UNIVERSITÉ DE LORRAINE

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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Double
160 923

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 124

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

Olivier COLLARD

SCD-UHP - NANCY 1 * BIBLIOTHÈQUE * MÉDECINE

Le 15 Octobre 2002

CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DANS LES CANCERS COLO-RECTAUX :

Étude rétrospective de 84 patients opérés au Centre Alexis Vautrin et en Chirurgie Digestive et Générale, CHU de Nancy de 1985 à 2000

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur	Thierry CONROY	Président
M. le Professeur	Patrick BOISSEL	Juge
M. le Professeur	François GUILLEMIN	Juge
Mlle le Docteur	Sabine WALTER	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 212086 7

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

par

Olivier COLLARD

Le 15 Octobre 2002

15 OCT. 2002

CHIRURGIE DES MÉTASTASES HÉPATIQUES DANS LES CANCERS COLO-RECTAUX :

Étude rétrospective de 84 patients opérés au Centre Alexis Vautrin et en Chirurgie Digestive et Générale, CHU de Nancy de 1985 à 2000

BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE CO-UHP NANCY

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur	Thierry CONROY	Président
M. le Professeur	Patrick BOISSEL	Juge
M. le Professeur	François GUILLEMIN	Juge
Mlle le Docteur	Sabine WALTER	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

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

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

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

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

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)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
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 (VIÊTNAM)

À Monsieur **Thierry CONROY**, Professeur de Cancérologie Clinique,

En remerciement de votre aide apportée lors de l'élaboration de ce travail, et de notre formation pendant notre internat lorrain.
Avec toute notre gratitude et notre reconnaissance.

À Monsieur **Patrick BOISSEL**, Professeur de Chirurgie Générale,
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Qui a accepté avec gentillesse de participer à ce jury de thèse.
En remerciement de votre présence, avec tout notre dévouement et notre respect.

À Monsieur **François GUILLEMIN**, Professeur de Cancérologie (option clinique),

Qui nous fait l'honneur d'être présent dans ce jury de thèse.
En témoignage de toute notre reconnaissance de votre présence et de votre aide lors de notre recherche de poste futur. Avec profond respect pour votre sincérité à notre égard.

À Mademoiselle le Docteur **Sabine WALTER**,
Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHR Bon-Secours Metz

Qui me fait la joie d'être ici en ce jour si important pour moi, comme elle l'a toujours été, du début de mes balbutiements oncologiques jusqu'à aujourd'hui.

En remerciement de son enseignement, de sa patience et de sa compétence.
Avec toute mon amitié.

À mon maître,
M. le Professeur Bruno PERPOINT
Ancien Chef du Service d'Oncologie Médicale du CHU de St Étienne

C'est grâce à vous que je fais de la cancérologie, vous m'avez donné l'envie et le bonheur de pratiquer cette spécialité passionnante et tellement enrichissante.

Notre dernière conversation restera gravée en moi pour toujours comme la base de ma pratique future...

À Maman, Papa, Mamie et Catherine

Vous m'avez toujours soutenu tout au long de ces longues années d'étude, c'est aussi grâce à vous que j'ai pu en arriver là. Merci infiniment.
Je vous aime tant.

À Papi,

Je ne t'oublie pas, tu es là dans mon cœur
Toute ma vie sera consacrée aux patients atteints de cancer

À toute ma famille

À vous tous mes amis qui comptez tant pour moi, même si maintenant 500 ou 5000 km me séparent de vous…

Sans vous tous, rien n'aurait été possible

Nath, you're THE friend,… sans toi…

Coco, Linda, Ju, vous êtes et serez toujours là au plus profond de mon cœur

Caro, l'internat nous a rapproché, je suis vraiment heureux d'avoir passé tout ce temps avec toi

Laurent, Brice, Xavier

Doudou, Michèle et Jean-Paul

Manue P., Valérie M.

Sr Bernadette, Sr Hélène, notre amitié est si forte et si intense, je vous dois beaucoup.

À vous lorrains (plus ou moins d'adoption) qui m'avez tant apporté depuis mon arrivée dans la région :

Christelle, tu as été ma 1ère rencontre ici ; ton sourire, ton aide, ton amitié m'apporte infiniment

Célia, my canadian collegue…tu es un modèle pour moi ; merci pour tout, Grande Sœur ! !

Maxence, Léandre, Thibaud, mes « filleuls » adorés, Tonton Oliv sera toujours près de vous.
Philippe's, Marion, Loïc

Christophe et toute ma « 2e famille», votre amitié m'est si précieuse

Kamal, Soad, Mahdi, encore merci au hasard de l'internat de nous avoir conduit en Lorraine…

Xavier, « La Colombière » c'est par où ???!!…Damned midges!!!!……Ah Mozart !! ! Quelques moments de pur bonheur…

Cécile, j'ai tant appris de toi…

Pascale, merci pour tout ce que tu es

Ange, Nano, Majo, Odile, Mimi… Merci d'être là à tous moments…

Flo, Isa, Koko, Valérie, Jean-Luc et toute l'équipe de la danse, l'Afrique nous réunit, vous savez quel bonheur cela peut m'apporter ; merci de vos sourires, de votre énergie et de votre amitié !!!

Cé, « No surprises », tu es là, un « fabuleux destin » qui se poursuivra à Strasbourg…

À toutes les équipes soignantes avec lesquelles j'ai travaillé, en espérant avoir toujours tout fait pour nos patients : l'Onco à Metz, la Médecine A2, le « Prot », le CAV, l'équipe de soins palliatifs de Thionville...

À tous nos patients :

M. K..., Mme O..., Mme F..., M. et Mme B..., Arnaud, Ludo..., Jean-Phi...

À tous « mes » externes ! :

À qui j'ai essayé de transmettre mes quelques connaissances...mon bonheur et ma joie de travailler en Oncologie...

À tous mes « professeurs » et collègues :

Laurent M, Sophie N, Laurent F, Bernard W, Philippe D, Emmanuel F, M. Lederlin, M. et Mme Witz, Lionnel, Marie-Christine, Dominique, Stéphane, Michel, M. Bey, Nicolas P, Jean-François V, Christian P...

Un merci particulier à **Emmanuel Desandes**, à **Marc Bollet**, à mon **Papillon rose**...

Et bien sûr à **Mme le Dr B. Weber** pour son aide précieuse et indispensable à la rédaction de cette thèse, pour ses encouragements, sa disponibilité et la motivation qu'elle a pu me transmettre.

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 MATIÈRES :

INTRODUCTION p.20

A. GÉNÉRALITÉS p.22

1. Épidémiologie p. 23
2. Anatomopathologie p. 26
3. Bilan p. 27
   -Diagnostique p. 27
   -Pré-thérapeutique p. 27
   -Différents types d'imagerie p. 28
4. Facteurs pronostiques p. 31
5. Principes du traitement p. 32
6. Surveillance p. 34

B. PRINCIPES CHIRURGICAUX : p.36

1. Généralités p. 37
   1-Score ASA p. 38
   2-Bilan de coagulation p. 38
   3-Fonction hépatique p. 38
   4-Contrôle des sites primitifs et extra-hépatiques p. 38
   5-Évaluation préopératoire de l'envahissement hépatique p. 39
   6-Évaluation intra-opératoire p. 40

2. Traitement chirurgical p. 41
   1- Résections hépatiques majeures p. 41
   2- Choix de l'opération p. 41
   3- Métastases synchrones p. 43
   4- Critères généraux d'opérabilité p. 44
      -Anatomiques
      -Techniques
      -Carcinologiques
   5- Techniques opératoires p. 44
   6- Résultats p. 45
      a* Complications post-opératoires p. 45
      b* Complications à long terme p. 46
      c* Facteurs pronostiques p. 46
   7- Résections répétées p. 47
   8- Métastases pulmonaires p. 48

C. MATÉRIELS ET MÉTHODES : p.50

1. Patients p. 51
2. Critères évalués p. 52
3. Caractéristiques de l'étude statistique p. 52

D. RÉSULTATS : p.53

1. Patients p. 54
2. Tumeur primitive p. 54
3. Métastases hépatiques p. 57
4. Chirurgie hépatique p. 59
5. Traitements associés p. 60
6. Facteurs pronostiques p. 61
7. Bilan préopératoire p. 62
8. Évolution p. 62

E. DISCUSSION : p.69

1. Facteurs pronostiques p. 70
2. Complications p. 74
3. Chimiothérapie p. 75
4. Autres techniques p. 78
5. Résections répétées p. 80
6. Survie p. 81

CONCLUSION p.82

ABSTRACT p.84

BIBLIOGRAPHIE p.86

ANNEXES p.101

INTRODUCTION

Les métastases à distance, en particulier hépatiques, représentent la principale cause de décès des patients traités pour un adénocarcinome colo-rectal.
Selon le stade de la tumeur primitive, les métastases hépatiques sont présentes chez 20 à 70 % des patients. On retrouve par ailleurs 10 à 20 % de métastases pulmonaires, alors que les métastases cérébrales et surrénaliennes sont beaucoup moins fréquentes.

La résection chirurgicale reste le seul traitement curatif, et permettant une longue survie. C'est pourquoi les critères de sélection pour une résection hépatique doivent être stricts et seulement 10 % des métastases hépatiques sont opérables (moins de 4 % pour les métastases pulmonaires).

De nombreux facteurs pronostiques, étudiés dans de multiples séries rétrospectives et prospectives, ont été recherchés dans la littérature concernant les résections chirurgicales de ces métastases :

-Les marges de résection
-Le volume de l'atteinte hépatique
-La présence de maladie extra-hépatique
-La présence d'adénopathies mésentériques
-Le taux d'ACE préopératoire
-L'âge du patient
-Le nombre et la localisation des métastases
-L'envahissement de contiguïté
-L'envahissement ganglionnaire

Notre étude rétrospective a consisté en la recherche de facteurs pronostiques favorables ou défavorables et en l'évaluation des résultats en terme de survies sans rechute et globale, de la chirurgie des métastases hépatiques de cancers colo-rectaux de patients traités à Nancy de 1985 à 2000.

A. GÉNÉRALITÉS

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :[1]

Le cancer colo-rectal (CCR) est le plus fréquent des cancers chez les hommes après celui de la prostate et du poumon, et chez les femmes après le cancer du sein. On estime qu'une personne sur 25 en sera atteinte au cours de son existence, le plus souvent après 45 ans. L'âge moyen du diagnostic est compris entre 65 et 70 ans.
Les cancers colo-rectaux représentent, en France, 15 % de l'ensemble des cancers et sont les tumeurs malignes les plus fréquentes touchant les 2 sexes ; parmi ceux-ci, les cancers du côlon représentent environ 60 % des CCR.

Le nombre de nouveaux cas annuels estimé par le réseau des registres du cancer (FRANCIM), est d'environ 36 000 pour l'année 1995 en France métropolitaine (19000 chez les hommes). Il a augmenté d'environ 40 % dans les 2 sexes en 10 ans.

Entre 1985 et 1995, le taux d'incidence (standardisé sur la population mondiale) a augmenté de 22 % chez les hommes comme chez les femmes : il est passé de 35 à 42 pour 100 000 chez les hommes, et de 22 à 27 pour 100 000 chez les femmes, soit une moyenne de 31 pour 100 000 habitants.

Globalement, l'incidence du cancer du côlon augmente alors que celle du rectum diminue légèrement.

La courbe d'incidence des cancers du côlon montre que la fréquence de ceux-ci augmente régulièrement avec l'âge ; en pratique, le risque existe dès l'âge de 20 ans, mais devient appréciable à partir de 45 ans et double ensuite à chaque décennie. L'âge au moment du diagnostic se situe vers 70 ans.

La France est dans une situation intermédiaire entre les pays à risque élevé (Amérique du Nord et les pays d'Océanie) et ceux où cette pathologie est rare (Inde, Amérique du sud et Afrique). Globalement, la fréquence de ce cancer s'accroît dans la plupart des pays. En Europe, cette augmentation est plus marquée dans les pays de l'Est et du Sud.

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic du cancer colo-rectal reste grave : le taux de survie à cinq ans est d'environ 40 % tous stades confondus.

Alors que l'incidence augmente, la mortalité par cancer colo-rectal diminue chez les hommes comme chez les femmes ; néanmoins, ce cancer est responsable actuellement d'environ 16 000 décès chaque année. Le risque de cancer colo-rectal est une fois et demie plus élevé chez l'homme que chez la femme (sexe ratio 1,3 à 1,5).

Le cancer du côlon en France a un taux de mortalité de 18,5 pour 100 000 habitants (taux standardisés à la population européenne). Ce qui représente la 2ème cause de mortalité par cancer tous sexes confondus, après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme.

Il existe 15 à 25 % de métastases hépatiques au diagnostic (synchrones). Vingt à 30 % des métastases surviennent après résection de la tumeur primitive. En France, on estime à plus de 7000 cas de CCR diagnostiqués au stade métastatique.

Plusieurs facteurs de risque ont été recherchés et isolés :

Le CCR semble plus élevé dans les populations urbaines que dans les populations rurales. Il paraît également corrélé positivement au statut socio-économique.

Une alimentation trop riche en graisse animale et pauvre en fibres est souvent associée au risque de cancer colo-rectal, et le tabac semble également en cause. Par ailleurs, plusieurs études récentes concluent en faveur du rôle protecteur de l'activité physique.

Certaines études actuelles montreraient l'implication dans la physiopathologie du CCR des AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) et de la production de prostaglandines. Un moindre risque de cancer serait lié à la prise d'AINS.[2]

Soixante à 80 % des cancers coliques proviennent d'une dégénérescence d'un polype adénomateux.[3]
De nombreux processus génétiques sont impliqués dans cette cascade conduisant à la transformation de l'adénome en CCR.[2]
Il peut être tubuleux ou villeux ou mixte.
Le risque de transformation maligne augmente avec sa taille, le nombre de polypes, le degré de dysplasie, l'importance du contingent villeux.
Le risque cumulatif de dégénérescence à 5, 10 et 20 ans d'un polype ≥ 1 cm, a été calculé à 2,5 %, 8 % et 24 % respectivement.

Environ 5 % des CCR surviennent dans un contexte familial[4] (autosomique dominant) : la polypose adénomateuse familiale, ou le syndrome de Lynch (HNPCC).
La notion de parenté au 1e degré d'atteinte d'un CCR est retrouvée chez 15 à 20 % des malades atteints de ce cancer.[5]
Un antécédent personnel de CCR augmente le risque de cancer métachrone de 2 fois par rapport à la population normale.

Les maladies inflammatoires du tube digestif[6] (maladie de Crohn et recto-colite hémorragique) présentent également un faible risque de dégénérescence, essentiellement pour les pancolites anciennes (évoluant depuis plus de 10 ans).

De ce fait, la stratégie de prévention de ces cancers repose essentiellement sur le dépistage précoce.

On peut distinguer actuellement plusieurs groupes d'individus à risque de cancer colo-rectal, pour lesquels la stratégie de dépistage ne doit pas être la même :

*Un groupe à haut risque est formé des sujets déjà traités pour un cancer ou un adénome colo-rectal, de leurs apparentés au premier degré et des femmes ayant eu un cancer du sein.
*Un groupe à très haut risque est constitué des personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale et de celles qui sont concernées par les cancers colo-rectaux héréditaires sans polypose.
Pour ces deux groupes, le dépistage repose sur une **coloscopie totale**.

*Les personnes de plus de 45 ans qui ne font pas partie des deux groupes précédents constituent la catégorie à risque moyen, pour lequel le dépistage repose sur un dépistage de masse. Dans ce cas, des études ont prouvé l'efficacité du dépistage par test de recherche de saignement dans les selles (**Hémoccult II**). Il est démontré que les dépistages annuels et biennaux diminuent l'incidence.

2 -ANATOMOPATHOLOGIE :[6]

La forme anatomo-pathologique habituelle est celle de l'adénocarcinome développé aux dépens de l'épithélium des glandes de Lieberkühn.
On peut aussi noter d'autres formes qui seraient de moins bon pronostic : mucineuse ou colloïde

3-BILAN :[6,7]

Le diagnostic positif de cancer colique repose essentiellement sur la coloscopie qui, seule, permet la réalisation de biopsies qui affirment le diagnostic de cancer.

a* Bilan diagnostique :

-Coloscopie avec biopsies :

Examen plus sensible et plus spécifique que le lavement baryté, il permet par des biopsies multiples d'avoir un diagnostic histologique, il assure une exploration minutieuse et complète recto-colique afin d'éliminer d'autres lésions synchrones (cancer, polypes...) qui impliqueraient un changement d'option thérapeutique chirurgicale initiale.

-Lavement baryté :

-Réalisé en double contraste sauf si le patient est âgé, fragile ou présente une diverticulose

-Utile en cas de difficultés techniques à la coloscopie (notamment si la coloscopie est impossible initialement du fait d'une tumeur infranchissable) ou pour localiser, avant la chirurgie, une tumeur de petite taille.

b* Bilan pré-thérapeutique :

-<u>Évaluation pré-opératoire du patient :</u>

Examen clinique complet, Statut OMS...avec toucher rectal indispensable, qui fera le meilleur bilan d'extension en cas de tumeur rectale.

Bilan biologique standard avec notamment dosage des Phosphatases alcalines, des Gammaglutamyl-transpeptidases, de l'ACE (Antigène Carcino-Embryonnaire).

Interrogatoire à la recherche de formes familiales (Antécédents familiaux)

-Bilan d'extension :

-Coloscopie totale, Lavement baryté cf. ci-dessus.

-La recherche de lésions synchrones peut aussi se réaliser *par la palpation per-opératoire* du colon et de toute façon par la réalisation *d'une coloscopie totale post-opératoire* systématique dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention (si elle n'a pas pu être réalisée en préopératoire).

-Radiographie pulmonaire : préopératoire systématique et à la recherche d'une diffusion métastatique pulmonaire.

-Échographie abdomino-pelvienne : recherche de métastases hépatiques, d'éventuelles adénopathies...

-Scanner abdominal ou hépatique ou abdomino-pelvien : complément de l'échographie pour apprécier l'extension des métastases hépatiques et une éventuelle diffusion métastatique ganglionnaire ou loco-régionale.

-Echo-endoscopie endo-rectale : elle complètera le bilan loco-régional en cas de cancer rectal, à la recherche d'un envahissement trans-pariétal et ganglionnaire.

3*Les différents types d'imagerie :

Il existe au moins 3 facteurs décisifs pour l'appréciation correcte des métastases hépatiques :

-Taille

-Netteté des limites

-Contraste par rapport au parenchyme sain

-On prendra bien sûr en compte la localisation, la vascularisation, et le retentissement sur le parenchyme sain.

Les avantages de **l'échographie** sont son faible coût, son innocuité et sa grande disponibilité d'accès. Son principal inconvénient est son « caractère opérateur dépendant ». Sa bonne sensibilité de 94 % pour des métastases de plus de 2 centimètres lui confère un grand intérêt diagnostique. Par contre,

cette sensibilité chute à 56 % pour des métastases de moins de 2 centimètres et impose la réalisation d'un scanner avant toute intervention hépatique.[8]

Elle possède tout de même une très bonne sensibilité associant l'échographie pré et per-opératoire associée à la palpation par le chirurgien pendant l'intervention, ce qui permet de détecter de petites métastases et de les localiser très précisément. L'échographie per-opératoire peut aussi être une aide lors d'une résection difficile notamment du fait de la vascularisation. Elle ne doit cependant pas prendre la place des examens pré-opératoires, le moment idéal de découverte d'une maladie non résécable restant bien sûr avant l'intervention ![7,9,10]

Elle permet, en outre, de mettre en évidence les relations entre les métastases hépatiques et les vaisseaux intra-hépatiques et la veine cave.

Par ailleurs, l'échographie permet d'individualiser un facteur pronostic chez des patients opérés de métastases hépatiques : l'échogénicité des métastases qui paraît être de meilleur pronostic.[11] En outre, elle acquiert une place toute particulière dans le développement des techniques laparoscopiques où elle tient une place prépondérante dans la détection des métastases hépatiques par rapport au scanner.[12]

Il faut tout de même se méfier de certaines zones « silencieuses » en échographie comme le dôme hépatique où l'interposition du poumon peut gêner l'interprétation.[7]

Le **scanner** est l'examen de référence pour la détection des métastases hépatiques encore que sa sensibilité varie avec le matériel et la technique d'injection du produit de contraste. Un scanner de bonne qualité a une sensibilité de détection de 68 % pour les lésions de moins de 1 centimètre et de 99 % pour les lésions de plus de 1 centimètre.[13-15]

On peut souligner aussi le fait que le scanner ne soit pas toujours très sensible et que le meilleur moyen de détecter les métastases hépatiques reste l'œil du chirurgien pendant l'intervention et surtout l'échographie per-opératoire. [16]

Il peut être utile aussi en cas de patient obèse et peu échogène.

La place de **l'Imagerie par Résonance Magnétique** dans la détection des métastases hépatiques n'est pas encore parfaitement établie. Il ne s'agit pas à l'heure actuelle d'un examen de première intention, mais des études sont en cours afin de déterminer sa place exacte dans ce bilan. Elle permet une très bonne différenciation des lésions hépatiques, mais son efficacité doit encore être prouvée dans des protocoles.[17]

En ce qui concerne le **PET-scan**, sa sensibilité et sa spécificité sont grandes, mais l'inconvénient majeur reste sa disponibilité et son coût.[7,18]

Actuellement, il est indiqué dans le bilan pré-opératoire des récidives de cancers colo-rectaux, et en cas d'élévation confirmée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colo-rectal. Son impact sur la survie est encore à évaluer dans des études prospectives.

4. FACTEURS PRONOSTIQUES :[6]

Seuls 5 facteurs sont clairement et statistiquement validés comme facteurs pronostiques standards.

-Métastases (M)
-Importance de l'envahissement ganglionnaire (< ou ≥ 4 ganglions envahis)
-Envahissement ganglionnaire (N)
-Invasion par contiguïté des organes de voisinage
-Degré d'envahissement trans-pariétal (T)

D'autres sont plus contradictoires et nécessitent encore des études pour être validés :

-Race caucasienne (meilleur pronostic)
-Révélation par un syndrome occlusif ou une perforation (mauvais pronostic)
-Différenciation histologique (mauvais pronostic des tumeurs peu différenciées)
-Envahissement vasculaire veineux (défavorable dans les cancers du rectum)
-Nombre de ganglions prélevés (baisse de la survie si moins de 6)
-Envahissement des berges de résection
-ACE préopératoire élevé (mauvais pronostic)

D'autres facteurs de pronostic défavorable sont en cours d'étude :

-Pourcentage de cellules en phase S élevé
-Index mitotique élevé
-Ki 67, p53, Activité Télomérasique, Cycline D1... Facteurs de cinétique cellulaire non encore prouvés.
-Aneuploïdie
-Augmentation du VEGF
-Perte allélique (8q, 17p, 18q)
-Expression de la Thymidylate Synthétase (TS)
-Densité de néo-vascularisation (angiogénèse)
-Instabilité des microsatellites (bon pronostic)

5. PRINCIPES DU TRAITEMENT :

Nous ne développerons pas ici le détail du traitement des cancers colo-rectaux, ceci n'étant pas notre propos, et nous nous restreindrons aux principes majeurs de cette thérapeutique, qui sont modulés en fonction du stade tumoral (Cf. Classifications Annexes 2 et 3).

*Le traitement des cancers colo-rectaux repose tout d'abord sur la **chirurgie d'exérèse carcinologique.**

Elle doit en effet comporter une ablation totale de la tumeur avec des marges de résection correctes (au moins 5 cm de marge de sécurité pour le colon, et 2cm de marge de sécurité distale pour le rectum), après une ligature première des vaisseaux, avant toute mobilisation tumorale, pour éviter une diffusion métastatique éventuelle et permettre une exérèse large des mésos concernés et donc une ablation large des ganglions concernés. L'ovariectomie est à discuter chez la femme en raison de la survenue d'éventuelles métastases ovariennes dans 10 % des cas.
Cette chirurgie se fait en général par laparotomie médiane, mais des études sont en cours afin de réaliser ce type d'exérèse par laparoscopie dont on ne connaît pas encore exactement les risques et surtout la validité en chirurgie carcinologique, les patients devant donc être inclus dans des protocoles d'étude prospectifs.[19,20]

Nous reviendrons en détail sur la chirurgie des métastases hépatiques ultérieurement.

*Un traitement adjuvant à cette chirurgie initiale sera adjoint en fonction des différents facteurs pronostiques mis en évidence sur la pièce d'exérèse et notamment sur l'extension pariétale et le statut ganglionnaire.

Il est actuellement établi qu'une **chimiothérapie adjuvante** à type de 5FU et Acide Folinique (FUFOL post-opératoire pendant 6 mois, débutée avant le 35^{e} jour post-opératoire doit être associée en cas de métastase ganglionnaire (Dukes C, ou stade III) sauf si contre-indication au 5FU.[4]

Pour les stades II, il n'existe pas encore de preuve de l'intérêt de cette chimiothérapie, plusieurs essais sont en cours (PETACC 4).[6,21-24]

*En ce qui concerne les cancers du rectum, la **Radiothérapie** (externe ou interstitielle) tient une place prépondérante. Elle sera utilisée en pré et/ou en post-opératoire afin de prévenir le risque de récidive loco-régionale après chirurgie curative.

6- SURVEILLANCE :

Le risque de récidive, après traitement à visée curative est de 30 à 40 % à 5 ans, et maximal pendant les 2 premières années (80 %).

Le taux de récidive loco-régionale pour le cancer du côlon est de 15 à 30 % et de 25 à 45 % pour le cancer du rectum. Elles sont rarement isolées.

Les métastases à distance concernent surtout le foie (20 % à 5 ans) et les poumons (3,5 % à 5 ans). Le risque de cancer métachrone est de 5 % à 5 ans.

Les objectifs de la surveillance sont donc de diagnostiquer les récidives loco-régionales et/ou métastatiques à un stade précoce ou de détecter des lésions colo-rectales précancéreuses ou cancéreuses métachrones.

L'utilité de cette surveillance est bien établie, mais son contenu reste encore à définir en fonction des stades tumoraux.[25-33]

-Examen clinique (foie, toucher rectal, aires ganglionnaires et examen général) tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans ; permettant de détecter près de 20 à 50 % des récidives.

-Échographie abdominale tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis annuelle pendant 2 ans (pour les stades B2 et C).

-Radiographie pulmonaire annuelle pendant 5 ans (idem).

-Recto-coloscopie totale à 3 ans puis tous les 5 ans si elle est normale, ou à 1 an si plus de 3 adénomes ou présence d'adénomes villeux.

-L'utilité du dosage de l'ACE n'est pas démontrée, les études étant encore contradictoires.[34,35]

Un dosage élevé d'ACE paraît corrélé à l'extension des métastases hépatiques (ou autres) mais aucune étude n'a montré que ce dosage permet un diagnostic métastatique plus précoce.[36]

Dans le cas des tumeurs métastatiques non résécables, le dosage de l'ACE et des Phosphatases alcalines paraît nécessaire, et doit être évalué dans des protocoles d'étude.[37]

-De nouveaux marqueurs cellulaires sont en cours d'étude, mais l'expression du TGF- Alpha, MMP-2 (Matrix Metalloproteinase 2), IGF-II (Insulin-like Growth Factor II) semble corrélée à l'apparition de métastases hépatiques indépendamment d'autres variables (comme la classification de la tumeur ou le grade histologique). Si les 3 marqueurs précédents sont exprimés à > de 25 %, la probabilité de métastases hépatiques est de 99,5 %.[38]
Bien sûr, il y a nécessité de tester ces différents marqueurs lors d'une étude randomisée prospective afin d'en prouver la prédictibilité vraie.

B. PRINCIPES CHIRURGICAUX :

I- GÉNÉRALITÉS :[6,39]

La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques repose sur des règles élémentaires de chirurgie carcinologique.

-L'exérèse est réalisée au large de la tumeur, est monobloc, et ne doit pas comporter de biopsies.

-Le chirurgien doit éviter toute manipulation inutile afin de ne pas provoquer d'effraction tumorale (constituant un facteur de gravité de chirurgie carcinologique).

-La tumeur aura été préalablement exclue par des ligatures vasculaires pré et post-tumorales (artérielles et veineuses).

-Les marges de sécurité sont en chirurgie hépatique de > 1cm au-delà de la tumeur.

-La tranche de section (TS) doit aussi être analysée par l'anatomo-pathologiste d'où la nécessité d'un examen extemporané.

La décision de traitement chirurgical est basée sur des critères généraux du patient, des critères carcinologiques propres, des critères techniques chirurgicaux

1-le score ASA :

-La chirurgie est potentiellement hémorragique, et donc l'avis anesthésique est indispensable pour l'Anesthésie générale (AG).

-Le statut cardio-vasculaire (du fait du clampage du pédicule hépatique et de la veine cave lors de la chirurgie, faisant conseiller une échographie cardiaque pré-opératoire).

-L'état général du patient aura bien sûr une place importante dans la décision chirurgicale mais surtout vis-à-vis du risque anesthésique. L'âge chronologique ne constitue par ailleurs pas une contre-indication à cette chirurgie, on se réfèrera plutôt à l'âge physiologique.[40]

2-Bilan de coagulation :

Baisse des facteurs de coagulation vitamine K dépendants et augmentation du fibrinogène plasmatique et des PDF (Produits de Dégradation de la Fibrine).

3-Fonction hépatique :

Le foie peut être réséqué si la fonction hépatique est normale à plus de 75 % (6 segments sur 8), afin de ne pas induire de défaillance hépatique post-opératoire. La fonction hépatique peut être estimée par la classification de Child Turcotte Pugh (Transaminases, Phosphatases alcalines, Gamma GT), ou par un test de rétention au vert d'Indocyanine en pré-opératoire.

Le chirurgien doit par ailleurs tenir compte du fait que le patient a reçu une chimiothérapie systémique ou régionale antérieure. En effet, elle peut induire une fibrose portale et péri portale, ainsi que des changements de micro vascularisation, pouvant entraîner un risque accru d'hémorragie lors de la chirurgie. La biopsie du tissu hépatique non tumoral peut alors être utile pour définir ce risque.

4-Contrôle des sites primitifs et extra-hépatiques :

-Contrôle local :

Les métastases peuvent être détectées en même temps que la tumeur primitive (**Synchrones**) ou quelques mois après le traitement du site primitif (**Métachrones**).

Si des métastases précoces sont mises en évidence, un contrôle adéquat du site primitif doit être effectué (*toucher rectal, coloscopie avec biopsies systématiques*) afin d'éliminer une récidive anastomotique ou l'apparition d'un 2^{e} cancer ; un *scanner* doit par ailleurs vérifier l'absence de dissémination loco-régionale.

Une *échographie endo-rectale* peut être utile après résection d'un cancer rectal ou pour la surveillance d'une anastomose antérieure basse.
L'*IRM* peut être utile pour mettre en évidence une récidive locale après AAP (Amputation Abdomino-Périnéale).

L'ablation de la tumeur primitive doit être réalisée en association avec la résection hépatique, dans le même temps opératoire ou dans un 1er temps afin d'obtenir une résection complète de la tumeur, en cas de maladie synchrone, pour permettre une meilleure survie.[41,42,43]

-Contrôle des autres sites métastatiques :

Radiographie thoracique et scanner thoracique pour la détection des métastases pulmonaires. Une métastase pulmonaire unique n'est pas une contre-indication chirurgicale si elle peut être enlevée curativement en même temps ou après la chirurgie hépatique.

5-Evaluation pré-opératoire de l'envahissement hépatique :

Les résections hépatiques à visée curative ne doivent pas laisser de métastases intra-hépatiques. Il est nécessaire de préciser la localisation de toutes les métastases avant la chirurgie, pour prévoir une résection adéquate. Plusieurs types d'imageries sont utilisés pour délimiter les lésions hépatiques (cf. Paragraphe A-3 p. 28) :

-Échographie.
-Scanner : (+ portographie si la chirurgie est envisagée) : d'une grande sensibilité (pour les lésions < 5mm).
-IRM : moins invasive, prometteuse.
-Pet-scan.

-On peut par ailleurs utiliser la *laparoscopie diagnostique* qui permettra de mettre en évidence une maladie extra hépatique non diagnostiquée sur les examens paracliniques ou plus simplement une maladie non résécable.[44]
La laparoscopie seule ou associée à l'échographie permet d'éviter des laparotomies non nécessaires ou d'adapter une incision abdominale à l'étendue de la résection, elle n'est pas encore validée, et des études prospectives sont en cours.[7]

6-Evaluation intra-opératoire :

Pendant la laparotomie, on procède à une ***exploration minutieuse*** de la cavité abdominale (le tractus digestif, le site tumoral primitif, le diaphragme, les gouttières para-coliques, le cul-de-sac de Douglas...) par la palpation, et des prélèvements péritonéaux sont réalisés de façon systématique. La vérification des sites ganglionnaires de drainage lymphatique de la tumeur primitive, l'exploration de l'axe cœliaque, du ligament hépato-duodénal complète cette exploration.

La mise en évidence de ***ganglions positifs*** dans le pédicule porte et la région cœliaque grève le pronostic, mais n'est pas une contre-indication absolue à la résection hépatique si l'exérèse peut être complète.

L'évaluation finale de la résécabilité est réalisée après incision du petit épiploon et après division des ligaments falciformes, triangulaire et coronaire.

L'intérêt de ***l'échographie hépatique per-opératoire*** n'est plus à prouver, en effet, elle permet :
-Une détection précise des petites lésions intra-parenchymateuses non mises en évidence sur les examens préopératoires entraînant parfois une modification du plan chirurgical en fonction de leur topographie,
-Un guidage pour les biopsies,
-Une cartographie précise des relations anatomiques des métastases avec les principaux pédicules vasculaires parenchymateux, permettant alors un meilleur choix du type de résection à pratiquer.

2. TRAITEMENT CHIRURGICAL :[39]

C'est le seul traitement potentiellement curatif des métastases d'origine colo-rectale.

Il existe différents types de résection divisées en 2 groupes distincts :

-Les résections anatomiques (ablation de 1 ou plusieurs segments d'après la classification de Couinaud[45,46]).

-Les résections atypiques ou « Wedge resection » (ablation d'une partie du foie autour de la lésion hépatique métastatique).

1. Résections hépatiques majeures (2 ou plusieurs segments contigus) :

-Lobectomie gauche (II, III)
-Lobectomie droite (IV, V, VI, VII, VIII)
-Hépatectomie droite (V, VI, VII, VIII)
-Hépatectomie gauche (II, III, IV)
-Hépatectomie gauche étendue (trisegmentectomie gauche)
-Hépatectomie gauche étendue au V et VIII
-Hépatectomie centrale (IV, V, VIII)
-Bisegmentectomie V-VI, VII-VIII, VI-VII

2. Choix de l'opération :

Le but de la chirurgie hépatique est d'enlever tous les sites métastatiques avec une marge de > 1 cm.
Le type de résection (anatomique ou non anatomique) n'est pas un facteur pronostic lui-même, et n'a pas d'influence négative sur la survie.[47]

L'étendue de la résection est fonction de :

-Taille, nombre et localisation des métastases
-Relation avec les pédicules vasculaires et biliaires
-Volume de foie sain

Il existe souvent une possibilité de « Wedge resection » même pour les tumeurs près de la capsule hépatique.

Parfois une résection d'une grande partie du foie est nécessaire pour enlever une petite métastase unique près d'un pédicule vasculaire (veines hépatiques notamment), ou centrale.

Il est parfois nécessaire de choisir entre une « **Wedge resection** » et une **grande résection hépatique** :

-Le premier type de résection permet d'augmenter la taille de foie sain préservé, mais nécessite une section hépatique large entraînant une augmentation des risques d'hémorragie post-opératoire et de collection liquidienne post-opératoire.

-Alors que le deuxième type a pour avantage une meilleure marge de résection, un meilleur contrôle des hémorragies pré-opératoires, une meilleure reconnaissance des vaisseaux intra-hépatiques ; mais il exige une ablation d'une plus grande partie du foie, augmentant les risques de défaillance hépatique post-résection, et celui théorique, de promouvoir les métastases du foie dormant (par mécanisme de régénération hépatique).

Physio-pathologiquement, la régénération hépatique se fait par hyperplasie hépatique du foie restant, grâce au TGF-Alpha (Tumor Growth Factor) qui va interagir avec le récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) sur la membrane plasmatique et entraîner une cascade de réactions intra-cellulaires (via les tyrosines kinases notamment).

Il est possible de réaliser une embolisation veineuse portale pré-opératoire afin d'induire une hyperplasie du foie sain afin de rendre opérables certaines tumeurs dont la résection sacrifierait une trop grande partie de foie sain et entraînerait donc un risque trop grand de défaillance hépatique ultérieure.[48]

3. Si les métastases sont synchrones :

*La fréquence des métastases synchrones se situe aux environs de 20 % ; et le taux de résection chirurgicale de ces métastases est de 11 % dans la série de la FFCD.

*Une Wedge résection est possible en même temps que l'ablation de la tumeur primitive.

*Un délai est à respecter le plus souvent car :
-L'incision nécessaire pour permettre une bonne exposition est différente pour une résection colo-rectale et hépatique.
-Les résections du grêle et les contaminations péritonéales peuvent favoriser les infections intra-abdominales ou les collections liquidiennes sous-phréniques.
-Les changements hémodynamiques ou l'hypertension portale consécutive au clampage vasculaire peuvent entraîner une baisse de la viabilité des sutures digestives.
-Certaines études montrent que la morbidité post-opératoire et plus importante lorsque les 2 résections sont pratiquées dans le même temps opératoire.

Ce délai est en général de 2 à 4 mois et permet aussi d'apprécier le développement naturel des métastases.

D'autres écoles préconisent la chirurgie des 2 tumeurs dans le même temps :
-Confort pour le patient ne subissant qu'une seule intervention.
-Pas ou peu d'arguments carcinologiques prouvant la nécessité de séparation des 2 techniques.[49]
-Mêmes résultats en survie et en complications entre chirurgies décalées et synchrones.[50-53]

4- Critères d'opérabilité :

a- Anatomiques :

L'atteinte de la convergence portale, ou des 3 veines sus-hépatiques limitera les exérèses du fait de l'impossibilité d'avoir une marge suffisante. Par contre, un chirurgien entraîné pourra effectuer une segmentectomie I, ou une éventuelle ablation partielle de la veine cave inférieure, si elle est atteinte et réaliser une réparation prothétique.

b- Techniques :

Ils concernent l'ischémie normothermique du foie, la conservation d'un minimum de 15 à 20 % de foie sain. Ces restrictions sont très peu importantes actuellement du fait des grands progrès techniques.

c- Carcinologiques :

-Chirurgie à visée curative.
-Marge de sécurité d'au moins 1 cm.

5- Techniques opératoires :

L'incision initiale est sous-costale droite ou bilatérale, abdominale transverse haute, ou médiane.
Pour les tumeurs postérieures du lobe droit et mettant en cause la veine cave, une approche thoraco-abdominale est nécessaire.

Après une exploration complète de l'abdomen, le foie est mobilisé après dissection de ses ligaments et ligature des vaisseaux sous-jacents.

Pour diminuer les pertes hémorragiques opératoires (qui sont directement corrélées à une augmentation de la morbidité), il existe plusieurs méthodes de clampage vasculaire[54] (clampage du pédicule hépatique, extraction vasculaire totale du foie...).

Un foie normal peut supporter une ischémie de 90 minutes.

Pour éviter les pertes sanguines dues au retour de la circulation dans les veines hépatiques, une exclusion complète du foie doit être réalisée (notamment le pédicule hépatique, la veine cave infra hépatique), surtout si des résections larges sont nécessaires.

Il existe une grande variabilité individuelle aux changements de la vascularisation et à leur tolérance chez les différents patients, et un test préliminaire de 5 minutes d'exclusion vasculaire est nécessaire avant le clampage complet réalisé pour la résection.

Il est possible d'utiliser un appareil d'US (Ultra Sons) vibratoire pour mettre en évidence la division hépatique et exposer alors les vaisseaux. Une fois localisés, les vaisseaux et les canaux biliaires sont occlus par des clips métalliques. Une suture hémostatique est alors pratiquée.

On peut aussi réaliser une cholangiographie per-opératoire pour contrôler le pédicule biliaire en fin d'intervention.
Ensuite, on effectue un drainage des espaces sous-diaphragmatiques.

6- Résultats des résections hépatiques pour métastases de cancers colo-rectaux :

a Complications post-opératoires :*

Elles sont observées chez 20 à 50 % des patients
La mortalité varie de 0 à 5 % (Cf. Annexe 4) surtout en fonction des pertes sanguines pré-opératoires, de la fonction hépatique pré-opératoire, de l'étendue de la résection hépatique.
La morbidité se traduit le plus souvent par des complications pulmonaires, hépatiques et biliaires, infectieuses ou hémorragiques...
La moyenne de séjour hospitalier est de 12 à 15 jours en l'absence de complications, même pour les résections majeures.[7]

b Complications à long terme :*

Le pourcentage de survie globale à 3 ans est d'environ 40 % et de 25 % à 30 % à 5 ans.
Après résection, il existe 2/3 de récidives (le plus souvent hépatiques).[7]

c Facteurs pronostiques :*

De nombreuses études ont essayé de mettre en évidence des facteurs pronostiques influençant la survie.

L'âge, le sexe, le site de la tumeur primitive, l'envahissement d'un ou 2 lobes, le type de résection n'ont pas d'influence.

Le stade de la tumeur primitive :

- -70 % de survie à 5 ans pour les tumeurs de stades I ou II
- -33 % pour les N+ (stade III).

Le pronostic est amélioré si les métastases sont métachrones, si les lésions sont petites, ou leur nombre inférieur à 4, dans certaines études.

Le taux d'ACE est corrélé à la survie sans récidive.

Le pronostic est largement modifié par les marges de résection :

- -30 % de survie à 5 ans si la marge est > 1 cm
- -15 % > 1 cm
- -0 % si la résection est incomplète

Les transfusions sont aussi corrélées à un mauvais pronostic.

7- Les résections répétées :

Elles représentent 25 à 53 % des cas de récidives limitées au foie. Ces résections ne présentent pas de différence sur la morbidité ou sur la mortalité postopératoire par rapport aux 1es résections.
La médiane de survie est de 2 ans.

Techniquement, elles sont plus difficiles car :[55]
-Formation de nombreuses adhérences entre l'ancienne tranche de section et les organes adjacents (surtout au niveau du diaphragme après hépatectomies droites).
-La régénération hépatique modifie l'anatomie du foie et sa vascularisation (notamment après dissection du pédicule hépatique et de la veine cave).
-Le parenchyme hépatique est fragilisé du fait de la régénération post-résection et d'une chimiothérapie précédente éventuelle.

8. Métastases pulmonaires :[6,7,56-60]

Lorsqu'il existe des anomalies sur la radiographie pulmonaire standard, le bilan pré-opératoire sera complété par un *scanner thoracique* plus ou moins associé à une biopsie trans-pariétale, une *bronchoscopie* pour la détection de lésions endo-bronchiques, un *contrôle de la fonction respiratoire* (Gaz du Sang, Explorations Fonctionnelles Respiratoires, +/- Scintigraphie Pulmonaire Ventilation-Perfusion).

La chirurgie pulmonaire se pratiquera le plus souvent par thoracotomie unilatérale (bilatérale parfois nécessaire en 2 temps opératoires espacés de 3 semaines), parfois par sternotomie médiane.

La mortalité post-opératoire est comprise entre 0 et 5 %, la morbidité entre 2 et 12 %, en rapport avec le statut pré-opératoire du patient et le type de résection.

La résection des métastases pulmonaires n'est possible que pour 2 à 4 % des patients.

En effet, la différence majeure avec le foie, est que le poumon ne peut pas se régénérer, et les résections pulmonaires doivent être le plus limitées possibles pour conserver le maximum de parenchyme sain. Le plus souvent, on réalise alors une « Wedge resection ».

Le 1er site de récidive après résection de métastases pulmonaires est le poumon (50 à 70 % des cas).

Les métastases pulmonaires devront être réséquées en association avec les métastases hépatiques si leur nombre est inférieur ou égal à 2, et si elles sont métachrones. La résection pulmonaire doit être réalisée en marges saines et après la résection hépatique.

En conclusion, les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux doivent être enlevées avec une marge saine et s'il n'y a pas de maladie extra-hépatique.

Dans la plupart des cas ; les résections sont réalisées s'il y a moins de 4 lésions, si elles mesurent moins de 5 cm, sans maladie extra hépatique, après plus de 2 ans après une résection curative d'une tumeur primitive de stade I ou II, avec un ACE < 5 mg/ml.

Ces indications plutôt strictes sont de plus en plus discutées et la réalité plaide plus en faveur d'une discussion pluridisciplinaire sur chaque patient, entre un chirurgien hépatique entraîné[61] et un radiologue spécialisé.
Le nombre, la taille des métastases ne sont plus des limites, et le seul argument de poids et indispensable est de respecter une résection saine R0, sans prendre de risques opératoires démesurés.

Par ailleurs, le développement de nouvelles techniques, comme la radiofréquence, permet d'améliorer le pourcentage de résécabilité de ces métastases, associées aux nouvelles associations chimiothérapiques qui permettent aussi des réductions tumorales de plus en plus importantes permettant alors d'effectuer un geste chirurgical curatif.
De toute façon, la tendance sera toujours axée sur un maximum d'exérèse chirurgicale, car elle reste le seul traitement curatif actuellement.[62]

C. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Patients :

Nous avons effectué une étude rétrospective portant sur 84 patients ayant eu un traitement chirurgical d'exérèse de métastases hépatiques d'un cancer colique ou rectal entre 1985 et 2000 dans les services de chirurgie du Centre Alexis Vautrin (CAV) et de Chirurgie Digestive et Générale du CHU Brabois à Nancy.

Critères d'inclusion :

Tous les patients ayant une résection hépatique (quelles qu'elle soit : métastasectomie, lobectomie ou hépatectomie...) avant, dans le même temps ou après le traitement de la tumeur primitive colique ou rectale ont été inclus dans l'étude.

Critères d'exclusion :

Les patients, ayant eu une chirurgie métastatique hépatique en dehors de ces 2 services et ayant été par ailleurs suivis par la suite au CAV, ont été exclus de cette étude.

Les patients ont été sélectionnés à partir des données du service des archives du CAV dirigé par le Docteur Dartois, et de celles du service de Chirurgie Digestive et Générale grâce à l'aide du Docteur Merle. Les 2 critères de recrutement ont été le cancer colo-rectal et la chirurgie hépatique. Quatre-vingt-quatre patients ont été retenus pendant cette période.

2. Critères évalués :

-Les caractéristiques des patients (âge lors du diagnostic des métastases hépatiques, sexe, antécédents...),

-Celles de la tumeur primitive (symptômes de découverte, localisation, type de résection, localisation et envahissement ganglionnaire, différenciation, envahissement ganglionnaire, classification selon Dukes ou Astler Coller, traitement adjuvant éventuel - Radiothérapie et/ou chimiothérapie pré et/ou post-opératoire et leurs caractéristiques),

-Celles des métastases hépatiques (localisation, siège, nombre, taille, différenciation, marges de résection chirurgicale, extension éventuelle extra hépatique ou de contiguïté, existence d'une échographie per-opératoire, site ganglionnaire et envahissement éventuel, marqueurs tumoraux pré-opératoires, existence d'autres métastases concomitantes et leur type),

-Celles de la chirurgie hépatique (type de bilan préopératoire, type de résection, suites opératoires, traitement adjuvant éventuel),

-L'évolution (type et existence de rechutes, autres cancers...).

3. Caractéristiques de l'étude statistique :

Les courbes de survie (globale, sans progression) ont été établies selon la méthode de Kaplan Meier et comparées selon le test du Log Rank pour l'analyse univariée. L'intervalle de confiance est établi au risque de 5 %.

-La survie globale est définie à partir de la date du diagnostic des métastases hépatiques jusqu'à la date des dernières nouvelles.

-La survie sans récidive est délimitée par la date du diagnostic des métastases hépatiques jusqu'à la date de 1^{e} récidive (hépatique ou autre)

D. RÉSULTATS :

1. Patients :

-Le sexe ratio est de 5/3 (51 hommes pour 33 femmes).
-L'âge moyen lors du diagnostic des métastases hépatiques est de 59,4 ans (entre 29 et 77 ans).
-Aucun ATCD des patients ne contre-indiquait la chirurgie.

2. Les caractéristiques de la tumeur primitive :

a* Localisation de la tumeur :

On retrouve 69 % de cancers coliques et 31 % de cancers rectaux

Rectum	n=23,
Charnière recto-sigmoïdienne	n=36,
Colon gauche	n=8,
Colon transverse	n=2,
Colon droit	n=8.
Associés	n=6.

(1 donnée manquante)

b* Dukes et Astler Coller :

A	n=1,
B	n=6,
B1	n=3,
B2	n=17,
C	n=24,
C1	n=1,
C2	n=14,
D	n=4,

(14 données manquantes)

Il est important de noter que seuls 4 patients étaient étiquetés stade D dans la classification d'Astler et Coller initialement, et que les autres patients présentant des métastases synchrones (soient 20) étaient notés Stade C alors qu'ils étaient déjà métastatiques au niveau hépatique.

c* Différenciation :

Bien	53,1 %,
Moyennement	42,2 %,
Peu	4,7 %.

(20 données manquantes)

d* Symptômes initiaux :

-Troubles du transit dans 16 cas (constipation, diarrhées...)
-Douleurs abdominales n=7
-Altération de l'état général, amaigrissement n=5
-Syndrome occlusif n=10
-Découverte systématique n=13
-Masse abdominale n=1
-Autre n=31 (anémie ferriprive, abcès recto-sigmoïdien, rectorragies, épreintes...)

La plupart des symptômes étant associés.

e* Traitement initial de la tumeur primitive :

Il a consisté en une résection chirurgicale complète dans 97,4 % des cas, seules 2 résections n'ont pu être réalisées de façon complète carcinologiquement.

51 résections coliques segmentaires
8 résections antérieures
9 AAP (Amputation abdomino-périnéale)
2 protocolectomies
10 résections non précisées

f* L'envahissement ganglionnaire initial :

Il a pu être étudié chez 55 patients (29 données manquantes), et 27 patients sur 55 étaient N+ en post-opératoire, avec un nombre de ganglions examinés de 1 à 60, dont le siège a pu être précisé dans 15 dossiers (12 para coliques ou para-rectaux, 2 mésocoliques et 1 pédiculaire).

g* Traitements associés :

-Radiothérapie :

Elle a été réalisée en pré-opératoire chez 12 patients avec une dose de 30 à 45 Grays, 2 patients ont eu une curiethérapie-contacthérapie ; ou en post-opératoire chez 9 patients avec une dose de 40 à 50 Gy, 1 patient a par ailleurs eu une curiethérapie complémentaire de 25 Gy.

-Chimiothérapie :

Elle a été prescrite chez 36 patients sur 84. Plusieurs protocoles ont été réalisés dans le cadre adjuvant ou déjà métastatique : FUFOL, FOLFOX, FOLFIRI, 5FU PC (Perfusion Continue), CAMPTO en monothérapie...(Cf. Annexe 1) avec un nombre moyen de cures de 6, débutées en moyenne un mois après la chirurgie.

3. Métastases hépatiques :

Le délai moyen d'apparition de la métastase hépatique après diagnostic de la tumeur primitive est de **18 mois** (entre 0 et 87 mois) ; 24 patients présentaient des métastases **synchrones (soit 28,57 %** des patients).

a* Nombre :

50 patients ont été opérés d'une métastase unique (soit 61,7 %),
21 patients de 2 métastases (25,9 %),
4 pts de 3,
3 pts de 4,
2 pts de 5,
1 pt de 20.

b* Siège :

-Lobe Droit : 52 patients (61,9 %)
-Lobe Gauche : 15 pts (17,9 %)
-Bilatéral : 17 pts (20,2 %)

c* Taille :

La taille moyenne des métastases opérées est de 6 cm avec un écart type de 3,3 cm, et une médiane de 5,75 cm (avec des extrêmes de 1 à 18 cm).

d* Distance entre les métastases et les limites de résection chirurgicale :

Elle est inférieure à 1 cm chez 36 patients (soit 56,3 %) et supérieure à 1 cm chez 28 patients (43,8 %), avec 20 données manquantes.

e* Extension extra-hépatique :

Elle a pu être retrouvée chez 9 patients sur 78 (11,5 %), et *de contiguïté* chez 21 patients sur 79 (26,6 %), avec pour site d'extension les plus fréquents : les vaisseaux et l'iléon.

*9 patients présentaient des métastases concomitantes aux métastases hépatiques (ganglionnaires, péritonéales, pulmonaires, surrénaliennes ou autres).

Les 2 patients présentant des métastases pulmonaires concomitantes ont eu une chirurgie pulmonaire associée, les autres ont eu de la chimiothérapie préopératoire.

D'autres critères concernant les métastases ont été recherchés, mais trop de données manquantes empêchent l'analyse pertinente des résultats : Différenciation des métastases, existence systématique d'une échographie per-opératoire (en notant toutefois qu'elle a dû être réalisée dans la plupart des cas mais que les compte-rendus ne se trouvaient pas dans les dossiers étudiés), envahissement ganglionnaire et site d'envahissement lors de la chirurgie hépatique, marqueurs tumoraux pré-opératoires (ACE et Ca 19-9).

4. Chirurgie hépatique :

-Différents types de résection hépatique ont été réalisés :

43 hépatectomies (51,2 %) simples ou élargies
20 métastasectomies (23,8 %) isolées et 10 associées à d'autres résections
10 segmentectomies (11,9 %)
11 autres (13,1 %).

Une cholécystectomie était associée à ce traitement dans 7 cas.

- Chez 69 patients, la résection a été réalisée à visée curative (83,1 %), et chez 14 patients à visée palliative (16,9 %).

- Des complications per-opératoires ont été notées chez 3 patients à type d'hémorragies ou de complications septiques.

- En post-opératoire, on retrouve 45,2 % de complications (soient 36 patients) :

-Hémorragiques n=2
-Biliaires n=3
-Septiques n=8
-Insuffisance hépatique n=3
-Autres n=11
-Associées n=11

Dont 3 patients sont décédés de complications post-opératoires immédiates (dans le mois) soit une mortalité opératoire de 3,5 % :
-Sepsis sévère avec décompensation hépatique sévère
-Décompensation multiple hépatique et rénale après hémorragie post-opératoire
-Hémorragie per-opératoire avec décompensation hépatique et rénale

La plupart de ces complications étaient bénignes et sans conséquence pour le patient avec notamment l'absence d'allongement significatif du temps d'hospitalisation.

5. Traitements associés :

Radiothérapie :

-Une radiothérapie pré-opératoire a été réalisée en association avec une chimiothérapie par 5 FU avant la chirurgie hépatique pour une récidive locale associée.
-Trois patients ont eu une radiothérapie externe post-opératoire.
-Un patient a reçu une curiethérapie endo-biliaire HDD (Haut débit de Dose) de 10 Grays devant une sténose biliaire 13 mois après la chirurgie.

Chimiothérapie :

Dix-sept patients ont reçu une chimiothérapie pré-opératoire (20,2 %) :
- 6 ont reçu un protocole de type FUFOL (de 3 à 11 cures)
- 2 " FOLFOX (3 ou 8 cures)
- 9 " autre (FOLFOX modifié ou 5FU PC IV)

Et 27 en post-opératoire (soit 32,5 %) :
- 12 patients ont reçu un protocole de type FUFOL (de 1 à 7 cures)
- 2 " FOLFOX (4 cures en moyenne)
- 12 " 5FU PC IV ou 5FU IA (intra-artériel après mise en place d'un cathéter intra-artériel intra-hépatique)
-1 patient a reçu un protocole non précisé.

Huit patients ont reçu de la chimiothérapie intra-artérielle (par 5FU DR) en post-opératoire avec une moyenne de 5 cures (de 3 à 6). Un patient a présenté des complications infectieuses associées à une extravasation, ayant nécessité un arrêt du traitement.

Autres :

Un patient a reçu un traitement par Radiofréquence, un an après la 1ère résection hépatique pour une récidive sur la tranche de section.
Aucun patient n'a bénéficié de Radiofréquence en association avec la résection hépatique.

6. Principaux facteurs pronostiques analysés et recherchés au cours de l'étude :

-LDH préopératoires :

Aucune donnée n'a pu être retrouvée dans les 84 dossiers.

-Phosphatases alcalines préopératoires :

40 données ont pu être retrouvées.

La moyenne est de 1,71 N (Normale = 150) avec des valeurs limites de 0 à 10 N.

-L'existence de métastases pulmonaires concomitantes

1 donnée manquante

2 patients avaient une métastase pulmonaire soit 2,4%

1 patient avait 2 métastases pulmonaires

2 des patients ont eu une résection métastatique pulmonaire concomitante et 1 patient a reçu de la chimiothérapie post-opératoire sans résection chirurgicale.

-Le nombre de segments envahis :

4 données manquantes

1 segment envahi	n=27 (33,8 %)
2 segments envahis	n=31 (38,8 %)
3 " "	n=11
4 " "	n=6
5 " "	n=2
6 " "	n=3

-Le nombre de métastases hépatiques :

64,6 % ont 1 métastase hépatique
22 % " 2 métastases hépatiques
7,3 % " 3 "
2,4 % " 4 "
2,4 % " 5 "

1 patient avait plus de 20 métastases

7. Bilan pré-opératoire

Des données sur le bilan pré-opératoire ont été recherchées, mais le grand nombre de données manquantes ne permet pas de les utiliser de façon pertinente.
Dans la plupart des cas, le bilan préopératoire comportait :

-Radiographie pulmonaire standard
-Échographie hépatique ou abdomino-pelvienne
-Scanner hépatique ou abdomino-pelvien pré-opératoire
-IRM hépatique si doute au scanner
-Clairance au vert d'Indocyanine
-Coloscopie totale

8. Évolution :

-48 patients (59,3%) ont rechuté dont 21 rechutes isolées hépatiques (43,8 % des rechutes).
-7 patients ont eu une nouvelle résection hépatique, 2 une résection pulmonaire devant une évolution pulmonaire isolée, 6 une résection locale.
-6 patients ont présenté un autre cancer (mélanome, sein, ORL, prostate, bronchique).

- *29 patients (soit 34 %) sont vivants (à la date de point : 01.01.2001)*
avec un suivi médian de 26 mois (de 1 à 139 mois). (Cf. Tableaux ci-après)

4 présentent une rechute hépatique
2 une rechute pulmonaire opérée
2 un 2^{e} cancer (prostate et ORL)

- *4 patients sont considérés comme guéris* car sans récidive locale ou métastatique à plus de 5 ans de suivi (soit 5 %).

- 1 autre patient est à plus de 5 ans de sa 1^{e} récidive, mais a eu une 2^{e} résection dans un autre service et est actuellement à plus de 2 ans de survie sans récidive.

- 9 patients sont actuellement à plus de 3 ans de recul sans récidive. (soit 11 %).

- 44 patients sont décédés du cancer colo-rectal (soit 52 %).
- 11 patients sont décédés d'une autre cause

La médiane de survie globale (actuarielle) est estimée à **31,7 mois** avec un écart type de 2,6 mois.

La médiane de survie spécifique est estimée à **34,1 mois** avec un écart type de 2,1 mois.

La survie sans rechute est à **18,8 mois** avec un écart type de 3,4 mois

Deux critères ont pu être individualisés comme significatif ($p < 0,05$) sur la survie sans récidive d'après le test du Log Rank :

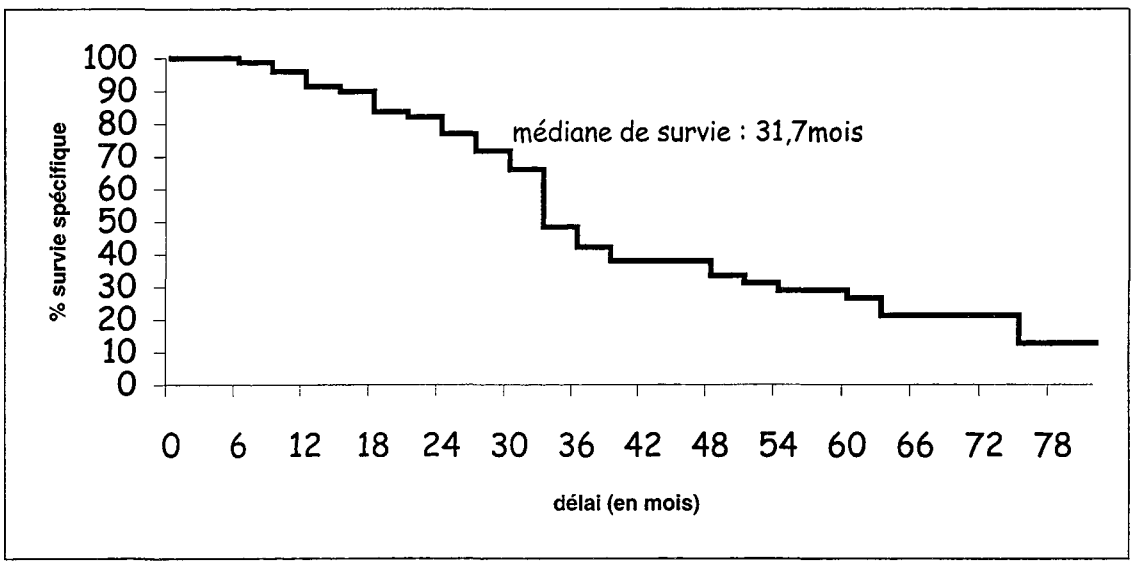
-La **résection réalisée à but curatif** : p=0,0048
-Le **type anatomo-pathologique initial** avec un bénéfice pour les tumeurs bien différenciées par rapport aux tumeurs moyennement ou peu différenciées : p=0,04421

La survie globale actuarielle à	30 mois	est de	49,5%
	36 mois	"	34%
	60 mois	"	21%

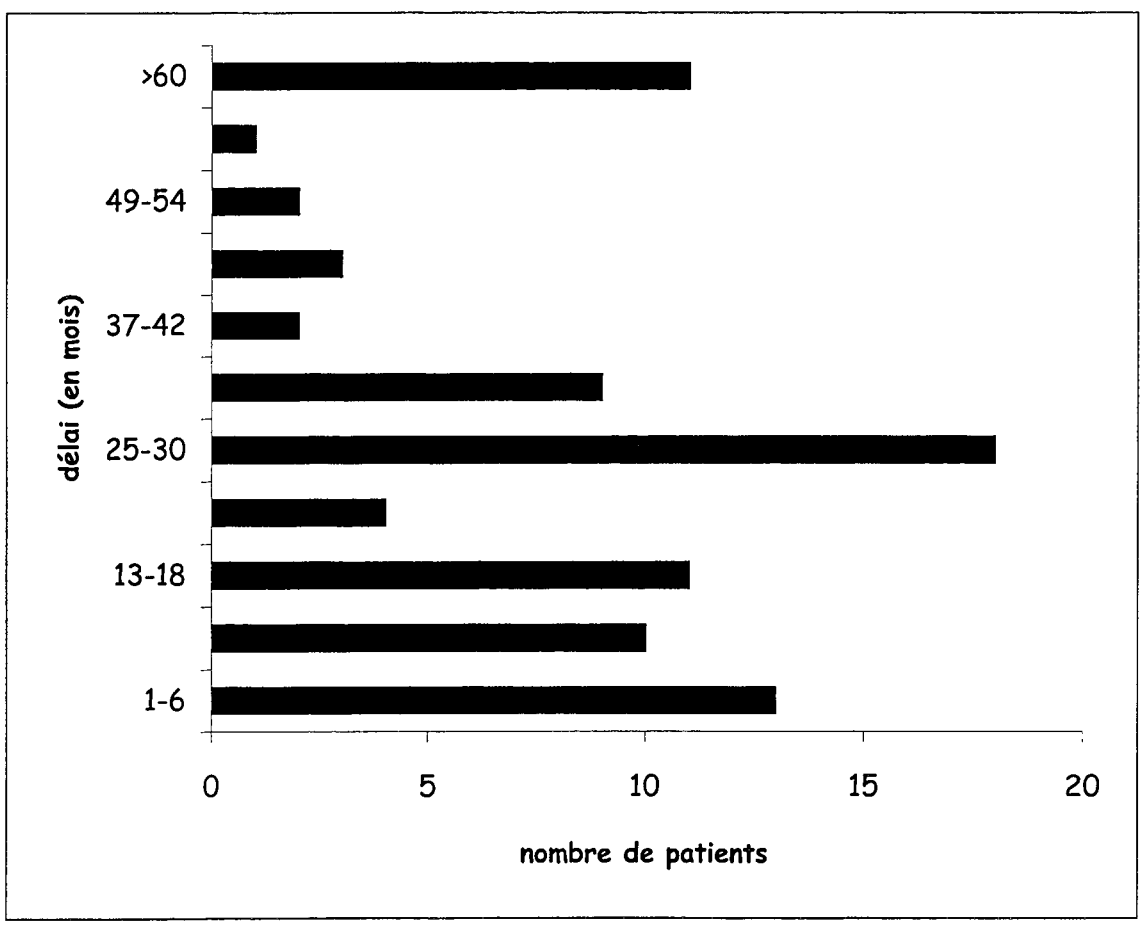
La survie spécifique actuarielle sans récidive à 36 mois est à 40,3 %,
à 60 mois est à 26,6 %.

(Cf. courbe ci-après)

Courbe de Survie spécifique



Suivi global en mois (n=84)



Suivi global en mois pour les 29 patients vivants

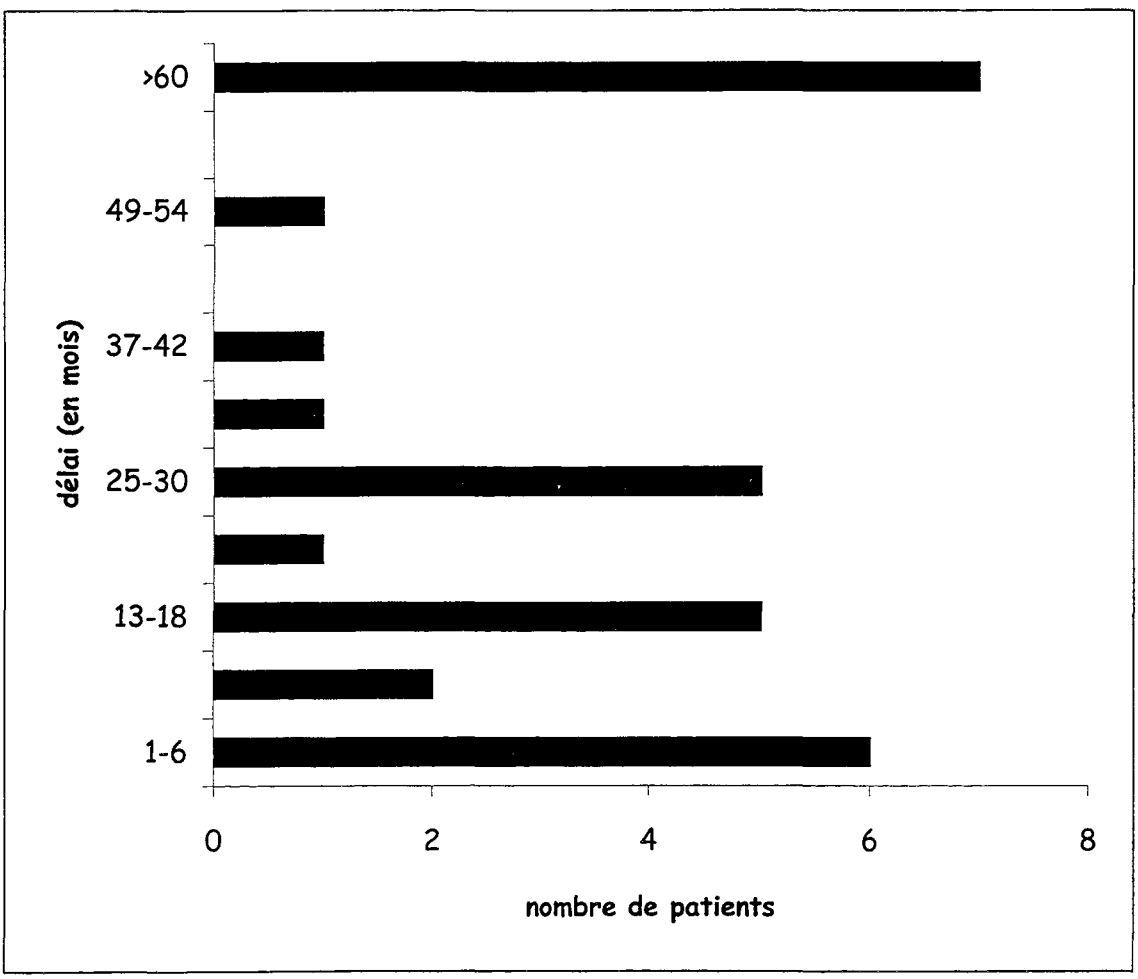


TABLEAU DU LOG RANK :

Variable analysée	p selon Log Rank
Stade de Dukes	0,17
Extension de contiguïté	0,08
N+	0,88
Envahissement Ganglionnaire	0,09
M+ initiale	0,23
Sexe	0,11
Age < ou ≥ 60ans	0,39
Age entre 40 et 70 ans	0,56
Localisation initiale (colon Droit, Gauche ou Recto-sigmoïde)	0,73
Anatomo-pathologie initiale	**0,04421**
Marges de résection < ou ≥ 1 cm	0,47
Siège des M hépatiques (lobe Droit, Gauche ou les deux)	0,37
Nombre de segments envahis (< ou ≥4)	0,12
Nombre de M Hépatiques (1 ou ≥ 2)	0,15
Type de résection hépatique (curative ou palliative)	**0,0048**
Taille des M hépatiques (≤ ou > 5)	0,33

FACTEURS DE SURVIE SANS RÉCIDIVE

Variable	p selon Log Rank
Dukes	0,85
Extension de contiguïté	0,17
Envahissement ganglionnaire initial	0,25
Ganglions envahis lors de la chirurgie colique	0,14
Métastases initiales	**0,05**
Sexe	0,91
Âge > 60 ans	0,44
Âge entre 40 et 70 ans	0,43
Localisation initiale de la tumeur	0,56
Différenciation de la tumeur initiale	0,65
Limites de résection chirurgicales < ou ≥ à 1 cm	0,93
Siège des M hépatiques selon le lobe (Droit, Gauche ou les 2)	0,57
Nombre de segments envahis < ou ≥ 4	0,2
Date d'apparition des M hépatiques	0,71
Type de résection des M hépatiques (à visée curative ou palliative)	**0,013**
Taille ≤ ou > 5 cm	0,2

E. DISCUSSION :

La chirurgie des métastases hépatiques dans les cancers colo-rectaux est le seul traitement curatif existant actuellement.[63] Cette donnée étant acquise depuis plusieurs années, il reste à en déterminer les indications exactes.[64]
Pour cela, il est nécessaire de définir les facteurs pronostiques qui vont conditionner le geste chirurgical, de déterminer l'impact de cette thérapeutique sur la survie, d'évaluer un éventuel impact de la chimiothérapie, et de montrer quels peuvent être les avantages d'un traitement multidisciplinaire et combiné.

I. FACTEURS PRONOSTIQUES :

*a- Dans notre étude qui comporte 84 patients, deux facteurs pronostiques sont positifs en analyse univariée :

-La chirurgie réalisée à but curatif (par rapport à la chirurgie réalisée à but palliatif), p=0,0048 (avec 1 donnée manquante).

-L'histologie initiale de la tumeur : les tumeurs coliques ou rectales bien différenciées ont un meilleur pronostic que les tumeurs moyennement ou peu différenciées. p= 0,04421 (avec 20 données manquantes).

Plusieurs autres données tendent vers la significativité, comme l'envahissement ganglionnaire initial (p=0,09), l'extension de contiguïté (p= 0,08)...mais elles sont pour la plupart biaisées par un nombre important de données manquantes dans les dossiers analysés.

*b- La littérature est très abondante sur ce sujet et de multiples séries pour la plupart rétrospectives sont publiées depuis de nombreuses années dans tous les pays. Nous essaierons donc ici de résumer les principaux facteurs retrouvés dans ces études en sachant qu'il sera difficile d'être exhaustif.

Dans la plupart des études, l'âge, le sexe, le site de la tumeur primitive n'influence pas le pronostic.

En effet, actuellement, on traite des tumeurs métastatiques même à un âge chronologique élevé. Les seules contre-indications chez les personnes de plus de 70 ans sont d'ordre anesthésique. (Des résections majeures peuvent être effectuées si l'état général et les co-morbidités le permettent.)

Par contre, le stade initial de la tumeur revêt une grande significativité puisque les stades I et II ont une survie à 5 ans de 70 % après chirurgie, et de 33 % dans les stades III (avec envahissement ganglionnaire).[65]

Les marges de résection saines constituent un facteur important. En effet, une marge de plus de 1 cm est un facteur déterminant pour améliorer le pronostic.[7,54,63,66-73] Le chirurgien devra impérativement respecter ce critère afin de donner les meilleures chances de survie au patient.

L'envahissement ganglionnaire extra-hépatique (mésentérique...) est aussi un facteur de mauvais pronostic.[54,66,68,74-76] Un curage complet est indispensable pour considérer la chirurgie comme curative.

Les tumeurs colo-rectales peu différenciées semblent corrélées à un mauvais pronostic.[68] Notre étude retrouve d'ailleurs une liaison statistique identique.

L'existence de maladie extra-hépatique est une contre-indication à cette chirurgie, et toujours corrélée à un mauvais pronostic sauf si elle est résécable de façon curative en concomittance avec les métastases hépatiques (comme les métastases pulmonaires ou parfois cérébrales).[7,68,75,76]

Dosage élevé d'ACE en pré-opératoire est corrélé à une moins bonne réponse.[69,71,76,77]

Un délai supérieur à 1 an entre le diagnostic de la tumeur primitive et celui des métastases est de meilleur pronostic.[63,69,76,78] En effet, un raccourcissement de ce délai est associé à une maladie plus évolutive et donc à un mauvais pronostic.

Le nombre de métastases maximum à enlever a toujours été une question importante dans ce débat. On sait aujourd'hui que ce n'est pas le nombre de métastases qui influent le pronostic, mais plutôt la possibilité de résécabilité curative[79], même si certaines études mettaient en évidence le rôle péjoratif d'un grand nombre de métastases.[80] Il n'y a actuellement aucun consensus, et le chirurgien décidera de la résection en fonction des examens pré-opératoires et de l'état per-opératoire du parenchyme hépatique (association localisation et nombre des métastases).

Les facteurs paraissant les plus significatifs semblent être liés à la tumeur primitive (l'envahissement veineux, l'existence d'un envahissement ganglionnaire initial...) plus qu'aux caractéristiques propres des métastases hépatiques (hormis les marges saines après métastasectomie).[81]

En 1998, les critères d'opérabilité retenus étaient:

-Moins de 4 lésions hépatiques

-Taille inférieure à 5 cm

-Pas de maladie extra-hépatique

-Lésions apparues 2 ans au moins après la résection de la tumeur primitive (initialement classée I ou II).

-ACE < 5 ng / ml

Actuellement, ces facteurs sont de moins en moins utilisés et la chirurgie sera discutée au cas par cas par une équipe pluridisciplinaire associant au moins un chirurgien hépatique et un radiologue spécialisé en pathologie hépatique..., l'essentiel étant d'effectuer une chirurgie d'exérèse complète en marges saines, conservant un minimum de parenchyme sain.

Il n'existe pas plus de consensus pour les critères techniques de chirurgie que pour les critères carcinologiques. L'indication est chirurgien-dépendant le plus souvent.[82]

Elles sont tout de même élargies du fait des progrès techniques récents :[54] les différents types de clampages vasculaires, le recours à l'embolisation portale droite préopératoire, les résections hépatiques en 2 temps... et surtout l'ajout de procédés complémentaires comme la

Radiofréquence ou la cryodestruction permettant de réaliser des gestes à visée curative chez un plus grand nombre de patients.

On estime actuellement que le nombre d'indications opératoires est multiplié par 2 ou 3 grâce à ces progrès récents, permettant d'opérer 20 à 30 % des patients.[82]

En conclusion, cette chirurgie doit répondre à 4 critères essentiels :[83]

-Pas de maladie co-existante grave empêchant l'anesthésie (co-morbidités).
-Tumeur primitive contrôlée.
-Pas de maladie extra-hépatique non résécable.
-Tumeur techniquement résécable en marges saines par un chirurgien entraîné.

La tendance actuelle est de réaliser une chirurgie curative parfois associée à d'autres moyens[54], qui permettent d'effectuer une chirurgie secondaire curative ou de s'y associer pendant la même phase du traitement :

-Chimiothérapie systémique
-Chimiothérapie Loco-régionale, intra-artérielle ou intra-portale
-Cryochirurgie
-Radiofréquence
-Injection d'éthanol percutané
-Embolisation artérielle
-Chimioembolisation

2. COMPLICATIONS :

*Les nombreuses publications retrouvent des pourcentages élevés de complications post-opératoires (20 à 50 % des cas) à type d'infections, d'hémorragies, biliaires...le plus souvent sans gravité et sans allongement significatif du temps d'hospitalisation.[7] La chirurgie hépatique est lourde du fait des clampages vasculaires importants, des résections parfois larges exposant le foie à un risque hémorragique non négligeable, et à des défaillances hépatiques.

*Le temps d'hospitalisation varie de 12 à 15 jours en l'absence de complications graves.

*La mortalité péri-opératoire s'élève à moins de 5 % dans la littérature.[7,54,62,72,84,85] Elle est de moins en moins importante du fait des grands progrès techniques chirurgicaux et anesthésiques et de la meilleure sélection des patients.

Toutefois, elle paraît plus importante si le nombre de segments à ôter est grand, entraînant donc une chirurgie hépatique plus lourde, et si le diamètre des métastases est important.

Par ailleurs, il serait licite de repousser une chirurgie hépatique lourde si on doit y adjoindre la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive.[86,87]

3. CHIMIOTHÉRAPIE :

Étant donné la présence de 2/3 de récidives après résection, il est licite de penser qu'une chimiothérapie adjuvante permettrait de compléter et de potentialiser le traitement chirurgical pour en augmenter les bénéfices sur la survie.[88]

Deux études rétrospectives ont montré le bénéfice d'une chimiothérapie par 5FU,[89,90] et 2 autres ont infirmé ce résultat.[91,92]

Les dernières communications faites à l'ASCO cette année montrent une tendance en faveur de la chimiothérapie adjuvante (étude FFCD 9902) par rapport à une surveillance seule, qui augmente la survie d'environ 10 % mais non significativement (par manque de puissance p = 0,15).[93]

La voie la plus prometteuse afin d'augmenter la survie, reste l'association Chirurgie - Chimiothérapie :[57,94]

L'étude de M. Kemeny parue en juin 2002 dans le JCO retrouve une augmentation du temps sans progression (de 25, 2 à 45,7 %, p = 0,04) et du temps sans progression hépatique stricte (de 43 % à 66,9 %, p = 0.03) dans le bras FUDR HAI (chimiothérapie intra-artérielle par FUDR - floxuridine) associé à du 5FU IV en continu par rapport à l'absence de chimiothérapie postopératoire. Il n'y a pas de différence significative en survie globale à 4 ans (pour les patients évaluables) de 52,7 % pour le bras contrôle et 61,5 % pour le bras chimiothérapie (p = 0.6). Il en est de même pour la médiane de survie 49,4 mois contre 63,7 (p = 0,6).Il y a donc un gain significatif sur la baisse de récidive hépatique après résection hépatique.

Cette étude reste toutefois petite, sur des patients sélectionnés (de 1 à 3 métastases hépatiques), mais confirme son intérêt comme traitement adjuvant loco-régional.[95] Elle fait suite à une 1ère publication en 1999 sur 109 patients qui retrouvait une baisse de la fréquence des rechutes (26 contre 57 %) sans différence sur la survie sur l'ensemble des courbes (log-rank).

N. Kemeny avait déjà montré en 1999 qu'il existait un gain en survie globale et sans maladie à 2 ans dans le bras HAI et 5FU IV par rapport au bras IV seul.[96,97]

On doit toutefois tenir compte de l'hétérogénéité des patients, de l'absence de biopsie ganglionnaire (compromettant le caractère curatif de cette résection, de la toxicité important du bras avec chimiothérapie intra-portale, de la différence dans la durée du traitement notamment pour les patients ayant une marge de résection positive (13 %).[98]

L'HAI possède par ailleurs quelques limites :[62]
-C'est un traitement loco-régional. En effet, il est nécessaire d'y adjoindre un traitement par voie générale pour prévenir l'apparition des récidives extra-hépatiques.
-Elle peut entraîner des effets secondaires importants : toxicité biliaire (avec le FUDR) avec hépatites, sclérose biliaire (cholangite sclérosante), ... corrélée à la dose et à la durée d'administration.
-Il existe un manque de disponibilité de FUDR, et le coût des pompes est important.

L'avantage d'une chimiothérapie néo-adjuvante n'est par ailleurs pas encore établi. Elle entraîne parfois une fonte tumorale permettant de réaliser une chirurgie à visée curative. Dans l'étude de Bismuth en 1996,[99] 16 % des patients sont devenus résécables après une chimiothérapie de type FOLFOX en chronothérapie, et leur taux de survie est comparable à celui observé chez les patients réséqués initialement (40 %).

Une chimiothérapie est bien sûr nécessaire en cas de métastases non résécables, mais elle ne permet pas à elle seule d'apporter un espoir de curabilité.
Elle n'aura un intérêt que dans la possibilité de réduction tumorale pour une chirurgie ensuite qui pourra être réalisée à but curatif.[100,101]

Cette chimiothérapie pré-opératoire pourra être suivie d'une 1ère hépatectomie non curative, avec pour but de réaliser une 2ème chirurgie qui sera alors curative. On attend un effet de régénération hépatique après la 1ère résection hépatique, qui pourra rendre la tumeur résécable curativement.
Les études prouvent que les résultats sont identiques en survie et en rechutes en cas d'hépatectomies en 2 temps post-chimiothérapie.[102]

L'embolisation portale pré-opératoire permet d'obtenir des résultats corrects de survie en ce qui concerne la survie des patients opérés même de métastases hépatiques multiples.[88,103]

L'immunothérapie peut aussi rester une piste intéressante de traitement adjuvant éventuel du fait des mécanismes physiopathologiques mis en œuvre lors de la régénération hépatique (TNF Alpha...). Les modèles expérimentaux montrent que l'administration de cytokines diminue la croissance tumorale. Ces techniques demandent bien sûr à être testées dans le futur.[7]

L'apport des différentes techniques d'administration (intra-artérielle, intra-portale, intra-péritonéale...) et surtout des nouvelles drogues de chimiothérapie (Irinotécan, Oxaliplatine...) permet de penser qu'une progression continue des progrès dans ce sujet se poursuivra.[4,62,104]
On peut par ailleurs penser que l'association des traitements pourrait aussi être bénéfique, les nouvelles drogues sont en effet très efficaces par voie IV et pourraient être associées à une chimiothérapie intra-portale par 5 FU.[105]

Les avancées se feront seulement grâce à des protocoles prospectifs randomisés :
Le protocole de phase III de l'EORTC Nordlinger - 40983 inclut actuellement des patients présentant des cancers colo-rectaux métastatiques hépatiques, afin de comparer l'intérêt d'une chimiothérapie pré et post-opératoire par rapport à une résection chirurgicale curative seule.[106]

La randomisation est toutefois difficile dans ce cas de figure puisque des patients initialement éligibles pour la chirurgie, peuvent devenir non résécables par découverte per-opératoire de maladie extra hépatique. Elle devrait donc, dans l'idéal, se faire en per-opératoire, ce qui est techniquement difficile.[62]

4. AUTRES TECHNIQUES :

La chirurgie habituelle à ciel ouvert peut être associée à d'autres techniques (ou remplacées par celles-ci dans de rares cas).[107]

Elles ont montré leur efficacité dans différentes études et leur place exacte et en cours d'étude.[108-113]

*L'ablathermie (ou thermoablation) percutanée des métastases hépatiques par Radiofréquence paraît être un traitement complémentaire prometteur dans cette indication.

Elle est réalisée sous guidage échographique ou scannographique. Elle part du principe qu'un courant sinusoïdal de fréquence comprise entre 400 et 500 kHz mobilise les ions contenus dans ce tissu, entraînant une friction des particules entre elles, provoquant un échauffement (par rétro diffusion de la chaleur produite au contact de la sonde). Le but est donc de thermocoaguler les tissus proches de l'électrode, en provoquant une altération cellulaire irréversible par exposition à une température supérieure à 60 °C, maintenue pendant quelques secondes.[114]

Les principales limites de cette technique résident dans :
-La taille des lésions à traiter (4 ou 5 cm pour une aiguille triple, 2,5 cm pour une aiguille simple).
-La méthode de guidage par imagerie, les tumeurs doivent être parfaitement visibles.
-Le siège de la tumeur au sein du parenchyme hépatique peut parfois être un facteur limitant.

Ses avantages :
-Destruction le plus souvent en une séance d'une métastase de moins de 3 cm.
-Faible coût
-Percutanée ou per-opératoire
-Facile d'emploi
-Peu de complications (quelques brûlures cutanées).
-Son efficacité peut être augmentée grâce à des clampages vasculaires (qui supprime la circulation sanguine intra-hépatique, ce qui refroidit naturellement le foie), permettant le traitement de lésions plus étendues.

*La cryodestruction utilise la congélation pour détruire la tumeur grâce à de l'azote liquide. Elle permet de traiter des tumeurs de diamètre plus important, mais présente un coût nettement supérieur. Elle est per-opératoire ou guidée sous laparoscopie (électrode de plus grand diamètre limitant son utilisation percutanée).

*La thermodestruction par laser (LITT).

En conclusion, les indications de ces techniques sont donc limitées à une exérèse qui nécessiterait un trop grand sacrifice de parenchyme hépatique, aux localisations bi lobaires, aux lésions centro-hépatiques ou au contact des veines sus-hépatiques.[70] Elles permettent de rendre opérables des patients inopérables.[115]
Elles doivent s'intégrer dans la prise en charge globale et pluri-disciplinaire.

5. RÉSECTIONS RÉPÉTÉES :[39]

Les récidives limitées au foie peuvent bénéficier d'une 2è résection si les critères techniques peuvent être respectés.
Elles surviennent de façon isolée dans 25 à 60 % des cas.[116]

La mortalité et la morbidité post-opératoire ne diffèrent pas de celles qui sont relevées après une 1e résection.[85]

La médiane de survie est de 2 ans environ.[117]

La possibilité de chirurgie est donc augmentée si le suivi se fait de manière accrue, intensive et précautionneuse; en effet, les indications de chirurgie à visée curative sont alors plus grandes permettant des bénéfices en survie : de 20 à 45 % à 5 ans, comme après une première résection.[62,118-124]

Il semblerait qu'un délai court entre les 2 hépatectomies représenterait un facteur de mauvais pronostic de survie après la 2ème résection.[125]

En conclusion, toute nouvelle résection (hépatique ou pulmonaire) doit être réalisée après une 1ère chirurgie hépatique afin d'augmenter le taux de survie, si elle est réalisée à visée curative, sans donc d'autre maladie disséminée non résécable.[123,126]

6. SURVIE :

Dans notre étude, nous retrouvons une survie spécifique de 40,3 % à 3 ans et de 26,6 % à 5 ans, la survie globale est de 34 % à 3 ans et de 21 % à 5 ans.
La médiane de survie globale est de 31,7 mois et de 34,1 mois pour la médiane de survie spécifique.

Ces résultats sont comparables à ceux publiés dans la littérature :

Les résections hépatiques dans les CCR étaient associées à des taux de survie de 40 à 60 % à 3 ans, et de 20 à 45 % à 5 ans.[54,62,69,72,85,87,127-132]

La médiane de survie de 28 à 40 mois.[7]
Elle est de 12 à 18 mois chez les patients non opérés et bénéficiant de chimiothérapie seule.[7]

À 10 ans, on retrouve même des chiffres de survie jusque 20 %.[76,77,133]

On observe 2/3 de récidives après résections, la plupart du temps isolément au niveau hépatique.[134]

Aucun essai randomisé n'a été réalisé comparant la chirurgie, à une autre attitude isolée (chimiothérapie ou aucun autre traitement), étant donné les résultats isolés publiés pour chaque attitude et le caractère non éthique d'une telle étude.[7]

Lorsque les métastases hépatiques sont associées à des métastases pulmonaires, les résultats sur la survie montrent qu'il y aurait intérêt de réséquer les deux types de métastases, si elles sont peu nombreuses (≤ 2) et métachrones. [57]

CONCLUSION

Cette étude rétrospective nancéienne retrouve donc des résultats en survie semblables à la littérature. La survie globale est de 34 % à 3 ans et de 21 % à 5 ans.

L'utilité de la chirurgie hépatique n'est plus à démontrer et seules les indications opératoires sont toujours pondérées. Elles sont pour la plupart discutées en comité pluri-disciplinaire avec une décision finale appartenant au chirurgien en pré et per-opératoire.

Aucune conclusion ne peut être donnée sur l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients étudiés, les données étant trop hétérogènes et peu significatives.

La résection chirurgicale étant le seul traitement permettant une augmentation de la survie chez ces patients, les études actuelles sont tournées vers l'association de la chirurgie à d'autres techniques (pseudo-chirurgicales comme la Radiofréquence ou la cryodestruction...) ou à une chimiothérapie dont les modalités sont encore à définir (produits, modes d'administration...). Celles-ci permettront donc peut-être d'augmenter encore la survie.

ABSTRACT :

A majority of colorectal cancer patients succumb to liver metastases. Treatment with complete surgical resection improves long term survival.

We performed a retrospective study on 84 patients operated in Nancy between 1985 and 2000.

Surgery was done with curative intent in 83 percent patients. The procedure consisted of a partial hepatectomy in 51 % of cases. Metastases were single in 61 % of patients, and synchronous in 28,5%. Perioperative mortality was 3,5 %. Disease free survival was 26,6 %, with a mean of 34 months.

According to the literature, excisional surgery of liver metastases improves overall survival, as long as the resection is complete with more than 1 cm wide margins.

Indication for liver metastases resection is broadening and currently, does not only apply to single metastases.

New approaches such as radiofrequency or cryotherapy...deserve also closer attention, and the pre or postoperative chemotherapy seems to be useful but the modalities need to be defined.

BIBLIOGRAPHIE

1. F.N.O.R.S: Les cancers du colon - rectum. (ed 1), Fédération nationale des observatoires régionaux de la santé. http://www.fnors.org, 2000

2. Saha D, Roman C, Beauchamp RD: New Strategies for Colorectal Cancer Prevention and Treatment. World J Surg 26, 2002

3. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, et al: Adenoma--carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. Cancer 69:883-8, 1992

4. Colon Cancer (PDQ@): Treatment. National Cancer Institute., http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/colon/healthprofessionnal/, 2002

5. Carstensen B, Soll-Johanning H, Villadsen E, et al: Familial aggregation of colorectal cancer in the general population. Int J Cancer 68:428-35, 1996

6. Adenis A, Conroy T, Lasser P, et al: Standards options et recommandations : Cancer du côlon., Fedération nationale des centres de lutte contre le cancer. http://www.fnclcc.fr/-sci/sor/adulte.htm, 2000

7. Fong Y: Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. CA Cancer J Clin 49:231-55, 1999

8. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al: Ultrasonography of small hepatic tumors using high-resolution linear-array real-time instruments. Radiology 150:797-802, 1984

9. Brower ST, Dumitrescu O, Rubinoff S, et al: Operative ultrasound establishes resectability of metastases by major hepatic resection. World J Surg 13:649-57, 1989

10. Nies C, Leppek R, Sitter H, et al: Prospective evaluation of different diagnostic techniques for the detection of liver metastases at the time of primary resection of colorectal carcinoma. Eur J Surg 162:811-6, 1996

11. Gruenberger T, Zhao J, King J, et al: Echogenicity of liver metastases from colorectal carcinoma is an independent prognostic factor in patients treated with regional chemotherapy. Cancer 94:1753-9, 2002

12. Guerrieri M, Paganini A, Feliciotti F, et al: Echography in minimally invasive surgery. Ann Ital Chir 70:211-5, 1999

13. Chezmar JL, Rumancik WM, Megibow AJ, et al: Liver and abdominal screening in patients with cancer: CT versus MR imaging. Radiology 168:43-7, 1988

14. Valls C, Andia E, Sanchez A, et al: Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. Radiology 218:55-60, 2001

15. Glover C, Douse P, Kane P, et al: Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 45:476-84, 2002

16. Wallace JR, Christians KK, Quiroz FA, et al: Ablation of liver metastasis: is preoperative imaging sufficiently accurate? J Gastrointest Surg 5:98-107, 2001

17. Helmberger TK, Laubenberger J, Rummeny E, et al: MRI characteristics in focal hepatic disease before and after administration of MnDPDP: discriminant analysis as a diagnostic tool. Eur Radiol 12:62-70, 2002

18. Schlag PM, Amthauer H, Stroszczynski C, et al: Influence of positron emission tomography on surgical therapy planning in recurrent colorectal cancer. Chirurg 72:995-1002, 2001

19. Targarona EM, Martinez J, Nadal A, et al: Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells. World J Surg 22:55-60; discussion 60-1, 1998

20. Champault GG, Barrat C, Raselli R, et al: Laparoscopic versus open surgery for colorectal carcinoma: a prospective clinical trial involving 157 cases with a mean follow-up of 5 years. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 12:88-95, 2002

21. Consensus conference: Prevention Screening and Management of the Colonic Cancers. Paris, France, January 29-30, 1998. Proceedings. Gastroenterol Clin Biol 22:S1-295, 1998

22. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. Ann Oncol 12:1055, 2001

23. Ragnhammar P, Hafstrom L, Nygren P, et al: A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta Oncol 40:282-308, 2001

24. Van Laethem JL: Adjuvant treatment for colorectal cancer. Acta Gastroenterol Belg 64:263-7, 2001

25. Fantini GA, DeCosse JJ: Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 171:267-73, 1990

26. Schweizer W, Wagner HE, Baer HU, et al: Colorectal cancers: therapy of recurrences and metastases. Ther Umsch 48:456-63, 1991

27. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, et al: Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? Dis Colon Rectum 36:280-6, 1993

28. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al: Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. Dis Colon Rectum 38:619-26, 1995

29. Cai G, Yu Y, Ma Z: Long-term follow-up results of eleven cases after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 18:218-20, 1996

30. Norum J, Gerner T, Bergan A, et al: Follow up after potential curative surgery of colorectal cancer. Guidelines from the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Tidsskr Nor Laegeforen 117:2965-8, 1997

31. Peethambaram P, Weiss M, Loprinzi CL, et al: An evaluation of postoperative follow-up tests in colon cancer patients treated for cure. Oncology 54:287-92, 1997

32. Schoemaker D, Black R, Giles L, et al: Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology 114:7-14, 1998

33. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Bmj 324:813, 2002

34. Kotanagi H, Fukuoka T, Yoshioka T, et al: Postoperative chemotherapy and follow-up program in colon cancer with high serum CEA level. Hepatogastroenterology 39:262-3, 1992

35. Bakalakos EA, Burak WE, Jr., Young DC, et al: Is carcino-embryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastases? Am J Surg 177:2-6, 1999

36. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, et al: Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels. Int J Colorectal Dis 16:32-7, 2001

37. Friedberg B, Watine J, Miedouge M: Unresected colorectal liver metastases: prognostic value of laboratory variables. Gastroenterol Clin Biol 25:962-6, 2001

38. Barozzi C, Ravaioli M, D'Errico A, et al: Relevance of biologic markers in colorectal carcinoma: a comparative study of a broad panel. Cancer 94:647-57, 2002

39. Penna C, Nordlinger B: Surgery of metastatic disease, in Bleiberg H, Rougier P, Wilke HJ (eds): Management of Colorectal Cancer. London, Dunitz,M., 1998, pp 103-14

40. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, et al: Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. Am Surg 66:412-5; discussion 415-6, 2000

41. Doko M, Zovak M, Ledinsky M, et al: Safety of simultaneous resections of colorectal cancer and liver metastases. Coll Antropol 24:381-90, 2000

42. Krawczyk M: Risk of synchronous and metachronous liver resection for colorectal cancer metastases. Przegl Lek 57 Suppl 5:40-2, 2000

43. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al: Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? Arch Surg 135:530-4; discussion 534-5, 2000

44. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, et al: A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. Cancer 91:1121-8, 2001

45. Couinaud C: Surgical anatomy of the liver. Several new aspects. Chirurgie 112:337-42, 1986

46. Couinaud C: L'anatomie du foie. Ann Ital Chir 63:693-7, 1992

47. Kokudo N, Tada K, Seki M, et al: Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg 181:153-9, 2001

48. Elias D, Ouellet JF, De Baere T, et al: Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. Surgery 131:294-9, 2002

49. Elias D, Lasser P, Rougier P, et al: Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intra-arterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. J Am Coll Surg 180:213-9, 1995

50. Jatzko G, Wette V, Muller M, et al: Simultaneous resection of colorectal carcinoma and synchronous liver metastases in a district hospital. Int J Colorectal Dis 6:111-4, 1991

51. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al: Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection? Ann Chir 50:507-12; discussion 13-6, 1996

52. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, et al: Surgical strategy in the treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Analysis of a series of 59 operated on patients. Chirurgie 124:258-63, 1999

53. Lyass S, Zamir G, Matot I, et al: Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. J Surg Oncol 78:17-21, 2001

54. Malafosse R, Penna C, Sa Cunha A, et al: Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. Ann Oncol 12:887-94, 2001

55. Bismuth F, Adam R, Navarro F, et al: Re-Resection for Colorectal Liver Metastasis. Surg Oncol Clin N AM 5:353-64, 1996

56. Vigneswaran WT: Management of pulmonary metastases from colorectal cancer. Semin Surg Oncol 12:264-6, 1996

57. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 82:274-8, 1998

58. Murata S, Moriya Y, Akasu T, et al: Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. Cancer 83:1086-93, 1998

59. Hamy A, Baron O, Bennouna J, et al: Resection of hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal cancer. Am J Clin Oncol 24:607-9, 2001

60. Wang CY, Hsie CC, Hsu HS, et al: Pulmonary resection for metastases from colorectal adenocarcinomas. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 65:15-22, 2002

61. Wigmore SJ, Madhavan K, Currie EJ, et al: Does the subspecialty of the surgeon performing primary colonic resection influence the outcome of patients with hepatic metastases referred for resection? Ann Surg 230:759-65; discussion 765-6, 1999

62. Nordlinger B, Rougier P: Liver metastases from colorectal cancer: the turning point. J Clin Oncol 20:1442-5, 2002

63. Nordlinger B, Vaillant JC, Carditello A: Resection of liver metastasis of colo-rectal cancer. G Chir 10:399-403, 1989

64. Zanetti PP, Baratta V, Inzani E, et al: Surgical treatment of liver metastases of colorectal carcinoma. Our experience and review of the literature. Minerva Chir 45:779-84, 1990

65. Nordlinger B, Jaeck D: Traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux, in Springer-Verlag (ed). Paris, 1992, pp 141-49

66. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 110:13-29, 1991

67. Cady B, Stone MD, McDermott WV, Jr., et al: Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. Arch Surg 127:561-8; discussion 568-9, 1992

68. Ballantyne GH, Quin J: Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. Cancer 71:4252-66, 1993

69. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al: Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 15:938-46, 1997

70. Seifert JK, Morris DL: Cryotherapy of the resection edge after liver resection for colorectal cancer metastases. Aust N Z J Surg 68:725-8, 1998

71. Figueras J, Valls C, Rafecas A, et al: Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg 88:980-5, 2001

72. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, et al: Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? Chirurg 72:547-60, 2001

73. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, et al: Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? Am J Surg 182:81-8, 2001

74. Hughes KS, Sugarbaker PH: Resection of the Liver for Metastatic Solid Tumors, in Rosenberg SA (ed): Surgical treatment of Metastatic Cancer. Philadelphia, 1987, pp 125-64

75. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery 103:278-88, 1988

76. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 230:309-18; discussion 318-21, 1999

77. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 19:59-71, 1995

78. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. Ann Surg 231:59-66, 2000

79. Moroz P, Salama PR, Gray BN: Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases. ANZ J Surg 72:5-10, 2002

80. Taylor M, Forster J, Langer B, et al: A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 173:467-71, 1997

81. Yamada H, Kondo S, Okushiba S, et al: Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 25:1129-33, 2001

82. Elias D: La Chirurgie dans les Nouvelles Stratégies Thérapeutiques des Cancers Colorectaux, XVIIème cours de Chimiothérapie Anti-Tumorale et traitement médical du cancer. Institut Gustave Roussy, Villejuif, 2002

83. Kavolius J, Fong Y, Blumgart LH: Surgical resection of metastatic liver tumors. Surg Oncol Clin N AM 5:337-352, 1996

84. Steele G, Jr., Ravikumar TS: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. Ann Surg 210:127-38, 1989

85. Schlag PM, Benhidjeb T, Kilpert B: Principles of curative resection of liver metastases. Chirurg 70:123-32, 1999

86. Cole DJ, Ferguson CM: Complications of hepatic resection for colorectal carcinoma metastasis. Am Surg 58:88-91, 1992

87. Bolton JS, Fuhrman GM: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg 231:743-51, 2000

88. Rea S, Recchia F, Belli L, et al: Prevention of hepatic metastases in radically operated colonic cancers. Ann Chir 45:306-12, 1991

89. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 100:278-84, 1986

90. Pagana TJ: A new technique for hepatic infusional chemotherapy. Semin Surg Oncol 2:99-102, 1986

91. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, et al: Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. I. Treatment by hepatic resection. Ann Surg 199:306-16, 1984

92. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM: Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 162:109-13, 1986

93. Portier G, Rougier P, Milan C, et al: Adjuvant Systemic Chemotherapy (CT) using 5-Fluorouracil (FU) and Folinic Acid (FA) after Resection of Liver metastases (LM) from colorectal (CRC) origin. Results of an Intergroup Phase III Study (Trial FFCD - ACHBTH - AURC 9002), Thirty-Eighth Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology. Orlando, USA, 2002, pp 133a (abs 528)

94. Kubicka S, Manns MP: Adjuvant chemotherapy in liver malignancy for improving operability. Chirurg 72:759-64, 2001

95. Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy--an intergroup study. J Clin Oncol 20:1499-505, 2002

96. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al: Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. N Engl J Med 341:2039-48, 1999

97. Kemeny N, Fata F: Hepatic-arterial chemotherapy. Lancet Oncol 2:418-28, 2001

98. Conroy T, Marchal F, Briancon S: Hepatic arterial infusion of chemotherapy for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 342:1525; discussion 1526-7, 2000

99. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 224:509-20; discussion 520-2, 1996

100. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al: Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol 8:347-53, 2001

101. Shankar A, Leonard P, Renaut AJ, et al: Neo-adjuvant therapy improves resectability rates for colorectal liver metastases. Ann R Coll Surg Engl 83:85-8, 2001

102. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al: Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 232:777-85, 2000

103. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, et al: Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. Surgery 115:674-7, 1994

104. Taieb J, Boige V, Ducreux M: Les nouvelles chimiothérapies dans les cancers colorectaux. Presse Med 31:132-8, 2002

105. Alberts SR: Intrahepatic therapy for resected hepatic metastases from colorectal carcinoma. Oncology (Huntingt) 14:48-51, 2000

106. Clinical Trials (PDQ@): Phase III Study of Surgery With or Without Neoadjuvant and Adjuvant Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin Calcium in Patients With Resectable Colorectal Liver Metastases. FFCD-EORTC 40983., http://www.cancer.gov/clinical_trials, 2002

107. Primrose JN: Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy, or radiofrequency ablation. Gut 50:1-5, 2002

108. Ravikumar TS, Steele G, Jr., Kane R, et al: Experimental and clinical observations on hepatic cryosurgery for colorectal metastases. Cancer Res 51:6323-7, 1991

109. Neeleman N, Wobbes T, Jager GJ, et al: Cryosurgery as treatment modality for colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology 48:325-9, 2001

110. Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ, et al: Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. Br J Surg 88:844-9, 2001

111. Iannitti DA, Dupuy DE, Mayo-Smith WW, et al: Hepatic radiofrequency ablation. Arch Surg 137:422-6; discussion 427, 2002

112. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, et al: Radiofrequency ablation of hepatic metastases. Semin Oncol 29:168-82, 2002

113. Sotsky TK, Ravikumar TS: Cryotherapy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Semin Oncol 29:183-91, 2002

114. De Baere T, Elias D, Ducreux M, et al: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases. Preliminary experience. Gastroenterol Clin Biol 23:1128-33, 1999

115. Giovannini M, Delpero JR: Percutaneous treatment of hepatic metastases: hot and cold. Gastroenterol Clin Biol 23:1125-6, 1999

116. Pinson CW, Wright JK, Chapman WC, et al: Repeat hepatic surgery for colorectal cancer metastasis to the liver. Ann Surg 223:765-73; discussion 773-6, 1996

117. Briand D, Rouanet P, Kyriakopoulou T, et al: Repeated hepatic resections for liver metastases from colon carcinoma. Montpellier Cancer Institute experience. Eur J Surg Oncol 20:219-24, 1994

118. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 225:51-60; discussion 60-2, 1997

119. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al: Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. Ann Intern Med 129:27-35, 1998

120. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H, et al: Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. World J Surg 22:1087-91, 1998

121. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, et al: Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: A worthwhile operation? J Surg Oncol 76:127-32, 2001

122. Yamada H, Katoh H, Kondo S, et al: Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology 48:828-30, 2001

123. Nagakura S, Shirai Y, Suda T, et al: Multiple repeat resections of intra- and extrahepatic recurrences in patients undergoing initial hepatectomy for colorectal carcinoma metastases. World J Surg 26:141-7, 2002

124. Sasson AR, Sigurdson ER: Surgical treatment of liver metastases. Semin Oncol 29:107-18, 2002

125. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, et al: Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. Surgery 129:421-8, 2001

126. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G, et al: Repeat resection of recurrent hepatic metastases--improvement in prognosis? Eur J Surg 162:709-15, 1996

127. Turk PS, Wanebo HJ: Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. Cancer 71:4267-77, 1993

128. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD, et al: Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Am Surg 63:605-10, 1997

129. Harmon KE, Ryan JA, Jr., Biehl TR, et al: Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 177:402-4, 1999

130. Mala T, Bergan A, Edwin B, et al: Liver resection--indications and results. Tidsskr Nor Laegeforen 121:2476-80, 2001

131. Moriya Y, Fujita S, Akasu T, et al: Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer patient selection and oncological outcome. Nippon Geka Gakkai Zasshi 102:385-9, 2001

132. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 235:759-66, 2002

133. Eggstein S: Liver metastases in colorectal carcinoma. With complete resection healing is possible. MMW Fortschr Med 144:25-7, 2002

134. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, 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 77:1254-62, 1996

ANNEXES

ANNEXE 1 :

*Protocole LV5FU 2 : J1= J15

J1=J2=

-Acide Folinique	200 mg/m2 en 2 heures	H0
-5 FU	400 mg/m2 en 15 min	H+2h
-5 FU	600 mg/m2 en 22 h	H+2h15

*Protocole FOLFOX 1 : J1=J15

J1=

-Oxaliplatine	130 mg/m2 en 2 h
-5 FU	1500-2000 mg/m2 sur 20 h
-Acide Folinique	500 mg/m2 en 2 h

J2=

-5 FU	1500 mg/m2 sur 22 h
-Acide Folinique	500 mg/m2 en 2 h

*Protocole FOLFOX 2 = FOLFOX 1 avec Oxaliplatine 100 mg/m2

*Protocole FOLFOX 3 = LV 5 FU 2 + Oxaliplatine 85 mg/m2

*Protocole FOLFOX 4 : J1= J15

J1=

-Oxaliplatine	85 mg/m2 en 2 h
-5 FU	1500 mg/m2 sur 20 h
-Acide Folinique	500 mg/m2 sur 2 h

J2=

-5 FU	1500 mg/m2 sur 22 h
-Acide Folinique	500 mg/m2 sur 2h

*Protocole FOLFOX 6 :

J1=

-Oxaliplatine	100 mg/m2 sur 2 h
-5 FU	400mg/m2 sur 2 h
-Acide Folinique	400mg/m2 sur 15 min

J1= J2=

-5 FU	2400-3000 mg/m2 sur 48 h

*Protocole FUFOL : (Mayo Clinic) J1= J28

J1 à J5=

-Acide Folinique 20 mg/m2 en 15 min

-5 FU 425 mg/m2 en Perfusion continue sur 24 h

*Protocole FOLFIRI : J1= J15

J1=

-5FU 400 mg/m2 sur 10 min

-IRINOTÉCAN 180 mg/m2 sur 2h à H0

-Acide Folinique 400 mg/m2 sur 2h à H0

J1= J2=

-5 FU 2400 mg/m2 sur 48 h

*Protocole CAMPTO en monothérapie : J1= J21

J1=

-CAMPTO 350 mg/m2 sur 30 min

*Protocole 5FU en perfusion continue type Lokich : 10 semaines sur 12

-5 FU 300 mg/m2/jour sur 24 h

-Vitamine B6 1 cp/jour

ANNEXE 2 :

Classification commune UICC (TNM) et AJCC

- Tumeur primitive (T)

Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur sur le prélèvement
Tis	Carcinome in situ
T1	Atteinte de la sous-muqueuse
T2	Atteinte de la musculeuse
T3	Atteinte de la sous-séreuse, de la séreuse ou de la graisse péricolique
T4	Atteinte de la cavité péritonéale à travers la séreuse ou extension par contiguïté à un organe de voisinage à travers la séreuse

- Adénopathies régionales (N)

Nx	Adénopathies non précisées
N0	Pas d'adénopathies régionales
N1	1 à 3 adénopathies péricoliques métastatiques
N2	4 ou + adénopathies péricoliques métastatiques
N3	Adénopathies centrales (des troncs vasculaires) métastatiques

- Métastases à distance (M)

Mx	Non précisé
M0	Pas de métastases
M1	Métastases

- Tumeur résiduelle (R) (AJCC)

R0	Berges de résection microscopiquement indemnes de tumeur résiduelle
R1	Berges de résection microscopiquement envahies
R2	Tumeur résiduelle macroscopique (constatation chirurgicale)

- Regroupement en stades

Stade I	T1N0M0, T2N0M0
Stade II	T3N0M0, T4N0M0
Stade III	Quel que soit le T, N1, N2 ou N3, M0
Stade IV	Quel que soit le T ou le N, M1

Classification de Dukes

Adaptée pour le cancer du côlon par Kirklin

Stade A Atteinte de la muqueuse, ou de la sous-muqueuse ou de la musculeuse sans atteinte de la sous-séreuse

Stade B Atteinte transpariétale au-delà de la sous-séreuse

Stade C Envahissement ganglionnaire

Classification de Astler et Coller (Dukes modifié)

Adaptée par Turnbull pour ajouter le stade D (invasion de voisinage ou métastases)

Stade A Atteinte muqueuse et sous-muqueuse

Stade B1 Atteinte de la musculeuse sans atteinte de la sous-séreuse

Stade B2 Atteinte de la musculeuse avec atteinte de la sous-séreuse, ou de la séreuse ou au-delà

Stade C1 B1 avec envahissement ganglionnaire

Stade C2 B2 avec envahissement ganglionnaire

Stade D Métastases

ANNEXE 3 :

ÉQUIVALENCES ENTRE LES DIFFÉRENTES CLASSIFICATIONS ET SURVIE À 5 ANS[22]

TNM (UICC)	Stade (AJCC)	Extension	Dukes modifié	Survie à 5 ans
Tis No Mo	0	Carcinome in situ		#100 %
T1 No Mo	I	Muqueuse ou Sous-muqueuse	A	> 90 %
T2 No Mo	I	Muscularis propria	B1	85 %
T3 No Mo	II	Sous-séreuse/ Tissu péricolique	B2	70-80 %
T4 No Mo	II	Perforation dans le péritoine viscéral ou invasion des autres organes	B3	
T2 N1 Mo T2 N2 Mo	III	T2, N1 : 1-3 / N2 : ≥ 4 N	C1	25-60 %
T3 N1 Mo T3 N2 Mo	III	T3, N1 : 1-3 / N2 : ≥ 4N	C2	
T4 N1 Mo	III	T4, N1 : 1-3 / N2 : ≥ 4 N	C3	
Tout T, N, M1	IV	Métastases à distance	D	5-30 %

ANNEXE 4 :

PRINCIPALES SÉRIES DE LA LITTÉRATURE (n > 100) AVANT 1998

	Nombre de patients	Mortalité opératoire	Survie à 5 ans
Adson, 1984	141	2,8 %	25 %
Hughes, 1988	859		33 %
Doci, 1991	100	5 %	30 %
Scheele, 1991	219	6 %	39 %
Rosen, 1992	280	4 %	25 %
Nordlinger, 1992	1818	2,4 %	26 %
Gayowski, 1994	204	0	32 %
Rees, 1997	114	1 %	37 %

ANNEXE 5 :

DÉFINITIONS :

-Métastases Synchrones : Diagnostiquées en même temps que la tumeur primitive

-Métastases Métachrones : Diagnostiquées après la tumeur primitive.

-Incidence : Nombre de nouveaux cas au cours d'une période donnée (en général 1 an) sur l'effectif de la population pendant cette période. Le plus souvent calculée sur la base de 100 000 habitants.

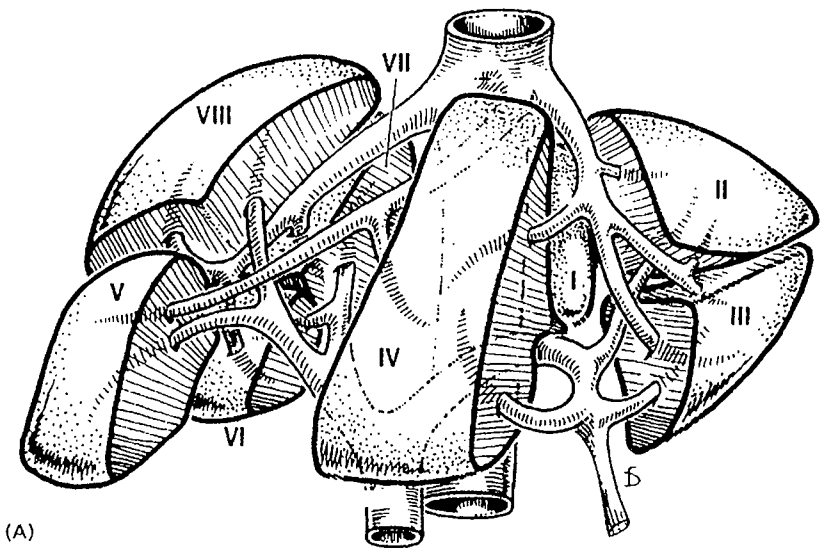
-Prévalence : Nombre de personnes atteintes dans une population à un moment donné.

-Taux de mortalité : Nombre total de décès annuels sur l'effectif de la population.

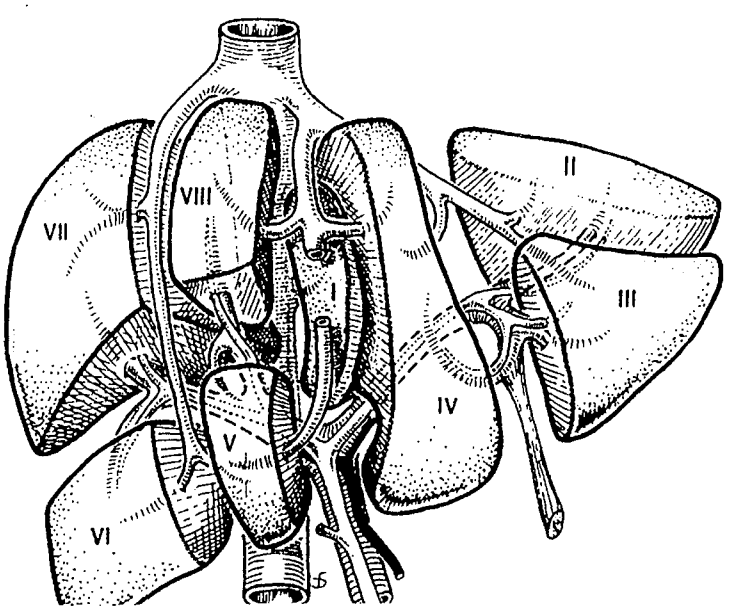
...

ANNEXE 6 :

SEGMENTATION HEPATIQUE SELON COUINAUD



(A)



VU

NANCY, le **19 juillet 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **T. CONROY**

NANCY, le **12 septembre 2002**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **17 septembre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Les métastases hépatiques sont responsables de la majorité des décès chez les patients traités pour cancers colo-rectaux. La chirurgie d'exérèse complète permet d'augmenter la survie à long terme.
Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 84 dossiers de patients opérés à Nancy entre 1985 et 2000.
La chirurgie a été pratiquée dans 83 % des cas à visée curative. Il s'agissait d'hépatectomies partielles dans 51 % des cas. Chez 61 % des patients, les métastases étaient uniques et synchrones dans 28,5%. La mortalité péri-opératoire était de 3,5 %. La survie spécifique sans récidive était estimée à 26,6 % à 5 ans avec une médiane à 34 mois.
La littérature met en évidence l'apport formel de la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques en terme de survie, à condition qu'il s'agisse d'une résection complète, et en marges saines (> 1 cm).
Actuellement, les indications de résection ne se limitent plus à la simple métastase unique, et sont de plus en plus larges.
Il faut par ailleurs tenir compte de l'apport des nouvelles techniques thérapeutiques telles que la radiofréquence ou la cryothérapie...ainsi que de l'intérêt de la chimiothérapie pré ou post-opératoire dont les modalités sont encore à définir.

TITRE EN ANGLAIS :
Surgery of colorectal cancer liver metastases : a retrospective study of 84 patients treated at the Centre Alexis Vautrin and CHU Nancy from 1985 to 2000.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2002

MOTS CLEFS : Chirurgie
Métastases hépatiques
Cancer colo-rectal

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex