I et les 53 patients de la période I.

### 1- Comparaison des populations entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009

Tableau 70 : Comparaison des populations entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009

	[2000-2006]			[2007-2009]			p**
	N=54 (50.5%)			N=53 (49.5%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
<b>sexe</b>							1,0000
M	36	66,7		35	66,0		
F	18	33,3		18	34,0		
<b>Age</b>	54	59,3	12,6	53	60,9	13,2	0,5101
<b>type de métastase(s)</b>							0,2340
Synchrone	30	55,6		36	67,9		
Métachrone	24	44,4		17	32,1		
<b>delai chir primitif- métastase (mois)</b>	20	21,6	15,0	17	26,5	14,9	0,2346

<b>nb de lésions hépatiques</b>					<b><u>0,0400</u></b>
1	23	44,2	22	43,1	
2	14	26,9	5	9,8	
3 et plus	15	28,8	24	47,1	
<b>localisation méta</b>					<b>0,4269</b>
Droite	20	37,0	24	45,3	
Gauche	16	29,6	10	18,9	
Bilobaire	18	33,3	19	35,8	
<b>résécabilité</b>					<b>0,2398</b>
1	31	59,6	22	43,1	
2	12	23,1	18	35,3	
Limite	9	17,3	11	21,6	
résécabilité / non résécable					

---

Seul le nombre de métastases hépatiques présentes lors de la réalisation de l'exérèse hépatique était significativement différent. Nous avons opéré ainsi au cours de la seconde période des patients présentant significativement plus de lésions hépatiques.

Les autres critères comme la résécabilité des lésions, le caractère bilobaire des lésions, le délai entre le primitif et la chirurgie hépatique ne sont pas significativement différents.

## 2- Comparaison des prises en charge entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009

Tableau 71 : Comparaison des prises en charge entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009

	Période		Total (N=107)	Test**
	[2000-2006] (N=54)	[2007-2009] (N=53)		
Chimio Néoadjuvant	26 (48.1%)	36 (67.9%)	62 (57.9%)	<b><u>0,05</u></b>
Réalisation Chimio Néoadjuvante (selon type de méta)				0,1531
Synchrone Sans Chimio	10 (18.5%)	5 (9.4%)	15 (14.0%)	
Synchrone Avec Chimio	20 (37.0%)	31 (58.5%)	51 (47.7%)	
Métachrone Sans Chimio	18 (33.3%)	12 (22.6%)	30 (28.0%)	
Métachrone Avec Chimio	6 (11.1%)	5 (9.4%)	11 (10.3%)	
Radiofréquence	9 (16.7%)	5 (9.4%)	14 (13.1%)	0,3909
Embolisation Portale (ou ligature peropératoire)	2 (3.7%)	16 (26.4%)	18 (15.0%)	<b><u>0,001</u></b>
Chirurgie hépatique première	0 (0.0%)	1 (2.8%)	1 (1.5%)	1,0000
Chirurgie hépatique synchrone	7 (25.0%)	11 (31.4%)	18 (28.6%)	0,7796
Hépatectomie				0,1074
Limitée	31 (57.4%)	23 (43.4%)	54 (50.5%)	
Majeure	11 (20.4%)	12 (22.6%)	23 (21.5%)	
Majeure Élargie	9 (16.7%)	7 (13.2%)	16 (15.0%)	
2 Temps	3 (5.6%)	11 (20.8%)	14 (13.1%)	

---

Clampage	38 (73.1%)	29 (64.4%)	67 (69.1%)	0,3861
Durée Totale du clampage (en minutes)	31,9 (15,5)	32,3 (13,8)	32,1 (14,6)	

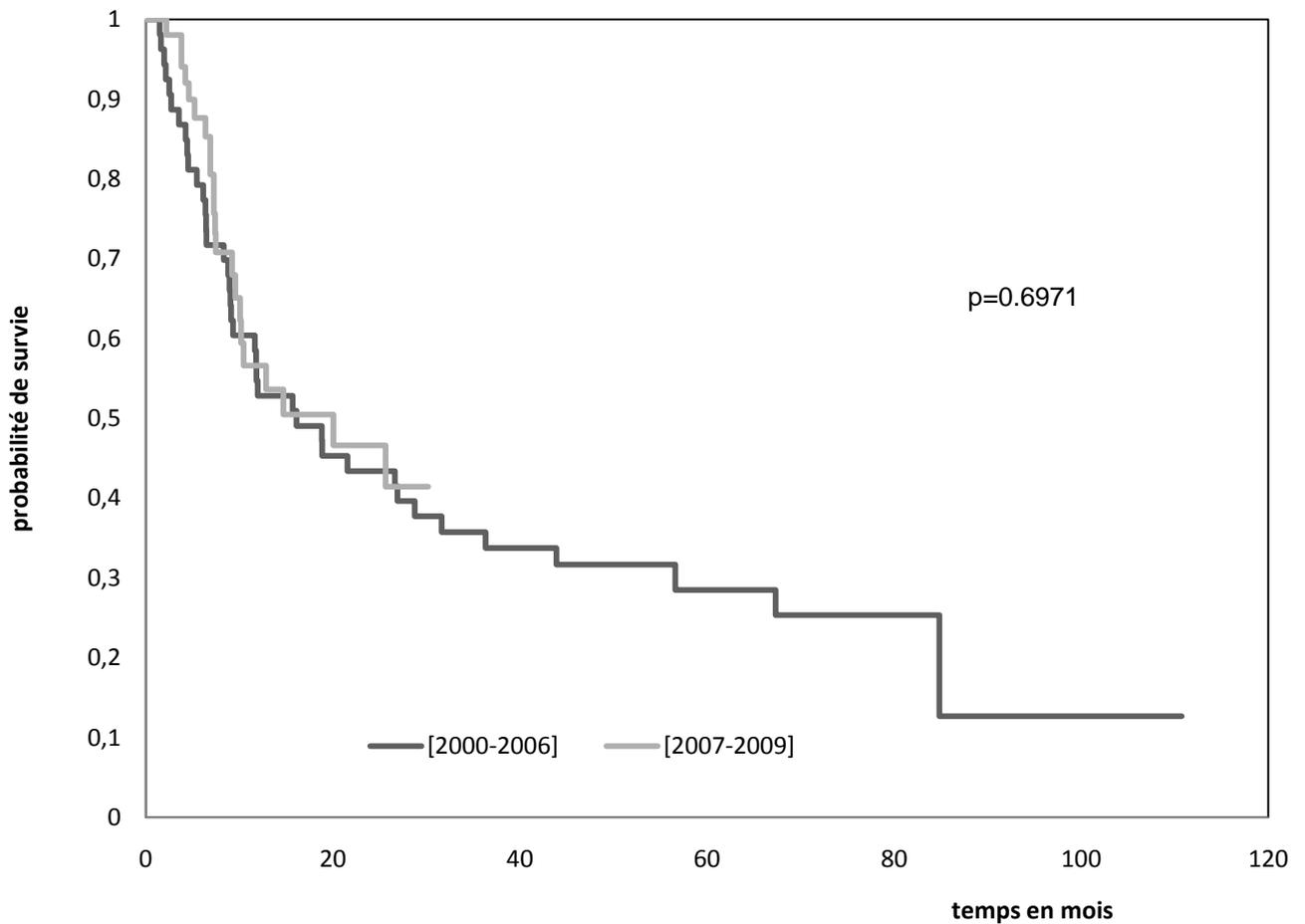
---

Complications				0,4633
Non communiqué	1	3	4	
Aucune	38 (71.7%)	36 (72.0%)	74 (71.8%)	
Clavien I-II	8 (15.1%)	9 (18.0%)	17 (16.5%)	
Clavien III-IV	4 (7.5%)	5 (10.0%)	9 (8.7%)	
Décès	3 (5.7%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	

	Période		Total	Test
	[2000-2006]	[2007-2009]		
	(N=54)	(N=53)	(N=107)	
Transfusion	9 (18.0%)	3 (5.8%)	12 (11.8%)	0,0693
Nb moyen de culots	5,1 (3,2)	3,0 (0,0)	4,5 (2,9)	
Séjour en Réanimation	42 (77.8%)	30 (56.6%)	72 (67.3%)	0,0241
Nb Jours Réanimation				0,8031
Nb de patients hospitalisés en réanimation	42	30	72	
Durée moyenne	4,1 (4,2)	4,7 (4,3)	4,4 (4,2)	
Médiane (Min / Max)	3,0 (1,0 / 28,0)	3,0 (1,0 / 21,0)	3,0 (1,0 / 28,0)	
Taille de la lésion principale ( en mm)				0,0611
moyenne (déviatoin standard)	44,2 (31,6)	31,5 (18,6)	38,1 (26,8)	
Médiane (Min / Max)	35,0 (8,0 / 170,0)	25,0 (5,0 / 70,0)	35,0 (5,0 / 170,0)	
Marge Exérèse				0,6204
Positive	12 (23.1%)	14 (28.0%)	26 (25.5%)	
>0,1	13 (25.0%)	12 (24.0%)	25 (24.5%)	
>0,5	11 (21.2%)	11 (22.0%)	22 (21.6%)	
>1	13 (25.0%)	13 (26.0%)	26 (25.5%)	
Négative sans Précision	3 (5.8%)	0 (0.0%)	3 (2.9%)	
Degré de stéatose (patient avec chimio pré-op)				0,5885
0-20%	17 (65.4%)	26 (72.2%)	43 (69.4%)	
>20%	9 (34.6%)	10 (27.8%)	19 (30.6%)	

### 3- comparaison des survies sans récurrence entre les 2 périodes :

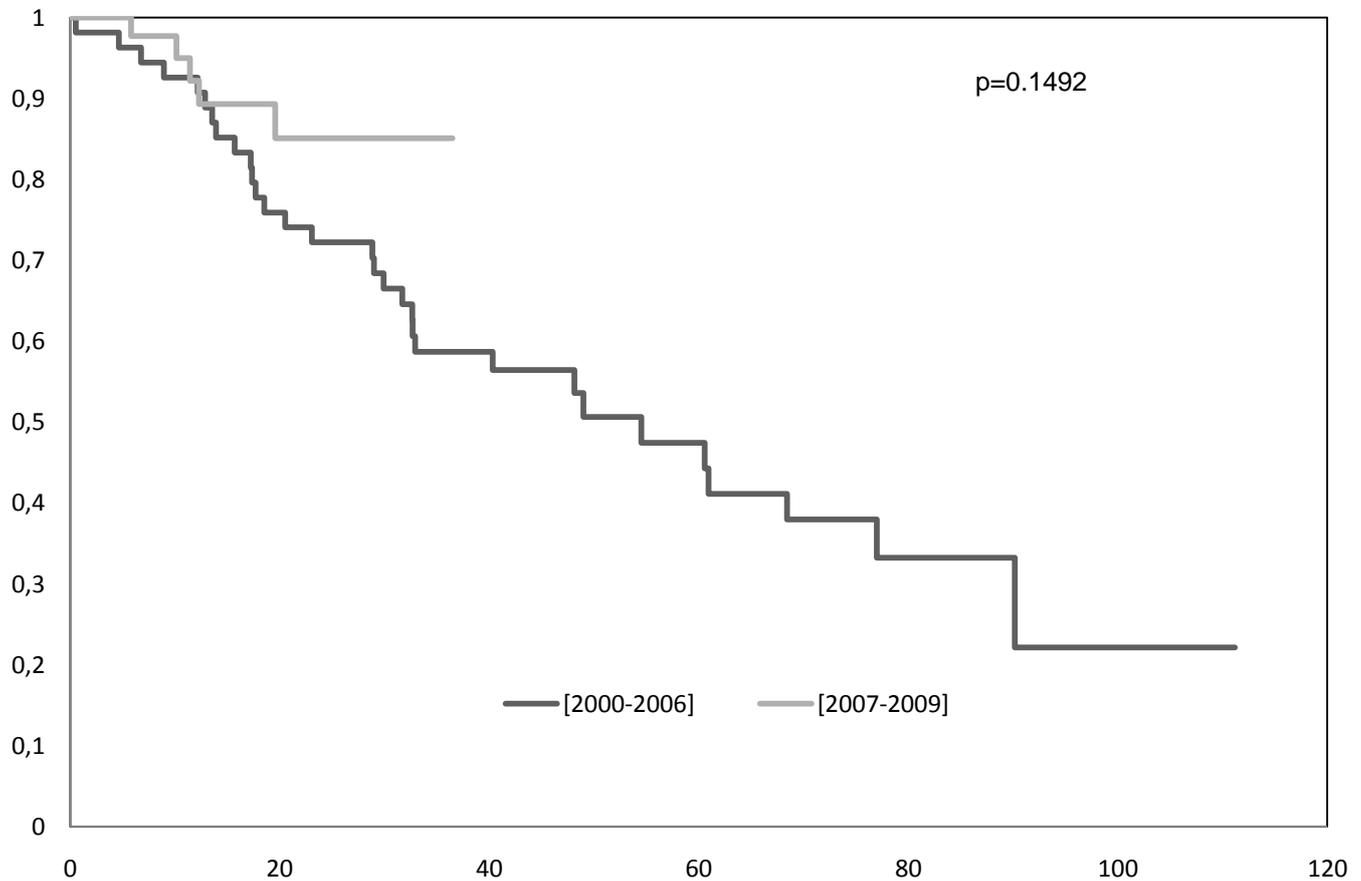
Figure 72 : Survie sans récurrence en fonction du temps après la chirurgie hépatique (en mois)



Les 2 courbes sont superposables et il n'est pas observé de différence significative entre les survies sans récurrence des périodes I et II. La courbe de la période II, entre 2007 et 2010 ne se poursuit pas au-delà de 25 mois, du fait du peu de recul dont nous disposons pour étudier cette période.

#### 4- comparaison des survies sans récidive entre les 2 périodes :

Figure 73 : Survie globale en fonction du temps après la chirurgie hépatique ( en mois)

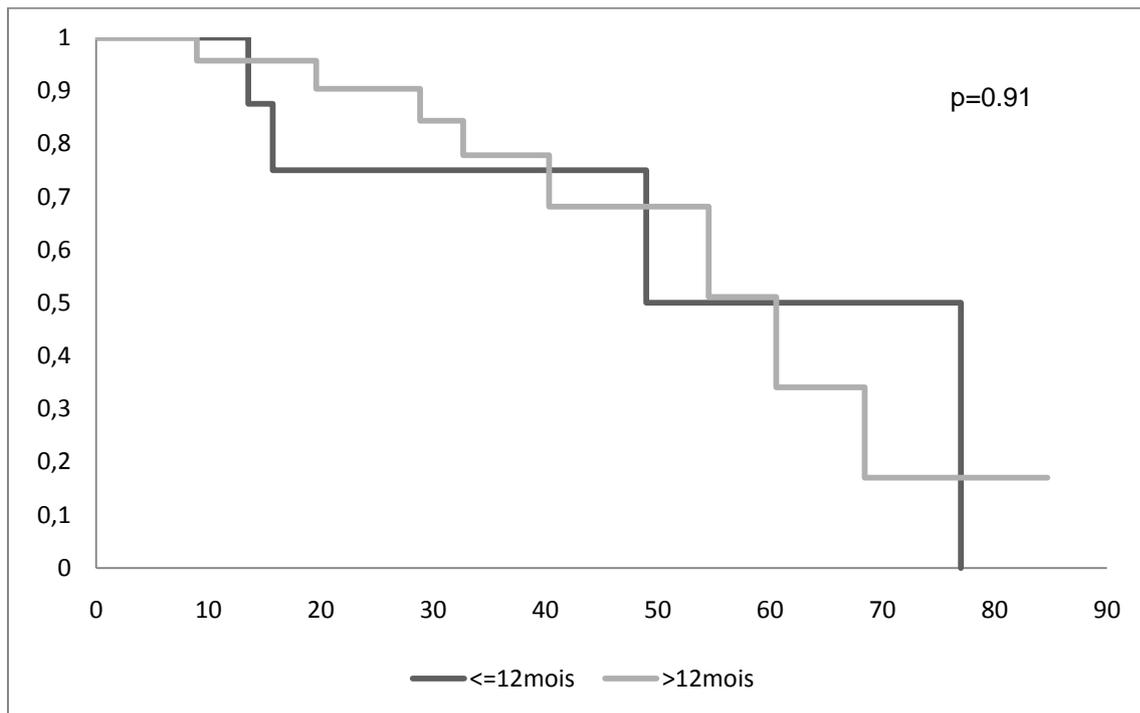


Les 2 courbes ne sont pas superposables. Il semble que la courbe de la seconde période soit située au-dessus de celle de la période I, mais la différence n'est pas significative. La courbe de la période II s'arrête également précocement du fait du faible recul dont nous disposons pour étudier la seconde période.

## C°) ETUDE ANALYTIQUE DE LA SURVIE

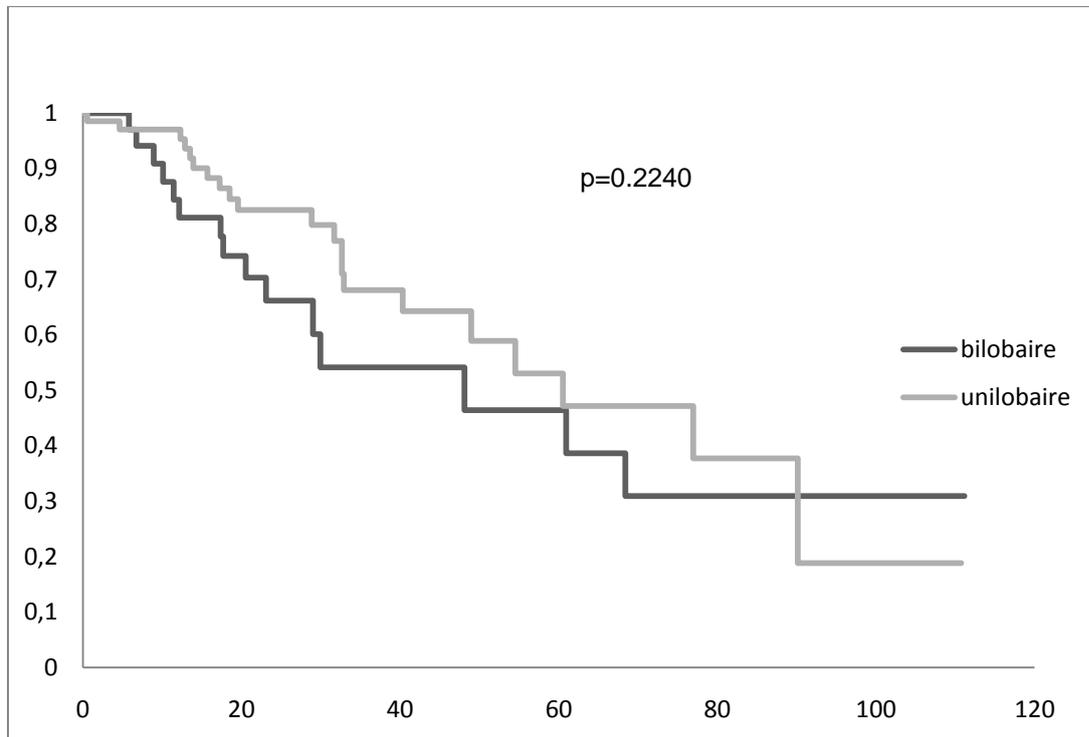
Nous avons étudié les courbes de survies après la chirurgie hépatique en fonction de différents critères comme le délai entre la chirurgie primitive et la lésion hépatique, le nombre, la localisation des lésions hépatiques et les marges histologiques.

**Figure 74 : survie globale en mois en fonction de l'intervalle libre entre le primitif et la chirurgie hépatique**

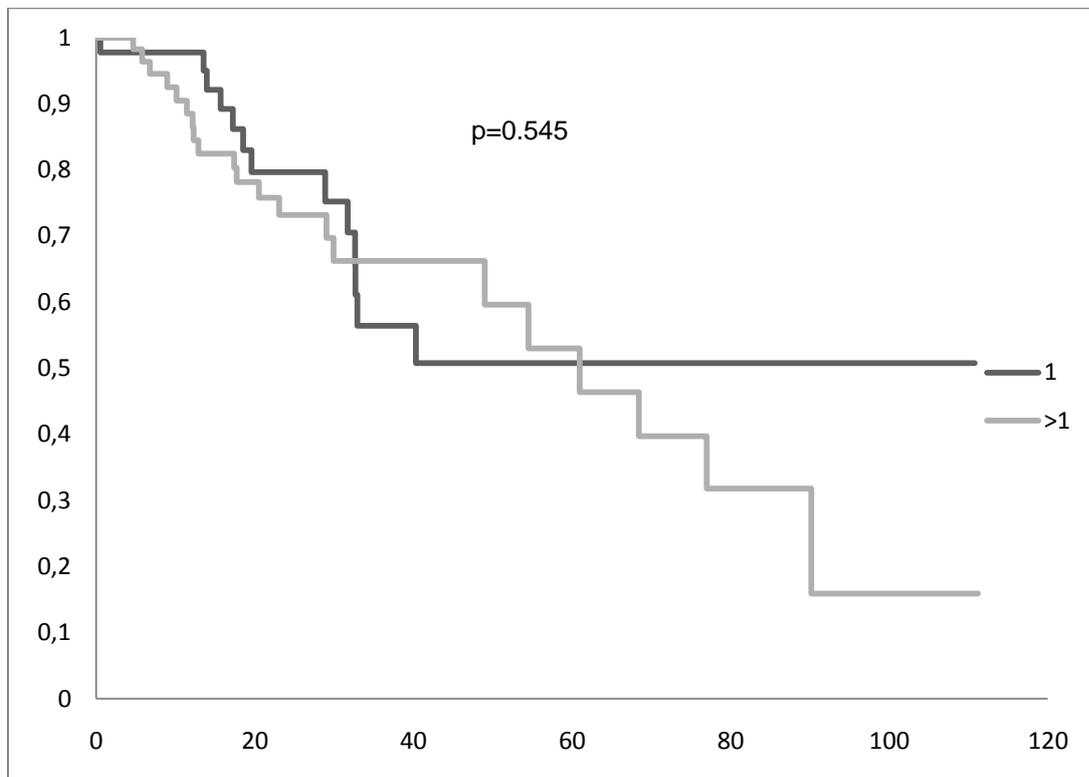


La comparaison des survies en fonction de l'intervalle libre entre le cancer primitif et la chirurgie hépatique ne montre pas de différence significative quant à la survie globale avec ( $p = 0,91$ ). Les courbes s'entrecroisent à plusieurs reprises, preuve de l'absence d'influence de cet intervalle sur la survie globale dans notre étude.

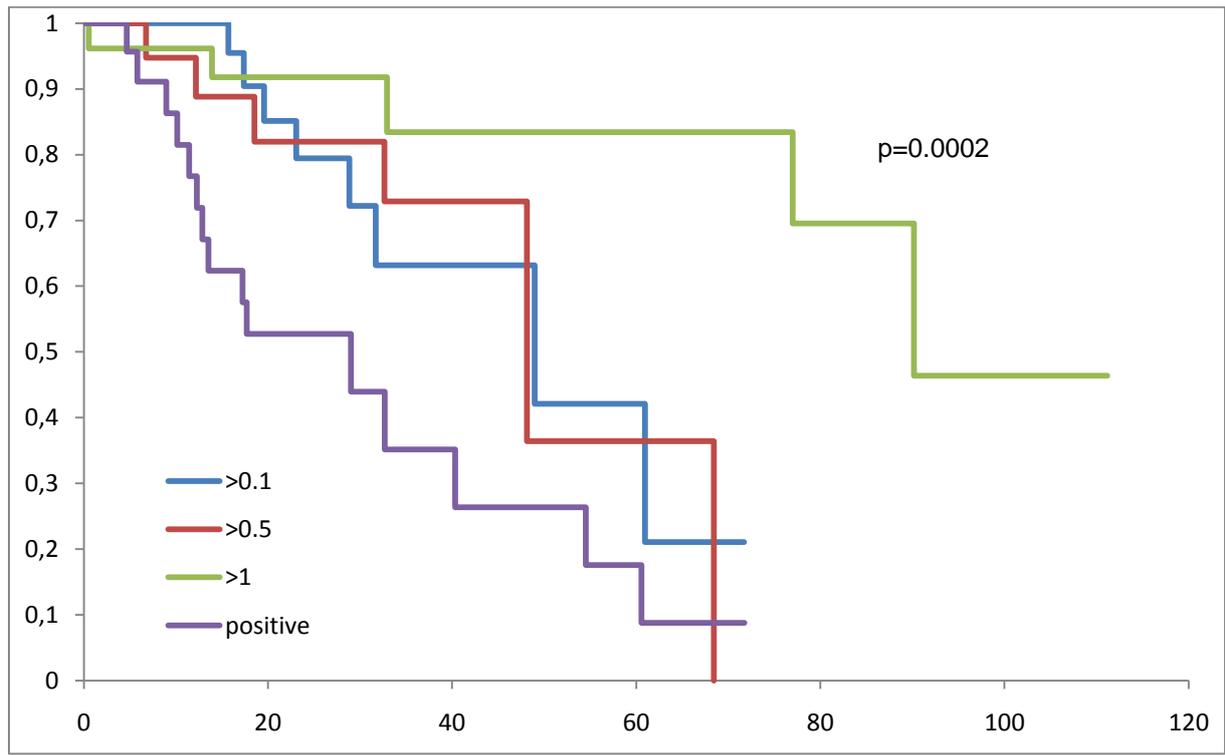
**Figure 75 : analyse de la survie globale en mois en fonction de la localisation des lésions hépatiques (unilobaires et bilobaires).**



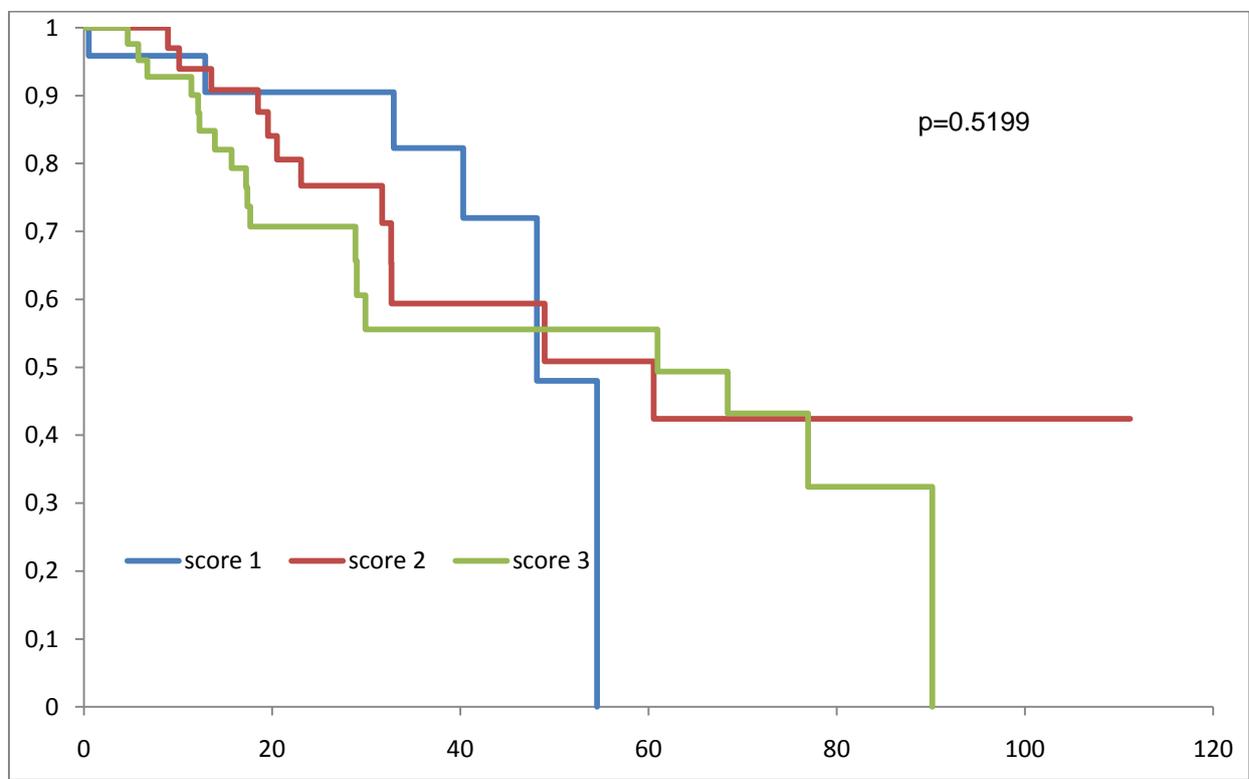
**Figure 76 : Analyse de la survie globale en mois en fonction du nombre de lésion(s) hépatique(s) (unique et multiples)**



**Figure 77 : Analyse de la survie globale en mois en fonction de la marge d'exérèse sur la pièce opératoire**



**Figure 78 : Analyse de la survie globale en mois en fonction du score de l'AFC ( risque faible, moyen, et élevé de récidence, [2]**

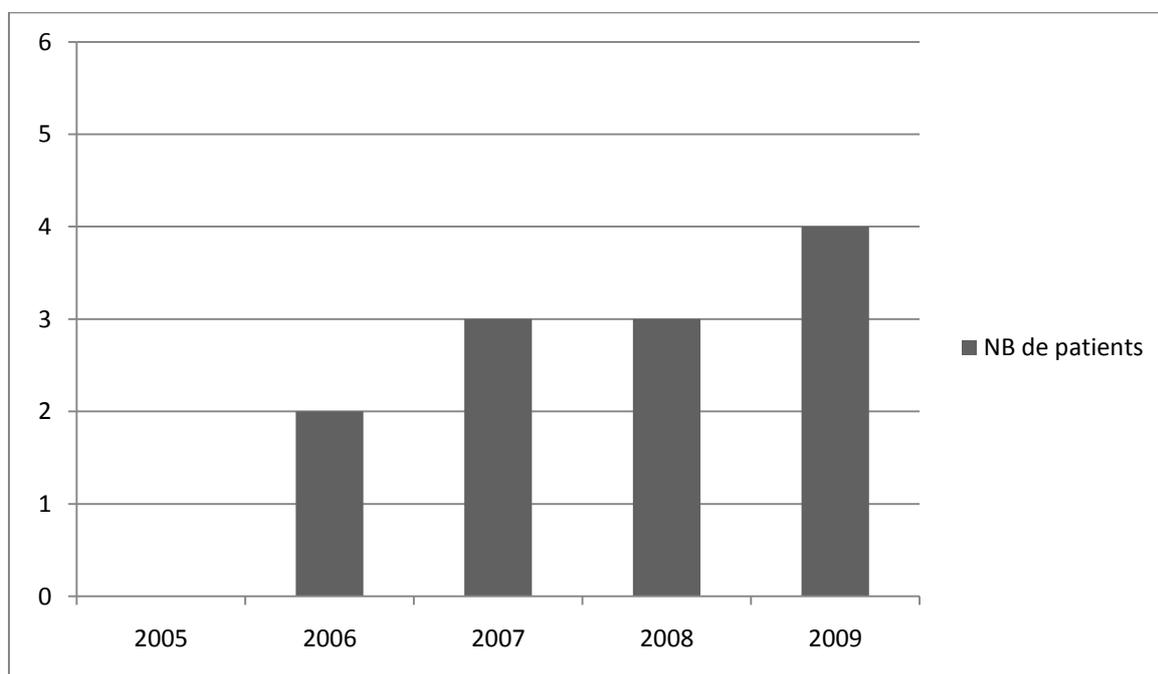


## D°) INDICATIONS ET RESULTATS DE L'EMBOUSATION PORTALE OU LIGATURE DE LA VEINE PORTE.

### 1- Description de la population

Dans notre série, 12 patients ont bénéficié de la réalisation d'une embolisation portale pour la prise en charge de métastases hépatiques depuis 2006 et 6 patients ont bénéficié d'une ligature de la veine porte au cours d'une procédure chirurgicale.

Figure 79 : Nombre d'embolisations portales percutanées réalisées (pour métastases hépatiques)



Le nombre d'embolisations portales réalisées est globalement stable pour cette indication alors que le nombre de gestes effectués pour la prise en charge des cholangiocarcinomes ou hépatocarcinomes est en augmentation continue depuis 4 ans. En effet, le segment I est le plus souvent indemne dans la maladie métastatique et le volume du foie restant est plus élevé que dans les autres chirurgies hépatiques et le plus souvent « sain », c'est-à-dire sans atteinte du parenchyme hépatique adjacent.

Un patient a été embolisé à 2 reprises, car étant le volume de son foie restant était insuffisant à l'issue de la première embolisation du fait d'une embolisation non complète sur l'hépatogramme final.

L'âge moyen des patients est 62 ans (intervalle de confiance : 55,5-68,5).

6 patients étaient des femmes pour 6 hommes.

## **2- Indication de l'embolisation portale**

Dans notre série, 7 patients ont bénéficié d'une embolisation portale dans le cadre d'une stratégie en 2 temps. 6 patients ont bénéficié d'un équivalent d'embolisation portale droite, à savoir une ligature peropératoire de la veine porte droite lors du premier geste de la stratégie en 2 temps (cf. graphique 80). Pour les 13 stratégies en 2 temps (7 embolisations et 6 ligatures), 12 patients avaient déjà bénéficié d'une ou plusieurs tumorectomies du foie gauche, (plus ou moins associées à une radiofréquence sur ce foie gauche lorsque les lésions étaient plus profondes, en vue d'une épargne parenchymateuse) et un patient n'avait bénéficié que d'une radiofréquence gauche avec ligature de la veine porte droite.

5 patients ont bénéficié d'une embolisation portale droite avant la réalisation d'une hépatectomie majeure ou majeure élargie en 1 temps (cf. graphique 81).

Parmi ces 18 patients, une hépatectomie droite élargie au 4 était indiqué pour 9 patients tandis qu'une hépatectomie droite conventionnelle était indiqué pour 9 patients.

Le volume du foie restant prenait en compte le segment I, II et III lorsqu'une hépatectomie droite élargie au segment IV était indiqué et le volume des segments I, II, III et IV lorsqu'une hépatectomie droite conventionnelle était proposée. Le volume du foie restant était évalué pour l'ensemble des 15 patients à 339 ml (+/-72,1mL). Le pourcentage du volume du foie restant par rapport au volume hépatique total était 22,9% (+/- 5,2).

## **3- Description des procédures :**

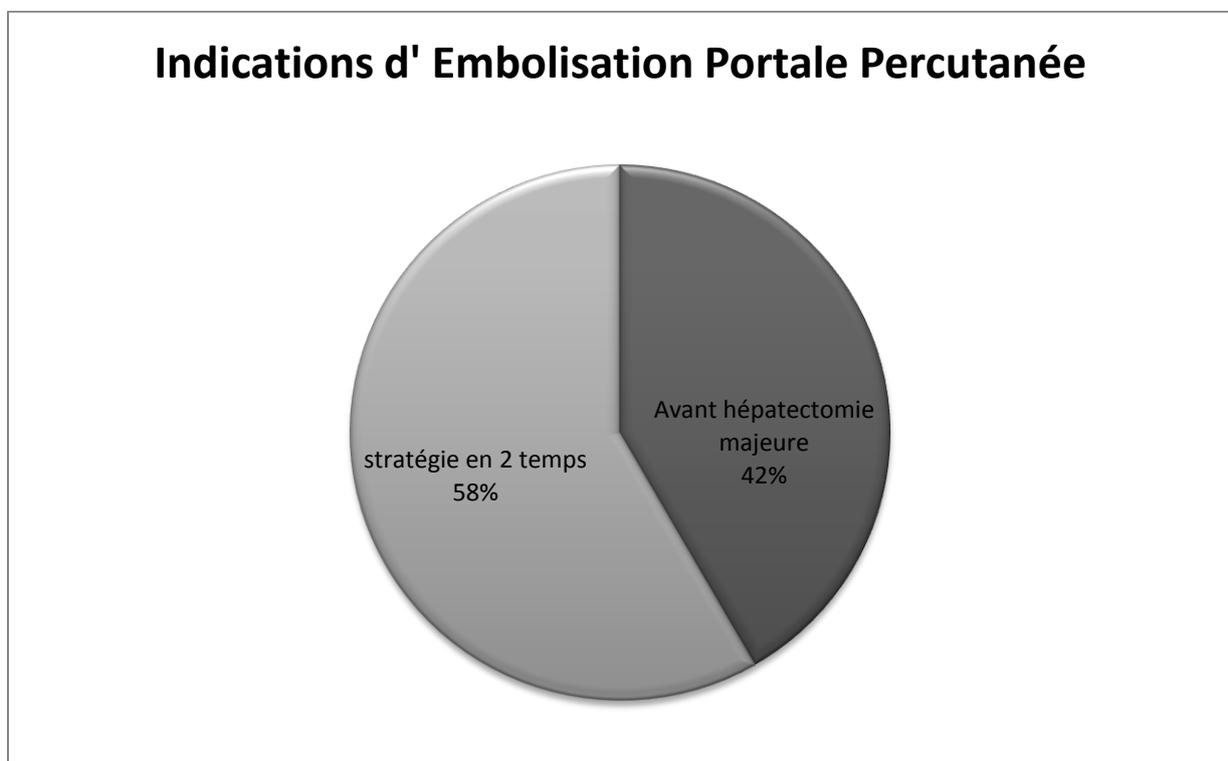
L'ensemble des procédures a été réalisée sous anesthésie générale avec utilisation d'un mélange glubran/lipiodol après cathétérisme de la branche portale gauche si possible. Lorsque ce cathétérisme n'était pas possible, la branche droite de la veine porte était ponctionné sous échographie et l'embolisation était effectuée de manière rétrograde, rendant difficile la réalisation d'un hépatogramme final dans le but est de vérifier l'obstruction complète de la veine porte droite et de ses branches.

Le segment IV n'a pas bénéficié de procédure d'embolisation (dans notre série pour métastases hépatiques) même lorsqu'une hépatectomie élargie au IV était indiqué du fait des difficultés de cette embolisation (risque d'embolisation accidentelle de la veine porte gauche).

Figure 80 : répartition des techniques d'hypertrophie hépatique au cours d'une stratégie en 2 temps



Figure 81 : Répartition des indications d'embolisation portale percutanée pour les métastases hépatiques



#### **4- Résultats volumétriques :**

Le volume du foie restant après embolisation était 465 ml (+/- 170 ml) pour un volume initial à 339 ml. Le pourcentage du foie restant par rapport au volume hépatique total était de 31,4% (+/- 7,4) pour un rapport initial de 22,9%. Seuls les patients qui ont été opérés sont présentés ici, donc cette analyse ne permet pas de conclure quant à la proportion de patients embolisés qui accèdent à la chirurgie.

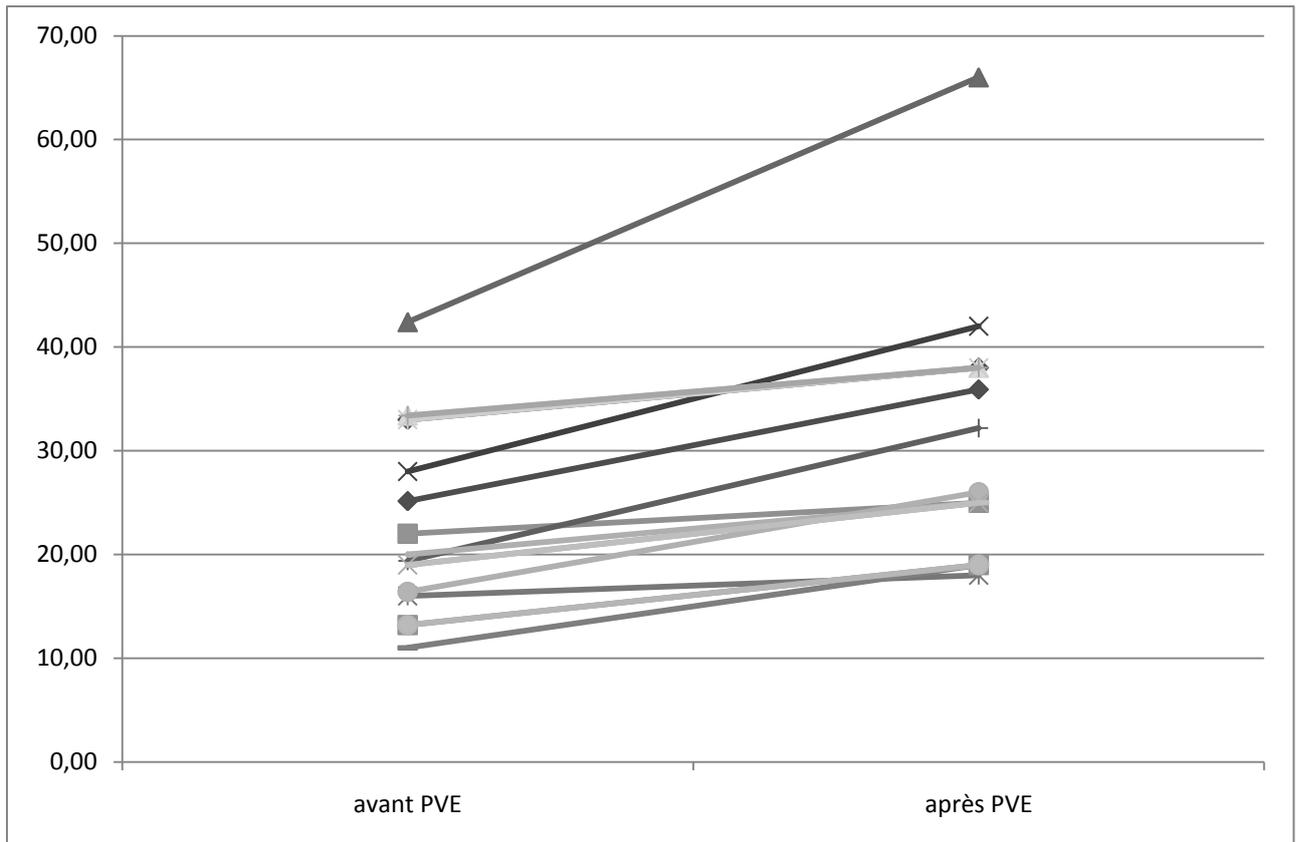
Le volume initial moyen du foie restant était 400 ml lorsque le segment IV est considéré comme restant (hépatectomie droite) contre 270 ml lorsque le segment IV n'est pas considéré comme restant (hépatectomie droite élargie au IV).

Le volume moyen du foie restant était à l'issue de l'embolisation portale respectivement 541 ml (avant hépatectomie droite) et 376 ml (avant hépatectomie droite élargie au IV). L'augmentation du pourcentage du volume du foie restant dans notre série pour le sous-groupe de patients avant hépatectomie droite élargie au IV était de 38%. Cette augmentation de 38% est retrouvée à l'identique dans le groupe avant hépatectomie droite conventionnelle.

Au final, les résultats montrent que l'hypertrophie compensatrice après embolisation droite se fait de manière homogène entre le segment IV et les segments I, II et III. Cette hypertrophie est de 38% dans notre série (cf. graphique 82). Du fait de l'absence d'embolisation du segment IV, il ne nous est pas possible de mettre en évidence une supériorité d'une embolisation du segment IV (associée à l'embolisation droite pour les hépatectomies élargies au segment IV) par rapport à une embolisation droite conventionnelle.

Dans notre série, seuls 2 patients sur 18 ont présenté une insuffisance hépatocellulaire temporaire à l'issue du geste d'exérèse hépatique élargie. Parmi ces 2 patients, un patient a du bénéficier d'une épuration hépatique extracorporelle de type hémodialyse hépatique. Nous n'avons pas constaté de décès dans cette série de patients. Le volume du foie restant après embolisation portale était de 25% pour le patient 1 et 38% pour le patient 2, ce qui semblait pourtant suffisant en préopératoire. Les 2 patients ne présentaient pas d'hépatopathie sous-jacente mais le patient 2 (VFR à 38%) avait bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante intensive (12 cures de folfiri-avastin) sans que l'analyse histologique de la pièce ne retrouve d'hépatotoxicité majeure.

**Graphique 82 : pourcentage de foie restant avant embolisation portale et après embolisation portale**



### **5- Complications :**

Nous n'avons pas mis en évidence de complications de grade II-III-IV-V de la classification de Clavien au cours de cette procédure dans la série de patients étudiés. Nous avons constaté une veinite sur la voie veineuse périphérique et deux patients ont présenté des douleurs abdominales avec élévation modérée des transaminases, sans retentissement sur la fonction hépatique.

# **DISCUSSION**

## **1- Les limites de l'étude**

Nous avons inclus dans notre série 107 patients entre le 1 janvier 2000 et le 31 décembre 2009. La liste de ces patients a été obtenue de différentes manières.

Nous avons dans un premier temps utilisé le logiciel de codage des diagnostics principaux et associés, puis de collecte des actes opératoires utilisés par le CHU de Nancy (logiciel ELISA). Le diagnostic principal retenu était "métastase(s) hépatique(s)", croisé avec l'ensemble des actes possibles d'exérèse hépatique. Nous avons également inclus dans cette liste les patients dont le critère "métastase(s) hépatique(s)" était considéré comme diagnostic associé. Nous avons ensuite soustrait les patients qui présentaient des lésions hépatiques métastatiques d'un primitif non colorectal (pulmonaire, gynécologique, testiculaire, ...).

Nous avons également analysé les fiches remplies pour les réunions de concertation pluridisciplinaires par les médecins (chirurgiens, oncologues, hépato-gastroentérologues) depuis 2006 et listé les patients opérés de métastases hépatiques avec un primitif colorectal.

Nous avons ainsi limité au maximum les risques de patients non inclus dans cette étude en recoupant différentes sources d'informations, mais il est possible que des patients, notamment au début de la période d'inclusion, n'aient à tort pas été inclus dans cette étude, en cas d'erreur de codage.

La principale limite de cette étude est liée au fait que nous ne disposons pas du nombre total de patients atteints de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) au cours de cette période pour le bassin de population concernée par notre étude.

Plusieurs raisons expliquent les difficultés pour connaître cette information. Au cours de la période d'inclusion, les pratiques courantes ont nettement évolué. C'est ainsi que la majorité des patients dont, soit l'état de santé, soit l'étendue des lésions hépatiques, ne permettait aucun traitement à visée curative, n'ont donc pas été présentés à un chirurgien ni aux réunions de RCP. Même s'il est possible de retrouver les patients pris en charge dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU, il n'est pas possible d'obtenir de telles informations sur l'ensemble des patients atteints de Métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR) de notre bassin de population. D'autre part, le recrutement de notre service n'est pas superposable aux centres hospitaliers de la région ni aux services réalisant des

chimiothérapies. Il ne nous est donc pas possible de connaître le nombre total de patients atteints de MHCCR et donc pas possible d'évaluer le pourcentage de patients ayant au final bénéficié d'une prise en charge chirurgicale à visée curative. Les taux de résécabilité initiale et secondaire sont respectivement de 20% et 15% dans la littérature (Adam, EMC, 2008) permettant au final d'opérer en tout de manière curative 35% des patients.

La seconde limite de notre étude est liée à un biais de recrutement important. Il paraît ainsi évident que de nombreux patients atteints de MHCCR unique (ou dont la localisation rendait son exérèse aisée) n'ont pas été adressés à notre service et ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale dans le centre hospitalier ayant réalisé la chirurgie primitive. Ce biais de recrutement explique notamment la proportion élevée de lésions synchrones dans notre série (plus de 2/3). La prise en charge de ces lésions est plus complexe, et nécessite souvent une prise en charge multidisciplinaire dans un centre hospitalier universitaire.

Les biais de classement, liés au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective ont été réduits par l'utilisation de documents édités lors de la prise en charge des patients (compte-rendus de consultations préopératoires, compte-rendus opératoires, résultats anatomopathologiques, ...). Les biais de classement dans l'étude des survies globales et sans récurrence sont faibles puisque les patients sont pour la plupart suivis par les services d'oncologie de la région. Les informations concernant les dates de récurrences, de décès ainsi que le statut du patient au 1 février 2010 (en vie, en vie avec une récurrence, en vie sans récurrence) ont été ainsi facilement collectées avec des dates précises.

## **2- Les caractéristiques de la population**

La majorité des patients de cette étude sont des hommes (plus de 2/3). Cette donnée est partiellement expliquée par le fait que le CCR est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (environ 1,5 fois plus) [1, 4, 5, 10]. D'autre part, une atteinte hépatique synchrone est plus fréquente lors du diagnostic de la lésion primitive chez les hommes (dans 15,9% des cas chez les hommes contre 12,5% chez les femmes). De même, au cours de la surveillance de la lésion primitive, une atteinte hépatique métachrone est mise en évidence chez 16,5% des hommes contre 13,7% des femmes. Les hommes ont ainsi une fréquence plus élevée de cancer colorectaux, mais aussi une propension plus grande à développer une atteinte hépatique soit d'emblée, soit au cours de la surveillance, ce qui explique la répartition

homme/femme de notre étude (66%/33%). Il est à noter que la répartition homme/femme reste identique entre les 2 périodes d'inclusion (2000-2006 et 2007-2009).

La moyenne d'âge des patients est 60 ans. La population concernée est ainsi relativement jeune et s'explique par le fait que la chirurgie hépatique est une chirurgie majeure et reste le plus souvent destinée aux patients dont l'état de santé reste compatible avec une prise en charge chirurgicale. La réalisation d'une chirurgie hépatique chez des patients plus âgés nécessite une réelle évaluation du rapport bénéfice/risque. Le plus souvent, une chirurgie hépatique limitée ou mineure est réalisable même chez les patients âgés tandis que les chirurgies avec une exérèse majeure s'adressent à des patients plus jeunes, capables d'endurer les différents temps d'une telle prise en charge (chirurgie, chimiothérapie, parfois embolisation portale, ...). La moyenne d'âge des patients de la période 1 et 2 sont identiques, preuve que l'augmentation croissante des indications chirurgicales n'a pas rendu notre service moins méfiant vis-à-vis de la chirurgie dans la population des patients âgés.

### **3- Le bilan préthérapeutique :**

#### **a. Le bilan d'imagerie:**

La majorité de nos patients a bénéficié d'un bilan d'imagerie exhaustif avant la chirurgie, comprenant une échographie, un scanner, une IRM et un Pet-scanner. Plus précisément, près de 100% des patients ont bénéficié d'un scanner avant le geste chirurgical. L'intérêt principal de cet examen est sa grande disponibilité, qui permet de l'obtenir dans des délais satisfaisants. Il permet également de faire le bilan d'extension de la maladie en recherchant une récurrence de la pathologie colorectale, une atteinte extra-hépatique notamment pulmonaire. Cet examen est intéressant, car il peut être visualisé par l'ensemble des intervenants lors des réunions de Concertations Pluridisciplinaires, notamment par l'équipe chirurgicale qui peut demander la réalisation d'une volumétrie hépatique en cas de doute sur le volume de parenchyme hépatique restant.

Dans notre série, environ  $\frac{3}{4}$  des patients avaient bénéficié d'une échographie abdominale. Il est difficile d'évaluer l'exactitude de cette donnée, car il est probable qu'un certain nombre de patients ont bénéficié d'une échographie abdominale avant d'être adressés dans notre centre hospitalier pour la prise en charge des lésions hépatiques. La majorité de ces échographies est alors réalisée à l'extérieur de notre centre hospitalier et n'a pas pu être collectée. D'autre part,

nous pensons que le bilan d'extension d'une lésion primitive colorectale justifie la réalisation d'un scanner abdominal plutôt que d'une échographie dont la sensibilité est inférieure. Or, dans notre série, 2/3 des patients présentaient une atteinte synchrone, avec une atteinte hépatique découverte lors du bilan d'extension. Ces considérations expliquent la proportion plus faible d'échographies par rapport à celle de scanners abdominaux.

L'IRM est devenue, depuis plusieurs années, un examen indispensable avant d'engager une prise en charge chirurgicale. Son objectif, du fait de sa très grande sensibilité, est de dépister des lésions de petite taille passées inaperçues au scanner, dont la découverte modifierait la prise en charge du patient.

Le Pet-scanner est également de plus en plus souvent réalisé depuis environ 3 ans. L'objectif principal est la recherche d'une atteinte extra-hépatique, pulmonaire, ganglionnaire, ... La disponibilité de cet examen dans notre centre hospitalier explique son recours de plus en plus fréquent (plus de 50% des patients). Cet examen est le plus souvent réalisé à l'issue du bilan classique (échographie, scanner et IRM) avant d'engager un geste chirurgical, mais parfois réalisé devant une ascension du taux d'ACE avec un scanner normal. Le Pet-scanner a alors permis d'orienter vers une atteinte hépatique confirmée par l'IRM secondairement [104].

Les recommandations actuelles (FFCD, SNFGE, ONCOLOR) conseillent actuellement la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, complété si les lésions semblent opérables d'une IRM et d'un Pet-scanner (lorsque celui-ci est disponible) chez un patient dont l'état de santé ne contre-indique pas une chirurgie hépatique.

#### **b. Prélèvement histologique avant la chirurgie**

Dans notre série, nous n'avons pas réalisé de prélèvement histologique pour affirmer la nature des lésions hépatiques. La nature secondaire des lésions hépatiques est évaluée selon le contexte du patient (nature de la lésion primitive, stade du primitif, délai par rapport au primitif), du bilan d'imagerie (aspect des lésions sur le scanner et surtout à l'IRM, nombre des lésions, répartition des lésions, aspect du foie sous-jacent), et de la chronologie du marqueur ACE. Nous ne réalisons une biopsie des lésions secondaires que lorsque le patient est jugé non opérable (lorsque nous ne disposons pas de l'analyse du primitif: cas de lésions synchrones inopérables), soit du fait de l'atteinte hépatique diffuse, d'une atteinte extra hépatique non opérable ou de la fragilité de l'état général du patient. La biopsie hépatique d'au moins une lésion hépatique est alors utile avant de débiter une chimiothérapie palliative.

Lors de la collecte des données, parmi les 142 dossiers analysés (avant élimination des dossiers avec erreurs de codage), un seul patient avait été considéré à tort comme porteur d'une lésion hépatique de type métastatique. Ce patient avait été opéré d'une lésion colorectale 2 années auparavant ; après exérèse hépatique (lobectomie gauche), l'analyse histologique a conclu à un Carcinome Hépatocellulaire. A noter que ce patient n'avait pas bénéficié d'une IRM, ni d'un Pet-scanner avant la chirurgie hépatique.

Le prélèvement histologique pour confirmer le type de lésion n'a donc pas sa place dans la prise en charge préopératoire du fait de la performance des examens d'imagerie et du faisceau d'arguments qui oriente fortement vers la nature secondaire des lésions hépatiques.

A l'inverse, une biopsie hépatique est indiquée sur le foie « dit » sain avant d'envisager une hépatectomie majeure laissant moins de 40% de parenchyme hépatique lorsqu'une hépatopathie est suspectée. Cette hépatopathie peut être suspectée dans le cas d'une intoxication éthylique du patient, de marqueurs biologiques anormaux (baisse du TP, hypo albuminémie, hyper bilirubinémie, ...), d'existence d'une dysmorphie hépatique sur le scanner (hypertrophie du segment I) ou en cas d'existence d'une hypertension portale clinique ou sur l'imagerie. Dans notre série, nous avons réalisé 4 fois un test au vert d'indocyanine et seulement 2 biopsies sur foie sain, qui n'ont pas contre-indiqué le geste hépatique. Il ne nous est toutefois pas possible de préciser le nombre de biopsies qui ont fait récuser le geste chirurgical du fait du type de recrutement utilisé pour cette étude. Certaines équipes réalisent quant à elles une biopsie hépatique systématique, lorsque le patient a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante afin d'évaluer l'hépatotoxicité induite. L'intérêt réside dans l'indication d'une embolisation portale qui peut en découler si l'analyse du foie sain retrouve une stéatose importante ou une fibrose sévère.

### **c. Le dosage de l'ACE**

Le dosage de l'ACE a un intérêt principalement dans le suivi d'un patient ayant présenté un primitif colorectal. Son dosage lors de la surveillance du patient reste discuté ; mais la majorité des praticiens réalise son dosage tous les 3 mois au début du suivi des patients. L'ascension du taux d'ACE évoque une récurrence et justifie des examens complémentaires (scanner abdominal, Pet-scanner) pour localiser la récurrence si l'ascension de l'ACE se poursuit.

Plusieurs équipes ont montré l'intérêt pronostique après chirurgie hépatique du taux initial de l'ACE [95], avec notamment un seuil à 200. Le taux d'ACE est ainsi pris en compte dans le score pronostique de Fong et al (1999) [95].

Malheureusement, dans notre série, l'immense majorité des résultats du dosage d'ACE est manquant (car réalisés en externe lors de la consultation initiale), du moins lors de la prise en charge initiale de la maladie métastatique. Nous avons ainsi pris le parti de ne pas étudier ce critère pronostique, d'autant plus qu'il n'était pas retenu dans le score pronostique de l'AFC de 1996 (cf. chapitre facteurs pronostiques).

#### **4- Embolisation portale et hépatectomie en 2 temps**

Notre série comprend 18 embolisations portales (6 ligatures et 12 embolisations percutanées). Elles ont été toutes réalisées depuis 2005 (2 au cours des années 2005 et 2006 et 16 depuis début 2007). Cette technique est donc en forte extension dans notre centre hospitalier, mais également au sein de la majorité des équipes chirurgicales. Une des explications est la réalisation de plus en plus fréquente d'hépatectomie majeure élargie ou d'hépatectomie majeure chez un patient présentant des lésions bilobaires. Ces patients représentaient par le passé une indication fréquente de chimiothérapie palliative.

En ce qui concerne notre série,

- 13 patients présentaient des lésions bilobaires. 12 ont bénéficié d'une ou plusieurs tumorectomies du foie gauche (plus ou moins associées à une destruction par radiofréquence) et un patient a bénéficié d'une radiofréquence au cours d'une laparotomie sans tumorectomie. A noter qu'il était initialement prévu une tumorectomie pour ce patient ; la lésion étant plus profonde que ne laissait présager l'imagerie, il a été décidé d'une destruction par radiofréquence.

Dans notre série de 13 stratégies en 2 temps, seuls 2 patients n'ont pas pu bénéficier de la stratégie complète du fait d'une progression des lésions hépatiques au cours de leur prise en charge. Dans les 2 cas, l'hypertrophie du foie gauche avait été satisfaisante. Le premier patient a présenté des métastases pulmonaires non résécables et le second patient des lésions situées dans le foie non-embolisé (foie gauche). Pamecha et al retrouve une fréquence de stratégie menée à terme similaire (12 patients sur 14), avec une survie à 5 ans similaire [105], justifiant cette prise en charge active.

- 5 patients ont été embolisés avant la réalisation d'une hépatectomie majeure élargie. Parmi ces 5 patients, 2 présentaient une lésion hépatique dans le foie controlatéral non embolisé laissée en place (dont l'exérèse était prévue lors du geste hépatique). Après avoir étendu notre analyse à l'ensemble des patients qui ont bénéficié d'une embolisation portale en préopératoire (opérés et non-opérés), l'ensemble des patients embolisés avant une exérèse en 1 temps pour lésions secondaires hépatiques ont bénéficié au final du geste d'exérèse hépatique initialement prévu. Les 2 seuls patients qui n'ont pas bénéficié du geste hépatique après embolisation ont été discutés dans le paragraphe précédent et bénéficiaient d'une stratégie en 2 temps.

Notre série, portant sur 18 embolisations portales avant chirurgie hépatique pour métastases hépatiques, a montré la bonne faisabilité de la procédure sous anesthésie générale. Nous n'avons en effet pas mis en évidence de complications sévères et un seul patient n'a pas pu bénéficier de cette procédure du fait de difficultés de ponction percutanée de la veine porte.

Les résultats volumétriques montrent une augmentation d'environ 38% du volume du foie restant, répartie en proportion équivalente entre le segment IV et les segments I, II et III.

Il ne nous a pas été possible d'apprécier l'hypertrophie des segments I, II et III après embolisation droite associée à une embolisation du segment IV du fait de l'absence d'embolisation du segment IV dans notre série.

Un seul patient a dû bénéficier d'une nouvelle embolisation portale pour résultats volumétriques insuffisants. L'embolisation de ce patient n'avait été que partielle avec embolisation du secteur postérieur droit (segment VI et VII) sans embolisation du secteur antérieur droit (segment V et VIII). La réalisation d'une nouvelle embolisation complémentaire a pu entraîner une hypertrophie compensatrice efficace permettant la chirurgie d'exérèse hépatique.

Au final, la réalisation de l'embolisation portale est une procédure sûre avec une morbidité faible, permettant une hypertrophie hépatique d'environ 1/3 du volume du foie restant. Cette hypertrophie du foie restant peut permettre à des patients avec un volume hépatique considéré comme insuffisant d'accéder à une exérèse hépatique, seul traitement permettant d'obtenir une survie à 5 ans non nulle. Par ailleurs, en cas de volume hépatique restant considéré comme limite, la réalisation d'une embolisation portale est une démarche avec une morbidité

faible qui peut permettre d'obtenir une réserve hépatique en cas de difficultés opératoires (lésion plus volumineuse que prévue) ou de difficultés postopératoires.

Les conséquences néfastes de l'embolisation portale sont la possibilité de croissance tumorale des lésions laissées en place dans le foie gauche, stimulée par l'embolisation contre-latérale. Pamecha et al ont ainsi montré une nette diminution de la survie à 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une embolisation portale [42], liée à l'augmentation de la croissance tumorale dans le foie non embolisé [40]. Cette diminution de la survie à 5 ans serait liée à la croissance des métastases, même en l'absence de lésions visibles sur le foie controlatéral, probablement liée à la stimulation des micrométastases. Notre série est trop petite pour conclure dans ce sens mais nous avons toutefois constaté une progression tumorale supérieure à 20% des lésions laissées en place, parmi les 2 patients dans cette situation, ainsi qu'une apparition de métastases dans le foie non embolisé parmi les 16 patients ne présentant pas initialement de lésions.

Il nous semble ainsi nécessaire de réaliser l'exérèse des lésions du foie gauche ou du lobe gauche avant d'effectuer cette embolisation portale. Nous ne réalisons actuellement plus d'embolisation portale avant de nous être assurés de l'absence de lésions hépatiques du côté du foie non embolisé. Le problème posé par la notion récente de la stimulation des micrométastases (indétectables), alors même que certaines équipes étendent actuellement les indications de l'embolisation portale va peut-être amener dans l'avenir des modifications de stratégies thérapeutiques. Des études prospectives, randomisées avec un nombre suffisant de patients permettraient de statuer sur la place de l'embolisation portale dans la prise en charge des patients.

Un élément intéressant mis en évidence par l'analyse de cette série est l'importance d'une bonne coordination entre le chirurgien hépatique, le radiologue interventionniste et le radiologue qui réalise les volumétries hépatiques. Le radiologue interventionnel doit parfaitement connaître le geste qui sera réalisé afin de peser le pour ou le contre notamment de l'extension de l'embolisation au segment IV. Cette embolisation complexifie notamment cette procédure et augmente les risques d'une embolisation accidentelle du foie controlatéral. Le radiologue doit réaliser une volumétrie avant l'embolisation portale car il est souvent difficile de juger du volume du foie restant lorsque la volumétrie n'est pas réalisée. Dans notre série, 2 patients ont ainsi été embolisés malgré un volume de foie restant initial suffisant.

Le radiologue doit avoir conscience, de même que le chirurgien, de la grande variabilité inter et intra-opérateur du calcul de la volumétrie. Plusieurs volumétries réalisées à partir du même examen peuvent retrouver des valeurs parfois très différentes (près de 5% du Volume de Foie Restant). Une volumétrie de qualité nécessite notamment la soustraction de l'ensemble des structures vasculaires du volume total du foie, de même que l'ensemble des structures tumorales. La réalisation de ces soustractions est très longue mais doit être réalisée notamment à chaque fois que le résultat de la volumétrie retrouve une valeur limite. La décision d'opérer ou de ne pas opérer un patient ne peut ainsi pas être prise sur une volumétrie isolée réalisée par un seul examinateur. Cette décision doit tenir compte de cette grande variabilité et il ne faut pas hésiter à répéter cet examen en cas de valeur limite (Volume de Foie Restant, VFR, aux environs de 25% par exemple).

Le radiologue doit connaître parfaitement le geste qui sera réalisé par le chirurgien afin de ne pas omettre le segment I ou le segment IV lorsqu'ils seront laissés en place par le chirurgien. Dans notre série, la majorité des volumétries réalisées omettait le segment I, qui est presque toujours laissé en place dans la chirurgie hépatique pour métastases hépatiques, à l'inverse de la chirurgie pour cholangiocarcinome.

Du fait du faible effectif de patients, nous n'avons pas comparé l'efficacité de la ligature peropératoire avec l'embolisation percutanée..

Plusieurs études ont mis en évidence une supériorité de l'embolisation portale droite par rapport à une ligature de la veine porte droite (réalisée en peropératoire lors d'un geste sur le lobe gauche) [47, 48]. L'origine de cette différence d'efficacité serait liée aux différentes arcades vasculaires entre le foie droit et le foie gauche. Ces arcades vasculaires pourraient diminuer l'efficacité d'une ligature proximale par rapport à une embolisation utilisant du glubran et du lipiodol, associant une embolisation proximale des gros vaisseaux mais aussi distal par micro-occlusion des capillaires veineux périphériques. A l'inverse, d'autres études comme l'étude rétrospective de l'équipe marseillaise portant sur 48 patients n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de gain pour le volume du foie restant [106]. L'équipe de Beaujon [49] n'a pas non plus mis en évidence de différence significative entre l'efficacité de la ligature par rapport à l'embolisation percutanée. L'avantage certain de l'embolisation percutanée est toutefois de ne pas nécessiter de dissection du pédicule hépatique, qui pourrait rendre le geste hépatique ultérieur beaucoup plus compliqué.

Notre préférence actuelle va à l'embolisation portale percutanée du fait de l'absence de dissection du pédicule hépatique lors du premier geste et du très faible taux de morbidité de ce geste percutané.

## **5- La chimiothérapie néoadjuvante :**

### **a. Réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série**

Le terme de chimiothérapie néoadjuvante telle que nous l'avons utilisé dans notre travail regroupe deux entités très différentes selon qu'il s'agit de lésions synchrones ou métachrones.

#### **i. Pour les lésions synchrones :**

En ce qui concerne les patients porteurs de lésions synchrones, il est classique de réaliser un traitement de la lésion colorectale, suivie d'une chimiothérapie d'intervalle, suivie en cas d'absence de progression à l'issue de cette chimiothérapie d'intervalle d'une prise en charge chirurgicale au niveau des lésions hépatiques. Des concepts de prise en charge plus spécifiques comme la stratégie de chirurgie combinée ou plus récemment de stratégie inversée sont également réalisés. Dans tous les cas ou presque, une chimiothérapie est réalisée avant la chirurgie hépatique. Cette chimiothérapie, plutôt initialement à base de LV5FU ou de FUFOL a progressivement été intensifiée par des schémas de chimiothérapie utilisant l'oxaliplatine (FOLFOX) ou l'irinotécan (FOLFIRI). L'utilisation de ces nouvelles chimiothérapies dans cette indication a montré une diminution significativement plus importante des lésions hépatiques que les schémas antérieurs (FUFOL et LV5FU). L'utilisation encore plus récente des biothérapies (exemple : Bevacizumab) a montré en association avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan un intérêt encore supérieur quant à la régression tumorale.

Dans notre série, ce sous-groupe de patients présentant des lésions synchrones comprend 66 patients sur 107 au total. Sur les 30 patients de la période 1, 20 patients sur 30 (66%) ont bénéficié d'une chimiothérapie d'intervalle. Les 10 autres patients ont été opérés d'emblée après la chirurgie colorectale ou ont bénéficié d'une chirurgie combinée sans chimiothérapie néoadjuvante. Dans la seconde période, 31 patients sur 36 (86%) ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante ou d'intervalle selon qu'il s'agissait d'une chirurgie combinée ou non. Nous constatons donc dans notre série une augmentation du recours à la chimiothérapie néoadjuvante, (ce que l'on vérifie quotidiennement), en accord avec les

recommandations actuelles. L'objectif de cette chimiothérapie néoadjuvante est de faire régresser les lésions hépatiques en vue d'une résécabilité plus économe en parenchyme hépatique [23, 107], de rendre résécable des lésions initialement à la limite de la résécabilité [94] et de tester l'efficacité de la chimiothérapie en fonction du degré de nécrose sur la pièce opératoire [17, 18]. Cette augmentation du recours à la chimiothérapie avant le geste hépatique s'est faite de manière parallèle à l'intensification progressive des schémas de chimiothérapie : FUFOL ou LV5FU2, puis FOLFOX ou FOLFIRI, puis dernièrement FOLFIRI-AVASTIN, FOLFOXIRI en fonction des contre-indications et de la lésion initiale (lésion en place ou réséquée, risque perforatif ou hémorragique,...).

## **ii. Pour les lésions métachrones**

La prise en charge des patients porteurs de lésions hépatiques métachrones, en termes de chimiothérapie néoadjuvante, a suivi une évolution tout autant fondamentale que les lésions synchrones.

Jusqu'en 2006-2007, la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante n'était pas systématique. Les indications de chimiothérapie néoadjuvante étaient limitées aux patients présentant :

- une atteinte multi-nodulaire (plus de 5 lésions) [107].
- une atteinte avec une résécabilité de type II afin d'obtenir une diminution de la taille des lésions pour espérer une chirurgie plus économe en terme de parenchyme hépatique, notamment en cas de ré-intervention hépatique [108].
- une atteinte tumorale avec une progression importante. La chimiothérapie permet alors une action rapide sur l'atteinte hépatique, ce qui réalise alors un véritable test de chimio sensibilité des lésions, avec une valeur pronostic très importante. La survie à 5 ans des patients qui ont progressé sous chimiothérapie néoadjuvante n'est que de 8% contre 37% en cas réponse partielle et 30% en cas de stabilité (selon Adam et al, [90]).

Basés sur l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante en cas d'atteinte hépatique importante, à la limite de la résécabilité ou avec une résécabilité de type II, plusieurs travaux ont cherché à mettre en évidence l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante même en l'absence de mauvais pronostic. L'étude de l'EORT a ainsi comparé la survie sans récurrence à

3 ans entre une stratégie chirurgicale seule avec une chirurgie encadrée par une chimiothérapie périopératoire comprenant 6 cures de FOLFOX4 préopératoires et 6 cures postopératoires [87]. Les résultats montrent un bénéfice en termes de survie sans récurrence de 9% à 3 ans. L'étude de faisabilité de cette étude a été publiée en 2005 tandis que les résultats à 3 ans ont été publiés en 2008 [87].

La modification de stratégie dans notre centre hospitalier s'est effectuée progressivement au cours des années 2008-2009, après la publication des résultats à 3 ans de l'étude [87].

Dans notre série, cette modification de prise en charge n'est pas significativement mise en évidence au niveau statistique. Nous n'avons en effet que peu de patients porteurs de lésions métachrones (41 patients). Sur les 24 patients de la période I, seuls 6 ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (25%) contre 5 patients sur 17 (29%) au cours de la seconde période. Cette faible différence (25% contre 29%) s'explique par la mise en pratique des recommandations au cours de la seconde période. D'autre part, une partie non négligeable de nos patients présente des contre-indications à la chimiothérapie et n'ont pas pu bénéficier de chimiothérapie périopératoire. Ces 2 raisons, ainsi que le faible effectif de notre population, expliquent cette faible différence en termes de pourcentages de chimiothérapie néoadjuvante entre les deux périodes, en cas de lésions métachrones, malgré des standards qui se sont nettement modifiés.

#### **b. Efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série :**

En termes d'efficacité, sur les 51 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante pour lésions synchrones, 22 patients présentaient une réponse partielle, 25 patients présentaient une stabilité de la masse tumorale et 4 patients une progression. De même, dans le groupe des lésions métachrones, 11 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante avec 6 stabilités, 2 progressions et 3 régressions.

A noter qu'il n'est absolument pas possible d'analyser l'efficacité de cette chimiothérapie néoadjuvante du fait d'un biais de sélection majeur. En effet, nous ne présentons ici que les patients qui ont été opérés au final et nous excluons de fait l'ensemble des patients dont la progression sous chimiothérapie a contre-indiqué l'exercice chirurgical ainsi que les patients initialement classés comme potentiellement résécables en cas de réponse à la chimiothérapie et dont la stabilité n'a pas permis la réalisation du geste chirurgical. C'est la raison pour laquelle nous ne communiquons les résultats que sous forme d'effectifs et non pas de

pourcentages. Dans la littérature, environ 10 à 15% des patients initialement non résecables le deviennent après chimiothérapie d'induction. Ce pourcentage augmente à 20 à 30% selon les séries depuis l'utilisation des nouvelles chimiothérapies (FOLFOX, FOLFIRI, BEVACIZUMAB par exemple) [109-111].

Ces chiffres sont très différents d'une série à l'autre (du simple au double) du fait des difficultés majeures à définir les patients présentant une résecabilité limite. En effet, selon les séries, certains patients non résecables d'emblée sont comptabilisés comme ayant une résecabilité limite.

Dans notre série, 3 patients seulement étaient initialement jugés comme non résecables et ont été opérés à l'issue d'une chimiothérapie d'induction. 9 patients dont la résecabilité initiale était considérée comme très limite ont pu bénéficier d'une chirurgie hépatique de rattrapage à l'issue de la chimiothérapie d'induction. La survie dans notre étude pour ce sous-groupe de patients n'est pas différente de la survie globale, mais l'effectif est beaucoup trop faible pour une analyse fiable.

Nous avons constaté dans notre série uniquement la disparition de 2 lésions sous chimiothérapie néoadjuvante. L'un des deux a bénéficié de l'exérèse de cette métastase manquante lors du geste hépatique avec un résultat histologique qui ne retrouvait qu'une cicatrice nécrotique. Le second patient n'a pas bénéficié de l'exérèse de l'ancienne zone de métastase afin de préserver le parenchyme hépatique au cours d'une hépatectomie déjà importante. Celui-ci a présenté une récurrence tumorale 6 mois après le premier geste hépatique au niveau de l'ancienne lésion tumorale. Cet effectif très limité ne nous permet pas de comparer nos résultats avec les séries publiées. La majorité des études indique la nécessité d'une chirurgie des anciens sites de lésions hépatiques, du fait du risque élevée de lésion hépatique active malgré une imagerie normale, et du risque de récurrence locale en cas de lésion laissée en place [91]. Cette notion reste toutefois à moduler selon le site de la lésion manquante et du type d'hépatectomie que son exérèse justifie. Une épargne parenchymateuse peut ainsi être réalisée lorsque l'hépatectomie nécessaire à l'exérèse de cette « lésion manquante » nécessite une hépatectomie majeure. Il est en effet possible que le patient récurrence dans un autre segment hépatique justifiant alors une nouvelle hépatectomie que l'exérèse de la lésion manquante peut compromettre. [23, 87, 88, 91]

### **c. Valeur pronostique de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante**

Dans la littérature, il existe une différence significative en termes de survie à 5 ans entre les patients d'emblée résécables et les patients rendus résécables par la chimiothérapie d'induction (48% contre 38% à 5 ans selon l'expérience de Paul Brousse, [112]). Cette survie à 5 ans, certes inférieure à celle observée avec des métastases d'emblée résécables, est très nettement supérieure à celle des patients qui ne bénéficient que d'une chimiothérapie palliative (proche de 0%). Cela valide l'intérêt d'opérer l'ensemble des patients initialement non résécables mais rendus résécables par cette chimiothérapie d'induction.

A l'inverse, la notion de progression tumorale sous chimiothérapie est un facteur de mauvais pronostic et nécessite une réévaluation complète de la résécabilité des lésions hépatiques. La survie à 5 ans des patients ayant présenté une progression tumorale est en effet de 8% contre 30% en cas de stabilité et 37% en cas de réponse partielle [90].

Du fait de notre faible effectif et surtout du nombre de patients très limité avec un recul à 5 ans, il ne nous a pas été possible de calculer des survies à 5 ans pour les comparer avec les différentes séries de la littérature. Seuls 6 patients ont été opérés avec une progression des lésions sous chimiothérapie. Il s'agissait pour 5 d'entre eux de lésions avec une résécabilité de type I, ce qui a justifié le maintien de l'option chirurgicale. Les recommandations récentes nous inciteraient à réaliser une chimiothérapie de seconde ligne afin de stabiliser la maladie avant la chirurgie, quelque soit le type de résécabilité des lésions hépatiques [90].

Comme l'a fait l'équipe de Paul Brousse [17], nous pensions analyser cette survie en fonction de l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante. Dans notre série, il ne nous a pas semblé opportun d'évaluer ce critère pronostique pour la survie. Ce travail de thèse, rétrospectif, comporte trop d'imprécisions quant à l'évaluation scannographique des lésions sous chimiothérapie. En effet, un nombre important d'exams scannographiques ne précise pas la réponse à la chimiothérapie selon les critères RECIST. Il existe par ailleurs une trop grande hétérogénéité dans la réalisation des chimiothérapies néoadjuvantes réalisées, en termes de molécules utilisées, de nombres de cures réalisées et d'exams utilisés dans le suivi pour analyser avec une fiabilité suffisante les survies observées.

#### **d. Toxicité hépatique de la chimiothérapie néoadjuvante :**

Notre étude retrouve une différence significative entre le degré de stéatose du parenchyme hépatique sur l'analyse de la pièce opératoire entre les patients opérés d'emblée et les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. Nous observons en effet 19 patients porteurs d'une stéatose (évaluée à plus de 20%) sur 62 dans le groupe avec chimiothérapie néoadjuvante contre 6 sur 45 dans le groupe sans chimiothérapie. Un biais de classement probable est lié au fait que la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante est notée sur la fiche de renseignement anatomo-pathologique. Elle a pu ainsi influencer l'analyse de l'histologiste entraînant ainsi une surestimation de la toxicité hépatique dans le groupe postchimiothérapie.

A l'inverse, nous n'avons pas mis en évidence d'altération spécifique du parenchyme hépatique, à savoir une stéato-hépatite ou un syndrome d'Obstruction Sévère des Sinusoïdes (S.O.S.).

Nous n'avons pas mis en évidence de stéato-hépatite, pourtant potentiellement provoquée par l'irinotécan [21], prescrit dans environ 20% des chimiothérapies néoadjuvantes (environ 10 patients). Cette stéato-hépatite comprend à des degrés divers une stéatose, une inflammation lobulaire et la ballonnisation des hépatocytes. De même, curieusement, nous n'avons pas mis en évidence de syndrome d'obstruction sévère des sinusoides potentiellement provoqués par l'oxaliplatine, très largement utilisé dans les chimiothérapies néoadjuvantes de notre série [19].

Un travail prospectif, recherchant plus spécifiquement les complications histologiques d'une chimiothérapie néoadjuvante, serait souhaitable pour étudier le parenchyme du foie sain, qui n'est pas toujours étudié spécifiquement. De nombreux patients présentent ainsi une stéatose, sans que la description histologique n'oriente vers une forme a minima de stéato-hépatite ou de S.O.S. Une des raisons qui peut expliquer cette absence de toxicité peut être liée au faible nombre de cures de chimiothérapie reçues par les patients en préopératoire. En cas de lésions résécables, le standard est la réalisation de 6 cures, suivie de 6 cures en postopératoire en cas d'efficacité préopératoire. En cas de lésions à la limite de la résécabilité, la très grande majorité de nos patients n'a reçue que 12 cures avec une décision prise à l'issue de ces 12 cures, sans réaliser de chimiothérapies de seconde voire de troisième ligne comme cela est parfois réalisé dans certaines équipes. Plusieurs études ont ainsi montré que le risque de syndrome d'obstruction des Sinusoïdes apparaissait au-delà de 6 cures [22, 113].

Berhrns et al [114], Belghiti et al [115] ont montré une augmentation de la morbidité chez les patients présentant une stéatose hépatique et ce sur des effectifs importants ( plus de 700 patients). L'étude EORTC [87] a également montré une augmentation de la morbidité postopératoire dans le groupe ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante avec 6 cures de FOLFOX (25% contre 16%).

Par contre, aucune étude n'a mis en évidence une augmentation de la mortalité postopératoire par la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Dans notre série de 107 patients, nous n'avons pas mis en évidence de surmorbidity dans le groupe de patients présentant une stéatose supérieure à 20% ni dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. Les effectifs sont beaucoup trop faibles pour conclure en l'absence de lien statistique. Cette absence de lien statistique, pourtant mis en évidence dans certaines études [22, 89] peut être liée à différents facteurs. D'une part, la majorité de nos complications est de nature non spécifique (pneumopathie, hématome, abcès du site opératoire ou abcès de paroi) et ne semble pas lié à l'état du parenchyme hépatique. D'autre part, les complications sévères, liées à la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, comme une insuffisance hépatocellulaire, une ascite persistante ou une infection du liquide d'ascite sont très rares dans notre série, ce qui ne permet pas une analyse statistique fiable (3 insuffisances hépatocellulaires dont 2 décès et 3 ascites persistantes ou infections du liquide d'ascite).

## **6- Prise en charge chirurgicale**

### **a. Type d'exérèse**

Le traitement chirurgical représente le seul espoir de guérison pour les patients porteurs de métastases hépatiques. Les techniques chirurgicales réalisées pour les différentes hépatectomies ont été très peu modifiées au cours des dix dernières années à l'inverse des autres traitements (chimiothérapie, radiofréquence, ...). Les 2 groupes de patients des périodes I et II ne présentent donc logiquement pas de différences significatives quant à la réalisation de l'hépatectomie hormis l'apparition de la stratégie en 2 temps. Les parts occupées par les hépatectomies dites anatomiques et non anatomiques sont restées globalement stables. L'avantage principal d'une hépatectomie anatomique est une

augmentation de la résection du tissu hépatique jouxtant la lésion, avec ses vaisseaux et ses canalicules biliaires dont l'invasion ne peut pas être détectée en préopératoire. Du fait de la résection selon la segmentation hépatique, l'hépatectomie anatomique ne laisse pas de parenchyme hépatique dépourvu de vascularisation artérielle, portale ou de drainage biliaire. L'indication d'une hépatectomie anatomique est justifiée soit par le nombre important de lésions dans le segment, secteur ou lobe hépatique, soit du fait de la proximité de la tumeur par rapport aux structures vasculaires ou biliaires, ou encore en raison de la profondeur de la lésion au sein du parenchyme hépatique.

L'avantage d'une hépatectomie non anatomique ou atypique est l'épargne parenchymateuse, qui permet de réséquer des lésions bilatérales, même nombreuses. Plusieurs études ont comparé la survie selon le type d'exérèse et n'ont pas trouvé de différences significatives tant que la marge était saine [66, 67].

Au final, 50% des patients de la série ont bénéficié d'une exérèse limitée, comprenant les tumorectomies, les uni ou bisegmentectomies (dont la lobectomie gauche, intervention la plus fréquente) ; 20% des patients ont bénéficié d'une chirurgie majeure, et 15% d'une chirurgie majeure élargie. Les 15% restants ont bénéficié d'une exérèse en 2 temps, comprenant classiquement une hépatectomie limitée suivie d'une hépatectomie majeure. Il est classique de comptabiliser les chirurgies en deux temps parmi les chirurgies majeures élargies, du fait du volume hépatique réséqué au final. Notre série comprend au final une moitié de chirurgie hépatique limitée et une moitié de chirurgie majeure ou majeure élargie. Toutes les complications Clavien IV ou V ont été retrouvées chez les patients ayant bénéficié d'une hépatectomie majeure ou majeure élargie. La prise en compte de la spécificité de cette morbidité propre aux hépatectomies majeures justifie selon nous de ne pas avoir pratiqué la chirurgie colorectale dans ce sous-groupe de patients (dogme pourtant remis en cause par certaines équipes).

## **b. Le clampage pédiculaire**

Le clampage a été réalisé chez 69 patients, c'est-à-dire dans plus de 2/3 des cas. Nous n'avons considéré comme « clampés » que les foies qui ont bénéficié d'un clampage non sélectif, c'est-à-dire d'un clampage du parenchyme restant en place à l'issue de la chirurgie. La ligature de l'artère hépatique droite au niveau du pédicule hépatique, lors d'une hépatectomie droite, ne représente pas un clampage hépatique, puisque le parenchyme privé de vascularisation ne comprend que le parenchyme retiré lors de l'intervention.

Au final, le clampage hépatique est effectué principalement lors des tumorectomies et des hépatectomies limitées (pour prévenir le saignement afin de ne pas réaliser de dissection du pédicule hépatique en l'absence d'envahissement ganglionnaire) et pour les hépatectomies majeures si la ligature sélective ne permet pas la section parenchymateuse exsanguine.

La durée moyenne de ce clampage dans notre série est de 32 minutes, avec classiquement 15 minutes de clampage suivies par 5 minutes de déclampage. Ce type de clampage a montré sa bonne tolérance en prévenant la souffrance hépatique ainsi que le relargage de cytokines inflammatoires dans le sang lors du déclampage [116]. Une étude a montré qu'un clampage intermittent de 30 minutes interrompu n'augmentait pas la souffrance hépatique, sous réserve de l'adjonction d'une molécule de synthèse inhibitrice de protéase [117]. Cette étude, isolée, ne remet pas en cause notre principe de clampage intermittent, réalisé d'ailleurs par la majorité des équipes.

Entre les périodes 2000-2007 et 2007-2010, la baisse du recours au clampage pédiculaire peut s'expliquer par l'utilisation de nouveaux procédés de section parenchymateuse avec notamment l'utilisation de la chaleur fournie par un appareil de radiofréquence (Habib®). Cet appareil a montré son efficacité notamment en diminuant significativement le nombre de culots globulaires transfusés en peropératoire [71].

Nous avons également constaté une baisse, certes non significative, du nombre de patients transfusés, de 18% à 6%, ainsi que du nombre moyen de culots globulaires en cas de transfusion (5 contre 3) entre les périodes I et II. Cette baisse du recours à la transfusion peut s'expliquer par une amélioration des techniques de section parenchymateuse, ainsi que par une augmentation de l'utilisation des procédés d'hémostases biologique (colle biologique, éponges hémostatiques, [118, 119]), par un meilleur contrôle du pédicule hépatique mais aussi par une amélioration du monitoring de la pression veineuse centrale. Cette pression centrale est effectivement un facteur de saignement majeur lorsqu'elle est trop élevée.

Certaines équipes se basent sur l'amélioration de la fonction du greffon hépatique post-transplantation après pré-conditionnement et ont transposé l'utilisation de ce procédé pour les hépatectomies conventionnelles [70]. Dans notre centre, nous ne réalisons pas de pré-conditionnement par un pré-clampage hépatique.

### **c. Le curage ganglionnaire**

Les recommandations des sociétés savantes ne préconisent pas la réalisation d'un curage ganglionnaire ni d'un « picking » systématique. Toutefois, il est recommandé l'exérèse des

adénopathies du pédicule hépatique lorsqu'elles sont envahies ; les recommandations des comités d'experts sont les suivantes : « lorsqu'il existe une adénopathie pédiculaire positive, et que la résecabilité des métastases hépatiques est de classe I, la chirurgie avec lymphadénectomie ne peut pas être contre-indiquée ». A l'inverse, « en présence d'une adénopathie cœliaque positive, ce d'autant que la résecabilité est de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée ».

Ces recommandations restent d'interprétation difficile, notamment en cas d'envahissement du pédicule hépatique avec une résecabilité hépatique de classe II, et sont d'ailleurs suivies différemment selon les équipes.

Nous avons réalisé classiquement dans notre série l'exérèse des adénopathies du pédicule hépatique dès qu'elles semblaient pathologiques, quelque soit la taille de l'adénopathies. Nous ne réalisons pas de curage systématique du pédicule hépatique ni du tronc cœliaque en l'absence de ganglion pathologique à vue.

Par ailleurs, nous ne réalisons pas l'exérèse de la lésion hépatique lorsque le patient présente un envahissement ganglionnaire au niveau du tronc cœliaque. Par contre, une adénopathie isolée du pédicule hépatique n'a pas contre-indiqué pas l'exérèse hépatique dans notre série. Du fait du faible nombre de patient avec une adénopathie positive (moins de 10), nous n'avons pas évalué le retentissement sur la survie, mais plusieurs étude ont retrouvé cet envahissement comme un facteur de mauvais pronostic [73], maintenant toutefois un geste curatif car la survie à 5 ans (19%) reste meilleur qu'en l'absence de traitement curatif (proche de 0%). Cette étude ne portait toutefois que sur un nombre limité de patients N+ (17).

D'autres équipes réalisent un curage ganglionnaire systématique du pédicule hépatique et du tronc cœliaque lorsque le patient est considéré comme à haut risque d'envahissement ganglionnaire (3 ou plus de 3 lésions, atteinte du segment IV ou V, taux d'ACE préopératoire supérieur à 20 microgramme/Litre) [120]. Cette stratégie permet selon ces équipes une survie à 5 ans d'environ 15% en cas d'envahissement ganglionnaire, quelque soit sa localisation (hépatique ou cœliaque), très nettement supérieure à celle obtenue sous chimiothérapie palliative.

#### **d. Les marges histologiques d'exérèse**

L'analyse des marges est complexe du fait du nombre parfois élevé de lésions hépatiques, du caractère parfois ouvert de la pièce opératoire, et des données manquantes sur les comptes

rendus histologiques. Les marges étudiées sont les marges les plus faibles, c'est-à-dire la plus faible distance entre la lésion tumorale et la section chirurgicale. Les sociétés savantes recommandent une marge supérieure à 1cm afin de limiter le risque de micro-métastases à proximité de la lésion tumorale. Comme nous l'avons discuté dans la première partie, une marge inférieure à 1cm est un facteur de moins bon pronostic, mais ne contre-indique pas la chirurgie lorsque la marge attendue est inférieure à 1 cm, tant que la marge est négative macroscopiquement et microscopiquement, c'est-à-dire RO [13, 15], voire R1. Au fur et à mesure des années, le seuil minimum pour envisager une chirurgie est ainsi passé progressivement de 10 mm [2, 34, 95] à 5 mm [121, 122], puis à 1 mm pour certains. Pour plusieurs équipes, l'indication opératoire doit même être portée dès que la résection peut être complète sur un plan macroscopique, c'est-à-dire RO ou R1. Une étude de 2008 de l'équipe de Paul Brousse a ainsi retrouvé une survie de 20% à 5 ans lorsque la lésion était R1 contre 29% en cas de résection R0. La différence de survie ( RO vs R1) n'était d'ailleurs pas significative malgré une étude sur plus de 400 patients[123]. Dans la même équipe, cette survie à 5 ans en cas de marge R1 pouvait d'ailleurs être améliorée par l'adjonction d'une chimiothérapie intra-artérielle lorsque les patients étaient R1[121].

Dans notre série, les résultats d'analyse de la pièce opératoire retrouvent globalement ¼ de patients avec une marge positive ou inférieure à 1mm, ¼ de patients avec une marge comprise entre 1 mm et 5 mm, ¼ des patients avec une marge entre 5 mm et 10 mm et ¼ des patients avec une marge de plus de 10 mm. La comparaison entre les périodes I et II n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative quant aux marges histologiques.

A noter que les marges d'exérèse sont indirectement liées aux nombres de lésions hépatiques ainsi qu'au caractère bilatéral des lésions (nécessitant une exérèse marginale du fait d'un contact vasculaire, biliaire ou en vue d'une épargne parenchymateuse).

Nous discuterons de l'influence des marges sur la survie globale dans le paragraphe ultérieur (cf. paragraphe 7- Evaluation des facteurs influençant la survie globale).

#### **e. Morbi-mortalité opératoire**

Les complications des patients de notre série ont été collectées à partir des courriers de sortie des patients ainsi que des feuilles d'observation rédigées au cours de l'hospitalisation du patient. Du fait du caractère rétrospectif de cette étude, il nous a été très difficile d'analyser les complications mineures, classée I sur la classification de Clavien (tableau 37). Ces

complications ne nécessitent pas de prolongement de l'hospitalisation du patient et ne sont pas toujours indiquées sur les courriers de sortie. Ces complications comprennent notamment les hématomes au point de ponction, les difficultés mineures de cicatrisation, les troubles mineurs du transit... C'est donc volontairement que nous avons préféré analyser les complications Clavien II (complications modérées) et les complications Clavien III et IV (complications sévères à très sévères). Le stade V de la classification représente le décès du patient.

Dans notre étude (tableau 67), nous avons mis en évidence 16,5% de complications Clavien II, 8,7% de complications Clavien III-IV, et 2,9% de décès (Clavien V). Les données de la littérature retrouvent une mortalité périopératoire de 2,4% pour le recueil réalisé par l'AFC en 1996 [2], 2,8% pour Fong et al en 1999 [95].

Les taux de morbidité sont également globalement identiques dans les différentes séries. Il s'agit au final d'une chirurgie majeure, mais avec une mortalité et une morbidité périopératoire faible lorsqu'elle est réalisée dans des centres avec une grande expérience de la chirurgie hépatique. Le facteur majeur qui sous-tend les faibles taux de morbi-mortalité est la qualité du foie adjacent aux lésions tumorales. Chez les patients porteurs de lésions hépatiques métastatiques du cancer colorectal, le foie est le plus souvent indemne d'hépatopathie (à la différence du Carcinome Hépato-Cellulaire), expliquant le taux faible de complications après hépatectomie. Des études ont montré une morbidité non significativement différente en cas de ré-intervention chirurgicale justifiant ainsi une nouvelle chirurgie en cas de récurrence [124].

Plus particulièrement, un seul patient a été re-opéré précocément pour une hémorragie abondante au niveau du segment I, avec donc un pourcentage aux environs de 1%. Cette fréquence de 1% de complications hémorragiques est identique à celle retrouvée dans les grandes séries d'hépatectomies (Tokyo, 2010, [82]). Le risque de saignement précoce après la chirurgie est prévenue par une hémostase soigneuse, complétée si besoin par des méthodes d'hémostase biologique (colle, éponge, ...), fréquemment utilisées dans notre service. La majorité de nos patients bénéficient de la mise en place d'un drain situé au niveau de la loge d'exérèse, qui peut faciliter le dépistage d'une hémorragie précoce, ainsi que la gestion d'une fistule biliaire. En ce qui concerne les fistules biliaires (4 fistules biliaires dont une reprise chirurgicale), le taux est également très bas et nettement inférieur aux différentes séries de la littérature (environ 8%). Il est licite de s'interroger sur ce chiffre « anormalement bas » de 3,7 % dans notre série, témoignant vraisemblablement d'une collecte de données « rétrospective » comportant des imprécisions. D'autre part, le diagnostic de fistule biliaire est, pour beaucoup d'auteurs, porté sur un dosage de la bilirubinémie sur les drains biliaires, ce qui n'est pas

réalisé en routine dans notre service. Il est ainsi probable que certaines fistules biliaires à faible débit, d'évolution spontanément favorable, n'aient pas été retrouvées. L'analyse du nombre de fistule biliaire en fonction du type d'hépatectomie n'a pas été réalisé dans cette étude du fait d'un nombre beaucoup trop faible, mais il est clairement établi que le risque de fistule biliaire est variable selon le type d'hépatectomie : une segmentectomie IV ou V présente par exemple un risque beaucoup élevé qu'une tumorectomie du segment II du fait de la proximité de la convergence biliaire. Cette notion d'hépatectomie à risque de fistule biliaire pose la question de la prévention de celles-ci. Une hémostase prudente, évitant l'ischémie de la tranche, une biliostase réalisée tout le long de la plaque hilaire, la mise en place de colle ou d'éponge biologique (empirique car non étudiée) sont autant de procédés diminuant le risque de fistule biliaire. La diminution de la pression au sein des canaux biliaires par la mise en place d'un drain trans-cystique à la fin de l'intervention dans les chirurgies majeures semble être un bon moyen de prévention, actuellement à l'étude dans différentes équipes, dont l'équipe de Beaujon, mais pose les difficultés de management de ce drain, avec quelques complications à type de cholépéritoine lors du retrait de celui-ci.

Les complications les plus sévères, dominées par l'insuffisance hépatocellulaire, surviennent au bout d'un délai d'environ 5 à 10 jours. Cette complication majeure peut être dépistée précocement par un examen clinique et la mesure de la fonction hépatique ; la mesure du Taux de Prothrombine et du taux de bilirubinémie au 5<sup>ème</sup> jour est essentielle. Ces deux valeurs sont des indices pour dépister une insuffisance hépatocellulaire précoce, nécessitant des mesures précoces afin de prévenir une dégradation de la fonction hépatique, pouvant alors bénéficier d'un transfert secondaire en réanimation pour épuration hépatique par hémofiltration après avoir éliminé les autres causes de défaillance hépatique (infection, thrombose vasculaire, ...)[79].

La faible morbi-mortalité observée dans notre série justifie nos pratiques actuelles qui tendent à diminuer le recours au séjour en réanimation pour la majorité des patients, notamment pour les hépatectomies mineures mais aussi pour un nombre croissant d'hépatectomies majeures. Nous avons ainsi diminué le pourcentage de patients séjournant en réanimation (77,8% au cours de la première période et 56,6% au cours de la seconde période, avec une différence significative,  $p=0,0241$ ).

Cette faible morbi-mortalité, couplée avec l'amélioration de l'efficacité des chimiothérapies d'induction, explique l'augmentation croissante des indications d'exérèse chirurgicale de ces lésions métastatiques. Il n'en demeure pas moins que certains patients présentent un risque très élevé de récurrence : lésions bilobaires, volumineuses, synchrones, avec un ACE élevé et

une croissance rapide des lésions. L'exérèse des métastases, même justifié, pose alors le problème fréquent d'une chirurgie itérative de plus en plus agressive pour un mauvais pronostic et une qualité de vie au final très altérée. 3 patients de notre série ont ainsi été opérés à 3 reprises d'une hépatectomie, d'une lobectomie pulmonaire avec plus de 24 cures de chimiothérapies au final. Les 3 patients sont décédés au cours des 3 ans qui ont suivi le diagnostic de métastase hépatique. Par contre, un patient a bénéficié de 2 hépatectomies, de 2 lobectomies pulmonaires, de deux radiofréquences hépatiques, et deux radiofréquences pulmonaires. Ce patient âgé de 51 ans est quant à lui toujours en vie à 3 ans du diagnostic de métastase hépatique.

#### **f. Cas particulier de la chirurgie des lésions synchrones :**

##### **i. Chirurgie combinée primitif-lésions hépatiques**

Nous avons réalisé dans notre série 18 chirurgies combinées pour 66 patients présentant des lésions hépatiques synchrones (28,6%). Le pourcentage de chirurgie combinée était de 25% au cours de la période I et 31,4% au cours de la période II. Cette différence n'est pas significative mais traduit toutefois une évolution de notre prise en charge. Nous réalisons classiquement une chirurgie combinée lorsque le geste hépatique est limité (hépatectomie de type I), en présence d'une lésion colorectale et principalement au niveau du colon droit, lorsque le geste colorectal n'a pas posé de difficultés particulières. Cette prise en charge simultanée n'est pas pour notre équipe un objectif à tout prix et ne doit pas majorer la morbidité globale du geste opératoire. Nous n'avons pas mis en évidence de majoration de la morbidité dans notre série après chirurgie combinée au moins en ce qui concerne les complications propre à la chirurgie hépatique, mais notre effectif est encore une fois très limité. D'autre part, les complications moyennes et sévères sont quasiment exclusivement retrouvées pour les chirurgies hépatiques majeures, donc non couplées à une chirurgie colorectale dans notre expérience.

Nous n'avons malheureusement pas étudié la réciproque, à savoir l'éventuelle majoration des complications colorectales chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique simultanée.

D'autres études ont mis en évidence la non majoration de la morbidité opératoire de la chirurgie simultanée [76, 125], mais beaucoup d'auteurs critiquent cette analyse et soulignent le biais de sélection majeur de ces études : exclusion des patients à risque opératoire élevé. A

l'inverse, la série de l'AFC en 1996 a mis en évidence une surmortalité opératoire en cas de chirurgie simultanée avec hépatectomie majeure (6,1% contre 2,4%), ce qui a conduit les conférences de consensus à ne recommander la chirurgie combinée que lorsque l'hépatectomie est limitée [2]. Cette recommandation reste débattue et l'équipe de Strasbourg par exemple n'a pas mis en évidence de surmorbidity pour un geste simultané colorectal et hépatique, quelque soit le geste sur le primitif et le geste hépatique [76].

Quoi qu'il en soit, nous suivons pour notre part les recommandations nationales et nous ne réalisons une hépatectomie combinée que lorsque le geste colique est à faible risque de complications, (c'est-à-dire principalement les lésions du colon droit, ne nécessitant pas de stomie de protection, accessibles par une voie d'abord sous costale de type Makkuchi) et uniquement lorsque le geste hépatique est limité.

## **ii. Stratégie inversée**

Nous n'avons réalisée au cours de cette période qu'une seule hépatectomie dans le cadre «d'une stratégie inversée», au cours de la période II. Nous avons cependant réalisé cette stratégie plus volontiers après la fin de la période d'inclusion de cette étude.

Cette stratégie, prônée par Mentha et al, a comme intérêt d'éviter une chirurgie colorectale lorsque la résécabilité hépatique n'est pas certaine. Elle permet également de débiter une chimiothérapie en urgence, non différée par la réalisation de la chirurgie colorectale. Le principal écueil de cette stratégie est le devenir de la lésion primitive sous chimiothérapie avec des risques de saignement et de perforation, principalement avec les nouvelles chimiothérapies de type thérapie ciblée. Le risque d'occlusion colique nécessite fréquemment une colostomie de décharge ou la pose d'une endoprothèse colique mais ne contre-indique pas cette prise en charge première au niveau hépatique.

Il est probable que les indications de stratégies inversées vont s'accroître du fait de l'augmentation progressive des chimiothérapies d'induction pour les métastases hépatiques à la limite de la résécabilité et de l'amélioration des techniques d'endoscopie interventionnelle permettant fréquemment d'éviter une chirurgie colorectale palliative. Cette stratégie représente ainsi une solution séduisante pour les lésions dont la résécabilité n'est qu'hypothétique, sous-tendue par une fonte importante des lésions hépatiques [94, 99].

**g. Cas particulier de la chirurgie coelioscopique pour les lésions hépatiques métastatiques.**

La chirurgie hépatique des métastases hépatiques sous cœlioscopie reste une chirurgie d'exception. Elle est en pratique très peu réalisée et ne s'adresse qu'à certains centres experts. Un de ses intérêts majeurs est de ne créer que peu d'adhérences, permettant ainsi de ré-envisager des chirurgies hépatiques en cas de récurrence hépatique, qui survient chez 2/3 des patients. Une série française de 41 patients a évalué la survie globale et sans récurrence à 3 ans. Celle-ci est évaluée à 87% et 51%, c'est-à-dire au moins équivalent à la survie après abord conventionnel, mais il est évident que les patients proposés pour une chirurgie coelioscopique bénéficient d'une sélection de patients avec des lésions de bons pronostics, ce qui peut expliquer ces bons résultats en termes de survie à 3 ans (Vibert, Gayet, 2006).

La conférence internationale de consensus sur les indications de la cœlioscopie pour la chirurgie hépatique retient comme indication les lésions uniques, de moins de 5 cm, situées dans les segments II, III, IV, V et VI (excluant donc les segments I, VII et VIII). Pour les autres hépatectomies, elles ne sont pas recommandées dans la pratique courante et doivent faire l'objet d'une prise en charge dans un centre avec une expertise importante dans ce domaine [126].

Ainsi, dans notre service où la chirurgie coelioscopique occupe pourtant une place très importante dans nos actes opératoires, la chirurgie coelioscopique pour les lésions hépatiques métastatiques est très faiblement utilisée (2 patients) et réservée à la lobectomie gauche seule ou à une tumorectomie isolée. Il est probable que nos pratiques vont progressivement évoluer vers l'utilisation croissante de la chirurgie coelioscopique pour les hépatectomies limitées mais nous restons toutefois très prudents quant à l'utilisation de cette technique pour les hépatectomies droites ou gauches du fait des difficultés techniques et des risques encourus par le patient en cas d'hémorragie peropératoire, pour un bénéfice qui reste à évaluer par des études prospectives.

## **7- Evaluation des facteurs influençant les survies globales**

### **a. Influence de la période sur la survie globale et sans récurrence**

Dans notre série, nous retrouvons une survie sans récurrence à 3 ans de 40%, identique pour les 2 périodes I et II. Les courbes de survie sans récurrence sont d'ailleurs superposables entre les périodes, ne montrant pas d'amélioration de la survie sans récurrence. La survie sans récurrence à 5 ans pour la période I est de 25%. Cette survie à 5 ans n'est pas mesurable pour le groupe 2007-2010 du fait de l'absence de recul suffisant dans ce groupe.

A l'inverse, l'analyse de la courbe de survie globale semble montrer une amélioration, certes non significative, mais visible, entre les périodes I et II. Cette amélioration de la survie globale peut s'expliquer par plusieurs facteurs comme la chimiothérapie néoadjuvante, l'amélioration des techniques chirurgicales et la réalisation de la chimiothérapie adjuvante. Les effets de ces améliorations sont vraisemblablement mal mis en évidence ici du fait du faible effectif, car il n'est pas mis en évidence d'amélioration de la survie sans récurrence qui devrait être meilleur en regard des progrès réalisées dans ce domaine depuis 10 ans. Il est probable qu'un des facteurs les plus importants dans cette amélioration de la survie globale soit la modification de notre stratégie lors des récurrences, avec une part de plus en plus grande pour la réintervention chirurgicale qui peut seule espérer une survie non nulle à 5 ans. Cette différence de prise en charge lors des récurrences et l'amélioration des chimiothérapies palliatives expliquent l'amélioration de la survie globale malgré une survie sans récurrence qui ne semble pas améliorée entre les périodes I et II.

Ainsi, dans notre série, sur les 107 patients de notre série, 57 patients ont récidivé au niveau hépatique et 18 patients ont bénéficié d'une nouvelle chirurgie hépatique à visée curative (31,5% des patients ayant récidivé ont donc bénéficié d'une nouvelle hépatectomie). 4 patients ont même bénéficié d'une troisième hépatectomie. Par ailleurs, 7 patients ont présenté une récurrence isolée de leur maladie métastatique hépatique au niveau pulmonaire avec le plus souvent réalisation d'une lobectomie pulmonaire, d'ailleurs réalisée à 2 reprises pour 2 patients.

Les morbidités postopératoires après la seconde hépatectomie sont comparables dans notre série à la première hépatectomie et nous n'avons pas eu de décès lors de ces hépatectomies itératives, ni au cours des chirurgies pulmonaires pour ces 7 patients.

Plusieurs études ont ainsi montré la possibilité de ré-hépatectomies itératives [124, 127] avec une survie identique, après nouvelle hépatectomie, qui justifie pleinement la réalisation de

cette chirurgie itérative. Cette possibilité de nouvelle chirurgie hépatique avec une faisabilité très acceptable (avec une survie à 5 ans identique à celle obtenue après la première hépatectomie) justifie la réalisation d'un suivi très rapproché pour l'ensemble des patients opérés d'une exérèse hépatique pour métastase hépatique d'un cancer colorectal. N'oublions pas que 2/3 des patients opérés à visée curative d'une hépatectomie pour MHCCR vont récidiver au cours des 5 années après la chirurgie hépatique initiale.

#### **b. Influence de la chimiothérapie néoadjuvante, périopératoire et adjuvante**

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle des chimiothérapies, notamment les nouvelles chimiothérapies et les thérapies ciblées sur la survie à 3 et 5 ans (survie globale et survie sans récurrence). Notre étude n'a pas permis d'évaluer les différences de survie en fonction de la réalisation ou non de chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante ou périopératoire. En effet, même si l'ensemble des patients de notre série a bénéficié d'une chirurgie dans notre service, la réalisation des chimiothérapies est réalisée dans notre centre hospitalier, dans le service d'oncologie du centre de lutte contre le cancer de Lorraine (Centre Alexis Vautrin), mais aussi dans l'ensemble des services d'oncologie de la région. Même si depuis plusieurs années l'organisation de notre centre est effectuée comme en un véritable réseau régional de lutte contre le cancer, la réalisation pratique des chimiothérapies est réalisée dans l'ensemble de la région voire de l'inter-région du fait de l'attractivité de notre service de chirurgie. Il existe une grande hétérogénéité dans la réalisation des chimiothérapies néoadjuvantes, principalement au cours de la période I, ce qui ne permet aucune comparaison de survie. De même, la durée des chimiothérapies n'est pas la même selon les patients. Certains ont par exemple arrêté le traitement en raison d'effets secondaires, d'intolérance ou de complications chirurgicales en cours de chimiothérapies. Une homogénéisation des pratiques a été progressivement mise en place, à la fois au niveau national (exemple : protocole Nordlinger pour les lésions métachrones résécables d'emblée) et au niveau local, par le développement du réseau Oncolor. Cette homogénéisation des pratiques devrait permettre ultérieurement une meilleure analyse de la survie en fonction des chimiothérapies utilisées.

De plus, l'utilisation croissante des chimiothérapies d'induction réalise un biais de sélection important du fait d'un recrutement plus large des patients qui vont bénéficier d'une chirurgie curative, mais ces patients ont des facteurs de mauvais pronostics (lésions bilobaires, lésions multiples, réalisation de plusieurs lignes de chimiothérapies néoadjuvantes, lésions

volumineuses, ...). Ce biais de sélection explique très certainement l'absence d'amélioration de la survie sans récurrence sur les courbes de notre série.

### **c. Evaluation de la survie globale en fonction des caractéristiques de la ou des lésions hépatiques.**

Les scores pronostiques décrits par Fong et al en 1999 [95] et décrits par l'AFC en 1996 [2] montrent que la survie sans récurrence et la survie globale sont fonctions des caractéristiques de la ou des lésions hépatiques (cf. Facteurs pronostiques). Nous avons ainsi cherché à mettre en évidence une différence en terme de survie globale en fonction du caractère uni ou bilobaire de l'atteinte hépatique, du nombre de lésions hépatiques, et du délai de survenue entre la lésion primitive et la lésion hépatique.

En ce qui concerne le caractère uni ou bilobaire, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en ce qui concerne la survie globale. Les courbes de survie sont toutefois globalement parallèles sans se croiser et il est probable qu'un nombre plus important de patients rendrait cette différence significative. Cette différence en termes de survie globale, certes non significative, pourrait s'expliquer par le fait qu'une lésion bilobaire requiert le plus souvent des marges d'exérèse plus faible en vue d'une épargne parenchymateuse. De même, une atteinte bilobaire peut nécessiter une chirurgie en deux temps, avec notamment un geste d'embolisation portale, dont l'effet sur la croissance des lésions tumorales est fortement suspecté [40, 42]. Cette atteinte bilobaire rend également plus difficile une réintervention en cas de récurrence, pouvant aussi expliquer la différence en terme de survie globale.

Le nombre de lésions métastatiques au niveau hépatique, retrouvé pourtant dans les différents scores pronostiques, n'a pas montré de différence significative en termes de survie globale dans notre étude, sous réserve d'un faible effectif de patients. L'analyse de la courbe montre en effet des courbes qui se croisent à plusieurs reprises témoignant de l'absence d'influence du nombre de lésions sur la survie globale. On observe cependant au-delà de 40 mois de suivi que le nombre de patients en vie reste stable dans le groupe des patients avec une lésion unique ; à l'inverse, la courbe des patients présentant plusieurs lésions montre une courbe avec une décroissance continue, se poursuivant au-delà de 90 mois de recul. L'effectif est trop faible et la durée moyenne de suivi trop faible pour mettre en évidence une différence significative, mais il semble que les atteintes hépatiques uniques soient de meilleur pronostic en terme de survie globale avec notamment un risque de récurrence à long terme

plus faible. La plupart des études rapportent effectivement un rôle pronostic du nombre de lésions hépatiques [2, 95, 128, 129].

Dans notre série, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative en fonction du délai de survenue (inférieur à 1 an contre supérieur à 1 an), alors que ce facteur est fréquemment retenu comme un facteur pronostique indépendant. Dans notre pratique courante, il nous semble effectivement que les patients présentant des lésions hépatiques avec un intervalle court après la lésion colorectale présentent plus fréquemment une récurrence précoce. Cette absence de différence significative de l'influence de l'intervalle de survenue sur la survie globale dans notre série s'explique vraisemblablement par un effectif nettement trop faible dans le groupe des lésions métachrones avec un délai de survenue supérieur à 12 mois (28 patients).

#### **d. Evaluation de la survie globale en fonction des marges d'exérèse histologiques sur la pièce opératoire.**

L'analyse des courbes de survie globale en fonction des marges d'exérèse retrouve une survie significativement plus importante dans le groupe des patients avec une marge supérieure à 1cm (graphique 77). Cette notion est en accord avec la majorité des études de la bibliographie qui préconise une exérèse avec une marge de plus de 1 cm [2, 34, 95] La survie globale à 3 ans est ainsi de 83% pour les patients avec une marge d'exérèse de plus de 1 cm. Cependant, nous mettons également en évidence une survie tout à fait satisfaisante pour les marges infra-centimétriques (entre 0,5 et 1 cm et entre 0,1 et 0,5cm), avec notamment une survie globale à 3 ans respectivement de 73% et de 63%. Ces résultats justifient une chirurgie d'exérèse malgré la notion préopératoire de marge d'exérèse infra-centimétrique, ce que confirme la bibliographie [15, 121, 123]. D'autre part, la survie à 3 ans des patients avec une marge positive microscopique ou macroscopique n'est que de 35%, c'est-à-dire deux fois plus faible que chez les patients avec une marge comprise entre 0,1 et 0,5 mm. Ces résultats montrent qu'il faut tout faire pour obtenir une marge négative, mais que le fait d'obtenir une marge positive ne condamne pas nécessairement le patient [123]. Des études complémentaires seraient utiles afin d'optimiser la prise en charge de ces patients avec une résection R1, comprenant environ le quart des patients opérés pour lésions métastatiques pour cancers colorectaux. La place de la chimiothérapie intra-artérielle [121], de la radiofréquence in situ, de la reprise chirurgicale fait de plus en plus débat. A l'inverse, la reprise de la chimiothérapie

adjuvante ne fait plus de doute dans ce groupe de patient et représente le standard thérapeutique actuel pour ce groupe de patient. Ces patients bénéficient d'autre part d'une surveillance rapprochée, afin de dépister une récurrence sur le site d'exérèse pouvant bénéficier d'une nouvelle chirurgie à visée curative.

#### **e. Evaluation de la survie globale en fonction du score de l'AFC.**

L'analyse des courbes de survie globale en fonction du score AFC (faible, moyen et élevé), à partir du score établi sur plus de 1500 hépatectomies par Nordlinger et al[2] ne met pas en évidence dans notre série de différence significative de survie (graphique 78). Rappelons que ce score prend en compte des éléments concernant le patient (âge du patient), la lésion colorectale (stade T et N), le délai de survenue de l'atteinte hépatique, ainsi que le nombre de lésions hépatiques, la taille de la lésion la plus volumineuse et la marge histologique d'exérèse.

Toutefois, on s'aperçoit que bien que non significative différente, les courbes des 3 scores, correspondant à un risque de récurrence faible, moyen et élevé ne sont pas superposables. La survie à 3 ans est meilleure dans le groupe de bon pronostic avec 88% de survie à 3 ans, 78% de survie à 3 ans pour le groupe intermédiaire et 54% de survie globale à 3 ans pour le groupe avec un risque élevé de récurrence.

Au-delà de 3 ans, les courbes ne suivent cette tendance avec des survies qui ne répondent plus à ces scores pronostiques, probablement du fait d'effectifs alors devenus très limités (surtout dans le groupe à risque faible).

## **CONCLUSION**

Notre série, portant sur la prise en charge de 107 patients qui ont bénéficié d'une hépatectomie pour métastases hépatiques d'un cancer colorectal, a mis en évidence une morbidité faible (moins de 10% de complications sévères) avec une mortalité faible (moins de 3%). Les progrès réalisés dans ce domaine ont été importants, avec une hospitalisation de plus en plus souvent en secteur conventionnel de chirurgie et un risque de transfusion de plus en plus faible.

Le principal écueil pour ces patients est le risque élevé de récurrence, avec une survie sans récurrence de 40% à 3 ans et de 25% à 5 ans dans notre série. Ce taux de survie sans récurrence ne semble pas avoir été augmenté dans notre série, malgré l'amélioration de nos pratiques chirurgicales et l'intensification des chimiothérapies périopératoires. Cette non-amélioration de la survie sans récurrence est probablement liée à un effectif trop faible et à une sélection de patient présentant des lésions de plus en plus complexes. Elle traduit tout de même les difficultés actuelles de contrôler complètement la maladie générale, malgré l'intensification croissante des chimiothérapies générales.

Le combat mené actuellement lors d'une récurrence de métastases hépatiques, avec notamment chimiothérapie, radiofréquence et chirurgie (si le bilan lésionnel ne retrouve pas de contre-indications à l'exérèse chirurgicale), tend à améliorer la survie globale. Cette survie globale semble plus élevée au cours de la seconde période, sans doute du fait de l'amélioration de prise en charge lors de ces récurrences.

Nous avons également montré dans cette étude la bonne faisabilité de l'embolisation portale avant hépatectomie majeure ou hépatectomie en deux temps. Le gain en termes de Volume de Foie Restant est de 39% dans cette série, avec une morbidité très faible et une mortalité nulle. La survenue de lésions sur le foie non embolisé, dans le même temps que les publications mettant en évidence une baisse de la survie globale et une progression tumorale dans le foie non embolisé nous a toutefois rendus prudents dans les indications d'embolisation portale.

D'autre part, nous avons mis en évidence une amélioration de la survie globale lorsque les marges d'exérèse sont centimétriques, ne contre-indiquant pas pour autant la chirurgie lorsque les marges prévisibles sont inférieures à 1 cm. A l'inverse, nous n'avons pas montré l'influence du nombre et de la localisation des lésions ni du délai de survenue de l'atteinte hépatique, sur la survie globale, probablement en raison de biais de sélection et d'un effectif trop faible. L'évaluation plus globale de notre série par le score établi par l'AFC montre 3

groupes avec une survie globale à 3 ans bien différente (respectivement 88%, 78% et 54%), mais non significative.

Au final, le pronostic des patients opérés de métastases hépatiques est principalement lié au risque de récurrence qui concerne 60% des patients à 3 ans et 75% des patients à 5 ans. Ce risque de récurrence est élevé lorsque le score de l'AFC est élevé, principalement lorsque les marges d'exérèses sont inférieures à 1mm. Le nombre de lésions, ainsi que leur dissémination dans les deux lobes n'est pas un facteur majeur de mauvais pronostic, tant que l'exérèse des lésions est complète. Ces constatations sous-tendent l'ensemble de la prise en charge des patients, visant à permettre une exérèse totale des lésions (chimiothérapie néoadjuvante d'induction, embolisation portale, chirurgie en deux temps, radiofréquence) ainsi qu'une diminution du risque de récurrence (chimiothérapie adjuvante, marges centimétriques), en améliorant si possible les conditions d'une réintervention (exérèse économe sur le parenchyme hépatique, surveillance rapprochée).

L'approche multidisciplinaire des métastases hépatiques de cancers colorectaux est à l'origine des progrès considérables réalisés au cours de la dernière décennie. Le développement de la recherche fondamentale et clinique dans chacune des disciplines prépare à de nouvelles innovations au service du patient.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Faivre J, Bouvier AM, Bonithon-Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16: 187-99.
- [2] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77: 1254-62.
- [3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55: 74-108.
- [4] Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buemi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28: 877-81.
- [5] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009.
- [6] Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18: 1695-8.
- [7] Rim SH, Seeff L, Ahmed F, King JB, Coughlin SS. Colorectal cancer incidence in the United States, 1999-2004 : an updated analysis of data from the National Program of Cancer Registries and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115: 1967-76.
- [8] Ferron M, Praz F, Pocard M. [The genetics of colorectal cancer]. *Ann Chir*. 2005;130: 602-7.
- [9] Ruaul MCB. Alimentation et cancérogénèse colorectale : éléments pour une prévention primaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;S 12 - S 20.
- [10] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244: 254-9.
- [11] Zhang S, Gao F, Luo J, Yang J. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients with synchronous liver metastasis. *Colorectal Dis*. 2009.
- [12] Koshariya M, Jagad RB, Kawamoto J, Papastratis P, Kefalourous H, Porfiris T, et al. An update and our experience with metastatic liver disease. *Hepatogastroenterology*. 2007;54: 2232-9.

- [13] Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg.* 1997;84: 977-80.
- [14] Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1: 1479-82.
- [15] Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Lassau N, Pignon JP, Ducreux M, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol.* 1998;24: 174-9.
- [16] Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 2008;8: 120.
- [17] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008;26: 1635-41.
- [18] Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26: 5344-51.
- [19] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15: 460-6.
- [20] Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35: 515-20.
- [21] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24: 2065-72.
- [22] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006;243: 1-7.
- [23] Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 2385-90.

- [24] Osteaux M, Op De Beeck B, Hoorens A, Dujardin M, Goes E. [Radiological differential diagnosis of focal liver lesions with anatomo-pathological correlations]. *J Radiol.* 2002;83: 269-91.
- [25] Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology.* 2002;224: 748-56.
- [26] Oldenburg A, Albrecht T. [Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients]. *Ultraschall Med.* 2008;29: 488-98.
- [27] Huang-Wei C, Bleuzen A, Bourlier P, Roumy J, Bouakaz A, Pourcelot L, et al. Differential diagnosis of focal nodular hyperplasia with quantitative parametric analysis in contrast-enhanced sonography. *Invest Radiol.* 2006;41: 363-8.
- [28] Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp MV, et al. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. *World J Surg Oncol.* 2007;5: 64.
- [29] Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers F, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2008;98: 875-80.
- [30] Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998;114: 7-14.
- [31] Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1998;41: 1127-33.
- [32] Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28: 418-23.
- [33] Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol.* 2001;74: 983-6.
- [34] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77: 1241-6.
- [35] Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio  $\geq 0.5\%$ : A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg.* 2007;204: 22-33.

- [36] Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107: 521-7.
- [37] Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16: 779-90.
- [38] Farges O, Denys A. [Portal vein embolization prior to hepatectomy. Techniques, indications and results]. *Ann Chir*. 2001;126: 836-44.
- [39] Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg*. 2007;31: 367-74.
- [40] Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2009;100: 617-22.
- [41] Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*. 1999;86: 784-8.
- [42] Pamecha V, Glantzounis G, Davies N, Fusai G, Sharma D, Davidson B. Long-Term Survival and Disease Recurrence Following Portal Vein Embolisation Prior to Major Hepatectomy for Colorectal Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009.
- [43] Roche A, Lasser P, de Baere T, Elias D. [Preoperative portal embolization: an effective means for inducing hypertrophy of the healthy liver and increasing indications for hepatic resection]. *Chirurgie*. 1998;123: 67-72; discussion 3.
- [44] Mathisen O, Dorenberg E, Edwin B, Gladhaug I, Hafsaahl G, Rokke O. [Portal vein embolization before surgery for liver tumours]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2009;129: 29-32.
- [45] Cotroneo AR, Innocenti P, Marano G, Legnini M, Iezzi R. Pre-hepatectomy portal vein embolization: single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35: 71-8.
- [46] Uhl M, Euringer W, Makowiec F, Adam U, Schneider A, Langer M. [Portal vein embolization preparation for major hepatic resection: a new standard in liver surgery]. *Rofo*. 2007;179: 31-7.
- [47] Denys AL, Abehsera M, Sauvanet A, Sibert A, Belghiti J, Menu Y. Failure of right portal vein ligation to induce left lobe hypertrophy due to intrahepatic portoportal collaterals: successful treatment with portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173: 633-5.

- [48] Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg.* 2002;6: 905-13; discussion 13.
- [49] Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 1553-9.
- [50] Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008;13: 51-64.
- [51] Lermite E, Aube C, Pessaux P, Arnaud JP. [Radiofrequency thermal ablation of liver tumors]. *Presse Med.* 2007;36: 1127-34.
- [52] Kuoch T. Problèmes pratiques posés par le traitement par radiofréquence percutanée d'une tumeur hépatique. *Feuillets de Radiologie: Masson* 2002:16.
- [53] Evrard S, Mathoulin-Pelissier S. Controversies between surgical and percutaneous radiofrequency ablation. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32: 3-5.
- [54] Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher G. Open surgical is superior to percutaneous access for radiofrequency ablation of hepatic metastases. *World J Surg.* 2009;33: 804-11.
- [55] Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2008;12: 1967-72.
- [56] Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* 2003;226: 441-51.
- [57] Karmali S, Dixon E. Biliary stricture resulting from radiofrequency ablation. *Am J Surg.* 2004;188: 76-7.
- [58] 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.
- [59] Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 28: 493-508.
- [60] Siperstein AE, Berber E, Ballem N, Parikh RT. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg.* 2007;246: 559-65; discussion 65-7.

- [61] Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg.* 2009;13: 486-91.
- [62] Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33: 67-71.
- [63] Ayav A, Germain A, Marchal F, Tierris I, Laurent V, Bazin C, et al. Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence. *Am J Surg.*
- [64] Stippel DL. [Percutaneous, laparoscopic and open surgical radiofrequency ablation of malignant liver lesions]. *Zentralbl Chir.* 2007;132: 293-9.
- [65] Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol.* 2008;15: 2757-64.
- [66] Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2002;9: 607-13.
- [67] Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2001;181: 153-9.
- [68] Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg.* 2005;241: 277-85.
- [69] Elias D, Lasser P, Debaene B, Doidy L, Billard V, Spencer A, et al. Intermittent vascular exclusion of the liver (without vena cava clamping) during major hepatectomy. *Br J Surg.* 1995;82: 1535-9.
- [70] Azoulay D, Del Gaudio M, Andreani P, Ichai P, Sebag M, Adam R, et al. Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg.* 2005;242: 133-9.
- [71] Ayav A, Jiao LR, Habib NA. Bloodless liver resection using radiofrequency energy. *Dig Surg.* 2007;24: 314-7.
- [72] Ayav A, Navarra G, Basaglia E, Tierris J, Healey A, Spalding D, et al. Results of major hepatectomy without vascular clamping using radiofrequency-assisted technique compared with total vascular exclusion. *Hepatogastroenterology.* 2007;54: 806-9.

- [73] Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2002;9: 430-8.
- [74] Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2004;198: 884-91.
- [75] Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2009;208: 842-50; discussion 50-2.
- [76] Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003;90: 956-62.
- [77] Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, Boudjema K, Mustun A, Paris F, et al. [Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients]. *Chirurgie*. 1999;124: 258-63.
- [78] Elias D, Detroz B, Lasser P, Plaud B, Jerbi G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg*. 1995;169: 254-60.
- [79] Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009;249: 124-8.
- [80] Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111: 518-26.
- [81] Belghiti J, Kabbej M, Sauvanet A, Vilgrain V, Panis Y, Fekete F. Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial. *Ann Surg*. 1993;218: 748-53.
- [82] Kyoden Y, Imamura H, Sano K, Beck Y, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Value of prophylactic abdominal drainage in 1269 consecutive cases of elective liver resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*.17: 186-92.
- [83] Homsy J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control*. 2007;14: 285-94.
- [84] Monzon FA, Ogino S, Hammond ME, Halling KC, Bloom KJ, Nikiforova MN. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133: 1600-6.
- [85] Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, et al. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist*. 2008;13: 1270-5.

- [86] Chiche L. [Surgical management of hepatic metastases from colorectal cancer]. *Journal de chirurgie*. 2003;140: 77-89.
- [87] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371: 1007-16.
- [88] Benoist S, Nordlinger B. Neoadjuvant treatment before resection of liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33 Suppl 2: S35-41.
- [89] Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 35-41.
- [90] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240: 1052-61; discussion 61-4.
- [91] Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol*. 2007;14: 3188-94.
- [92] Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol*. 2006;24: 4976-82.
- [93] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25: 1670-6.
- [94] Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006;93: 872-8.
- [95] Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin*. 1999;49: 231-55.
- [96] Guimbaud R. [Colorectal cancers: management of metastatic cancers]. *Rev Prat*. 2004;54: 167-76.

- [97] Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, Yi J, Cella D, Yost KJ, et al. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncologist*. 2008;13: 1021-9.
- [98] Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, Bosquet L, Bouche O, Louvet C, et al. [Clinical practice guideline: 2003 update of Standards, Options et Recommendations for first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary report)]. *Bull Cancer*. 2004;91: 759-68.
- [99] Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25: 430-5.
- [100] Marti J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;15: 2587-94.
- [101] Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15: 2458-64.
- [102] Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25: 4575-80.
- [103] Nathan H, de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, et al. Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *J Am Coll Surg*. 210: 755-64, 64-6.
- [104] Wiering B, Vogel WV, Ruers TJ, Oyen WJ. Controversies in the management of colorectal liver metastases: role of PET and PET/CT. *Dig Surg*. 2008;25: 413-20.
- [105] Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25: 387-93.
- [106] Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg*. 2008;143: 978-82; discussion 82.

- [107] Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg*. 2003;90: 963-9.
- [108] Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 1997;225: 51-60; discussion -2.
- [109] Wein A, Riedel C, Bruckl W, Merkel S, Ott R, Hanke B, et al. Neoadjuvant treatment with weekly high-dose 5-Fluorouracil as 24-hour infusion, folinic acid and oxaliplatin in patients with primary resectable liver metastases of colorectal cancer. *Oncology*. 2003;64: 131-8.
- [110] Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15: 933-9.
- [111] Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol*. 2008;47: 286-92.
- [112] Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240: 644-57; discussion 57-8.
- [113] Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247: 118-24.
- [114] Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 1998;2: 292-8.
- [115] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000;191: 38-46.
- [116] Kimura N, Muraoka R, Horiuchi T, Tabo T, Uchinami M, Yokomachi J, et al. Intermittent hepatic pedicle clamping reduces liver and lung injury. *J Surg Res*. 1998;78: 11-7.
- [117] Kim YI, Fujita S, Hwang YJ, Chun JM, Song KE, Chun BY. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology*. 2007;54: 2055-60.
- [118] Westerkamp AC, Lisman T, Porte RJ. How to minimize blood loss during liver surgery in patients with cirrhosis. *HPB (Oxford)*. 2009;11: 453-8.

- [119] Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis.* 2009;13: 145-54.
- [120] Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, Rosso E, Pessaux P, Bachellier P, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg.* 2009;249: 879-86.
- [121] Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *Journal of surgical oncology.* 1998;69: 88-93.
- [122] Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg.* 2000;231: 487-99.
- [123] de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248: 626-37.
- [124] Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery.* 2001;129: 421-8.
- [125] Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery.* 2004;136: 650-9.
- [126] Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009;250: 825-30.
- [127] Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol.* 1994;12: 1491-6.
- [128] Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 1999;86: 332-7.
- [129] Schindl M, Wigmore SJ, Currie EJ, Laengle F, Garden OJ. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg.* 2005;140: 183-9.



## **Liste des tableaux, figures et graphiques :**

**Figure 1 : anatomie hépatique classique**

**Figure 2 : la triade porte et le système veineux (extrait du Netter)**

**Figure 3 : Principes de la segmentation selon Couinaud**

**Figure 4 : Anatomie fonctionnelle selon Couinaud (extrait du Netter)**

**Figure 5 : Anatomie des voies biliaires et variations fréquentes (extrait du Netter)**

**Figure 6 : Statistiques globales des cancers (Parkin et al, 2006)**

**Figure 7 : Incidence et mortalité du CCR en France au cours du temps**

**Figure 8 : Classification T.N.M. des cancers colorectaux**

**Figure 9 : Stades du cancer colorectal**

**Figure 10: Classification de Hermanek**

**Figure 11 : Echographie conventionnelle pour métastases hépatiques**

**Figure 12 : Aspect des métastases 3 minutes après injection produit de contraste**

**Figure 13 : TDM et métastase hépatique**

**Figure 14 : Aspect macroscopique d'une métastase hépatique**

**Figure 15 : TDM abdominal : lésion du segment 2 chez un patient avec antécédent d'hépatectomie droite (avec hypertrophie du segment IV et du lobe gauche, clips chirurgicaux sur la tranche hépatique)**

**Figure 16 : IRM et métastases hépatiques**

**Figure 17: Petscanner avec une hyperfixation de la lésion et découverte d'une adénopathie inter hépatico-gastrique (même patient que la figure 14)**

**Figure 18 : Recommandations des sociétés savantes depuis 2005 pour le suivi des patients**

**Figure 19 : Evaluation de la réponse à la chimiothérapie par le bilan d'imagerie (critères RECIST ET OMS)**

**Figure 20 : Volumétrie hépatique**

**Figure 21 : embolisation portale droite et du segment IV avant hépatectomie droite élargie au IV**

**Figure 22 : portogramme après embolisation du foie droit (sans embolisation du IV)**

**Figure 23 : Survie sans récurrence après hépatectomie précédée ou non d'une embolisation portale (PVE=Portal Veinous Embolization)**

**Figure 24 : Survie globale après hépatectomie précédée ou non d'une embolisation portale (PVE=Portal Veinous Embolization)**

**Figure 25: Volumétrie hépatique avant hépatectomie droite élargie au IV, laissant les segments I, II et III**

**Figure 26 : Comparaison de l'efficacité entre ligature et embolisation percutanée sur la volumétrie**

**Figure 27: Schéma technique d'une destruction de lésion par radiofréquence**

**Figure 28 : Destruction d'une lésion par radiofréquence sous cœlioscopie**

**Figure 29 : comparaison des survies globales après résection anatomiques et non-anatomiques**

**Figure 30 : résection anatomique (hépatectomie droite) et non anatomique (tumorectomies du lobe gauche et du segment IV).**

**Figure 31 : Schéma technique de l'hépatectomie droite**

**Figure 32 : pièce d'hépatectomie droite pour une métastase du segment V**

**Figure 33 : Schéma technique de l'hépatectomie gauche**

**Figure 34 : Schéma technique de la lobectomie gauche**

**Figure 35 : chirurgie en 2 temps avec tumorectomies du lobe gauche (A), embolisation portale percutanée (B), droite puis hépatectomie (C) (extrait de l'EMC)**

**Figure 36 : échographie peropératoire**

**Figure 37 : classification de Clavien pour les complications postopératoires**

**Tableau 38 : Taux de mortalité périopératoire (et survie globale à 5 ans selon les séries)**

**Figure 39 : Chimiothérapie périopératoire : Étude EORTC 40983 (Nordlinger et al, adaptée par Marshall et al) ; Evaluation de la survie sans récurrence à 3 ans**

**Figure 40 : Courbe de survie globale selon la réponse après chimiothérapie néoadjuvante (Adam et al, 2006)**

**Figure 41 : survie globale selon la réponse histologique à la chimiothérapie**

**Figure 42 : régression des lésions métastatiques initialement « à la limite de la résectabilité »**

**Figure 43 : recommandations de la FFCD , FNCLCC et de la SNFGE**

**Figure 44 : schéma récapitulatif de la prise en charge des métastases hépatiques (Marschall et al)**

**Figure 45 : Survie globale après chirurgie hépatique simultanée ou différée en cas de chirurgie hépatique**

**Figure 46 : survie globale après hépatectomie pour Métastases hépatiques de cancers colorectaux selon la période (Beaujon, Clichy)**

**Figure 47 : pronostic à 5 ans des patients porteurs de MHCCR (selon l'EMC)**

**Figure 48 : survie à long terme des patients après la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>nde</sup>, 3<sup>ème</sup> hépatectomie**

**Tableau 49 : score pronostique selon l'Association Française de Chirurgie[2]**

**Tableau 50 : Survie à 2 ans selon le score AFC**

**Figure 51 : Courbe de survie selon Nathan et al ((J Am Coll Surgery, 2010) d'après le score pronostic de l'AFC**

**Tableau 52 : Facteurs influençant la survie selon Fong et al ( 1999)[95]**

**Tableau 53 : Survie à 5 ans selon Fong (1999), avec le score de Fong**

**Figure 54 : Survie globale selon Nathan et al (J Am Coll Surgery, 2010), d'après le score pronostic de Fong**

**Graphique 55 : Nombre de patients inclus dans notre étude selon l'année de la chirurgie**

**Tableau 56 : localisation du primitif**

**Graphique 57 : Répartition en stade lors de la prise en charge initiale (en pourcentage)**

**Graphique 58: Réalisation (ou abstention) d'un traitement adjuvant après la chirurgie colorectale (lésions métachrones seulement ; stades IV exclus)**

**Graphique 59 : Répartition des délais de survenue entre primitif et MHCCR (lésions métachrones seulement ; stades IV exclus)**

**Tableau 60: examen à l'origine du diagnostic de métastases hépatiques :**

**Graphique 61 : Localisation des lésions hépatiques**

**Tableau 62 : Répartition des patients selon le nombre de lésions hépatiques lors de la prise en charge**

**Tableau 63 : Répartition des patients selon la taille de la lésion principale**

**Tableau 64 : Réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie hépatique**

**Tableau 65 : Type de geste chirurgical réalisé lors d'une stratégie en 1 temps**

**Tableau 66 : Prise en charge chirurgicale en 2 temps**

**Tableau 67 : Complications constatées dans notre série**

**Tableau 68 : étude des marges histologiques sur 102 résultats disponibles.**

**Tableau 69 : étude du taux de stéatose hépatique selon la réalisation préalable d'une chimiothérapie néoadjuvante**

**Tableau 70 : Comparaison des populations entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009**

**Tableau 71 : Comparaison des prises en charge entre les périodes 2000-2006 et 2007-2009**

**Figure 72 : Survie sans récurrence en fonction du temps après la chirurgie hépatique (en mois)**

**Figure 73 : Survie globale en fonction du temps après la chirurgie hépatique (en mois)**

**Figure 74 : survie globale en mois en fonction de l'intervalle libre entre le primitif et la chirurgie hépatique**

**Figure 75 : analyse de la survie globale en mois en fonction de la localisation des lésions hépatiques (unilobaires et bilobaires)**

**Figure 76 : Analyse de la survie globale en mois en fonction du nombre de lésion(s) hépatique(s) (unique et multiples)**

**Figure 77 : Analyse de la survie globale en mois en fonction de la marge d'exérèse sur la pièce opératoire**

**Figure 78 : Analyse de la survie globale en mois en fonction du score de l'AFC ( risque faible, moyen, et élevé de récurrence, [2])**

**Figure 79 : Nombre d'embolisations portales percutanées réalisées (pour métastases hépatiques)**

**Figure 80 : répartition des techniques d'hypertrophie hépatique au cours d'une stratégie en 2 temps**

**Figure 81 : Répartition des indications d'embolisation portale percutanée pour les métastases hépatiques**

**Graphique 82 : pourcentage de foie restant avant embolisation portale et après embolisation portale**

---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE :**

La prise en charge des patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux s'est profondément modifiée depuis une dizaine d'années environ. La chirurgie s'adresse actuellement à des patients présentant parfois des lésions hépatiques évoluées, nombreuses et bilatérales. L'amélioration des chimiothérapies néoadjuvantes ainsi que le développement des techniques d'embolisation portale, de destruction tumorale par radiofréquence notamment, permet de plus en plus de patient de bénéficier d'une prise en charge chirurgicale, la seule à même d'espérer une survie à 5 ans de plus de 30% à 40% selon les séries.

Notre série, portant sur la prise en charge de 107 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie pour métastases hépatiques d'un cancer colorectal, a mis en évidence une morbidité faible (moins de 10% de complications sévères) avec une mortalité faible (moins de 3%). Les progrès réalisés dans ce domaine ont été importants, avec une hospitalisation de plus en plus souvent en secteur conventionnel de chirurgie et un risque de plus en plus faible de transfusion.

Le principal écueil pour ces patients est le risque élevé de récurrence, avec une survie sans récurrence de 40% à 3 ans et de 25% à 5 ans dans notre série. L'analyse des facteurs influençant le pronostic du patient a mis en évidence l'influence de la marge d'exérèse histologique sur la pièce opératoire sur la survie globale à 3 ans (83% de survie globale à 3 ans pour une marge supérieure à 1 cm, 73% pour une marge comprise entre 0,5 et 1 cm, 63% pour une marge comprise entre 0,1 et 0,5 cm, et 35% pour une marge positive ou inférieure à 0,1cm).

Des études supplémentaires, cliniques et fondamentales sont indispensables, notamment dans le domaine des chimiothérapies, afin d'augmenter encore le taux de résecabilité initiale et secondaire, mais également pour diminuer le risque de récurrence qui reste encore très élevé dans notre série comme dans la bibliographie. La croissance tumorale après embolisation portale, l'hépatotoxicité des chimiothérapies d'induction, la conduite à tenir en présence d'une marge positive et le suivi des patients après hépatectomies sont autant de sujet qui posent des questions actuellement non résolues.

## **TITRE EN ANGLAIS :**

Surgery of colorectal liver metastasis: our experience about 107 patients during last decade

## **CHIRURGIE VISCÉRALE – ANNÉE 2010**

### **MOTS CLEFS :**

liver-colorectal-metastasis-surgery-complications-portal veinous embolization-complications-histology-chemotherapy

### **INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex