

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 3 de Constantine



Faculté de Médecine
Département de Médecine



THÈSE de Doctorat en vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Sciences Médicales

**METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS
COLORECTAUX**

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dr. KHAZRI SIHEM

Maitre Assistante en Chirurgie Générale

**Service De Chirurgie Générale De l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire De
Constantine**

Le Jury

Président: **Professeur** El Mahdi SI-AHMED

Faculté de médecine de Blida.

Membres: **Professeur** Salah BERKANE

Faculté de médecine de Béjaia.

Professeur Yacine BENKHELEF

Faculté de médecine de Constantine.

Professeur Assia BENSALAM

Faculté de médecine de Constantine.

Professeur Tarik SAIB

Faculté de médecine de Sétif.

Directeur de thèse: **Professeur** Abdelhak
LAMARA

Faculté de médecine de Constantine

Année 2016-2017

LISTE DES ABREVIATIONS

MH : métastases hépatiques.

MP : métastases pulmonaires.

MHCCR : métastases hépatiques des cancers colorectaux.

MHS : métastases hépatiques synchrones.

MHM : métastases hépatiques métachrones.

MEH : métastase extra-hépatique.

MHSCCR : métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

TDM : tomодensitométrie.

EP : embolisation portale.

IHC : insuffisance hépatocellulaire.

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

HTP : hypertension portale.

VFR : volume du foie restant.

5FU : 5 fluoro-uracile.

ARF : ablation par radiofréquence.

FOLFOX : acide folinique + oxaliplatine + fluoro-uracile.

FOLFIRI : acide folinique+fluoro-uracile+irinotécan.

RECIST : response evaluation criteria in solid tumors.

CCR : cancer colorectal.

CCM : cancer colorectal métastatique.

KRAS : kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

PVE : embolisation portale préopératoire.

ADK : adénocarcinome.

TAP : thoraco-abdomino-pelvien.

EGFR : epidermal growth factor.

VEGFR : vascular endothelial growth factor.

HL : hépatectomies laparoscopiques.

PLAN DE TRAVAIL

PARTIE THEORIQUE

1- Introduction.....	1
2- Historique et évolution des idées	2
3- Anatomie.....	3
3-1- Anatomie fonctionnelle.....	3
3-1-1- Division des pédicules glissoniens.....	3
3-1-2- Veines sus-hépatiques.....	5
3-1-3- Segmentation hépatique.....	6
3-1-4- Eléments du pédicule hépatique.....	8
3-2- Anatomie réelle.....	9
3-3- Types d'hépatectomie.....	9
3-3-1- Hépatectomies typiques et atypiques.....	9
3-3-2- Dénomination anatomique des hépatectomies.....	9
4- Epidémiologie –Génétique.....	11
4-1- Histoire naturelle des MH.....	11
4-2- Physiopathologie.....	12
5- Facteurs pronostiques.....	13
5-1- Facteurs généraux.....	13
5-2- Facteurs liés à la tumeur primitive.....	13
5-3- Facteurs liés aux MH.....	13
5-4- Facteurs liés au traitement.....	14
6- Bilan Radiologique.....	15
6-1- Aspects selon les différents examens.....	15
6-1-1- Aspect en échographie.....	15
6-1-2- Aspect au scanner.....	15
6-1-3- Aspect en IRM.....	15
6-1-4- Aspect en échographie de contraste.....	15
6-2- Performance des différents examens.....	15
6-3- Les différents types de MH.....	16

6-3-1- Métastases des ADK à différenciation mucineuse.....	16
6-3-2-. Métastases calcifiées.....	16
6-3-3- Métastases hémorragiques.....	16
6-4- Stratégies d'exploration dépendent du contexte clinique.....	16
6-5- Bilan d'extension intra-hépatique.....	16
6-5-1- Faux positifs.....	16
6-5-2- Méthode d'imagerie la plus sensible.....	17
6-6- Bilan d'extension extra-hépatique.....	17
6-7- Bilan de résecabilité chirurgicale.....	17-18
7- Indications et stratégies thérapeutiques.....	19
7-1- Résecabilité des métastases hépatiques.....	19-20
7-1-1- Métastases hépatiques résecables.....	21
7-1-1-1- Place de la chimiothérapie néo-adjuvante.....	21
7-1-1-2- Chirurgie simultanée ou différée.....	21
7-1-1-3- Cas particulier du cancer du rectum.....	22
7-1-2- Métastases hépatiques synchrones non résecables.....	22
7-1-3- Métastases hépatiques d'emblée non résecables.....	22
7-1-4- Métastases hépatique " jamais résecables".....	23
7-1-4-1- Indications et choix de la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne.....	24
7-1-4-2- Choix de la chimiothérapie.....	24
7-1-4-3- Choix de la stratégie chez les patients jamais résecables.....	24
7-2- Chirurgie en deux temps.....	25
7-3- Rendre les MH résecables.....	26
7-3-1- Que faire sur le foie sain.....	26
7-3-2- Que faire sur les MH.....	27
7-4- La stratégie.....	28
7-5- Les hépatectomies.....	29
7-5-1- Voie d'abord.....	29
7-5-2- Evaluation peropératoire de la résecabilité.....	29
7-5-3- Les types d'exérèses hépatiques.....	29

7-5-3-1- Les hépatectomies simples.....	30-31
7-5-3-2- Les hépatectomies complexes.....	32
7-5-3-3- Les hépatectomies en deux temps.....	32
7-5-3-4- Nouvelle approche d'hépatectomie en deux temps: ALPPS.....	33-34
7-5-3-5- Hépatectomies itératives.....	35
8- Approche laparoscopique.....	36
9- Traitement non-chirurgical.....	37
9-1- Chimiothérapie.....	37
9-1-1- Chimiothérapie à visée palliative.....	37
9-1-2- Chimiothérapie associée à la chirurgie.....	38
9-1-2-1- Chimiothérapie préopératoire.....	38
9-1-2-2- Chimiothérapie postopératoire.....	39
9-1-3- Place de la chimiothérapie première chez les patients ayant des MHS.....	40
9-1-4- Objectifs et modalités de la chimiothérapie dans les MHS.....	40-41
9-1-5- Recommandations concernant la chimiothérapie.....	42
9-2- Evaluation de la réponse tumorale.....	42
9-2-1- Nouveaux critères radiologiques d'évaluation.....	43
9-2-1-1- Tomodensitométrie.....	43
9-2-1-2- Echographie avec injection de produit de contraste.....	43
9-2-1-3- Imagerie par résonance magnétique.....	43
9-2-2- Critères d'évaluation de la réponse histologique.....	44
9-3- Ablation in-situ des métastases hépatiques.....	44
9-3-1- La cryothérapie.....	44
9-3-1-1- Méthodes d'utilisation de la cryothérapie.....	44
9-3-1-2- Les complications.....	45
9-3-1-3- Les indications et résultats.....	45
9-3-2- Destruction chirurgicale par radiofréquence.....	45
9-3-2-1- Techniques des radiofréquences.....	45
9-3-2-2- Septicité de la technique chirurgicale.....	46

9-3-2-3- Limites de faisabilité.....	46
9-3-2-4- Intérêt stratégique.....	46
9-4- Avènement de l'immunothérapie dans le cancer colorectal.....	46
9-5- Embolisation portale.....	47-48
10- Evolution des idées.....	49-50
PARTIE PRATIQUE.	
Matériels et méthodes.....	51
1-Objectifs.....	51
1-1- Objectif principal.....	51
1-2- Objectifs secondaires.....	51
2- Analyse statistique et évaluation des résultats.....	51
3- Protocole d'étude.....	51
3-1- Matériels et méthodes.....	51
3-1-1- Bilan préthérapeutique.....	52-53-54-55
3-1-2- Méthodes thérapeutiques.....	56
4-Résultats.....	65
4-1- Etude descriptive.....	65
4-1-1- Description de l'effectif.....	65
4-1-1-1- Répartition selon le sexe.....	65
4-1-1-2- Répartition selon l'âge.....	65
4-1-2- Prise en charge de la lésion primitive.....	67
4-1-2-1- Comorbidités.....	67
4-1-2-2- Classification ASA.....	67
4-1-2-3- Localisation de la lésion primitive.....	68
4-1-2-4- Stade de la lésion primitive.....	69
4-1-2-5- Mode de révélation de la tumeur primitive.....	70
4-1-2-6- Circonstances d'intervention sur la tumeur primitive.....	70
4-1-2-7- Type de résection colorectale.....	71
4-1-3- Prise en charge des métastases hépatiques.....	72

4-1-3-1- Caractère des MH.....	72
4-1-3-2- Imagerie.....	72
4-1-3-3- Localisation des MH.....	72
4-1-3-4- Nombre de nodules.....	73
4-1-3-5- Traitements pré-hépatectomie.....	74
4-1-3-6- Stratégie de prise en charge des MHS.....	75
4-1-3-7- Métastases métachrones.....	76
4-1-3-8- Protocoles de chimiothérapie pré-hépatectomies.....	77
4-1-3-9- Protocoles de chimiothérapie post hépatectomie.....	78
4-1-3-10- Réponse tumorale à la chimiothérapie.....	79
4-1-3-11- Résécabilité.....	80
4-1-3-12- Morbidité.....	81
4-1-3-13- Mortalité.....	83
4-1-3-14- Récidives.....	83
4-1-4- Métastases extra hépatiques.....	84
4-1-5- Survie.....	85-86-87
4-2- Analyse des résultats.....	88
4-2-1- Récidives.....	88
4-2-1-1- Récidives en fonction du nombre de MH.....	88
4-2-1-2- Récidives en fonction du siège des MH.....	89
4-2-1-3- Récidives en fonction de la taille des MH.....	90
4-2-1-4- Récidives en fonction du type de résection hépatique.....	91
4-2-1-5- Récidives en fonction de la stratégie chirurgicale.....	92
4-2-1-6- Récidives en fonction du nombre total d'hépatectomies.....	93
4-2-1-7- Récidives en fonction du caractère des MH.....	94
4-2-2- Survie.....	95
4-2-2-1- Survie en fonction de la stratégie opératoire.....	95-96
4-2-2-2- Survie en fonction du nombre de MH.....	97
4-2-2-3- Survie en fonction de la résécabilité des MH.....	98
4-2-2-4- Survie en fonction du nombre de segments réséqués.....	98

4-2-2-5- Survie en fonction du type de résection hépatique.....	99
4-2-2-6- Survie en fonction des récurrences post-hépatectomies.....	100
4-2-2-7- Survie en fonction du délai d'apparition des MH.....	101
4-2-2-8- Survie en fonction de l'existence de MEH.....	102
4-2-2-9- Survie en fonction du caractère des MH.....	103

DISCUSSION

5-1-1-Données épidémiologiques.....	107
5-1-1-1- Age.....	107
5-1-1-2- Sexe.....	107
5-1-2-Statut tumoral primitif.....	108
5-1-2-1- Localisation de la tumeur primitive.....	108
5-1-2-2- Stades histologiques de la tumeur primitive.....	108
5-1-3- Métastases hépatiques.....	108
5-1-3-1- Mode de révélation.....	108
5-1-3-2-Bilan de détection.....	109
5-1-3-3- Nombre de nodules.....	109
5-1-4- Chimiothérapie péri opératoire.....	110-111
5-1-5- Stratégie chirurgicale.....	112
5-1-5-1- Résécabilité.....	112-113
5-1-5-2- Hépatectomie en deux temps écourtées type ALPPS.....	114
5-1-5-3- Hépatectomie en deux temps conventionnelle.....	115-116
5-1-5-4- Stratégie dite « inversée » du « foie premier » ou « liver-first ».....	117
5-1-5-5- Embolisation portale.....	117
5-1-5-6- La radiofréquence.....	118
5-1-5-7- Chimioembolisation.....	119-120
5-1-5-8- Hépatectomie par laparoscopie.....	120
5-1-5-9- Hépatectomies itératives.....	121-122
5-1-6- Facteurs pronostiques.....	123
5-1-7- Métastases extra hépatiques.....	124

CONCLUSION

ANNEXE: Fiche technique

Posologie des protocoles de chimiothérapie les plus utilisés [153]

PARTIE THEORIQUE

1- INTRODUCTION

Les métastases hépatiques (MH) constituent les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes. Le diagnostic est fait le plus souvent durant la surveillance d'un cancer ou au moment de son diagnostic. La majorité des MH proviennent des cancers digestifs se drainant par le système porte. Le cancer colorectal se situe au premier rang de ces cancers. Jusqu'à présent, en littérature comme en clinique, l'évènement métastatique a été considéré comme prépondérant par rapport au siège de la tumeur primitive; on parle donc d'une unique pathologie dite colorectale, bien que dans certains cas, l'origine rectale implique une prise en charge spécifique [126].

Au cours de l'évolution de la maladie, un malade sur deux développe des métastases viscérales. L'existence de métastases hépatiques est un évènement d'une importance capitale par son impact sur le pronostic et la prise en charge.

On définit par cancer colorectal métastatique tous les cas d'adénocarcinome de colon et/ou du rectum avec des localisations secondaires avérées au moment du diagnostic.

Le traitement des MHCCR s'est énormément développé au cours des deux dernières décennies, grâce au progrès des différentes armes thérapeutiques disponibles [135].

Au-delà de toutes ces améliorations, c'est surtout la combinaison des traitements qui constitue la révolution de ces dernières années. C'est cette multidisciplinarité qui est cruciale et qui permet de réaliser une combinaison thérapeutique potentiellement curative chez des patients ayant une maladie incurable autrement [70].

La stratégie de prise en charge de ces patients vise à améliorer la qualité de vie, ou, au mieux, obtenir un taux important de conversion vers un statut résécable. Le caractère synchrone pose le problème de la prise en charge de la tumeur primitive colique ou rectale mais surtout de la chronologie de sa prise en charge par rapport à la chirurgie des métastases [104].

Alors que le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal était purement palliatif dans le passé, il permet actuellement d'obtenir des rémissions voire des guérisons à long terme en combinant les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie.

Les stratégies deviennent multidisciplinaires et plus agressives avec, pour conséquence, un gain significatif de survie chez beaucoup de patients promis, dans le passé, à un pronostic défavorable.

2- HISTORIQUE ET EVOLUTION DES IDEES

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

Dans les années 1980-1990, seulement 10% des patients porteurs de MH étaient considérés comme résécables et pouvaient avoir accès à un traitement potentiellement curatif. Le reste des patients ne pouvait être traité que par des protocoles de chimiothérapie peu efficaces avec des médianes de survie allant de 6 à 14 mois et des taux de réponse de 15 à 20%. Les MH colorectales regroupaient ainsi deux populations distinctes: d'un côté, une faible proportion de patients résécables dont 30% étaient vivants 5 ans après l'hépatectomie, et de l'autre, la très grande majorité de patients non ré sécables traités par chimiothérapie exclusive, sans perspective d'être opérés et donc sans espoir de survie prolongée [127].

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

Cette prise en charge est en perpétuelle évolution au niveau international. On peut donc s'attendre à de réels progrès dans l'avenir. L'objectif est de faire bénéficier de plus en plus de patients à cette attitude curative, de diminuer la morbidité péri-opératoire déjà faible, de limiter le risque de récurrence et d'optimiser leur pronostic (chimiothérapie, chirurgie itérative), afin d'augmenter la survie à 5 ans de ces patients.

3- ANATOMIE

Une chirurgie efficace et sûre ne peut être réalisée qu'avec une connaissance parfaite de l'anatomie chirurgicale. Cette anatomie chirurgicale correspond, en fait, à une anatomie fonctionnelle vasculaire qui a peu de relation avec l'anatomie « classique » morphologique des manuels d'anatomie.

3-1- Anatomie fonctionnelle:

Cette systématisation fonctionnelle a été formalisée par Couinaud en 1957. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal biliaire correspondant se divisent au fur-et-à-mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule hépatique. L'ensemble de ces vaisseaux est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par une émanation fibreuse de la capsule de Glisson, d'où le nom de « pédicule glissonien ». A chaque division, les portions de foie ainsi vascularisées sont indépendantes les unes des autres et sont séparées par les veines sus-hépatiques qui cheminent entre elles. Elles peuvent être traitées (enlevées) sans compromettre le fonctionnement du reste du parenchyme hépatique.

Toutefois, telle qu'elle a été décrite par Couinaud, cette systématisation présente l'inconvénient de ne pas tenir compte du foie en position anatomique dans la cavité abdominale, c'est-à-dire s'enroulant autour du rachis, occupant l'hypochondre droit. Les termes paramédian et latéral correspondent à une description « cadavérique » d'un foie posé sur une table; Dans une position « in situ », il convient mieux de parler d'antérieur et de postérieur [53].

3-1-1- Division des pédicules glissoniens:

Dans le hile du foie, le pédicule hépatique se divise en deux pédicules droit et gauche qui irriguent et drainent deux parties du foie indépendantes: le foie droit et le foie gauche. Entre ces deux parties se situe la scissure portale médiane dans laquelle chemine la veine sus-hépatique médiane. Le pédicule glissonien droit se divise en deux branches de second ordre qui déterminent deux portions de foie, le secteur antérieur et le secteur postérieur. Chacune de ces deux branches se divise à son tour en deux branches de troisième ordre, supérieure et inférieure.

Le pédicule glissonien gauche est situé dans la partie gauche du hile en restant extra hépatique. Il se divise en trois branches: une postérieure et deux antérieures droite et gauche.

La scissure porte gauche divise le foie gauche en deux secteurs: postérieur et antérieur. Chaque pédicule glissonien de troisième ordre vascularise et draine la bile d'un territoire appelé « segment » qui reçoit une vascularisation portale et artérielle et qui est drainé par un canal biliaire.

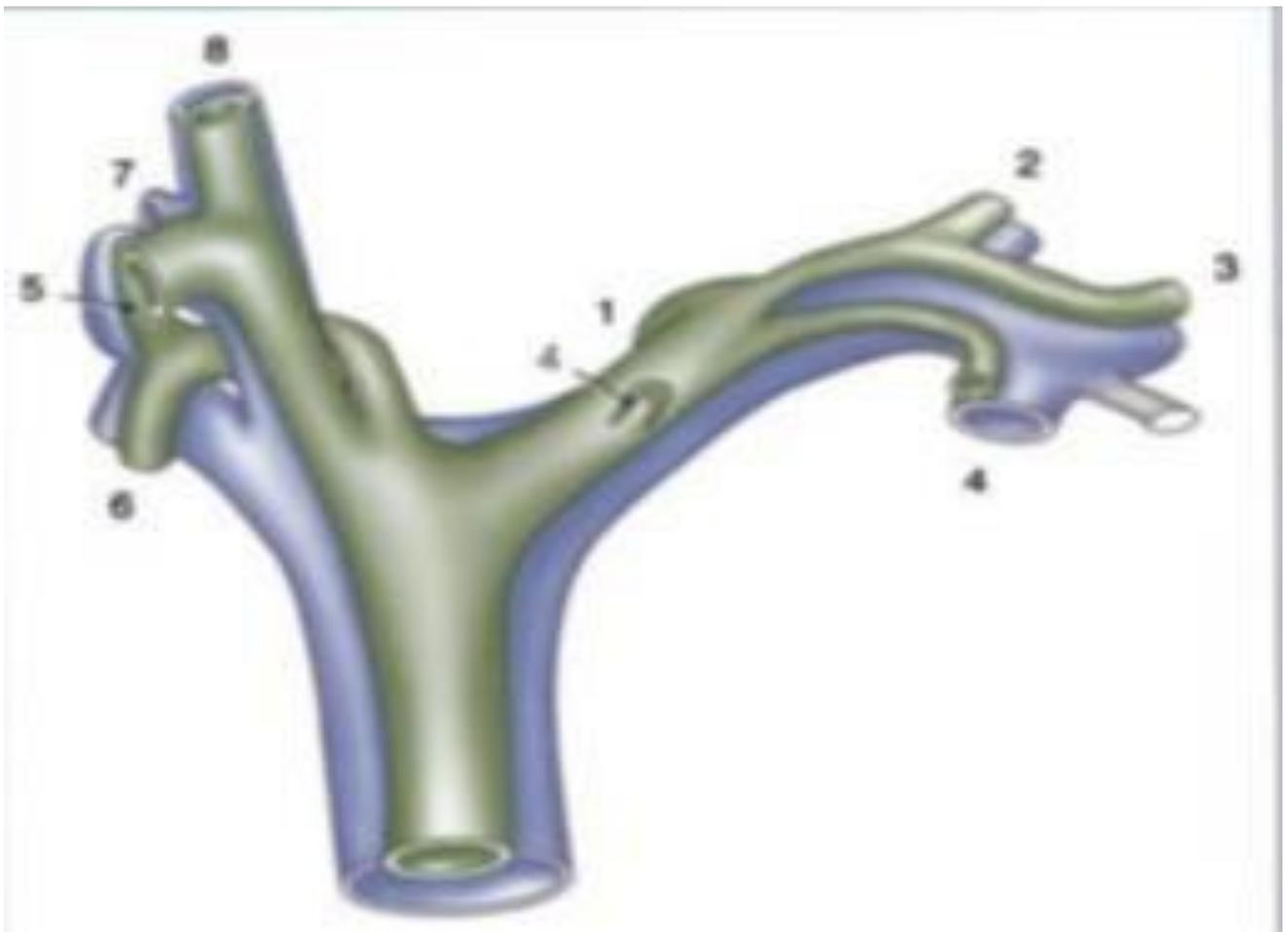
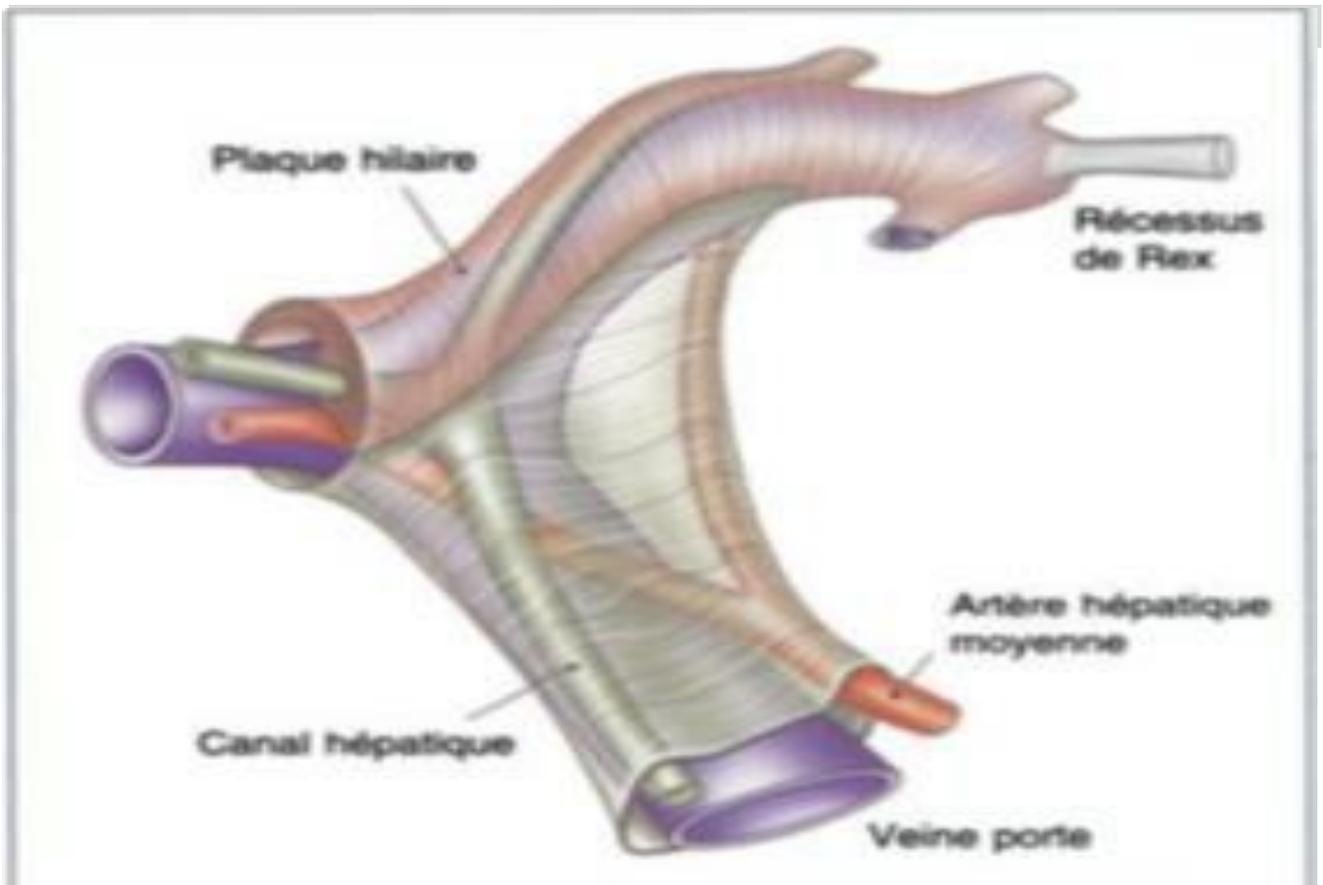


Figure 1: Eléments du pédicule hépatique [53]

3-1-2-Veines sus-hépatiques:

Il existe trois veines sus-hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave: la sus-hépatique droite, médiane et gauche. La veine sus-hépatique gauche est située entre les deux secteurs, postérieur et antérieur, du lobe gauche qu'elle draine. La veine sus-hépatique médiane est formée par la jonction de deux branches, une droite et une gauche, à la partie moyenne du foie. La veine sus-hépatique droite est un très gros tronc veineux qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine les secteurs antérieur et postérieur du foie droit.

Le lobe caudé a des veines sus-hépatiques indépendantes des trois veines sus-hépatiques principales et qui se jettent directement dans la veine cave rétrohépatique. La face antérieure de la veine cave est libre jusqu'au-dessus du foie, sans collatérale, avec des adhérences très lâches; cela réalise un véritable chenal avasculaire en avant de la veine cave, l'espace de Couinaud.

L'existence de cette zone permet de passer à l'aveugle en avant de la veine cave pour séparer le parenchyme de la face antérieure de la veine (Hanging Maneuver) avant de sectionner le foie lors d'une hépatectomie droite. Un ligament (ligament de la veine cave inférieure) réunit le bord postérieur du foie droit au lobe caudé, en arrière de la veine cave. Son identification et sa section sont essentielles pour la libération de la veine cave rétrohépatique et la mise en évidence de la veine sus-hépatique droite.



Figure 2: Veines sus-hépatiques [53]

3-1-3- Segmentation hépatique:

Les divisions des pédicules glissoniens et l'interposition entre elles des veines sus-hépatiques divisent le foie en huit portions indépendantes appelées segments (fig.3):

- Le segment 1 correspond au lobe de Spiegel et à la partie du foie située en avant de la veine cave.
- Le segment 2 correspond au secteur postérieur gauche.
- Les segments 3 et 4 constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale, du ligament rond et du ligament suspenseur.
- Le segment 5 correspondant à la partie inférieure et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit.
- Le segment 6 correspondant à la partie inférieure et le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit.

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 2,3 et 4, et le foie droit des segments 5,6,7 et 8. On peut décrire une anatomie sous segmentaire en suivant les divisions des pédicules glissoniens à l'intérieur des segments. Les sous segments ont été bien décrits pour le segment 8, où l'on distingue un sous-segment 8 antérieur, moyen et postérieur, et au niveau du segment 4 où l'on distingue deux sous-segments: le 4b, antérieur, qui correspond au lobe carré et le 4a, postérieur, qui correspond à la partie haute du segment4.

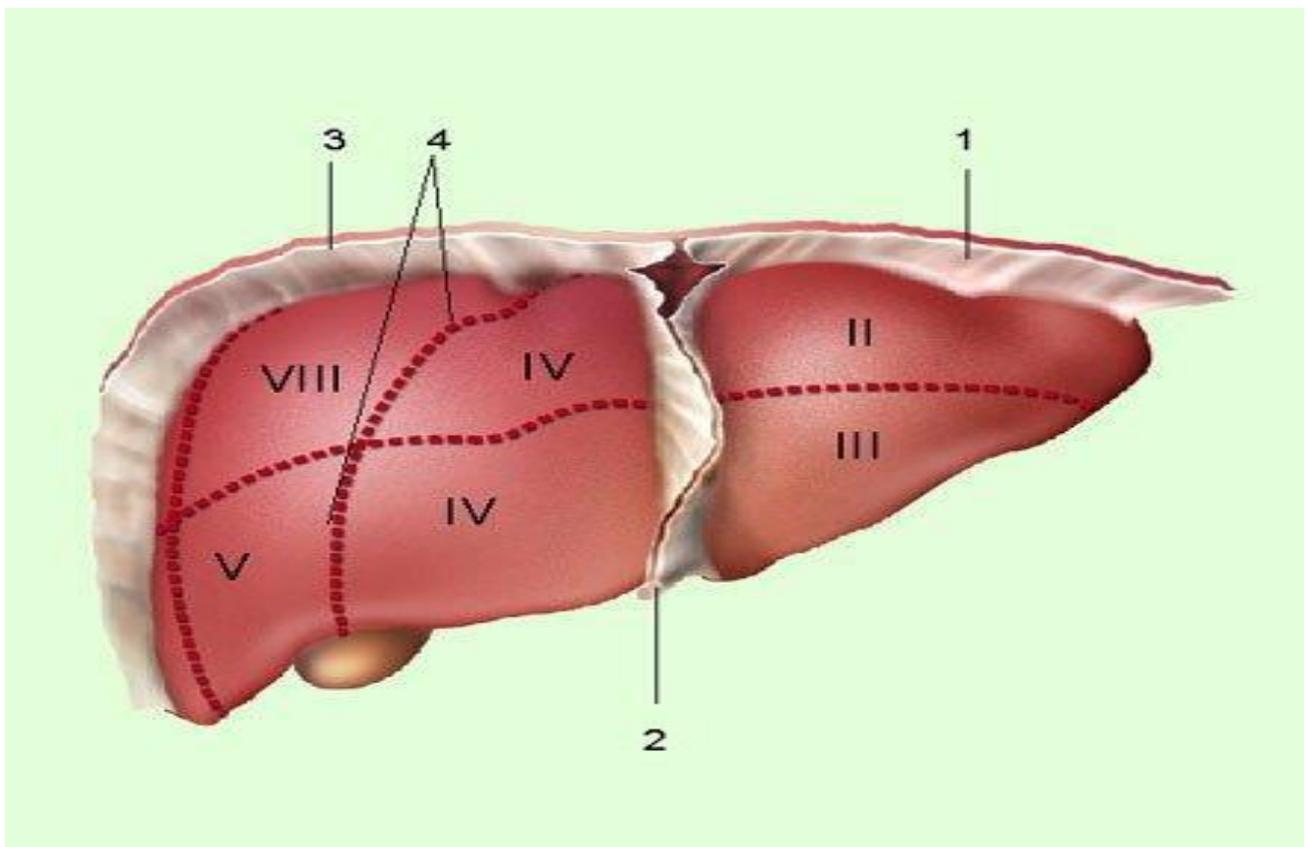
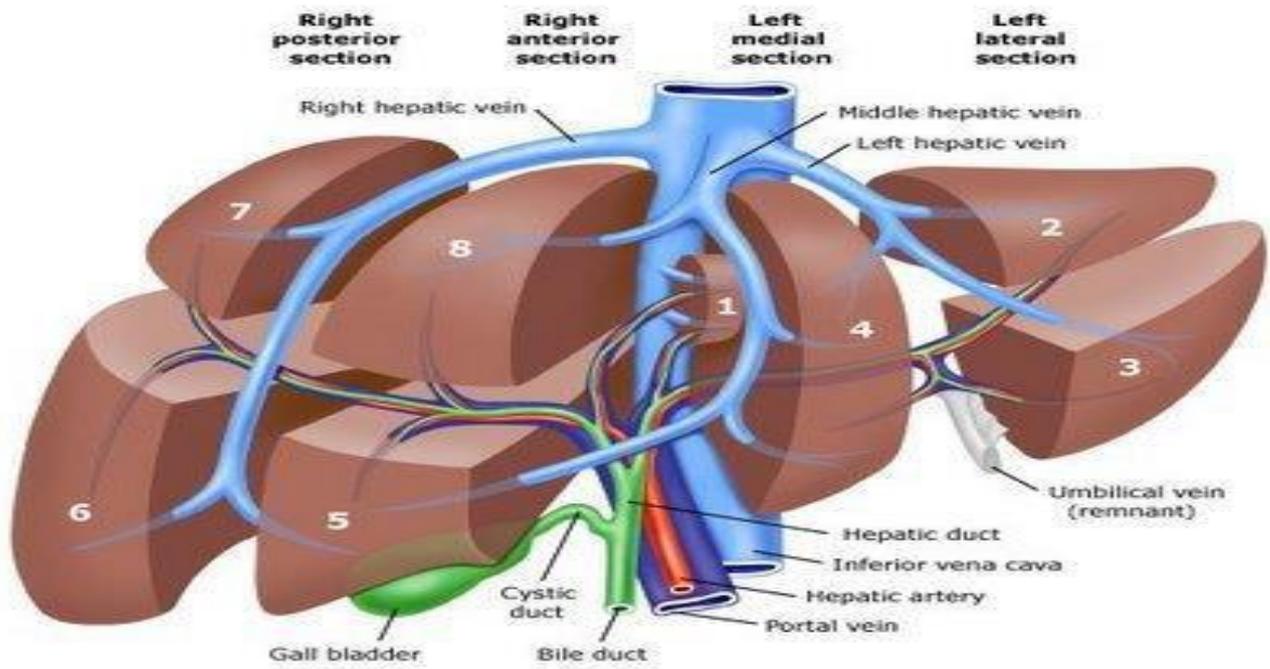


Figure 3: Segmentation hépatique [53]

3-1-4- Eléments du pédicule hépatique:

- Veine porte et ses branches:

Le sang veineux de la portion sous-diaphragmatique du tube digestif, du pancréas et de la rate arrive au foie par la veine porte. C'est une veine volumineuse de 8 à 10 cm de long et d'un diamètre de 15 à 20mm. Elle naît de la confluence à angle droit, de deux troncs veineux: la veine mésentérique supérieure, et le tronc spléno-mésaraïque, formé par le confluent de la veine splénique, et de la veine mésentérique inférieure. Au cours de son trajet, la veine porte reçoit des collatérales: sur sa gauche, la veine coronaire stomachique et la veine pylorique; sur sa droite, la veine pancréatico-duodénale supérieure droite.

- Artères hépatiques:

La vascularisation artérielle hépatique est caractérisée par une extrême variabilité:

- D'une part, de possibles modifications d'origine de l'hépatique moyenne (naissant le plus souvent du tronc cœliaque), de la coronaire stomachique et de l'artère mésentérique supérieure (naissant le plus souvent isolément de l'aorte).
- D'autre part, de la triple vascularisation du foie primitif: artère hépatique gauche naissant de la coronaire stomachique, artère hépatique moyenne du tronc cœliaque ou de l'aorte et artère hépatique droite de l'artère mésentérique supérieure.

- Voies biliaires extra-hépatiques:

- Confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire:

Toujours extra parenchymateuse, la réunion des deux canaux biliaires hépatiques droit et gauche se fait dans le hile du foie. Le canal hépatique gauche est constitué par la réunion des canaux segmentaires des segments 2 et 3 au-dessus du récessus de Rex. Durant son trajet, il reçoit un à trois canaux du segment 4 et un ou deux canaux du segment 1. Le canal hépatique droit est formé par la réunion des deux canaux droits, antérieurs et postérieurs. Ce confluent est en règle au-dessus de la branche droite de la veine porte, en position extrahépatique.

- Voie biliaire principale dans la partie haute du pédicule:

Le canal hépatique reçoit le canal cystique et devient, à partir de cette réunion, le canal cholédoque. La voie biliaire principale descend dans le bord droit du petit épiploon, à la partie antérieure du pédicule hépatique, sur la face antérieure de la veine porte dont elle rejoint progressivement le bord droit.

3-2- Anatomie réelle:

La segmentation portale est totalement indépendante de l'anatomie morphologique. Si l'on passe par les scissures portes, on respecte les vaisseaux portaux, artériels et les canaux biliaires. Le risque est d'ouvrir une veine sus-hépatique. Les repères anatomiques à la surface du foie sont très peu importants. Les variations anatomiques, en particulier dans le foie, sont nombreuses. La connaissance de l'anatomie réelle et non de l'anatomie théorique, est fondamentale, surtout si une hépatectomie antérieure ou un processus pathologique ont désorganisé les repères habituels.

3-3-Types d'hépatectomies:

3-3-1-Hépatectomies typiques et atypiques:

Les hépatectomies se divisent en trois grands groupes:

- Les hépatectomies typiques définies par une exérèse limitée par un plan de scissure anatomique: on parle donc d'hépatectomie droite ou gauche, de sectoriectomie, de segmentectomie.
- Les hépatectomies atypiques consistant en une exérèse ne correspondant pas à une partie anatomique du foie et par conséquent dont le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique;
- Les tumorectomies ou métastsectomies qui enlèvent seulement la tumeur sans réséquer de parenchyme hépatique.
- L'expression d'hépatectomie réglée correspond aux hépatectomies avec contrôle vasculaire premier (figure4).

3-3-2- Dénomination anatomique des hépatectomies:

Les hépatectomies anatomiques sont nommées en fonction des segments hépatiques contigus qu'elles enlèvent. On appelle hépatectomie « majeure » l'hépatectomie droite (quatre segments) et l'hépatectomie gauche (trois segments). Les trisegmentectomies, en particulier les plus courantes 6,5 et 4 et la trisegmentectomie centrale 8,5 et 4 ou 5,4 et 1, sont assimilées aux hépatectomies majeures. Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments qu'une hépatectomie majeure sont appelés « élargies ». Il s'agit de l'hépatectomie droite élargie au segment 4 ou au segment 1, ainsi que de l'hépatectomie gauche élargie au segment 1. Elles sont dites « super élargies » s'il s'agit d'une hépatectomie droite élargie aux segments 4 et 1 ou d'une hépatectomie gauche élargie au segment 8,5 et 1 ou d'une hépatectomie gauche élargie aux segments 8 et 5. Les autres hépatectomies anatomiques sont des hépatectomies limitées dont la dénomination se fait en fonction des segments enlevés (figure 5)

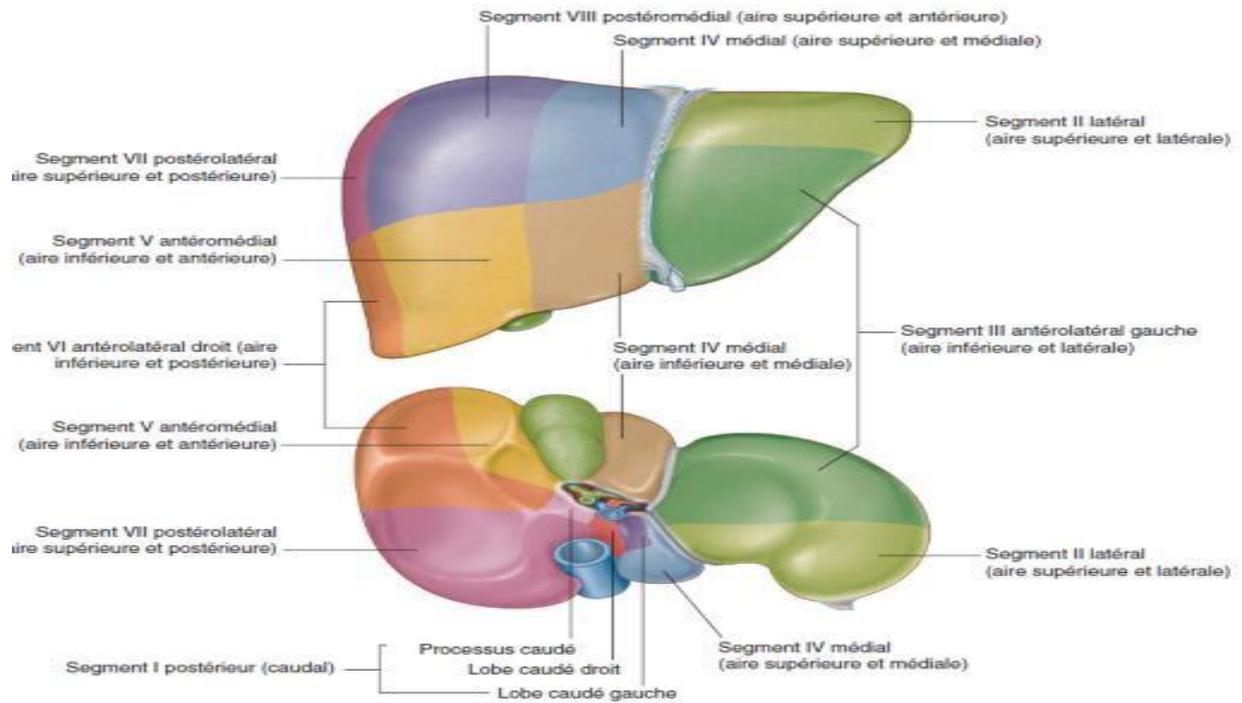
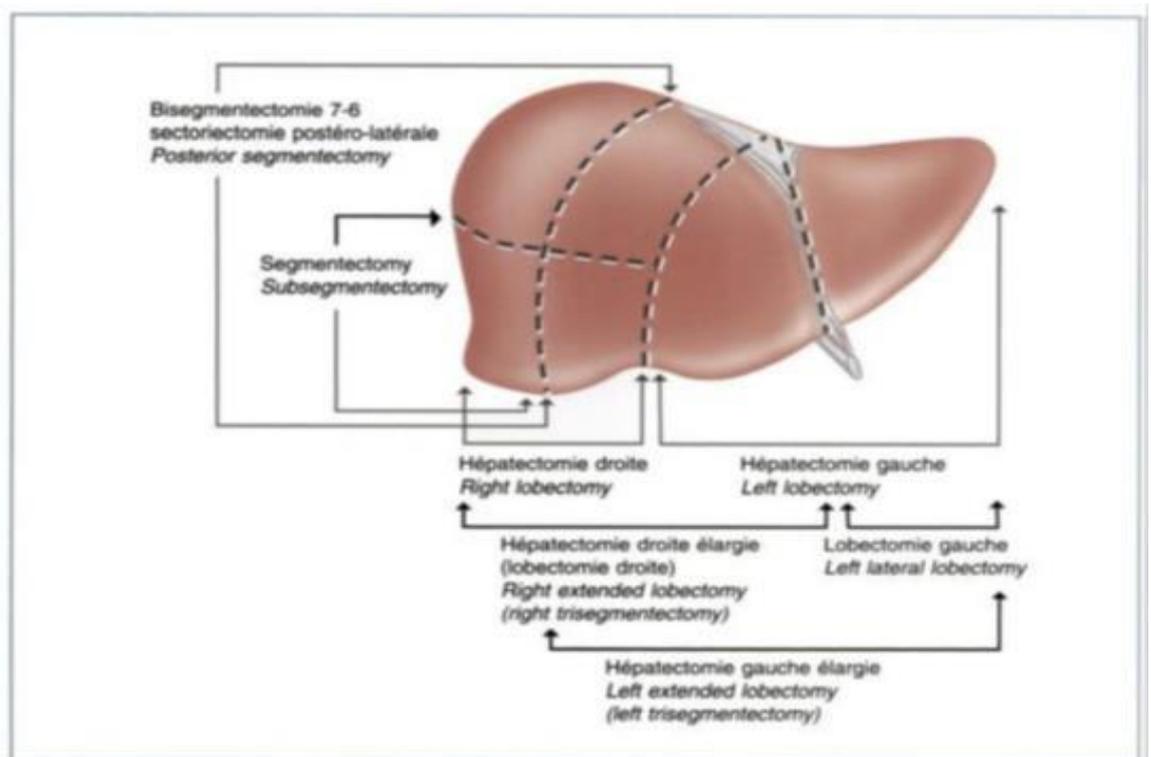


Figure 4: Segmentation hépatique 2 [53]



Anatomie chirurgicale : les différentes nomenclatures des hépatectomies.

Figure 5: Hépatectomies [70]

4-EPIDEMIOLOGIE-GENETIQUE

Les MH dominent très largement sur les tumeurs primitives du foie dans un ratio de 40/1 en Europe. Parmi les MH, les carcinomes occupent le premier rang. Le foie est le premier site métastatique des cancers digestifs en raison du système porte qui assure le drainage veineux des organes intra-péritonéaux et de son rôle de filtre avant la circulation systémique. Après le cancer de la prostate et du poumon chez les hommes, et du sein chez la femme, le cancer colorectal est le plus fréquent en Europe. Le risque de survenue de métastases est corrélé au stade du cancer primitif; il est estimé qu'environ 50% des patients porteurs d'un cancer colorectal développent des MH au cours de leur histoire. Au moment du diagnostic, 15 à 20% des patients présentent des MH. [104].

La survie médiane des patients avoisinait 6 mois et n'était pas influencée par le traitement ou non de la tumeur primitive. Un fait marquant dans les études épidémiologiques est celui d'une nette amélioration du pronostic entre les différentes cohortes de naissance reflétant l'impact direct de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique ces dernières années a principalement porté sur l'amélioration des protocoles de chimiothérapies sur les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de MHCCR. [104]

4-1- Histoire naturelle des MH:

Le foie, du fait de son rôle de filtration, est un des organes (avec le poumon) qui présente le plus de métastases. Sa situation, directement en aval du flux portal, en fait le site privilégié des métastases digestives, notamment colorectales. Le pronostic spontané des malades ayant des MHCCR est rapporté dans plusieurs séries anciennes quand le traitement chirurgical et médical de cette pathologie était encore anecdotique. [70] Ces lésions sont le plus souvent des micro-métastases, présentes très précocement dans la maladie du patient. Le développement des métastases nécessite plusieurs conditions. Premièrement, les cellules tumorales du cancer primitif doivent franchir la membrane basale. Les cellules tumorales peuvent alors après envahissement de la lumière des micro-vaisseaux, passer dans la circulation portale et migrer vers le foie. Par la suite, la petite taille des vaisseaux sinusoides du foie agit comme un filtre et bloque les cellules tumorales circulantes. La majorité des amas de cellules tumorales va alors involuer du fait de l'absence de vascularisation propre. Seule une infime proportion va développer la capacité de se fixer dans le foie et développer une angiogénèse propre, permettant la croissance du clone tumoral. Le temps de doublement de la métastase hépatique est variable, avec une moyenne de 70 jours.

4-2- Physiopathologie:

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules tumorales par voie portale à partir du cancer colorectal. Expérimentalement, il a été montré qu'une injection portale de cellules coliques malignes entraîne plus de métastases hépatiques qu'une injection systémique et que le nombre de MH est directement corrélé à la quantité de cellules au premier passage hépatique [70]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les mécanismes mis en jeu dans le processus métastatique. Une MH est l'aboutissement d'une succession d'étapes chronologiques: perte d'adhésion cellulaire au sein de la tumeur primitive et acquisition de propriétés migratrices, accès aux voies de circulation sanguine et lymphatique, migration et extravasation, angiogenèse et prolifération [126]. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont consolidé cette théorie Stephan Paget « Seed and Soil » et ont proposé le concept de niche pré métastatique [149]. De plus, le « Vascular Endothelial Growth Factor » (VEGF), secrété par la tumeur primitive, entrainerait une migration de cellules souches de la moelle vers la circulation, rendant les conditions locales favorables à l'implantation de cellules néoplasiques. Le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse décrit dans le développement embryonnaire a été appliqué aux cellules cancéreuses pour expliquer leur propriété migratrice [126]. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mieux connaître les voies de la cancérogénèse et d'identifier des cibles thérapeutiques visant les principaux évènements cellulaires qui interviennent dans le mécanisme de cancérogénèse: prolifération, invasion, angiogenèse. Les récepteurs tyrosine-kinase des facteurs de croissance et de l'angiogenèse (EGFR, VEGFR, KIT....) ont un rôle central dans la transmission des signaux à la cellule tumorale ou endothéliale. Ces récepteurs sont donc une cible idéale. Il existe 2 mécanismes d'inhibition des récepteurs tyrosine-kinase [126].

-Extracellulaire par blocage du ligand ou du domaine extra membranaire du récepteur par un anticorps monoclonal par voie intraveineuse (DCI se terminant par MAB, exemple: CETUXIMAB).

-Intracellulaire par blocage du site kinase ATP-dépendant par une molécule tyrosine-kinase inhibitrice ou TKI donnée par voie orale (DCI se terminant par NIB, exemple: SORAFENIB).

-Chez l'homme, la détection de cellules tumorales isolées (circulantes ou non) par des antigènes tumoraux spécifiques (K-ras, CK-18, CK-20) a permis de démontrer l'existence de métastases microscopiques intra et extra hépatiques présentes dans 26% des cas.

5- FACTEURS PRONOSTIQUES

Les facteurs pronostiques les plus importants sont la marge de résection, et l'existence de métastases extra-hépatiques. La présence de métastases extra-hépatiques est généralement considérée comme une contre-indication à la résection; Toutefois, ces dernières années, ce concept a perdu de sa validité; C'est pourquoi, la marge de résection saine constitue le facteur pronostique le plus important [90].

5-1- Facteurs généraux:

En réalité, l'âge n'a pas en soi d'impact sur le pronostic chez des patients sélectionnés et à comorbidités équivalentes. Un ACE supérieur à 200 ng/ml ou simplement élevé est également un facteur pronostique. Les phosphatases alcalines et l'albumine ont aussi été citées comme ayant une valeur pronostique [70].

5-2- Facteurs liés à la tumeur primitive:

Le stade et l'atteinte ganglionnaire de la tumeur primitive sont retrouvés dans plusieurs études comme étant un facteur pronostique indépendant parmi les patients métastatiques. Le site du primitif aurait aussi une valeur pronostique mais elle est diversement appréciée. Certains ont montré que des patients avec cancer du côlon droit avaient un pronostic moins favorable que ceux ayant un autre cancer du côlon ou du rectum. D'autres ont néanmoins rapporté un pronostic moins favorable pour les cancers du rectum [70].

5-3- Facteurs liés aux MH:

Le caractère synchrone des MH défini par un délai entre le diagnostic du cancer primitif et le diagnostic de MH inférieur à 6 mois est considéré comme un facteur de mauvais pronostic, traduisant un stade plus avancé de la maladie au diagnostic. Certains auteurs ont établi qu'un intervalle, même porté à 12 mois, est également associé à un pronostic péjoratif. Le nombre de lésions est quasi constamment retrouvé comme facteur pronostique avec un seuil de 3 ou 4 lésions. Le pronostic repose plus sur la résécabilité des lésions et par conséquence directe, sur leur localisation (atteinte bilobaire, contact du carrefour hépatocave) ainsi que sur le degré d'envahissement du parenchyme hépatique. Le diamètre de la plus grosse lésion influence aussi la survie. La valeur seuil classique de 05 cm a été revue à la hausse avec des études plus récentes.

Une atteinte extrahépatique concomitante a un impact sur le pronostic. Cependant, l'existence de lésions extra hépatiques concomitantes n'est plus considérée comme une contre-indication absolue à un traitement chirurgical lorsqu'elles sont résécables, en gardant à l'esprit qu'une localisation autre que pulmonaire [69] est associée à un plus mauvais pronostic dans ce groupe de patients [70].

5-4- Facteurs liés au traitement:

Une résection microscopiquement incomplète (R2) n'apporte pas de bénéfice sur la survie et doit donc être contre-indiquée. En cas de résection complète, il a été montré qu'il n'existait pas de différence de survie entre les patients ayant des marges moins de 1 à 4 mm, 5 à 9 mm ou supérieur ou égale à 1 cm [88]. En outre, 80% des récurrences locales surviennent dans les 2 mm autour de la lésion ou selon un travail japonais [80]. La résection R0 doit rester l'objectif du chirurgien avec des marges d'au moins 2 mm. Une résection R1 de nécessité apporte néanmoins un bénéfice de survie comparable et nettement meilleur qu'une chimiothérapie purement palliative [126]. La progression sous chimiothérapie chez des patients porteurs de MH multiples est associée à un pronostic défavorable malgré la résection complète des lésions [126].

Il existe des marqueurs biologiques pouvant également prédire le pronostic, parmi les plus potentiels, seule la détermination du statut microsatellite instable (MSI) est un facteur de bon pronostic qui contre-indique l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante dans cette situation [70].

6-BILAN RADIOLOGIQUE

L'imagerie a pour objectif de poser le diagnostic de MH, d'identifier la tumeur primitive, de rechercher d'éventuelles lésions métastatiques extra-hépatiques, et d'évaluer la faisabilité d'un geste de résection à visée curative [126].

6-1- Aspects selon les différents examens:

6-1-1- Aspect en échographie:

L'échostructure des MH est mal limitée et contraste avec le parenchyme non tumoral. Le nodule apparaît hypo-échogène. L'existence d'un halo hyper-échogène périphérique évoque fortement le diagnostic de MH. Un aspect hyper-échogène peut s'observer en cas de MH hyper vasculaire ou de saignement intra-tumoral.

6-1-2- Aspect au scanner:

En scanner, une MH apparaît comme une zone hypodense par rapport au parenchyme hépatique adjacent, traduisant un manqué de glycogène intratumoral et un contenu plus riche en eau. Au temps artériel, il existe un rehaussement annulaire périlésionnel, qui peut être le seul signe visible en cas de petite lésion. La phase portale révèle mieux la lésion, qui apparaît hypodense, en raison du rehaussement intense du parenchyme.

6-1-3- Aspect en IRM:

Une MH apparaît en IRM généralement en hypo-signal en séquence pondérée T1 et en hyper-signal pour les séquences T2. Les lésions de petite taille sont souvent plus facilement visualisées en séquence T2 en raison de la teneur de la matrice extracellulaire en eau. L'intensité des signaux est modifiée en cas de saignement intra-tumoral, de production de mucine, ou de mélanine entraînant un hyper-signal en T1.

6-1-4- Aspect en échographie de contraste:

L'utilisation d'un agent de contraste au cours d'une échographie a amélioré la détection et la caractérisation des lésions hépatiques, en rendant possible l'évaluation en temps réel de la cinétique de perfusion des lésions. Elle reste un examen qui vient en complément et non en remplacement du scanner et/ou de l'IRM [126].

6-2- Performance des différents examens:

Le scanner TAP hélicoïdal ou multibarettes avec injection est l'examen incontournable du bilan d'extension. De plus, il constitue le support de la volumétrie hépatique. L'IRM permet une meilleure détection des lésions hépatiques, surtout de petite taille. Elle est recommandée en cas de doute diagnostique. La TEP au 18-FDG permet d'identifier d'éventuelles localisations métastatiques extra-hépatiques.

6-3- Les différents types de MH: -

6-3-1- Métastases des ADK à différenciation mucineuse:

La présence d'un contenu mucineux important, de nature protidique, peut engendrer en IRM un signal pseudo-liquidien qui ne doit pas être confondu avec celui d'un kyste biliaire ou d'un angiome. Après injection, ce type de métastases se rehausse progressivement et de manière retardée, expliquant que les lésions soient souvent mieux visibles à la phase d'équilibre ou à la phase tardive.

6-3-2- Métastases calcifiées:

Évoquent une origine colorectale, en l'absence de traitement par chimiothérapie.

6-3-3- Métastases hémorragiques:

En règle secondaires à des cancers colorectaux, de la thyroïde, du sein, des choriocarcinomes, mélanomes ou cancers rénaux [83].

6-4- Stratégies d'exploration dépendent du contexte clinique:

En pratique courante, l'attitude la plus fréquemment observée est le recours à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) de première intention, complétée en cas de doute par une IRM hépatique. Toutefois, pour certains auteurs, la TEP-TDM au FDG a également vu son utilisation proposée en première intention, en particulier chez les patients ayant un cancer colorectal.

6-5- Bilan d'extension intra-hépatique:

6-5-1- Faux positifs:

Le scanner est souvent réalisé à la recherche de métastase et sa sensibilité de détection des lésions infra-centimétriques est élevée, notamment avec les scanners comportant un nombre élevé de barrettes. En revanche, sa spécificité diagnostique est limitée pour caractériser les lésions de petite taille, centimétrique ou infra-centimétriques, car les mesures de densité sont alors souvent peu fiables. Il est donc nécessaire chez ces patients de recourir à un examen d'imagerie supplémentaire réalisé en seconde intention dans le but de caractériser la ou les petites lésions identifiées: échographie avec ou sans contraste et surtout IRM. Si c'est une IRM qui est pratiquée pour caractériser une lésion, elle doit comporter des séquences pondérées en T1, en T2 en technique de Spin Echo et de Single Shot multi-coupes.

6-5-2- Méthode d'imagerie la plus sensible:

Dénombrer précisément les lésions est indispensable pour choisir la thérapeutique et suivre l'évolution sous traitement. L'échographie est rarement utilisée dans ce but, car ses limites sont nombreuses: variabilité inter et intra-observateur élevée, difficultés d'examen chez certains patients obèses ou peu coopératifs, étude du dôme hépatique souvent incomplète. La compétition actuelle concerne essentiellement le scanner multi barrettes et l'IRM avec ses multiples séquences et techniques, la TEP ne semblant pas présenter davantage par rapport à ces deux techniques dans le bilan d'extension intra-hépatique.

La sensibilité de l'IRM avec injection était supérieure à celle du scanner.

6-6- Bilan d'extension extra-hépatique:

Il revêt une importance capitale, car l'association de métastases intra et extra-hépatiques a un impact pronostique péjoratif majeur dans la plupart des cancers, notamment colorectaux. Outre le foie, les sites métastatiques les plus fréquemment observés sont le poumon, les aires ganglionnaires, le péritoine, l'os et le cerveau. La recherche d'extension extra hépatique est le plus souvent réalisée grâce à un scanner thoraco-abdomino-pelvien, complété par une IRM cérébrale s'il existe des signes cliniques. La TEP au FDG est une alternative séduisante, surtout lorsqu'elle est utilisée de manière combinée en association avec un scanner avec injection. L'IRM de diffusion corps entier a toutes les potentialités pour devenir un véritable outil de screening métastatique, venant concurrencer l'imagerie scintigraphique de type TEP-FDG.

6-7- Bilan de résecabilité chirurgicale:

Malgré l'amélioration des résultats de la chimiothérapie et des thérapeutiques ciblées, la résection chirurgicale de métastases résecables est l'option thérapeutique de première intention associée au meilleur pronostic. Idéalement, les meilleurs candidats sont ceux qui ont un bon état général, une absence d'adénopathies pédiculaires, un nombre de métastases limité et une marge de résection d'au moins 1cm. Dans ses indications classiques, la résection chirurgicale est envisagée:

- Si l'on obtient un traitement R0 de la maladie
- Si le volume résiduel hépatique en postopératoire est de l'ordre de 25% en cas de parenchyme normal, ou de 40% si le foie est pathologique, ce qui est fréquemment le cas après chimiothérapie (stéatose, troubles vasculaires).
- Si le foie restant garde une vascularisation artérielle et portale satisfaisante ainsi qu'un bon drainage veineux hépatique et biliaire.

Actuellement, on note pour les métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR), une tendance à l'élargissement des indications chirurgicales pour les raisons suivantes: La mortalité et la morbidité chirurgicales ont nettement diminué, la mortalité étant proche de 2%.

Du fait des progrès techniques, la survie à 5 ans après résection s'est améliorée passant de 30% dans les années 1995 à plus de 50% actuellement.

L'utilisation de chimiothérapies efficaces en préopératoire permet souvent de contrôler l'évolution métastatique et de ne pas opérer des patients en progression.

Il est possible de réaliser des chirurgies extensives en deux temps et d'associer une chirurgie réglée à des métastectomies contralatérales ou à des techniques de destruction tumorale par radiofréquence ou cryothérapie.

Actuellement, si l'on exclut la problématique de sensibilité de détection des lésions, c'est la TDM multi-barrettes qui est le plus souvent utilisée pour le bilan pré chirurgical. En effet, elle permet une étude très satisfaisante de la volumétrie et des rapports anatomiques entre les MH et les vaisseaux portes et veineux hépatiques, grâce à l'angioscanner et aux techniques de reconstruction tridimensionnelle. Elle permet également de rechercher des variantes anatomiques vasculaires avec une excellente précision [83].

7-INDICATIONS ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES:

La stratégie de prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques des cancers colorectaux vise à améliorer la qualité de vie, ou au mieux, obtenir un taux important de conversion vers un statut résecable qui, seul ouvre la porte à un traitement curatif et une survie prolongée. Le caractère synchrone pose le problème de la prise en charge de la tumeur primitive colique ou rectale, mais surtout de la chronologie de sa prise en charge par rapport à la chirurgie des métastases.

Quel que soit la situation, un traitement efficace requiert une stratégie globale prenant en charge la maladie primitive et les MH, en précisant la séquence thérapeutique. La stratégie est en général sous l'influence de 2 critères:

- Les symptômes patents de la tumeur primitive
- La résecabilité potentielle des MH

7-1- Résecabilité des métastases hépatiques:

On définit comme résecable, une lésion pouvant être enlevée chirurgicalement, avec des marges microscopiquement saines (R0), sans compromettre de fonction d'organe, quel qu'il soit.

En présence de MHCCR, il n'existe pas de définition consensuelle qui soit admise par un panel d'oncologues et de chirurgiens de la résecabilité. La résecabilité de MHCCR diffère en effet très probablement d'un centre à l'autre selon le plateau technique disponible et le niveau d'expertise chirurgicale. Cette définition dépend bien entendu également de données propres au patient telles que son état général, ses comorbidités, son état nutritionnel, et plus spécifiquement la présence d'éventuelle hépatopathie sous-jacente [104]. On peut donc définir la résecabilité des MHCCR la possibilité d'enlever chirurgicalement, avec des marges microscopiquement non envahies (R0), l'ensemble des métastases, sans compromettre la fonction hépatique postopératoire du fait d'un volume de foie restant insuffisant, ni la vascularisation et les drainages biliaire et veineux des segments hépatiques restants. Il est difficile de définir une valeur stricte concernant le volume de foie restant car cette donnée varie d'un patient à l'autre de manière multifactorielle. Les valeurs les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont de 25% pour un foie sain, 30% chez les patients ayant reçu de nombreux cycles de chimiothérapie préopératoire, et enfin 40% chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente altérant la réserve fonctionnelle hépatique.

La résécabilité peut aussi varier d'une équipe à une autre en fonction de l'expertise chirurgicale et de l'interprétation que chacun peut avoir de la balance bénéfique/risque. L'évolution ces dernières années s'est clairement faite vers une « agressivité » plus grande du traitement chirurgical et des stratégies dites « oncochirurgicales » combinant la chirurgie à la chimiothérapie.

Une tentative de classification des indications a été faite dans les recommandations sur le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal:

-La résécabilité de classe I: fait référence aux cas de résécabilité évidente par une hépatectomie classique de quatre segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel.

-La résécabilité de classe II: est une résécabilité « possible » mais complexe ou très large, requérant une procédure difficile ou risquée [70].

Ainsi, peut-on proposer schématiquement d'opérer d'emblée les malades de classe I et, en revanche, pour les malades de classe II, soit d'opérer d'emblée en centre très spécialisé, soit de les soumettre à une chimiothérapie néoadjuvante pour faire régresser la taille tumorale et rendre l'exérèse moins risquée et/ou plus complète. Une autre tentative de schématisation des indications a utilisé une méthode de validation des traitements en fonction des caractéristiques des métastases et du bénéfice attendu. Cette validation, établie par un comité d'experts internationaux, réunissant oncologues, radiologues, et chirurgiens, a envisagé plus de 2000 situations cliniques, en fonction du nombre des métastases, de leur siège, de leurs rapports vasculaires, des marges de résection prévisionnelles, de l'existence de métastases extrahépatiques associées, etc. [70]. L'ensemble a abouti à une modélisation dite « oncosurge » qui permet à chaque équipe de tester la validité d'une indication ou de consulter la proposition des experts.

En pratique, quatre grandes catégories de malades existent au moment du diagnostic des métastases :les patients d'emblée résécables (métastases hépatiques uniques ou inférieures ou égales à 3 de siège unilatéral, à distance des vaisseaux), les patients marginalement résécables (contact vasculaire, marge prévisionnelle étroite, proportion de foie restant « limite »), les patients non résécables mais susceptibles de le devenir en cas de réponse à la chimiothérapie (métastases hépatiques bilatérales mais à nette prédominance unilatérale, sans localisations extra hépatiques ou avec métastases extra-hépatiques limitées et potentiellement résécables, les patients définitivement non résécables (métastases multinodulaires étendues, localisations extra- hépatiques multiples non résécables...) [70].

A chacun de ces groupes de malades correspond un pronostic différent et une plus grande uniformisation des critères mériterait d'être faite dans les différentes classifications internationales (TNM, UICC) où seul le paramètre métastase est pris en compte quelle que soit sa nature.

7-1-1- Métastases hépatiques résécables: -

7-1-1-1- Place de la chimiothérapie néoadjuvante:

Un des intérêts d'une chimiothérapie néoadjuvante est de tester la chimio-sensibilité des MHCCR, l'objectif final étant d'améliorer la survie sans récurrence et la survie globale après résection complète grâce à une sélection des bons répondeurs, le traitement d'éventuelles micro-métastases occultes, une amélioration de la compliance au traitement et un éventuel downsizing pouvant faciliter la résection [127].

Actuellement, un seul essai randomisé contrôlé a démontré l'intérêt d'une chimiothérapie péri opératoire dans la prise en charge chirurgicale des MHCCR. Cet essai de l'EORTC publié en 2008 a comparé chez 364 patients porteurs de MHCCR résécables, une chirurgie hépatique avec ou sans chimiothérapie périopératoire par FOLFOX (6 cycles avant et 6 cycles après chirurgie). Chez les patients éligibles, une augmentation significative de la survie sans récurrence à trois ans était retrouvée dans le groupe FOLFOX au prix d'une morbidité postopératoire plus élevée. Les résultats à long terme ne semblent pas montrer de différence sur la survie globale [69]. Un des risques potentiels de la chimiothérapie néoadjuvante est la progression tumorale pendant le traitement. Dans l'essai de l'EORTC, 7% des patients avaient progressé lors du traitement néoadjuvant. La conséquence possible de cette progression tumorale est de rendre non résécables les MH précédemment accessibles à un traitement chirurgical, entraînant une possible perte de chance. Cependant, même en cas de résection hépatique, les patients qui progressent sous chimiothérapie présentent un plus mauvais pronostic.

7-1-1-2- Chirurgie simultanée ou différée:

Trois approches sont possibles:

- La résection simultanée du cancer primitif et des MH
- La résection première du primitif colorectal suivie par la résection hépatique
- L'approche dite du « foie premier »

La décision est multifactorielle, basée sur la voie d'abord, la complexité de l'hépatectomie et/ou du geste digestif, l'expérience de l'équipe chirurgicale, les comorbidités du patient et l'administration d'un traitement péri-opératoire. Une chirurgie différée du type « primitif premier » a longtemps été préférée, par crainte de morbi-mortalité accrue en cas de gestes digestif et hépatique simultanés.

Cette stratégie permettrait de sélectionner les patients ayant une biologie tumorale favorable, en identifiant les patients qui présenteront une progression des métastases hépatiques dans l'intervalle, dans le but de leur éviter une chirurgie hépatique potentiellement lourde et inutile [107].

L'avantage des résections simultanées est de diminuer le nombre d'interventions chirurgicales, la durée d'hospitalisation globale, le délai d'administration des chimiothérapies adjuvantes, et le risque de perdre la résecabilité. Récemment, une autre approche dite du « foie premier » a été proposée. Elle consiste, après chimiothérapie néo-adjuvante, en une résection hépatique première suivie d'une résection du cancer primitif colorectal, quatre à huit semaines plus tard. Les auteurs ont rapporté un taux de résection de 80% et une survie à quatre ans de 56% sur une série de 20 patients porteurs de MH synchrones traités selon cette stratégie [127].

7-1-1-3- Cas particulier du cancer du rectum: gestion du traitement préopératoire:

Contrairement au cancer colique, le pronostic du cancer du rectum est étroitement lié au risque de récurrence locorégionale. Ce risque est lui-même en grande partie lié à la qualité de l'exérèse de la tumeur primitive et à la réalisation d'un traitement néo-adjuvant [123]. Ainsi, après plusieurs essais randomisés contrôlés, la radio-chimiothérapie (RCT) néoadjuvante précédant la chirurgie du primitif rectal est devenue un standard pour les tumeurs T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum. Aucune étude randomisée contrôlée n'a évalué l'intérêt et le type de traitement néo-adjuvant pour un cancer du rectum avec MH synchrones résecables. L'enjeu d'un tel traitement réside dans sa capacité à assurer à la fois le contrôle locorégional et métastatique. Pour les tumeurs du haut rectum ou pour les tumeurs T1-T2 N0 du moyen et bas rectum, il n'y a pas d'indication à une RCT préopératoire avant résection du primitif rectal. Pour les tumeurs T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum, il existe une indication de RCT néoadjuvante (45GY sur 5 semaines) avant résection du cancer primitif rectal quatre à huit semaines après la fin de la RCT. Dans ce cas, plusieurs stratégies thérapeutiques sont possibles et le choix est essentiellement guidé par l'extension de la maladie métastatique et la stratégie chirurgicale [128].

7-1-2- Métastases hépatiques synchrones non résecables:

Le seul traitement à visée curative est la chirurgie, il est donc primordial de distinguer les MHCCR jamais résecables des MHCCR potentiellement résecables. Les critères de non résecabilité ont évolué au cours des dix dernières années et ne sont pas encore clairement établis. Les critères admis de non résecabilité sont: l'atteinte concomitante des trois veines hépatiques, l'atteinte simultanée des pédicules glissoniens droit et gauche et un volume de foie restant inférieur à 20 à 30%. Chez les patients porteurs de métastases hépatiques non résecables, l'obtention d'une résecabilité peut être réalisée de manière isolée ou combinée grâce à une chimiothérapie, une embolisation portale sélective, une destruction focalisée ou une hépatectomie en deux temps. Ces méthodes seront détaillées plus loin. Devant des MHCCR non résecables, la gestion de la tumeur primitive est univoque en cas de symptômes sévères ou de complications comme une perforation, une hémorragie ou une occlusion (sans possibilité de prothèse). La résection de la tumeur primitive est alors inévitable [62].

Lorsque la tumeur primitive est asymptomatique, son traitement est encore discuté. Historiquement, la résection de la tumeur primitive était recommandée afin de limiter le risque de complications lors de l'administration de la CT, puisque la chirurgie en urgence était associée à une forte morbi-mortalité et la réalisation fréquente d'une stomie [119].

L'inconvénient de résecquer la tumeur primitive est de retarder le début de la CT, d'autant que la chirurgie colorectale a une morbi-mortalité propre.

7-1-3- Métastases hépatiques d'emblée non résecables:

Dans ces cas, la chimiothérapie est actuellement la référence thérapeutique. Elle utilise le plus souvent le 5FU combiné à l'une des deux substances « majeures », l'oxaliplatine ou l'irinotécan. Ces combinaisons ont en effet démontré leur supériorité par rapport au « FU-FOL » (5FU-acide folinique) classique [70]. La tendance est même actuellement d'y associer des produits de type anti facteurs de croissance de type cetuximab, ou antiangiogénèse de type bevacizumab [62].

L'objectif du traitement est clairement l'augmentation de la survie dans un cadre palliatif mais au-delà, de permettre à certains patients d'être résecqués de leurs métastases alors qu'elles étaient au départ non résecables. Par cette stratégie, le caractère palliatif du traitement s'ouvre vers une possibilité de rémission prolongée, voire de traitement curatif.

Dans l'expérience pionnière de l'hôpital Paul Brousse, parmi 1439 patients avec métastases hépatiques de cancers colorectaux, 335 (23%) étaient d'emblée résécables et 1104 (77%) étaient non résécables [36]. Grâce à la chimiothérapie, 138 de ces 1104 patients (12,5%) ont pu être opérés. Des métastases extra-hépatiques potentiellement résécables étaient présentes chez 38% de ces patients. C'est une réponse à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne (77% des cas), de 2^{ème} ligne (12%) ou de 3^{ème} ligne (9%) qui a permis d'atteindre cette résécabilité secondaire. Une chrono chimiothérapie par FOLFOX était utilisée dans 87% des cas [12]. Une résection curative a pu être effectuée chez 111 des 138 patients (80%) et 27 patients (20%) ont eu une chirurgie incomplète soit du fait d'une résection incomplète au niveau hépatique (9 cas), soit du fait de l'impossibilité d'effectuer la résection ultérieure des localisations extra-hépatiques chez 18 patients. Avec un suivi moyen de 48,7 mois, la survie globale a été de 52,33 et 23% à 3, 5 et 10 ans, et la survie sans récurrence était respectivement de 30,22 et 17%. En analyse multi variée, quatre facteurs préopératoires se sont révélés prédictifs d'une diminution de la survie après hépatectomie : un primitif de type cancer du rectum, un CA19-9 supérieur à 100UI/l, un nombre de plus de deux métastases hépatiques et un diamètre maximal de plus de 10cm. En fonction de la présence ou non de ces facteurs, un modèle permet d'estimer la survie à 5 ans qui est de 59% en l'absence de tout facteur, de 30% en présence d'un facteur, de 7% en présence de deux facteurs et de 0-1% en présence de plus de deux facteurs [95].

Un consensus s'est donc fait sur le concept de proposer une chirurgie de résection à tous les patients ayant « répondu » de telle sorte à la chimiothérapie que leurs métastases deviennent potentiellement enlevables [105].

Dans l'étude de Paul Brousse, 7,2% des patients présentaient une nécrose complète des métastases sur la pièce de résection après chimiothérapie. Autrement dit, 93% des patients pourtant très répondeurs pour la plupart, à la chimiothérapie, avaient encore des tumeurs actives. Ces données incitent fortement à réséquer, autant que possible, tous les anciens sites tumoraux métastatiques; La possibilité d'une disparition complète des métastases sous chimiothérapie (réponse complète) est la principale raison pour laquelle les malades doivent être périodiquement réévalués afin que les métastases restent visibles pour être réséquées dès qu'une hépatectomie potentiellement curative est réalisable [60].

7-1-4- Métastases hépatiques « jamais résécables »:

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile. La non résécabilité doit toujours être définie après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien hépatique et d'un radiologue interventionnel expérimenté. Il est raisonnable de considérer comme non résécables:

-Les MH chez des patients incapables, du fait de comorbidités, de supporter l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaires à l'éradication de tous les sites métastatiques.

-Les métastases dans des sites non résécables (os, cerveau...), ou trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites, en cas d'envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire.

7-1-4-1- Indications et choix de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne:

L'objectif de la chimiothérapie palliative est de maintenir la qualité de vie et d'allonger la durée de survie; les conditions suivantes sont recommandées:

- Sans attendre qu'apparaissent des symptômes.
- À des doses adaptées à la tolérance.
- Preuve anatomopathologique formelle au moins sur la tumeur primitive.
- Patient alité moins de 50% de la période diurne (état général OMS0, 1 ou 2).
- Patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires.
- Métastases non résécables
- Pas de défaillance viscérale grave [24, 34,77]

7-1-4-2- Choix de la chimiothérapie:

La question principale est celle de l'utilisation d'emblée d'une polychimiothérapie (bithérapie+ou- biothérapie) ou d'une monothérapie (LV5FU2 ou capécitabine+ou-biothérapie) avec intensification en cas de progression. Quatre essais de phase III, dont l'essai FFCD 2000-05 [105] ont comparé ces stratégies (sans biothérapie) et ont montré chez ces patients jamais résécables des résultats superposables avec des médianes de survie dans les deux groupes de l'ordre de 16 mois [56, 57, 78,99]. En outre, l'essai FFCD 2001-02 chez les patients de plus de 75 ans ne montre pas d'avantage à prescrire une bithérapie (FOLFIRI) en 1^{ère} ligne par rapport à une monothérapie (LV5FU2) [152].

7-1-4-3- Choix de la stratégie chez les patients « jamais résécables »:

En cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, et dont l'état général n'est pas altéré (OMS 0 ou 1) ou si l'état général est altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité: stratégie d'escalade thérapeutique débutant par une mono chimiothérapie; Dans ce cas, la réponse sera évaluée tous les deux mois. En cas de progression, une ou plusieurs lignes supplémentaires de traitement seront proposées. En cas de métastases menaçantes, de progression tumorale, d'un syndrome tumoral et/ou d'un état général altéré (OMS 2) du fait de l'importance de la maladie métastatique: on privilégiera une association de chimiothérapie+ou- biothérapie capable de donner des taux de réponses élevées, adaptée à l'état général du patient [154]. Le choix entre les différents schémas de chimiothérapie par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan ou oxaliplatine plus ou moins bévacizumab, cétuximab (RAS wT) ou panitumumab (RAS wT), est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie et de la stratégie retenue. La détermination du statut du gène RAS tumoral est nécessaire dans le choix des traitements [98,122].

La recherche d'une instabilité micro satellitaire (MSI) est utile dans l'optique de l'immunothérapie pour les cancers métastatiques de statut MSI. Si une biothérapie est utilisée avec une monothérapie, il s'agira de préférence du bévacizumab, qui est la seule thérapie ciblée évaluée en association au LV5FU2 ou à la capécitabine [30, 44, 89].

7-2- Chirurgie en un ou deux temps:

Cette question ne se pose bien sûr que lorsque les deux sites sont résécables. Plusieurs équipes ont montré qu'une chirurgie en un temps était faisable sans augmentation du risque opératoire. En revanche, elles reconnaissent opérer une sélection des patients pour réserver la chirurgie en un temps aux formes les plus favorables [59]. A ce titre, l'expérience multicentrique française recueillie dans le cadre du rapport de l'AFC a bien montré qu'en cas d'hépatectomie majeure (plus de 3 segments), la mortalité opératoire des résections en un temps était significativement plus élevée (6,1%) que les exérèses en deux temps (2,4%). La conférence de consensus sur les cancers coliques a ainsi recommandé de ne réaliser d'exérèse en un temps qu'en cas d'hépatectomie limitée. Reste que la stratégie dépend, là encore, de l'expertise de l'équipe [70]. Des résections simultanées ne sont pas réalisées chez les patients coronariens graves, à l'état général altéré, broncho-pneumopathie obstructive chronique grave, et/ou complications de la tumeur primitive

telle une occlusion ou perforation [64]. Certaines situations cliniques ne prêtent pas à confusion dans les indications d'une chirurgie immédiate de la tumeur primitive, notamment l'occlusion, la perforation, l'hémorragie et le stade localement avancé de la maladie. Les patients sont habituellement asthéniques avec un état général altéré, majorant les risques opératoires. Dans la situation asymptomatique, une résection des MHS en même temps que la tumeur primitive doit être de mise vu le potentiel curatif de cette stratégie (survie à 5 ans s'élève de 25% à 38%) [112]. Mais est-ce que les patients doivent être opérés en premier ou d'abord recevoir une chimiothérapie néoadjuvante? Il n'existe pas d'études randomisées encore capables de répondre à cette question. En situation curative, une chirurgie immédiate est le traitement standard pour les patients avec peu de nodules, mais une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie peut être plus appropriée pour ceux avec un foie multinodulaire. Une chirurgie hépatique combinée à une résection colorectale a le mérite d'une seule intervention, pouvant être bénéfique en termes de qualité de vie et de coût. Les contre-indications sont basées sur le risque de morbidité et de mortalité, et incluent les indications en urgence d'une chirurgie de la tumeur primitive, un stade localement avancé de la tumeur, et le besoin d'effectuer une hépatectomie majeure (plus de 3 segments) [52]. Une alternative est possible, celle de réaliser une résection colorectale, hépatectomie à 2-3 mois avec chimiothérapie entre les deux [63]. Une résection hépatique retardée, toutefois, est une approche préférable pour ceux qui croient qu'une période d'observation permet une meilleure sélection des patients candidats à une chirurgie hépatique [81]. Toute décision doit obligatoirement considérer l'extension de l'hépatectomie. Il n'existe pas de facteurs affectant la mortalité opératoire en une seule intervention pour une hépatectomie limitée à 1 ou 2 segments, ce qui n'est pas le cas pour une hépatectomie majeure [92]. De ce fait, la majorité des travaux faits en faveur d'une seule intervention ont restreints cette stratégie aux patients avec un cancer du côlon droit et un nombre limité de MH; Ce qui conduit à faire baisser le taux de candidats porteurs de MHS pour être opérés en une seule fois à moins de la moitié.

La chirurgie reste le seul traitement qui permet de guérir les patients. Les taux de guérison de patients opérés de MH ont été récemment rapportés par deux équipes (Memorial Sloan Kettering et Paul Brousse).

La guérison était définie soit comme une survie supérieure ou égale à 10 ans après résection de MH d'emblée résécables [66], soit comme l'absence de récurrence avec un recul de plus de 5 ans [85] après résection de MH initialement non résécables, rendues résécables après chimiothérapie systémique. Quelle que soit la définition retenue de la guérison, les taux étaient très proches, 17 % pour Tomlinson et al. Et 16% pour Adam et al. [66,85]. Le but est donc d'amener les patients

ayant des MH initialement non résécables ou difficilement résécables à la résection [104].

Les MH sont considérées comme résécables lorsque sont réunis 4 principaux critères:

- Une résection complète microscopique (R0).
- Un volume hépatique résiduel suffisant (30% si foie sain, 40% si foie pathologique)
- Une vascularisation afférente et efférente correctes du foie restant
- Un drainage biliaire satisfaisant du foie restant.

7-3- Rendre les MH résécables:

Des MH non résécables peuvent le devenir en influençant les paramètres liés à la non-résécabilité:

- Soit au niveau du foie sain restant: volume, vascularisation.
- Soit au niveau des MH: radiofréquence, marges de résection nulles, chimiothérapie.

7-3-1- Que faire sur le foie sain?

- Augmenter le volume hépatique résiduel:

L'embolisation portale préopératoire d'un héli-foie, entraîne une hypertrophie du foie controlatéral et permet ainsi d'étendre la résection afin d'obtenir une résection curative [22,26]. Lorsque le volume hépatique résiduel est insuffisant pour réaliser l'exérèse complète de lésion bilobaire, une autre technique consiste à faire l'exérèse en deux temps chirurgicaux, associée à un geste d'embolisation portale entre les deux temps [40]. Cette stratégie permet de réaliser une résection complète chez 69 à 75% des patients [40,74]. Dans une étude récente, la régénération hépatique était stimulée par l'administration postopératoire de pentoxyphiline [91].

- Conserver un drainage veineux:

Pour réséquer les MH localisées au niveau du confluent veineux cavo-sus-hépatique, Torzilli et al, ont décrit récemment une technique chirurgicale réalisée sous contrôle écho- doppler permettant l'exérèse de la MH et d'une veine sus-hépatique en conservant un drainage veineux grâce à l'ouverture de shunts intra-hépatiques [92,93]

7-3-2- Que faire sur les MH:

- Traitement combiné chirurgie et radiofréquence:

L'association de la radiofréquence à une chirurgie d'exérèse permet de traiter à visée curative des patients ayant des MH non résécables. Cette approche combinée permet d'obtenir des survies prolongées, avec une médiane de survie globale de 36 mois dans l'étude d'Elias et al [45], comparables aux survies obtenues après résection. La destruction par radiofréquence est adaptée et donne des résultats comparables à ceux de la tumorectomie ou de la résection anatomique, lorsque la lésion à détruire ne mesure pas plus de 25-30 mm [41].

- Résection R1 de nécessité:

Il a été récemment démontré que dans certaines situations une résection macroscopique complète mais microscopique incomplète (R1), avec des marges de résection nulles en histologie, pouvait être nécessaire [75].

- Préservation du parenchyme hépatique:

Le taux de récurrence hépatique après résection à visée curative reste élevé, de l'ordre de 50-60%. Cependant, de nombreuses équipes ont montré qu'il était possible de traiter chirurgicalement à nouveau ces patients en réalisant des hépatectomies itératives [11,83]. Et la guérison pourrait être obtenue au terme de plusieurs hépatectomies, comme l'a montré le travail d'Adam et al [82].

- Résection après réponse à une chimiothérapie d'induction:

Plusieurs études ont démontré que des MH initialement non résécables pouvaient devenir résécables après chimiothérapie [37,96]. Ce taux de résécabilité secondaire varie de 12 à 60% en fonction des protocoles de chimiothérapie. Ainsi, déterminer la résécabilité potentielle puis définir le protocole de chimiothérapie à instaurer au moment du diagnostic des MH, sont deux éléments primordiaux, qui doivent être discutés d'emblée, lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En effet, il a été clairement démontré que la résécabilité secondaire des MH était corrélée au taux de réponse à la chimiothérapie [47]. Il convient alors d'administrer d'emblée un protocole qui permettra d'obtenir le meilleur taux de réponse.

-La voie intra-artérielle:

Deux études récentes ont rapporté des taux de réponse élevés, de 92% [84] et de 56% [97], après administration de chimiothérapie (FUDR, ou oxaliplatine) par voie intra-artérielle hépatique associée à une chimiothérapie systémique, chez des patients ayant une maladie hépatique étendue (nombre de MH supérieur à 5, bilobaires) [104] .

7-4- La stratégie:

Le traitement des MH est avant tout multidisciplinaire, et doit être discuté en RCP afin de déterminer:

- Les objectifs
- Les séquences thérapeutiques
- Le rythme et les critères d'évaluation

Le choix de la chimiothérapie dépend de la possibilité éventuelle de résection secondaire en cas de réponse objective, la décision fait donc intervenir le degré d'envahissement hépatique et les causes de non résécabilité, la présence de métastases extra-hépatiques; l'état général du patient et son âge. Ainsi, chez un patient jeune, atteint de MH uniquement, il convient d'instaurer une association de chimiothérapie associée à une thérapie ciblée donnant rapidement un taux de réponse élevé.

Ensuite, la réponse au traitement doit être évaluée précocement (après 4 ou 6 cycles) et régulièrement, afin de contrôler son efficacité et d'éviter la disparition de MH sur les examens d'imagerie [58]. En cas de progression, il convient de modifier rapidement la chimiothérapie, en effet, il a été récemment démontré que l'administration prolongée (plus de 9 cycles) de chimiothérapie ne permettait pas d'augmenter le taux de réponse, mais en revanche, était responsable d'un taux d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire significativement plus élevé, 4% vs 11% [88]. Enfin, en cas de MHS, une chirurgie hépatique première (attitude reverse) peut être discutée. Cette séquence initialement décrite par Mentha et al [52], semble bénéfique chez les patients atteints de MHS difficilement résécables, d'un cancer du rectum. Le traitement premier des MH permet de programmer ensuite le traitement adéquat du cancer du rectum (radiothérapie) et de s'affranchir de la période de complications de la chirurgie rectale durant laquelle une progression des MH pourrait survenir [82].

Quatre scénarios cliniques sont possibles devant un cancer colorectal métastatique [147]:

- Scénario 1: Tumeur primitive asymptomatique+ MHS résécables:
 - Consensus (10/11 experts): chimiothérapie avant chirurgie.
 - Moyen et bas rectum: radiothérapie recommandée + chirurgie en deux temps.
 - Colon et haut rectum: pas de chirurgie en un seul temps pour les tumeurs coliques complexes, patients à haut risque ou hépatectomie majeure.
 - Un seul temps opératoire pour les tumeurs primitives « faciles à réséquer » et hépatectomies limitées (moins de 3segments).

- Scénario 2: tumeur primitive asymptomatique+ MH non résécables:
 - L'objectif est de rendre les MH résécables.
 - Chimiothérapie doit être administrée en premier.
 - Pas de chirurgie simultanée; si les MH deviennent résécables, le consensus opte pour l'attitude dite « inversée » du « foie premier».
 - Pour le cancer rectal: chimiothérapie première, puis radiothérapie et dans la fenêtre entre radiothérapie et la chirurgie rectale discuter la chirurgie hépatique.

- Scénario 3: tumeur primitive symptomatique+ MHS résécables:
 - Tumeur primitive symptomatique=perforation, occlusion, hémorragie
 - Hémorragie=pas d'indication chirurgicale=chimiothérapie première.
 - Perforation =chirurgie d'exérèse ou stomie gauche.
 - Les stents sont une option en cas d'occlusion, sinon chirurgie+/-stomie.
 - Puis chimiothérapie et chirurgie des MH.

- Scénario 4: tumeur primitive symptomatique+ MH non résécables:
 - L'objectif est de rendre les MH résécables.
 - L'utilisation de stents est non recommandée.
 - Pas de chirurgie simultanée, mais si les MH deviennent résécables, le consensus privilégie l'approche du « foie premier»
 - Pour le cancer rectal, chimiothérapie première, puis radiothérapie, et dans la fenêtre entre la radiothérapie et la chirurgie rectale, discuter la chirurgie hépatique.

7-5- Les hépatectomies:

7-5-1- Voie d'abord:

Les voies d'abord le plus souvent utilisées sont une laparotomie bi-sous-costale, éventuellement associée à un refend médian ou une laparotomie médiane sus-ombilicale éventuellement associée à un refend transverse droit. La laparoscopie prend plus de place dans le traitement des MH ces dernières années, indiquée plus souvent pour la réalisation des hépatectomies non anatomiques limitées ou les lobectomies hépatiques gauches.

7-5-2- Evaluation peropératoire de la résecabilité:

L'exploration de la cavité abdominale avant tout geste chirurgical permet de s'assurer de l'absence de carcinose péritonéale localisée, d'adénopathies rétropéritonéales ou pédiculaires hépatiques ou d'une récurrence locale de la tumeur colique ou rectale initiale dont le diagnostic est difficile et parfois méconnu en préopératoire malgré la TEP-TDM [112].

7-5-3- Les types d'exérèse hépatique:

Les résections hépatiques peuvent être « anatomiques » lorsqu'elles comportent l'ablation d'un ou plusieurs segments selon Couinaud, en respectant les limites anatomiques de chaque segment, de chaque secteur ou de chaque hémi-foie. Les résections sont dites non anatomiques lorsqu'elles concernent une portion de parenchyme ne répondant pas à un plan anatomique; Ces exérèses sont autrement appelées « exérèses en coin » ou « wedge résection » des Anglo-Saxons. Dans tous les cas, l'exérèse de la tumeur doit idéalement comporter une « marge de sécurité d'environ 10 mm » de tissu non tumoral afin de limiter au maximum le risque de récurrence locale [70]. Trois types de chirurgie hépatique sont actuellement réalisés [140].

7-5-3-1- Les hépatectomies simples:

7-5-3-1-1- L'hépatectomie droite:

Consiste en l'exérèse du foie droit situé à droite de la scissure principale; L'hépatectomie droite consiste en l'exérèse du foie droit situé à droite de la scissure principale; Le malade est installé en décubitus dorsal strict, le bras droit le long du corps, le bras gauche à 90° hors du champ opératoire; L'incision et ses prolongements sont tracés au feutre. Il est tracé une incision bi-sous-costale sur laquelle est raccordé un trait de refend médian remontant jusqu'au milieu du sternum.

On commence par une incision sous-costale limitée; Elle sera prolongée en arrière sur la droite et vers la gauche, ou au niveau du creux épigastrique en fonction des données de l'exploration. Le ligament rond est sectionné, et la partie antérieure du ligament suspenseur est coupée à 1cm du foie ; Le premier temps est une exploration abdominale complète, et hépatique à la recherche d'une éventuelle contre-indication à l'exérèse ; Le second temps de l'exploration est la réalisation d'une échographie per opératoire du foie, en plaçant la sonde horizontalement sur la partie haute du foie, l'exploration débute par la recherche des trois veines sus-hépatiques ; Elle débute à gauche, au niveau du récessus de Rex qui se repère facilement grâce au ligament rond, et se continue au niveau du hile, puis vers la droite en suivant les deux branches antérieure et postérieure. Si l'exérèse est autorisée, l'incision est agrandie; En face de l'opérateur se trouve le premier aide, à sa gauche un second, et à sa droite un troisième aide qui aidera à abaisser l'angle colique droit et à refouler la masse mésentérique; Le temps hilare est le temps de découverte et de contrôle des éléments vasculaires du pédicule droit; On commence par la réalisation d'une cholécystectomie. Cette manœuvre donne un jour suffisant sur la partie droite du hile; La branche portale droite est située dans un plan profond au niveau du hile. Il faut l'aborder par l'arrière et à partir du tronc porte ; L'aide doit prendre le bloc duodéno-pancréatique dans sa main gauche, on incise le péritoine pédiculaire et on libère les faces antérieure et postérieure du tronc porte dans la partie haute du pédicule hépatique ; Il faut sectionner après ligature les branches portes du segment 1 se jetant dans la branche droite et mettre celle-ci sur un lacs ; Ensuite, la branche droite de l'artère hépatique est disséquée et mise sur lacs ; Il est préférable de lier le canal biliaire droit au cours de la section parenchymateuse ; Le ligament suspenseur est sectionné au bistouri électrique à environ 1cm de son insertion hépatique, en se dirigeant en arrière vers la veine cave ; On réalise la section du ligament triangulaire droit constituant l'attache postérieure du foie droit, permettant ainsi sa mobilisation et sa luxation vers la gauche ; La libération du bord latéral de la veine cave conduit à la veine sus-hépatique droite, recouverte par un pont de parenchyme du foie droit, raison pour laquelle elle ne sera pas contrôlée pour éviter une hémorragie qui risque d'être abondante ; Il convient, avant d'aborder la section parenchymateuse, de clamber la branche droite de la veine porte et la branche droite de l'artère hépatique moyenne. Le changement de coloration du foie

signe une ligne de démarcation vasculaire à suivre pour l'incision parenchymateuse. Elle est située à droite de veine sus-hépatique médiane repérée en échographie. La section parenchymateuse est faite par écrasement à l'aide d'une pince de Kelly ou au dissecteur ultrasonique; Les éléments du pédicule glissonien droit sont individualisés dans le parenchyme et sectionnés à 1 ou 2cm au-

dessus des clamps posés dans la région hilare; Le foie droit est presque totalement détaché et ne tient plus que par sa partie postéro supérieure à la veine cave. La veine sus-hépatique droite est à l'intérieur du parenchyme; Sa ligature va se faire à l'intérieur du parenchyme; Une vérification de l'hémostase et de la bilistase est réalisée. Le saignement est contrôlé par des points appuyés ou par un tamponnement doux avec des champs humides; L'étanchéité biliaire est vérifiée par injection d'une solution diluée de bleu de méthylène en trans-cystique et en clampant aux doigts la VBP en bas; Un drain souple est laissé en sous-hépatique. Elle emporte les segments 5-6-7-8,

7-5-3-1-2- La lobectomie gauche:

Ou sectoriectomie latérale gauche de Couinaud est la plus facile des exérèses hépatiques typiques. Après installation, incision et exploration de la cavité abdominale, une section du ligament rond est effectuée, de même que la section de la partie antérieure du ligament suspenseur jusqu'à la veine cave. On sectionne la partie gauche du ligament triangulaire; On réalise une échographie, on repère l'abouchement de la veine sus-hépatique gauche dans la veine cave et l'existence d'un tronc commun avec la veine sus-hépatique médiane qu'il faut veiller à ne pas léser; Le temps pédiculaire consiste en la ligature des pédicules vasculaires des segments 2 et 3. La face inférieure du pédicule glissonien gauche étant exposée, on découvre les pédicules portaux et les branches artérielles correspondantes. L'artère est l'élément qu'on trouve en premier; Elle est sectionnée; L'élément qui apparaît alors, plus large, est la branche porte; elle est sectionnée. Le pédicule du segment 2 est plus postérieur; sur la partie gauche du hile, l'artère est facile à repérer; Elle est ligaturée, puis l'élément portal plus profond est lié à son tour.; La capsule de Glisson est incisée à la face supérieure du lobe gauche, à 0,5 cm de l'attache du ligament suspenseur. On sectionne progressivement le parenchyme hépatique à la pince Kelly ou au dissecteur ultrasonique. La veine sus-hépatique gauche est postérieure, prise dans le parenchyme, dès qu'elle est vue, elle sera clampée; L'hémostase et la bilistase seront vérifiés, et un drainage sera mis en place.

7-5-3-1-3- L'hépatectomie gauche:

C'est la technique en "miroir" de l'hépatectomie droite, passant dans le plan scissural principal. Après installation, incision, et exploration, le ligament rond est sectionné, ainsi que le ligament suspenseur, jusqu'à la veine cave supra-hépatique; On sectionne également le ligament triangulaire gauche, ce qui va permettre une bonne mobilisation du lobe gauche. On réalise alors une échographie qui permet de bien préciser la position de la lésion et de marquer, à la surface du foie, la position exacte de la veine sus-hépatique médiane; on commence par la réalisation d'une cholécystectomie; On dissèque le tronc porte par un abord latéral droit, ce qui permettra de repérer sa bifurcation et l'origine de la branche gauche autour de laquelle on passe un lacs. La branche portale et la branche artérielle gauches sont alors clampées, ce qui entraîne un changement de coloration entre les deux hémi-foies; L'incision parenchymateuse est faite selon la ligne de la scissure principale en restant à environ 0,5 cm à sa gauche. Les éléments du pédicule gauche seront liés au bord gauche du hile; On commence par lier la branche gauche de l'artère hépatique. Le canal biliaire inclus dans la gaine est sectionné avec celle-ci. La veine sus-hépatique gauche est clampée dans le foie; L'hémostase et la bilistase sont contrôlés, et un drainage sous-hépatique est assuré.

7-5-3-2- Les hépatectomies complexes:

Comportant les hépatectomies centrales sous exclusion vasculaire, les hépatectomies droites élargies, segmentectomies, reconstruction vasculaire.

7-5-3-3- Les hépatectomies en deux temps:

Le concept de chirurgie hépatique en deux temps a été publié pour la première fois en 2000 par Adam et al. Afin d'augmenter la proportion de patients avec MHCCR bilobaires multiples candidats à une résection. Cette technique est utilisée chez les patients pour lesquels toutes les MHCCR ne pourraient pas être réséquées en un temps, en laissant suffisamment de volume/fonction hépatique [127]. La résection hépatique est couramment acceptée comme le traitement le plus efficace et le plus curatif pour les MHCCR. Dans la littérature, chez les patients ayant subi une résection complète (R0), le taux de survie à 5 ans passe de 15% à 67%, avec une médiane de 30% à 35%. Toutefois, la majorité des patients présentent des MHCCR non résécables au moment du diagnostic; seulement 15 à 25% des patients sont éligibles à une chirurgie [59]. La principale cause de non résécabilité des MH est l'impossibilité de réséquer la totalité des lésions avec des marges de sécurité saines, tout en laissant 30% de parenchyme hépatique fonctionnel. Plusieurs études ont récemment révisé d'autres contre-indications à la chirurgie, telles que l'extension large de la maladie, une localisation non-favorable, un nombre élevé de MH avec un volume important, l'incapacité de respecter les marges saines de sécurité, et la présence de métastases extra-hépatiques. Certains rapports suggèrent que la distribution bilobaire des métastases n'a aucun impact sur la survie globale; De même que pour le nombre et la taille des métastases et les marges de résection. Toutefois, chacun de ces facteurs joue un rôle important dans la décision du chirurgien. Dans l'expérience de l'hôpital Paul Brousse, un foie multinodulaire représente la cause la plus fréquente de non résécabilité. Basé sur l'expérience pratique, l'équipe a développé une stratégie chirurgicale pour les foies multinodulaires, dépendant du nombre, de la taille et de la localisation des métastases. Chez les patients avec des MH unilobaires multinodulaires, une résection de plus de 60 à 70% de parenchyme hépatique s'impose après embolisation portale préopératoire (PVE). Après la PVE, une hypertrophie compensatrice du futur foie restant permet une résection tout en diminuant le risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire. Les patients avec des MH bilobaires et multinodulaires, chez qui une résection hépatique laissant en place plus de 03 nodules et une

marge inférieure à 03 cm sur le foie restant, sont traités par une approche multimodale consistant en une résection combinée à une radiofréquence ou une cryothérapie pour les nodules non résécables. Ces patients sont candidats à une hépatectomie en deux temps:

L'hépatectomie en deux temps a été développée lors de stratégie chirurgicale pour les cas extrêmement difficiles de foie multinodulaire et bilobaire. Cette stratégie est employée lorsqu'il est impossible de réséquer toutes les lésions en une seule fois. Le but de cette stratégie est une résécabilité complète des MH. L'objectif de la première hépatectomie est de rendre le futur foie restant libre de toute maladie pour que la deuxième hépatectomie soit faisable et potentiellement curative. Le succès de cette méthode repose sur la régénération hépatique entre les deux interventions. Les patients candidats à un traitement par une hépatectomie en deux temps sont ultra-sélectionnés. Ils sont typiquement porteurs de MH bilobaires et multinodulaires, non candidats à une résection curative ou autre thérapie non chirurgicale. Dans le rapport de l'équipe de l'hôpital Paul Brousse et selon le rapport de l'équipe de JAECK, tous les patients avaient des MH bilobaires avec une taille moyenne de 37 à 60 mm, et un nombre moyen de 7 métastases.

SHIMADA [77] et collaborateurs appliquent l'hépatectomie en deux temps seulement pour les patients avec plus de 5 métastases. A ce jour, tous les patients de l'équipe du CHB avaient environ 9 métastases bilobaires avec une taille significative de 42 mm pour la plus grande lésion.

La majorité des patients candidats à une hépatectomie en deux temps sont traités par chimiothérapie préopératoire. Elle consistait en une association Oxaliplatine et Irinotécan; après 10 séances de chimiothérapie, 13% des patients présentaient une réponse adéquate et vont à une résection hépatique, dont 75% étaient des hépatectomies majeures et 93% considérées comme potentiellement curatives. La survie globale était de 33% à 5 ans et 23% à 10 ans, et survie sans maladie métastatique était de 17% à 10 ans. Cette étude établit le concept du « DOWN-staging » par une chimiothérapie préopératoire chez des patients avec des MHCCR non résécables initialement [60].

7-5-3-4- Nouvelle approche d'hépatectomie en deux temps: ALPPS

Les stratégies de résection des MHCCR ont permis une amélioration de la survie des patients ayant les formes les plus avancées. Néanmoins, des contraintes techniques et physiologiques ne permettent pas de traiter les patients présentant les formes les plus avancées et diffuses de MH. Une des contraintes majeures reste représentée par la capacité régénérative du foie restant post-hépatectomie, conditionnant la survie postopératoire. En 2012, l'équipe allemande de SCHLITT a

proposé une nouvelle technique d'hépatectomie en deux temps rapprochés appelée ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy). Cette nouvelle technique découverte de façon fortuite, a permis d'obtenir des taux très importants d'hypertrophie du futur foie restant permettant, ainsi, de traiter des patients ayant des MH considérées comme non résécables [146]. La principale limite de résécabilité des MHCCR est donc à l'heure actuelle volumétrique, liée à une atteinte hépatique diffuse et bilobaire avec volume de futur foie restant estimé insuffisant après résection. Plusieurs artifices techniques ont été proposés pour ces patients et notamment l'embolisation portale et les résections hépatiques en deux temps, consistant dans un premier temps à effectuer une clairance tumorale du futur foie restant, suivi d'une embolisation portale controlatérale pour hypertrophier ce futur foie restant, puis d'un deuxième temps d'hépatectomie majeure emportant les principales métastases du foie embolisé, effectuée 2 à 3 mois plus tard. Ces hépatectomies en deux temps sont toutefois grevées d'une morbi-mortalité cumulée des deux temps non négligeables. Par ailleurs, le degré d'hypertrophie du futur foie restant est variable, de l'ordre de 10 à 46% dans la littérature, avec parfois insuffisance d'hypertrophie en dépit d'un délai d'attente de 4 à 6 semaines. L'insuffisance d'hypertrophie post-embolisation est expliquée principalement par la survenue d'une collatéralité porto-portale intra-parenchymateuse qui permet une revascularisation du foie embolisé à partir du foie non embolisé. Certains auteurs ont proposés dans les cas d'hypertrophie insuffisante par embolisation artérielle différée voire une embolisation homolatérale de veine hépatique ou une modulation de l'« out flow » hépatique (réduction de calibre de la veine hépatique), permettant dans certains cas d'amener le patient à la résécabilité. Malgré ces stratégies, une méta-analyse de 37 publications sur l'embolisation portale a rapporté des taux d'hypertrophie de seulement 8 à 27% après un délai moyen de 29 jours, aboutissant à la non-résécabilité chez 14% des patients. D'autres études ont rapporté des taux de non-résécabilité allant jusqu'à 31% avec, chez les patients n'ayant pas pu bénéficier du deuxième temps d'hépatectomie, un pronostic péjoré et l'absence de survivant à 3 ans. Cette non-résécabilité est liée non seulement à l'insuffisance d'hypertrophie mais également chez certains patients à une progression tumorale dans le délai d'attente de 2 à 3 mois entre les deux temps d'hépatectomie. Les facteurs prédictifs d'un défaut d'hypertrophie après embolisation portale sont bien connus: il s'agit du nombre et du volume des métastases, d'une chimiothérapie préopératoire par FOLFOX et de lésions de chimiothérapie notamment de type « sinusoidal obstruction syndrome »(SOS).

En 2012, une équipe allemande a proposé une nouvelle technique d'hépatectomie en deux temps rapproché appelée ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy). Cette nouvelle technique, consiste lors du premier temps d'hépatectomie de clairance du futur foie restant à effectuer une ligature portale du coté à réséquer lors du deuxième temps et à y associer une parenchymotomie hépatique déconnectant totalement le futur foie restant et le foie à réséquer (ou foie exclu). Cette parenchymotomie prévient ainsi la collatéralité porto-portale qui était à l'origine de l'échec de l'embolisation portale seule.

Cette nouvelle technique a permis d'obtenir des taux très importants d'hypertrophie du futur foie restant, en moyenne de 74% et ceci après un délai médian de 9 jours, c'est-à-dire, beaucoup plus rapide que l'hépatectomie en deux temps classique. Cette rapidité d'hypertrophie permet d'effectuer le deuxième temps d'hépatectomie de façon plus rapprochée, en moyenne 7 à 10 jours après le premier temps, et en théorie d'éviter une éventuelle progression tumorale entre les deux temps. Cette cinétique d'hypertrophie accélérée du futur foie restant a été évaluée à $+22 \pm 10\%$ par jour après ALPPS comparée à $+3 \pm 3\%$ par jour après embolisation portale. Cette hypertrophie très rapide est liée non seulement à l'absence de collatéralité intra parenchymateuse possible du fait de la parenchymotomie mais également au « traumatisme » chirurgical qui est un puissant stimulant de la régénération et à la production de facteurs de croissance redirigés surtout vers le futur foie restant. Le premier temps d'ALPPS est grevé d'un taux de complications spécifiques élevé notamment à type de fistule biliaire, elle-même source de défaillance hépatocellulaire, sepsis et décès après le deuxième temps. Il faut identifier les bons candidats à cette technique, à savoir les patients âgés de moins de 60 ans et nécessitant une hépatectomie étendue pour MHCCR. Il faut identifier les bons candidats à cette technique, à savoir les patients âgés de moins de 60 ans et nécessitant une hépatectomie étendue pour MHCCR.

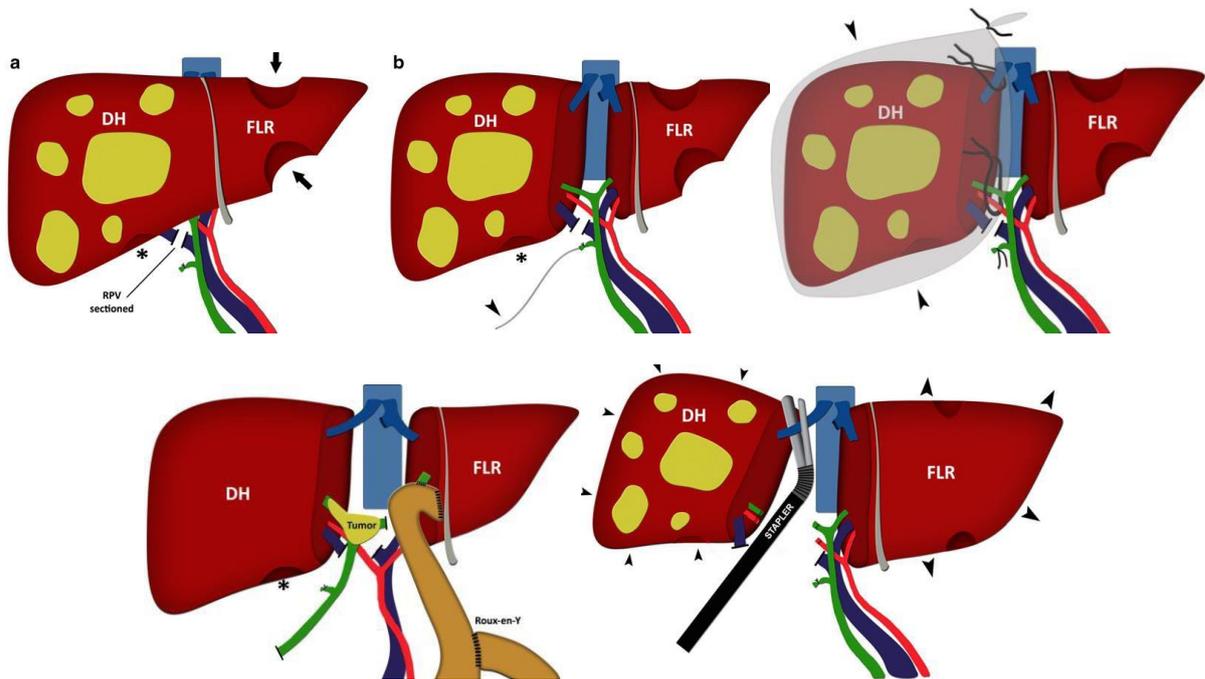


Figure13: Hépatectomie en deux temps écourtée ALPPS

7-5-3-5- Hépatectomies itératives:

La survie à 5 ans après résection des MHCCR est comprise entre 25 et 44% [51,10]. Initialement, les MH multiples ou bilobaires étaient considérées comme une contre-indication à la résection chirurgicale. Actuellement, les progrès de la chirurgie hépatique en termes de morbi-mortalité, le développement de nouvelles stratégies (la chimiothérapie néo-adjuvante associée aux thérapies ciblées, l'embolisation portale, les destructions par radiofréquence ou par cryothérapie, les stratégies d'hépatectomies en deux temps) et l'amélioration de l'évaluation préopératoire ont permis d'envisager des exérèses plus larges et plus complexes. Une récurrence peut survenir majoritairement dans les deux ans suivant la résection hépatique, et n'être localisée qu'au niveau intra-hépatique dans un tiers des cas. Le traitement de cette récurrence hépatique n'est pas standardisé et peut varier d'une chimiothérapie palliative à des résections chirurgicales complexes. Différents centres experts ont rapporté leur expérience concernant la réalisation d'hépatectomies itératives en démontrant la faisabilité et la sécurité du geste avec des résultats en termes de survie similaires à une première hépatectomie [116]. Différentes études ont rapporté des facteurs pronostiques péjoratifs: le nombre et la taille des métastases, leur caractère synchrone, un taux élevé de l'ACE avant l'hépatectomie, l'existence de localisation extra-hépatique, une résection non microscopiquement complète (R1 ou R2) et un délai court entre la première hépatectomie et les hépatectomies itératives. Aucun facteur lié à la tumeur primitive colorectale n'a été identifié.

8-APPROCHE LAPAROSCOPIQUE:

Devant un patient porteur de MHCCR, la place de la laparoscopie a été évaluée dans trois situations: est-elle utile dans le staging périopératoire? Permet-elle une résection colorectale palliative? Est-elle faisable en chirurgie combinée colorectale et hépatique? À l'heure actuelle, aucune étude randomisée ne permet de répondre à ces questions. Si la résection laparoscopique d'un cancer du côlon est actuellement recommandée, celle d'un cancer du rectum est encore en cours d'évaluation, malgré de nombreuses études comparatives et d'essais randomisés. La faisabilité de la chirurgie hépatique par cœlioscopie est actuellement démontrée, notamment pour la résection dans les secteurs antérieurs du foie. Alors qu'initialement, elle était plutôt réservée au traitement des tumeurs bénignes, la cœlioscopie est de plus en plus utilisée pour le traitement des cancers primitifs ou secondaires du foie [100]. Outre le bénéfice cosmétique, les arguments avancés en faveur de cette technique sont : l'exploration « mini-invasive » de la cavité abdominale et du foie afin de diminuer le nombre de laparotomies inutiles, La diminution des adhérences postopératoires facilitant les réinterventions, la diminution des pertes sanguines postopératoires, notamment lors d'une lobectomie gauche, la diminution de la durée d'hospitalisation accélérant l'accès à un traitement adjuvant, l'association possible à une chirurgie colorectale sous cœlioscopie. Les arguments contre la laparoscopie sont : le risque d'adapter le type de résection à la technique, ce qui peut entraîner des sacrifices pédiculaires et parenchymateux « inutiles » pouvant compliquer de potentielles réinterventions, l'absence de palpation « bi manuelle » pouvant entraîner la non détection de petites métastases sous-capulaires, notamment dans les secteurs postérieurs du foie. En cas d'exérèse curative carcinologique combinée, la résection laparoscopique du colon permet une chirurgie hépatique par laparotomie par voie sous-costale droite en réalisant l'extraction protégée de l'intestin par la laparotomie. A l'inverse, il est difficile de faire au cours de la même intervention une colectomie gauche et une hépatectomie droite par une simple incision médiane [104]. Les hépatectomies pour tumeurs du foie réalisées sous cœlioscopie sont techniquement plus faciles dans les segments antérieurs et inférieurs du foie (segments II, III, IV, V). Les rapports des MHCCR avec les structures vasculaires sont le facteur limitant de cette technique. L'exploration laparoscopique de la cavité abdominale peut être proposée chez des patients ayant un risque élevé de dissémination extra-hépatique à la recherche de lésions contre-indiquant la résection hépatique [118]. L'approche laparoscopique dans la résection curative combinée colorectale et hépatique peut être proposée chez des patients sélectionnés, dans des centres experts [104].

9-TRAITEMENT NON-CHIRURGICAL:

Le cancer colorectal métastatique nécessite une gestion multidisciplinaire, et par conséquent, il existe un arsenal thérapeutique aussi varié que le sont les situations présentées par les patients. Un geste chirurgical ne se conçoit que s'il est possible de réséquer la totalité des métastases avec une marge saine et en laissant un volume de parenchyme hépatique compatible avec la vie pendant et au terme des phénomènes de régénération. Plusieurs approches ont été développées pour augmenter ce taux de résécabilité: la chimiothérapie pour réduire le volume des métastases, les destructions physiques qui permettent une épargne parenchymateuse pour les lésions profondes, l'embolisation portale (EP) dont l'objectif est d'induire en préopératoire, une hypertrophie du futur foie restant [111]. Jusqu'alors, le traitement des cancers colorectaux métastatiques était dominé par la chimiothérapie (mono, bi voire tri-chimiothérapie), en association ou non à des biothérapies, voire une biothérapie seule en cas de résistance à la chimiothérapie [148]. Dans les années 1990, le cancer colorectal était réputé comme très chimiorésistant. Seul, le 5 fluoro- uracile (5FU) permettaient d'obtenir une réponse tumorale objective dans 20% des cas et une amélioration de 4 mois de la médiane de survie globale [154].

9-1-Chimiothérapie:**9-1-1- Chimiothérapie à visée palliative:**

- Elle constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie. Alors que les taux de réponses objectives n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association de 5FU et d'acide folinique, l'apport de nouvelles substances comme l'oxaliplatine ou l'irinotécan a permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [70]. Plus récemment, l'association concomitante de 5FU, d'irinotécan et d'oxaliplatine (FOLFOXIRI délivrée toutes les 2 semaines) a permis d'augmenter les taux de réponses tumorales (60% de réponses objectives) et la survie des patients (survie sans progression médiane de 10 mois et survie globale médiane d'environ 24 mois) par rapport à une bi-chimiothérapie classique type FOLFOX ou FOLFIRI, au prix d'une sur toxicité qui nécessite une sélection rigoureuse des patients [111].

Depuis 10 ans, l'émergence de bio-médicament (anti-angiogéniques, anti-EGFR, inhibiteurs de tyrosine kinase) est venue enrichir l'arsenal thérapeutique des chimiothérapies cytotoxiques. Parallèlement, la mise en évidence de bio marqueurs prédictifs, tels que les mutations de l'oncogène KRAS puis de RAS ont permis de sélectionner des patients non éligibles aux anti-EGFR, avec en corollaire, la sélection des patients les plus susceptibles d'en bénéficier. On distingue:

- En première ligne:
 - Le bévacizumab(anti-VEGF) associé au FOLFOXIRI ou FOLFIRI ou FOLFOX ou au 5FU seul.
 - Le cétuximab(anti-EGFR) associé au FOLFIRI ou FOLFOX.
- En deuxième ligne:
 - Le bévacizumab associé au FOLFIRI ou FOLFOX ou 5FU.
 - Le cétuximab associé au FOLFIRI ou au FOLFOX.
- En troisième ligne:
 - Le cétuximab seul ou associé à l'irinotécan ou au FOLFIRI [153].

9-1-2- Chimiothérapie associée à la chirurgie:

9-1-2-1- Chimiothérapie préopératoire:

Elle est qualifiée de « néo-adjuvante » lorsqu'elle s'adresse à des patients d'emblée considérés comme résécables. C'est une chimiothérapie d'induction quand elle est administrée par nécessité devant des métastases non résécables. Dans ce dernier cas, c'est la réduction tumorale observée sous l'effet de la chimiothérapie qui peut rendre ces patients résécables. L'expérience de l'hôpital Paul Brousse a montré, à ce titre, que la résection après chimiothérapie des MHCCR s'accompagne d'une survie de 34% à 5 ans, et que les taux de résécabilité peuvent être augmentés de 20 à 30%. Cette expérience initialement rapportée après administration chrono-modulée de 5FU, acide folinique et oxaliplatine, est actuellement partagée par la plupart des centres, avec parfois des protocoles différents mais ayant pour point commun leur efficacité sur la réduction tumorale. Le consensus actuel consiste donc à proposer une résection hépatique à tous les patients initialement non résécables mais qui le deviennent sous l'effet de la chimiothérapie.

L'effet bénéfique de la chimiothérapie combinée à la chirurgie dans les formes non résécables a étendu la problématique de l'intérêt de la chimiothérapie préopératoire aux formes d'emblée résécables. Une étude rétrospective a ainsi pu montrer que la chimiothérapie préopératoire serait susceptible d'augmenter la survie à long terme dans les formes multinodulaires (supérieur à 5 métastases). Une étude européenne (European Organisation for Research and Treatment of Cancer EORTC) est actuellement en cours pour tester cette hypothèse de façon prospective randomisée et multicentrique en utilisant une chimiothérapie de type FOLFOX (5 FU, acide folinique et oxaliplatine) en pré et postopératoire comparativement à la chirurgie seule.

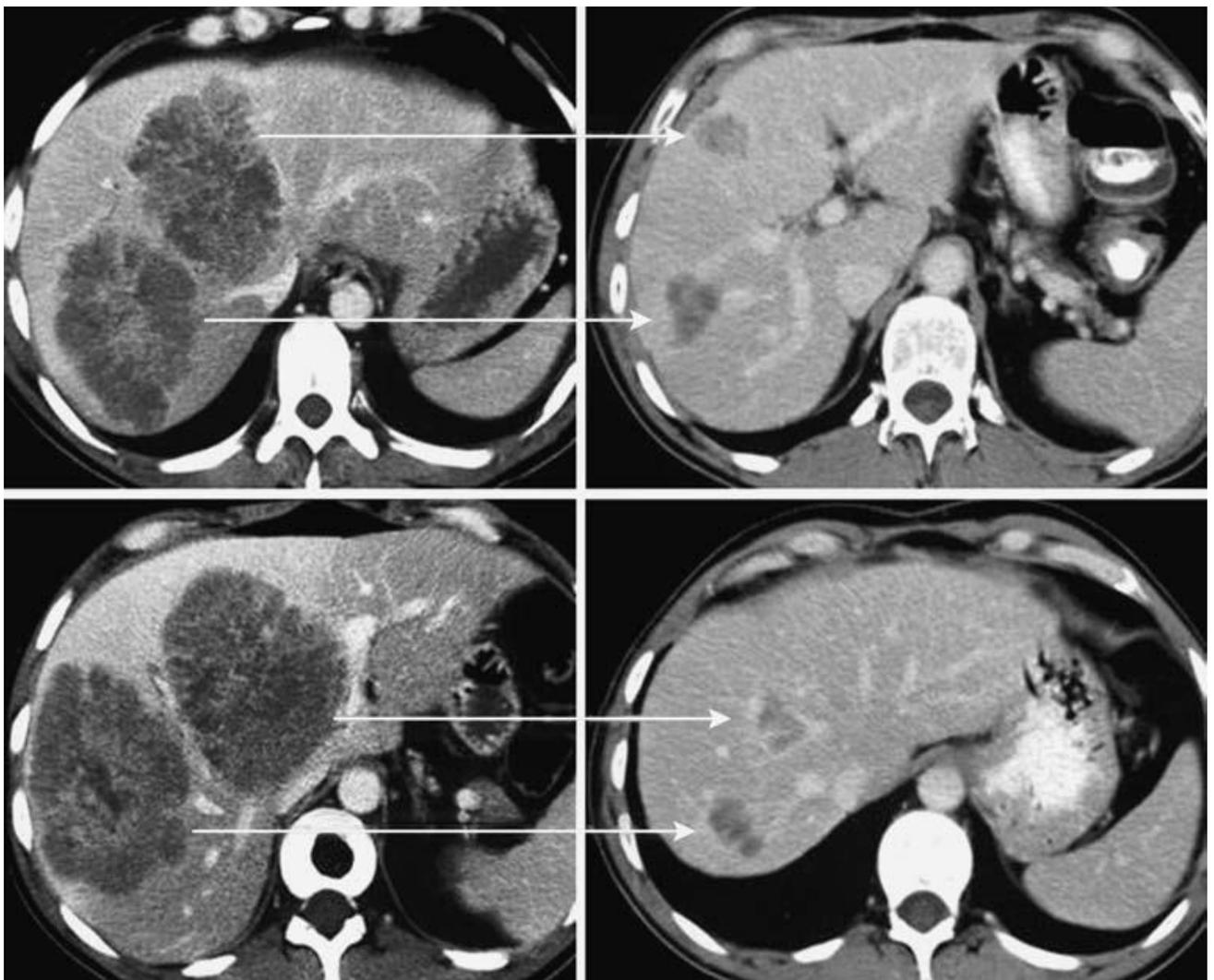


Figure 6: Effets de la chimiothérapie systémique chez deux patients initialement considérés comme irrésécables et ayant pu bénéficier secondairement d'une exérèse des métastases (scanner avant et après chimiothérapie). [70]

9-1-2-2- Chimiothérapie postopératoire:

Le risque de récurrence après résection des métastases hépatiques est de 60 à 70 %, même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées. Le principe de la chimiothérapie postopératoire va donc reposer sur le traitement de la maladie microscopique potentielle que le chirurgien méconnaît lors de l'intervention d'exérèse. A ce jour, la seule étude ayant montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post-résection est celle du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York. Grâce à l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle utilisant le fluoro-uracile et le floxuridine (FUDR), la survie à 2 ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par une chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra-artérielle combinée à la chimiothérapie systémique. Le bénéfice de la chimiothérapie intra-artérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe « chimiothérapie intra-artérielle » contre 60% dans le groupe « chimiothérapie systémique ». La chimiothérapie systémique avec l'utilisation de 5FU s'est révélée bénéfique dans une étude rétrospective. Elle a fait la preuve de son efficacité sur la survie sans récurrence dans le cadre d'une étude randomisée. Il y a tout lieu de penser néanmoins, que les essais en cours sont susceptibles de révéler une meilleure efficacité grâce à l'association du 5FU à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan, voire aux biothérapies [70].

9-1-3- Place de la chimiothérapie première chez les patients ayant des MHS:

Devant un patient porteur de MHSCCR, la place de la chimiothérapie première est controversée et aucune étude randomisée ne permet de répondre à cette question. L'attitude traditionnelle est de proposer l'exérèse première de la tumeur primitive avant de débiter la chimiothérapie. A l'inverse, certaines équipes préconisent une approche par chimiothérapie première, réservant la chirurgie de la tumeur primitive aux complications locales ou une fois que la chirurgie des métastases hépatiques est programmée. Les arguments en faveur d'une telle attitude sont: la morbi-mortalité opératoire élevée de la chirurgie colorectale dans un contexte palliatif, le risque de retarder la mise en route de la chimiothérapie, voire de ne pas pouvoir l'administrer en cas de complications, l'efficacité démontrée de la chimiothérapie sur la tumeur primitive en place [104]. Par ailleurs, les délais plus courts de mise en route de la chimiothérapie, la diminution du nombre d'interventions chirurgicales et de la durée d'hospitalisation observés chez les patients

traités par chimiothérapie première par rapport à ceux opérés d'emblée de leur tumeur primitive, suggèrent un bénéfice de l'approche par chimiothérapie première en termes de qualité de vie des patients.

Enfin, l'absence de différence en termes de toxicité de la chimiothérapie, que la tumeur primitive soit en place ou non, et l'absence de bénéfice démontré en termes de survie de la chirurgie première par rapport à la chimiothérapie première peuvent constituer des arguments supplémentaires en faveur de la chimiothérapie première. Chez les patients porteurs de MHS non résecables, le traitement repose sur la chimiothérapie en association ou non aux biothérapies qui a démontré un bénéfice en termes de survie et de qualité de vie. Les chimiothérapies actuelles, permettent à 20% des patients jugés initialement non résecables de devenir résecables et bénéficier d'une chirurgie curative et un pronostic comparable à celui des patients opérés de MHCCR résecables d'emblée. Dans le cas particulier des patients porteurs de MHS non résecables avec la tumeur primitive en place, aucune étude randomisée ne permet de définir la meilleure stratégie.

9-1-4- Objectifs et modalités de la chimiothérapie dans les MHS:

En cas de maladie métastatique non résecable, l'objectif de la chimiothérapie est l'allongement de la survie et l'amélioration de la qualité de vie. En cas de maladie métastatique potentiellement résecable, l'objectif de la chimiothérapie est de rendre les métastases résecables, et donc, d'obtenir un taux de réponse élevé. En cas de maladie avec métastases résecables d'emblée, l'indication de la chimiothérapie reste débattue. Les éléments plaidant pour l'utilisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante sont de tester la chimio-sensibilité de la maladie tumorale, d'évaluer son évolutivité afin d'exclure du projet chirurgical les patients dont la maladie tumorale est rapidement évolutive, d'augmenter le taux de résection complète et de permettre de préserver plus de parenchyme sain, d'améliorer la survie des patients réséqués. Les arguments contre l'utilisation d'une chimiothérapie néo adjuvante chez des patients porteurs d'un CCR avec MHS sont le risque de disparition des lésions sous chimiothérapie; Le risque et la signification clinique des « missing » métastases restent très hétérogènes en fonction de la qualité de l'imagerie d'évaluation et de l'utilisation ou non d'une chimiothérapie intensifiée. D'une manière générale, 4% des patients avec MHCCR ont une réponse complète radiologique et 9% une réponse complète histologique.

En fonction de la qualité de l'imagerie et de l'intensité, 17 à 69% des métastases disparues correspondent à une rémission histologique complète [135]; D'après ces données, il est recommandé de faire un repérage préthérapeutique des MH susceptibles de disparaître radiologiquement afin de pouvoir réséquer le site initial des MH qui ont disparu et/ou de le traiter par une technique de destruction focalisée. La détection peropératoire aidée par l'échographie éventuellement complétée par injection de produit de contraste, permet de retrouver environ 30% de ces MH disparues. Il est donc essentiel d'avoir une première imagerie d'excellente qualité (réalisée avant le début de la chimiothérapie) et d'évaluer la réponse des MH tous les quatre cycles de chimiothérapie.

- Le risque d'hépto-toxicité induite par la chimiothérapie.

Chez les patients avec des métastases résécables, la chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX est actuellement recommandée. Un seul essai randomisé contrôlé a démontré l'intérêt d'une chimiothérapie périopératoire dans la prise en charge chirurgicale des MHCCR. Cet essai de l'EORTC publié en 2008 a comparé chez 364 patients porteurs de MHCCR résécables, une chirurgie hépatique avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (6 cycles avant et 6 cycles après chirurgie). Chez les patients éligibles, une augmentation significative de la survie sans récurrence à 3 ans était retrouvée dans le groupe FOLFOX au prix d'une morbidité postopératoire plus élevée. Les résultats à long terme ne semblent pas montrer de différence sur la survie globale [127].

Un des risques potentiels de la chimiothérapie néo-adjuvante est la progression tumorale pendant le traitement. Dans l'essai de l'EORTC, 7% des patients avaient progressé lors du traitement néo- adjuvant. La conséquence possible de cette progression tumorale est de rendre non résécables les MH précédemment accessibles à un traitement chirurgical, entraînant une possible perte de chance. Cependant, même en cas de résection hépatique, les patients qui progressent sous chimiothérapie présentent un plus mauvais pronostic [135]. La chimiothérapie, éventuellement associée à une biothérapie, constitue le traitement de référence du cancer colique avec des métastases non résécables ou potentiellement résécables. Pour les patients avec la tumeur colique en place, le bévacizumab peut être proposé sous réserve que la tumeur primitive soit non compliquée, et qu'une surveillance des symptômes digestifs soit mise en place. Pour les patients sans mutation du gène K-RAS, les anticorps anti-EGFR sont également une possibilité, même s'il n'existe aucune étude sur l'effet des anticorps anti-EGFR chez les patients ayant un CCM avec tumeur primitive en place.

9-1-5- Recommandations concernant la chimiothérapie:

Chez les patients avec MH pouvant devenir résécables, en cas de réponse majeure: trichimiothérapie ou bichimiothérapie+ biothérapie.

Exemple: bichimiothérapie+ cétuximab mieux que bichimiothérapie+ bévacizumab en cas de KRAS muté.

Il est recommandé: d'opérer dès que les MH deviennent résécables sans attendre au-delà de 04 mois de chimiothérapie (réponse maximum entre 02-04 mois), de respecter un délai de 04-06 semaines après la fin de la chimiothérapie avant d'opérer.

Pour les patients métastatiques opérés, une durée de 06 mois de CT au total pré et postopératoire est recommandée, chez les patients devenus résécables après plus de 06 mois de traitement: CT postopératoire de 02-06 mois selon la toxicité cumulative et les suites postopératoires.

Protocoles largement utilisés: FOLFOX ou FOLFIRI-cétuximab (ERBITUX), FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX-bévacizumab (AVASTIN), FOLFOX4-panitumumab (VECTIBIX) [132].

Concernant la chimiothérapie palliative, elle est indiquée sans attendre qu'apparaissent les symptômes, à des doses adaptées à la tolérance, preuve histologique formelle au moins sur la tumeur, patient alité moins de 50% de la période diurne, patient informé du traitement avec bénéfices, métastases non résécables, pas de défaillance viscérale grave.

Le 5FU-xeloda constitue le traitement d'entretien à privilégier+/- associé au bévacizumab.

9-2- Evaluation de la réponse tumorale:

Il est apparu que la réponse tumorale était un facteur pronostique majeur après résection à visée curative. Depuis 2004, l'arrivée de nouvelles molécules a modifié les schémas thérapeutiques et le pronostic des patients porteurs de MHCCR. Ainsi, de nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale ont été définis et sont encore à l'étude actuellement.

Des critères d'évaluation internationaux de la réponse tumorale ont été adoptés afin de pouvoir comparer les résultats des différentes études les uns par rapport aux autres. Les critères actuellement utilisés et reconnus sont les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Ce sont des critères radiologiques, définis en 2000, basés sur les modifications en nombre et en taille des cibles tumorales. Les critères RECIST ne s'appliquent qu'aux tumeurs solides et se basent sur la mesure unidirectionnelle des cibles tumorales: la mesure du plus grand diamètre de la tumeur. Le nombre total de cibles est de 5 au lieu de 10, avec un nombre maximal de lésions cibles par organe de 2 au lieu de 5. Des recommandations spécifiques ont été établies pour les adénopathies: elles sont considérées comme des lésions cibles si le petit axe mesure plus de 15 mm, et la réponse est considérée comme complète si cet axe devient inférieur à 10 mm.

Tab.1: Critères RECIST [117]

Paramètres	Critères
CR (réponse complète)	Disparition de toutes les lésions cibles
PR (réponse partielle)	Diminution de 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles
PD (maladie progressive)	Augmentation de 20% dans la somme des plus grands diamètres des lésions cibles
SD (maladie stable)	Petits changements qui ne répondent pas aux critères ci-dessus

Par conséquent, l'évaluation de la réponse tumorale des MHCCR est primordiale, elle permet de juger de l'efficacité du traitement et de le modifier rapidement en cas de progression.

Pour le chirurgien, obtenir une réponse tumorale est aussi un de ses objectifs. En fonction de la réponse tumorale, le chirurgien pourra éventuellement modifier le geste de résection: son étendue. D'autre part, il a été démontré que la progression de la maladie sous chimiothérapie était un facteur pronostique négatif majeur, chez les patients opérés de plus de 4 MHCCR, ce qui a conduit la plupart des équipes, à contre-indiquer une chirurgie à visée curative chez les patients en progression.

Initialement, le taux de réponse après administration de 5FU était de l'ordre de 10%. Celui-ci a été augmenté par l'adjonction de l'acide folinique à 25%. L'administration de FOLFOX ou de FOLFIRI permet d'obtenir des taux de réponse objective de l'ordre de 40%.

La voie intra-artérielle hépatique permet, elle aussi, d'augmenter les taux de réponse. Actuellement, le taux de réponse attendu en première ligne de traitement, chez un patient ayant des MHCCR est de l'ordre de 75% [117].

9-2-1- Nouveaux critères radiologiques d'évaluation:

9-2-1-1- Tomodensitométrie (TDM):

L'action des traitements anti-angiogéniques tel que le bévacizumab, sur les tumeurs est de détruire la néo-vascularisation. Ainsi dans certains cas, en présence d'une réponse, les MHCCR ont un aspect dévascularisé, sans modification de la taille. Les critères RECIST ne suffisent plus.

9-2-1-2- Echographie avec injection de produit de contraste:

Le but principal de cet examen est d'apprécier l'efficacité du traitement anti-angiogénique rapidement après son administration, afin d'arrêter au plus vite un traitement inefficace.

9-2-1-3- Imagerie par résonance magnétique (IRM):

L'évaluation de la réponse tumorale par IRM, en mesurant le coefficient de diffusion est actuellement étudiée. Plus une lésion est maligne, plus elle est cellulaire et plus le coefficient de diffusion est bas: la lésion apparaît en hyper-signal sur la séquence de diffusion [120].

9-2-2- Critères d'évaluation de la réponse histologique:

La réponse histologique complète est un facteur prédictif de survie prolongée après résection de MHCCR, avec un taux de survie globale à 5 ans de 75%. La réponse histologique peut être définie comme la proportion de cellules tumorales résiduelles identifiées après traitement d'induction par rapport à la surface tumorale initiale. Pour les MHCCR, deux classifications de réponse histologique à la chimiothérapie sont actuellement utilisées: celle de l'équipe de Genève [170] et celle de l'équipe du MD Anderson [169]. Les résultats de ces deux études démontrent que le pronostic est corrélé au degré de réponse histologique définie par le remplacement du tissu tumoral par de la fibrose. Une nouvelle classification intégrant les données des classifications de Blazer [169], pourrait être utilisée; Elle correspond à 4 stades: stérilisation (absence de cellules tumorales), réponse majeure (moins de 10% de cellules

tumorales), réponse partielle (entre 10 et 50% de cellules tumorales), réponse mineure ou absente (plus de 50% de cellules tumorales). Actuellement, la réponse tumorale est appréciée sur les examens d'imagerie, essentiellement, la tomodensitométrie, et sur l'analyse histologique [117].

9-3- Ablation in-situ des métastases hépatiques:

9-3-1- La cryothérapie:

Le but de la cryothérapie est la destruction in-situ des tissus ou tumeurs en utilisant de très basses températures. Les premières utilisations de la congélation en cancérologie ont été faites par James Arnott en 1845. Il utilisait une solution congelée de sérum salé pour réduire la taille des tumeurs dépassées du col utérin ou du sein. Entre 1870 et 1900, la production de gaz liquides (air, protoxyde d'azote et azote) a permis d'étendre ses indications aux traitements des cancers cutanés puis aux tumeurs solides viscérales en particulier hépatiques [50]. L'utilisation de l'échographie per-opératoire et le développement d'appareils de cryothérapie fonctionnant en circuit fermé et à haute pression d'azote liquide associé à la miniaturisation des cryosondes ont conduit au développement de l'utilisation de la cryothérapie pour le traitement des tumeurs primitives et secondaires du foie depuis une vingtaine d'années [15].

9-3-1-1- Méthodes d'utilisation de la cryothérapie:

La cryothérapie est habituellement utilisée au cours d'une laparotomie; Après avoir précisé le nombre et la localisation des métastases, en particulier par rapport aux structures vasculaires et biliaires, la crysonde est placée sous contrôle échographique au centre de la métastase. Lors de la mise en congélation le front de congélation se déplace de la crysonde vers le parenchyme sain périphérique, au travers de la lésion métastatique à traiter. Il faut essayer d'obtenir une marge de tissu sain congelé de 1cm à chaque fois que cela est possible. Une procédure de cryothérapie pour une métastase de 3cm de diamètre comporte deux cycles de congélation de 5 à 10 minutes séparées par une période de décongélation passive de 5 minutes (Température inférieure à 20 degrés) [7]. La taille de la tumeur influence très directement les possibilités de destruction complète de celle-ci. La qualité des résultats dépend de l'obtention d'une marge de sécurité de 0,5 à 1cm. Les appareils modernes de cryothérapie autorisent l'utilisation synchrone de 1 à 6 cryosondes; Il est ainsi possible de traiter des métastases de 5cm de diamètre ou de traiter plusieurs petites métastases de façon synchrone.

La surveillance post-cryothérapie est effectuée le plus souvent par scanner. Au cours du premier mois, le site de cryothérapie apparaît comme une zone hypo dense ne prenant pas le produit de contraste, entourée d'une couronne hyper vasculaire réactionnelle. Le meilleur critère d'efficacité thérapeutique est la diminution progressive régulière de la taille de la cryolésion. Elle disparaît sur une période de 6 à 24 mois en fonction de sa taille. Le diamètre de la cryolésion doit être supérieur à celui de la métastase traitée d'au moins 1 à 2 cm; Dans le cas contraire, le traitement doit être considéré comme insuffisant. Toute prise de contraste périphérique, toute stabilisation ou toute augmentation de taille doit être considérée comme suspecte d'une reprise évolutive.

9-3-1-2- Les complications:

L'hypothermie est habituelle au cours de la cryothérapie. Le patient peut atteindre une température centrale de 33 degrés; En cours de décongélation, si un réchauffement correct n'est pas organisé au moyen de couvertures de réchauffement type Bair Hugger associées à un réchauffement des solutés de remplissage et de lavage péritonéal. Les troubles du rythme cardiaque peuvent survenir en cours de décongélation du fait du relargage dans la circulation d'une importante quantité de potassium. La complication peropératoire la plus fréquente est la fracture du glaçon. Parmi les complications postopératoires, l'élévation des transaminases sériques, l'hyperthermie à 39° qui se normalise en 7 jours, la thrombopénie, un épanchement pleural asymptomatique, une insuffisance rénale aigue, les fistules biliaires, le cryoshock se traduisant par un tableau de défaillance multiviscérale.

9-3-1-3- Les indications et résultats:

La règle est de réserver la cryothérapie pour le traitement de métastases hépatiques isolées non résécables [8,20]. La plupart des auteurs chirurgicaux recommandent de ne pas traiter plus de 5 métastases et de se limiter à des métastases d'un diamètre maximal de 5cm [31].

9-3-2- Destruction chirurgicale par radiofréquence:

Quelle que soit la technique utilisée, la destruction in-situ d'une lésion maligne ouvre une brèche conceptuelle en chirurgie oncologique. Non seulement la tumeur est laissée en place, mais les marges de tissu sain traitées sont simplement postulées. Si l'ablathérapie par radiofréquence (ARF) a d'abord été une technique de radiologie interventionnelle, elle est aussi en passe de devenir une technique chirurgicale autonome, adaptée à la gestuelle et au champ d'action spécifique de la chirurgie viscérale [45].

9-3-2-1- Techniques de la radiofréquence:

La technique consiste à introduire une aiguille-antenne au sein de la tumeur sous contrôle visuel ou échographique [32]. L'aiguille est connectée à un générateur de courant monopolaire de fréquence 400 à 500 KHz. Il en résulte une élévation de température qui varie de 50 à 100°. Une nécrose de coagulation apparaît. Pour obtenir un diamètre de nécrose utile le plus grand possible, les fabricants ont mis au point un système de refroidissement des aiguilles par perfusion continue au sein de l'aiguille, des aiguilles infusant du sérum physiologique dans les tissus pour les réhydrater et les rendre plus conductifs, ou des aiguilles s'ouvrant en baleines de parapluie [33].

9-3-2-2- Spécificité de la technique chirurgicale par rapport à la voie percutanée:

L'abord chirurgical permet une exploration du péritoine, une mobilisation de la glande qui évite les brûlures de contact, la réalisation d'une échographie qui permet de retrouver des lésions que le bilan préopératoire n'avait pu diagnostiquer avec les techniques d'imagerie externe. La méta-analyse de Mulier et al. [42] démontre définitivement que l'abord percutané conduit à un taux de récurrences locorégionales statistiquement supérieur à la voie chirurgicale. On peut donc conclure que la RFA percutanée des métastases hépatiques n'est clairement pas

une démarche curative et le restera tant que les techniques d'imagerie externe ne pourront remplacer une exploration chirurgicale à ventre ouvert.

9-3-2-3- Limites de faisabilité:

Les complications induites par l'ARF ont été décrites pour les deux voies d'abord confondues avec des taux inférieurs à 10% [33-36]. Deux complications restent toutefois de véritables limites à la pratique chirurgicale: la sensibilité des voies biliaires et le risque d'infection de la nécrose. Cela étant dit, le risque de complications est proportionnel à la prise de risque [19]. En résumé, on peut affirmer qu'un chirurgien intervenant à ventre ouvert, disposant d'une expérience suffisante ou ayant été formé à cet effet peut traiter une métastase de moins de 10 cm³ soit de moins de 3cm de diamètre et située à plus d'1cm d'un canal biliaire, avec un résultat thérapeutique équivalent voire supérieur à la résection en termes de récurrence locale et de complications.

9-3-2-4- Intérêt stratégique:

L'ARF se verrait conférer une portée curative additionnelle et complémentaire de la résection: [35]

- En cas de métastases jugées « non résécables », le plus souvent multiples, bilobaires, compromettant le drainage sus-hépatique ou la bifurcation portale,
- En cas de lésions multiples et alors qu'une chirurgie en deux temps vient à être discutée, l'ARF permet de « nettoyer » un hémi-foie avant de recourir à une embolisation portale du foie controlatéral puis de réaliser l'hépatectomie finale [34].

9-4-Avènement de l'immunothérapie dans le cancer colorectal:

Jusqu'alors, le traitement des cancers colorectaux métastatiques était dominé par la chimiothérapie (mono, bi voire trithérapie) en association ou non à des biothérapies, voire à une biothérapie seule en cas de résistance à la chimiothérapie.

Une des voies d'échappement de ces cancers aux thérapies classiques est leur capacité de se soustraire au système immunitaire, notamment par l'inactivation des lymphocytes T du fait de la liaison de leur récepteur PD-1 avec son ligand PD- L1 situé sur la cellule tumorale « le baiser mortel » de la cellule tumorale au lymphocyte [130].

Les cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire dits MSI ou dMMR (déficient MisMatch Repair) représentent 15% des cancers colorectaux sporadiques tous stades confondus. Ce statut confère aux tumeurs un profil clinico-histologique particulier. Les tumeurs dMMR présentent des centaines voire des milliers de mutations somatiques dans des zones dites micros satellitaires.

Elles sont le plus souvent localisées au colon droit, peu différenciées avec un contingent mucineux, une invasion pariétale importante (T4) mais souvent localisées. Le pronostic des cancers dMMR est moins bon en situation métastatique que les tumeurs proficient MisMatch Repair (pMMR). Elles présentent, de plus, une forte infiltration lymphocytaire. Ce statut n'est cherché dans la pratique que chez les patients pour lesquels un syndrome de Lynch est suspecté ou dans les stades II à haut risque pour lesquels une chimiothérapie adjuvante est discutée, dans la mesure où le statut dMMR confère un effet délétère au 5FU.

9-5- Embolisation portale:

L'objectif de l'embolisation portale (EP) est d'interrompre, par une ligature chirurgicale ou par une occlusion par voie radiologique percutanée, la vascularisation portale des territoires que l'on souhaite réséquer, afin de provoquer leur atrophie et induire une hypertrophie compensatrice du futur foie restant.

Le but est de tester en préopératoire la capacité du foie à régénérer. Cette atropho-hypertrophie est maximale au cours des 15 premiers jours qui suivent l'embolisation et l'hépatectomie est habituellement réalisée 3 à 6 semaines plus tard. Une hépatectomie majeure s'accompagne, de stigmates biologiques d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) et d'un certain degré d'hypertension portale (HTP). La survenue d'une IHC sévère est essentiellement corrélée au volume du foie restant [18,28] et à l'existence d'une hépatopathie sous-jacente [27]. Il a été longtemps considéré que les patients opérés des MHCCR étaient peu exposés à cette complication, ces lésions se développaient sur un parenchyme « sain »; Aujourd'hui cependant, un nombre croissant de ces patients ont des hépatectomies majeures,

parfois complexes et l'IHC est devenue chez eux la principale cause de mortalité [55]. Il est désormais admis que la mortalité et les risques de complications postopératoires après résection hépatique sont d'autant plus importants que le volume de foie restant (VFR) est diminué [23-42].

Les indications d'une EP reposent donc principalement sur la mesure du VFR estimé par scanner abdominal injecter. L'efficacité de cette EP est appréciée par l'augmentation de ce volume 2 à 4 semaines après la procédure. La conférence de recommandations pour la pratique clinique sur les résections hépatiques des métastases colorectales en 2010 (Paris) a situé ce seuil entre 25% pour un foie sain et 40% chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente altérant la réserve fonctionnelle hépatique. Les patients porteurs de MHCCR ayant reçu une forte dose de chimiothérapie néoadjuvante, ou ayant une surcharge pondérale doivent être considérés comme étant à risque d'avoir une hépatopathie sous-jacente. Il a été ainsi montré qu'une chimiothérapie néoadjuvante prolongée (nombre de cycles supérieur à 6 [48] ou 8 [88]) était corrélée à un risque d'IHC postopératoire élevé. Une chimiothérapie prolongée peut entraîner des lésions histologiques sur le foie non tumoral à type de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) avec l'administration d'oxaliplatine et de stéatohépatite avec l'irinotécan [49-87].

La technique la plus répandue est l'embolisation endoluminale par voie percutanée trans-hépatique, considérée comme la plus complète avec une obstruction distale et totale. L'EP droite sectorielle antérieure et postérieure est la plus courante. La ligature chirurgicale porte en règle générale sur la branche droite de la veine porte. Dans certaines situations liées à des variations anatomiques de la bifurcation portale droite, la réalisation d'une EP par voie percutanée ou d'une ligature chirurgicale peut être techniquement difficile ou impossible; Dans cette indication, une EP par voie iléale par courte laparotomie [1-3-16] ou par voie laparoscopique [5] peut être proposée. Lorsque l'hépatectomie peut être faite en un temps, l'embolisation percutanée est la technique de référence; Lorsqu'il s'agit d'une hépatectomie en deux temps et qui doit être associée à un geste abdominal majeur, la ligature chirurgicale est la technique la plus logique. Les principales complications d'une EP sont la migration du matériel d'embolisation ou la thrombose de la branche porte du futur foie restant. L'EP par voie percutanée avant hépatectomie majeure pour MHCCR est un geste facilement réalisable dont la morbidité est faible et la mortalité nulle.

L'indication d'EP doit être restrictive et proposée uniquement à des patients ayant des MH objectivement non résécables d'emblée.

10- EVOLUTION DES IDÉES

Chez un patient ayant des MHCCR, le but est de réaliser une résection complète des MH, seul traitement permettant d'obtenir une survie prolongée et une guérison.

Le développement des protocoles de chimiothérapie et des techniques chirurgicales a permis d'augmenter la survie des patients atteints de MHCCR. Bien que de nombreuses questions restent débattues, certaines stratégies thérapeutiques semblent acquises.

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif et, à ce titre, tous les moyens doivent être mis en œuvre pour obtenir une résécabilité, à l'aide de chimiothérapie d'induction, éventuellement associées à des thérapies ciblées, de techniques d'embolisation portale...ainsi, des MH difficilement ou non résécables peuvent devenir résécables en repoussant un ou plusieurs critères de non résécabilité. On parle alors de résécabilité secondaire obtenue le plus souvent après une réponse objective à une chimiothérapie associée à une thérapie ciblée. De cette multidisciplinarité des traitements émerge une efficacité plus grande de la prise en charge des MHCCR [70], les réunions de concertation multidisciplinaire venant, par l'intervention combinée du chirurgien de l'oncologue et du radiologue, asseoir la décision du "bon traitement" à chaque moment de l'évolution de plus en plus longue des patients porteurs de MHCCR.

La chirurgie du cancer primitif peut être réalisée de manière concomitante à une hépatectomie mineure.

En cas de maladie métastatique avancée, l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante permet de sélectionner les patients avec une biologie tumorale favorable. En cas de MHCCR non résécables avec tumeur primitive en place, une chimiothérapie première peut être administrée au vu du faible risque de complication lié à la tumeur primitive.

Au cours de ces dix dernières années, la prise en charge des MHCCR a considérablement bénéficié de l'amélioration de l'évaluation préopératoire et des techniques d'imagerie, des progrès de la chimiothérapie et de l'élargissement des critères de résécabilité, grâce à l'utilisation de techniques chirurgicales innovantes [101]. Il est donc primordial que tout dossier de MHCCR doit être discuté dès le diagnostic, en RCP, afin d'établir les objectifs, la stratégie thérapeutique et l'inclusion éventuelle du patient dans un essai thérapeutique.

Les indications et les résultats de la transplantation hépatique (TH) ont considérablement évolué en quelques années. L'indication de la TH est souvent complexe puisque deux aspects entrent en ligne de compte au moment de la décision: le premier aspect est le bénéfice direct pour le patient, le plus souvent en terme de survie globale mais parfois aussi en terme de qualité de vie; Le deuxième aspect est plus particulier à l'univers de la TH; En effet, compte tenu de la pénurie d'organes, seul un patient dont la survie globale à 5 ans est estimée entre 60 et 70% est candidat à la TH. La TH pour métastases de tumeurs neuroendocrines est l'indication la plus validée car elle a fait l'objet de plusieurs publications mais de courtes séries. Enfin, certaines séries rapportent l'intérêt de la TH pour des patients très sélectionnés ayant des MHCCR non résécables et dont la maladie résiduelle n'est qu'hépatique. Les indications pour MH restent cependant très controversées et un avis auprès d'un centre expert est indispensable [168].

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES:

1- OBJECTIFS:

1-1- Objectif principal:

- Evaluation de la prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux pour aboutir à une stratégie thérapeutique.

1-2- Objectifs secondaires:

- Evaluer les résultats des différents protocoles de chimiothérapie en adjuvant et néo-adjuvant.
 - La réalisation des techniques d'embolisation portale
 - Traitement non-chirurgical: radiofréquence

- Critères d'inclusion:

Tous les malades porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux synchrones ou métachrones quel que soit le mode thérapeutique.

- Critères de non-inclusion:

Les malades présentant des localisations extrahépatiques au moment du diagnostic.

2-Analyse statistique et évaluation des résultats:

L'analyse des résultats est réalisée au moyen du logiciel IBM SPSS version 23. Le test de khi-deux a été utilisé pour les corrélations.

Le taux de survie a été calculé selon la méthode de KAPLAN-MEIER; une valeur de $P \leq 0,05$ est une valeur considérée comme significative.

3- Protocole d'étude:

3-1- Matériels et méthodes:

Notre étude s'étale sur cinq années, de Janvier 2011 à Janvier 2015, incluant tous les patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux synchrones ou métachrones pris en charge durant cette période, quel que soit le mode thérapeutique, réalisant une étude prospective descriptive, bicentrique (centre hépatobiliaire de l'hôpital Paul Brousse - France, et le service de chirurgie générale de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine).

Les patients pris en charge au CHB ont été vu en consultation spécialisée de chirurgie hépatique, étant opéré ou pas de la tumeur primitive, ailleurs ou au sein du même service. Pour les patients pris en charge à l'HMRUC, ont été pour la plupart vu en consultation de chirurgie générale dans le cadre de la prise en charge de la tumeur primitive. L'ensemble des informations a été analysé selon une grille de recueil de données pré-établie (annexe). Au final, nous avons inclus 159 patients (23 patients pris en charge à l'HMRUC, 136 patients pris en charge au CHB).

Les dernières nouvelles ont été obtenues soit après consultation de la base de données ou en contactant les oncologues et chirurgiens responsables du suivi des patients, et nous avons pris en considération tous les évènements enregistrés avant Janvier 2017.

Notre étude avait donc pour but d'établir un protocole de prise en charge des patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux, d'évaluer l'efficacité des différentes thérapeutiques proposées, d'analyser les différents facteurs pronostiques influençant la survie à long terme, et de mettre le point sur le fait que la prise en charge de ces patients est surtout pluridisciplinaire.

3-1-1- Bilan pré thérapeutique:

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des métastases comporte plusieurs étapes: détection, diagnostique, bilan d'extension, bilan de résecabilité chirurgicale, évaluation de l'efficacité thérapeutique. A chaque étape, la stratégie d'exploration doit être discutée en fonction du contexte clinique, de la question posée et des différentes techniques d'imagerie disponibles.

Le recours aux différentes techniques, échographie, TDM, IRM et TEP-TDM repose sur une utilisation raisonnée de ces modalités, seule ou en association, car les informations qu'elles fournissent sont souvent complémentaires.

- Echographie:

L'échographie a été rarement utilisée dans notre étude.

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne:

Le scanner multi-barrettes est actuellement l'examen incontournable pour la détection des MH. Il a été utilisé chez la quasi-totalité de nos patients.

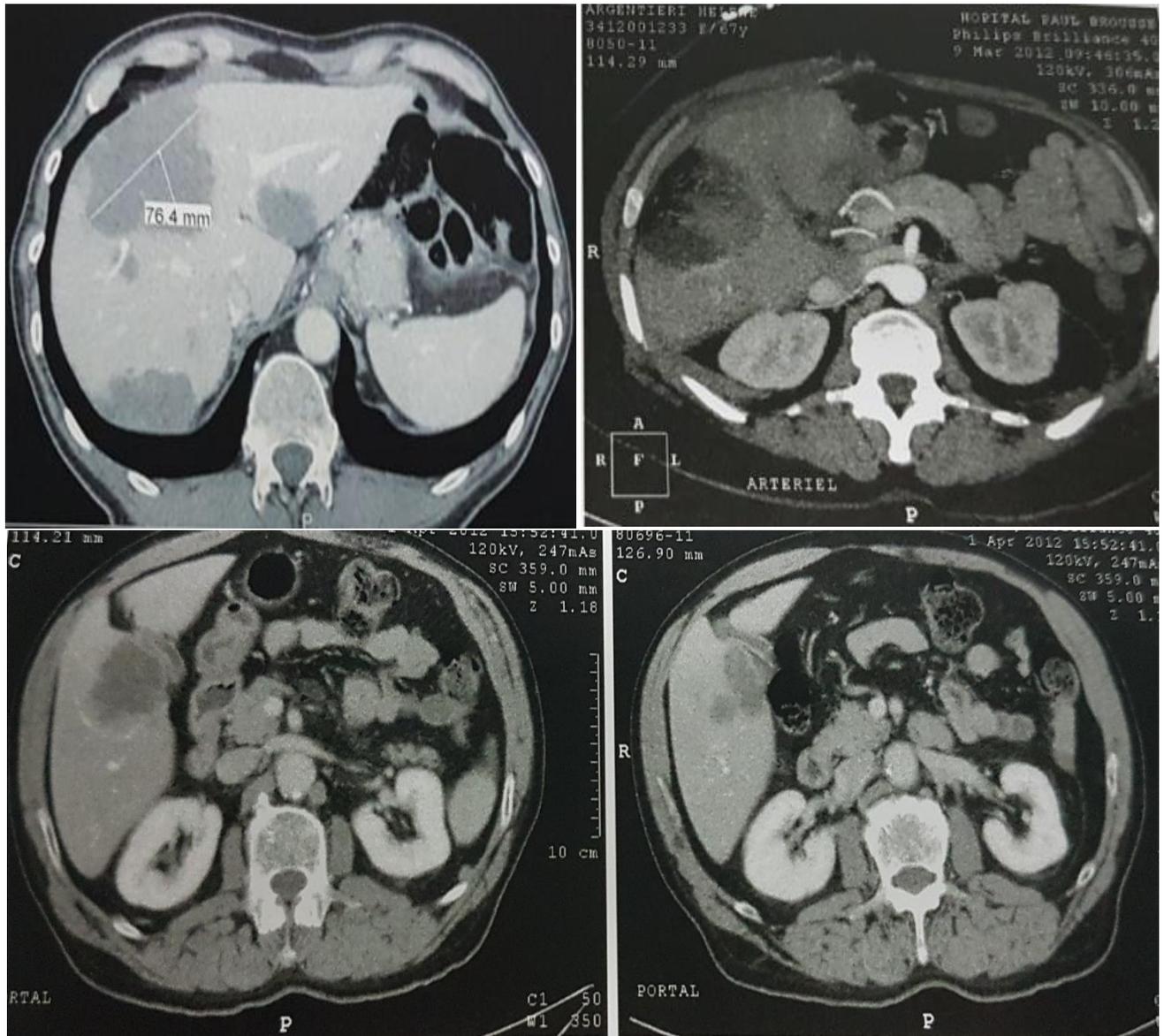


Figure 7: images scannographiques des patients inclus dans l'étude

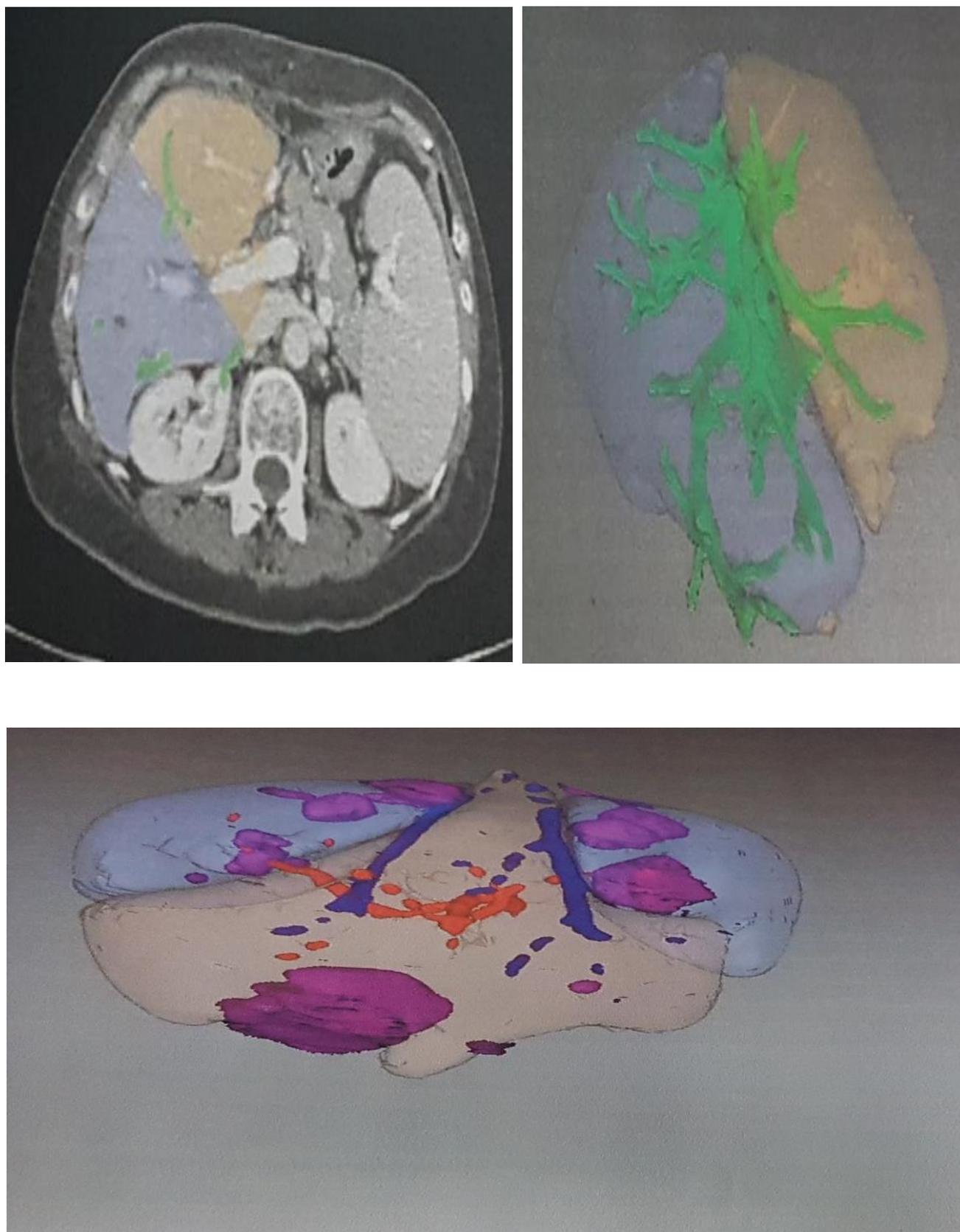


Figure 8: Images de volumétrie hépatique

- IRM hépatique:

Elle a été réalisée à chaque fois qu'il y avait un doute diagnostique à la TDM et devant les petites et multiples lésions, et ce chez 78 malades.

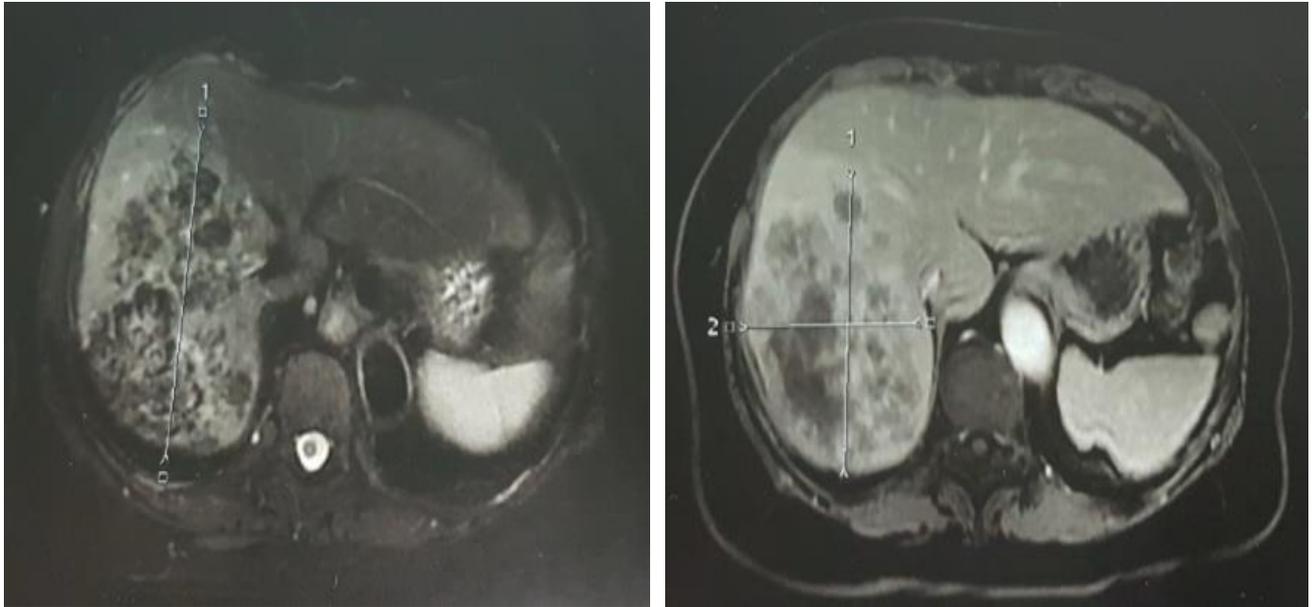


Figure 9: IRM hépatique

-Pet-scan:

Malgré une sensibilité plus restreinte, la TEP au 18-FDG permet d'identifier d'éventuelles localisations métastatiques extra hépatiques. Le Pet-scan a conduit à un changement de la stratégie thérapeutique.

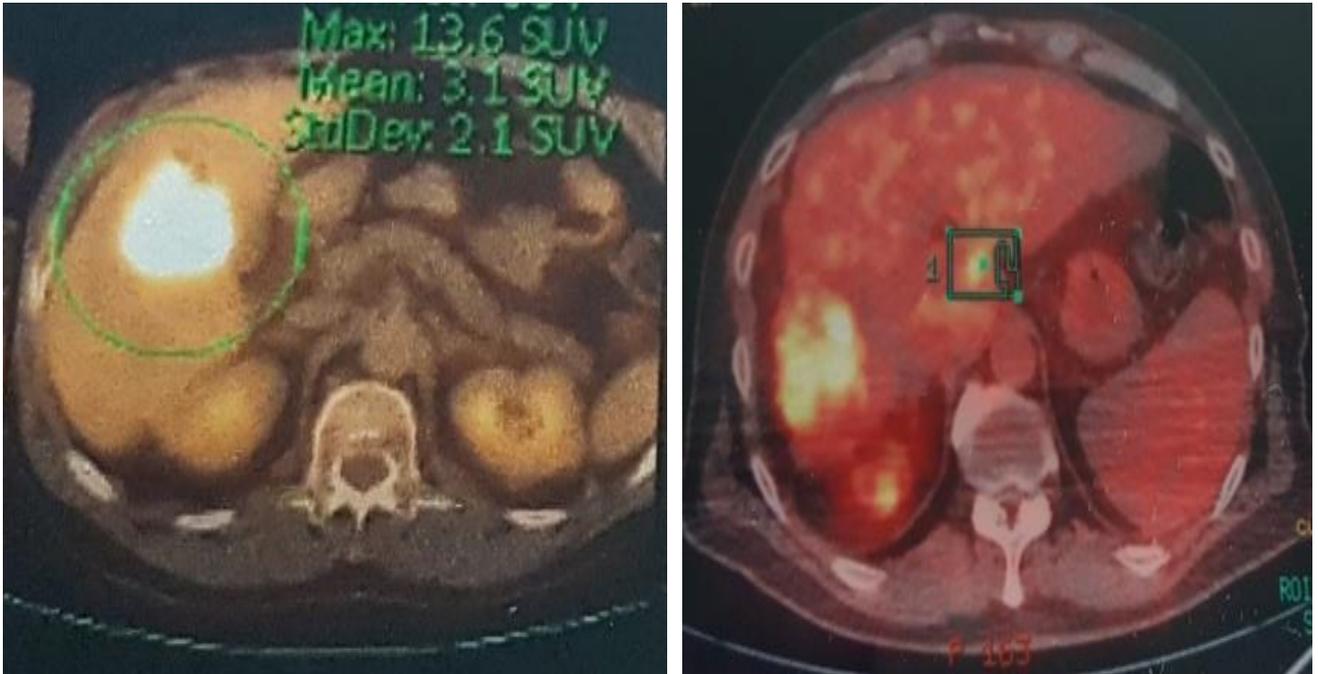


Figure 10: PET-SCAN

Les objectifs du bilan pré chirurgical en imagerie sont donc:

- De détecter la totalité des nodules métastatiques et d'avoir ainsi la meilleure sensibilité de détection possible. L'échographie ou l'échographie de contraste per opératoire permettent parfois de découvrir des lésions supplémentaires, souvent de petite taille et superficielles; leur présence est susceptible de modifier la stratégie chirurgicale.
- De déterminer le volume résiduel hépatique après l'exérèse chirurgicale prévue. Ceci impose une étude volumétrique du foie total et du foie restant après exérèse chirurgicale. La volumétrie est indispensable en cas d'hépatectomie majeure ou lorsque le parenchyme hépatique est pathologique. Si le volume résiduel du foie est « limite » ou insuffisant (moins de 30% du foie normal ou représentant moins de 0,8% du poids du patient), une embolisation portale ou ligature d'une branche porte du territoire à réséquer peuvent être réalisées afin d'hypertrophier le foie restant. Chez les patients ayant eu une chimiothérapie, la règle des 25-30% de volume de foie restante ne s'applique plus et le volume de foie restant est calculé en tenant compte du degré d'insuffisance hépatocellulaire. La décision tient compte, outre la volumétrie, du score de

CHILD-PUGH et des résultats de tests hépatiques au vert d'indocyanine.

- D'étudier très précisément les rapports anatomiques entre les métastases et les vaisseaux portes et veineux hépatiques. Idéalement, il doit exister un liseré de sécurité entre la lésion et le vaisseau, mais la simple contiguïté n'est pas synonyme d'extension tumorale. En revanche, un bourgeon endoveineux ne permet pas une exérèse chirurgicale satisfaisante.
- De préciser les dispositions anatomiques artérielles, portales et veineuses hépatiques. On connaît l'importance de reconnaître en préopératoire d'éventuelles variantes anatomiques susceptibles de compliquer l'acte chirurgical: trifurcation portale, absence de branche droite ou gauche, anomalie du drainage veineux hépatique dont on connaît l'importance pour la régénération hépatique, variante artérielle dont la connaissance est souhaitable en préopératoire afin de ne pas compliquer le geste chirurgical.
- Un point particulier, est constitué par le bilan pré thérapeutique avant radiofréquence ou cryothérapie. Il est alors essentiel de préciser le nombre de nodules, mais également leur taille (l'efficacité de ces techniques diminue lorsque la taille des nodules augmente), leur situation sous-capsulaire (qui peut en rendre l'abord percutané délicat), la proximité avec d'éventuels gros vaisseaux limitant l'efficacité de la radiofréquence et la proximité avec les grosses voies biliaires (risque de lésion biliaire avec sténose secondaire).

3-1-2- Méthodes thérapeutiques:

- Chirurgie:

Elle comporte plusieurs options et modalités techniques, ayant toutes pour but de réaliser une résection R0 en conservant un volume hépatique suffisant. Les techniques chirurgicales utilisées chez nos malades sont:

- Hépatectomies en un temps:
 - Hépatectomie droite: Au nombre de 25 hépatectomies.

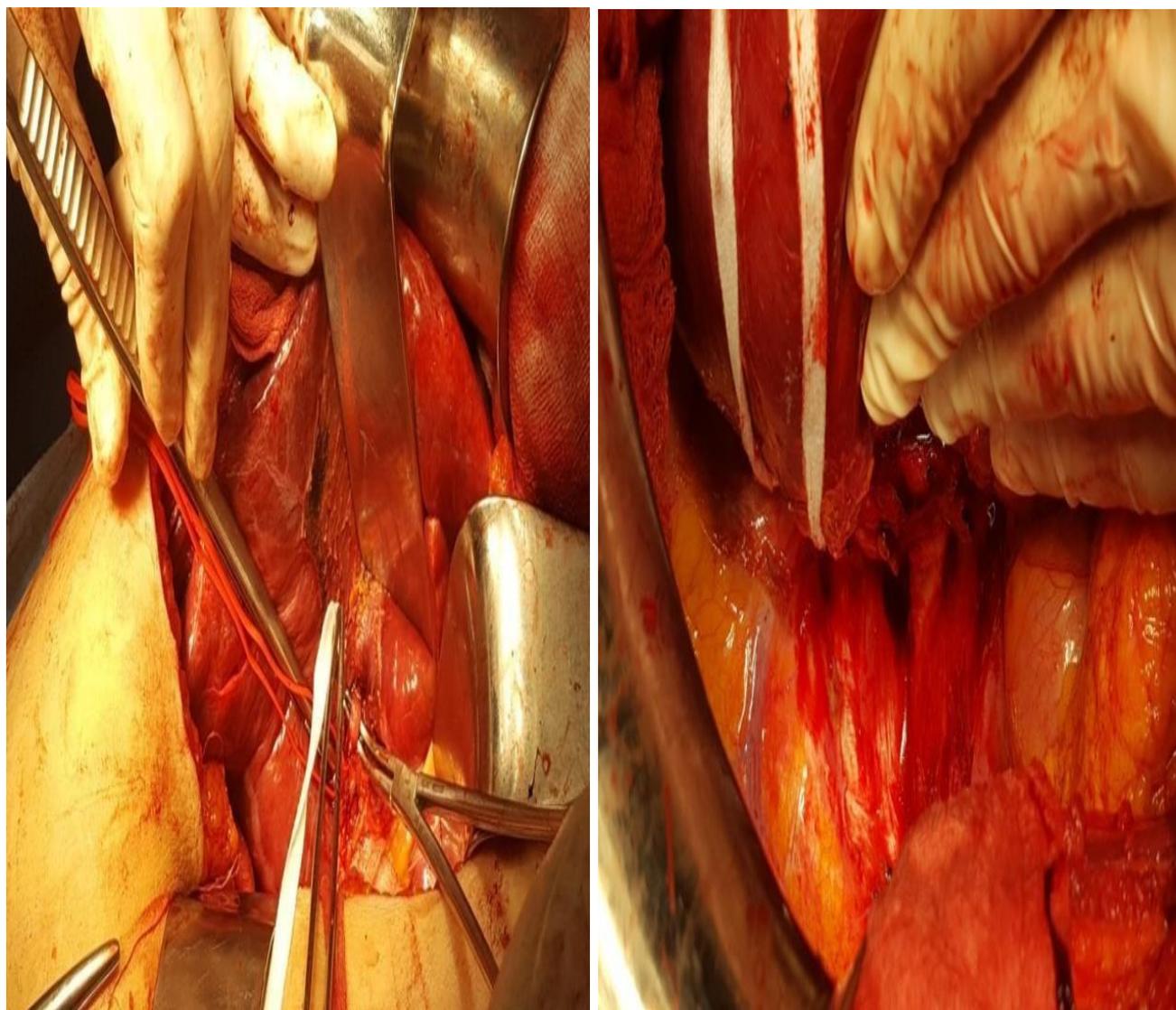


Figure11: Hépatectomie droite (temps pédiculaire et mise sur lac de la veine sushépatique droite)

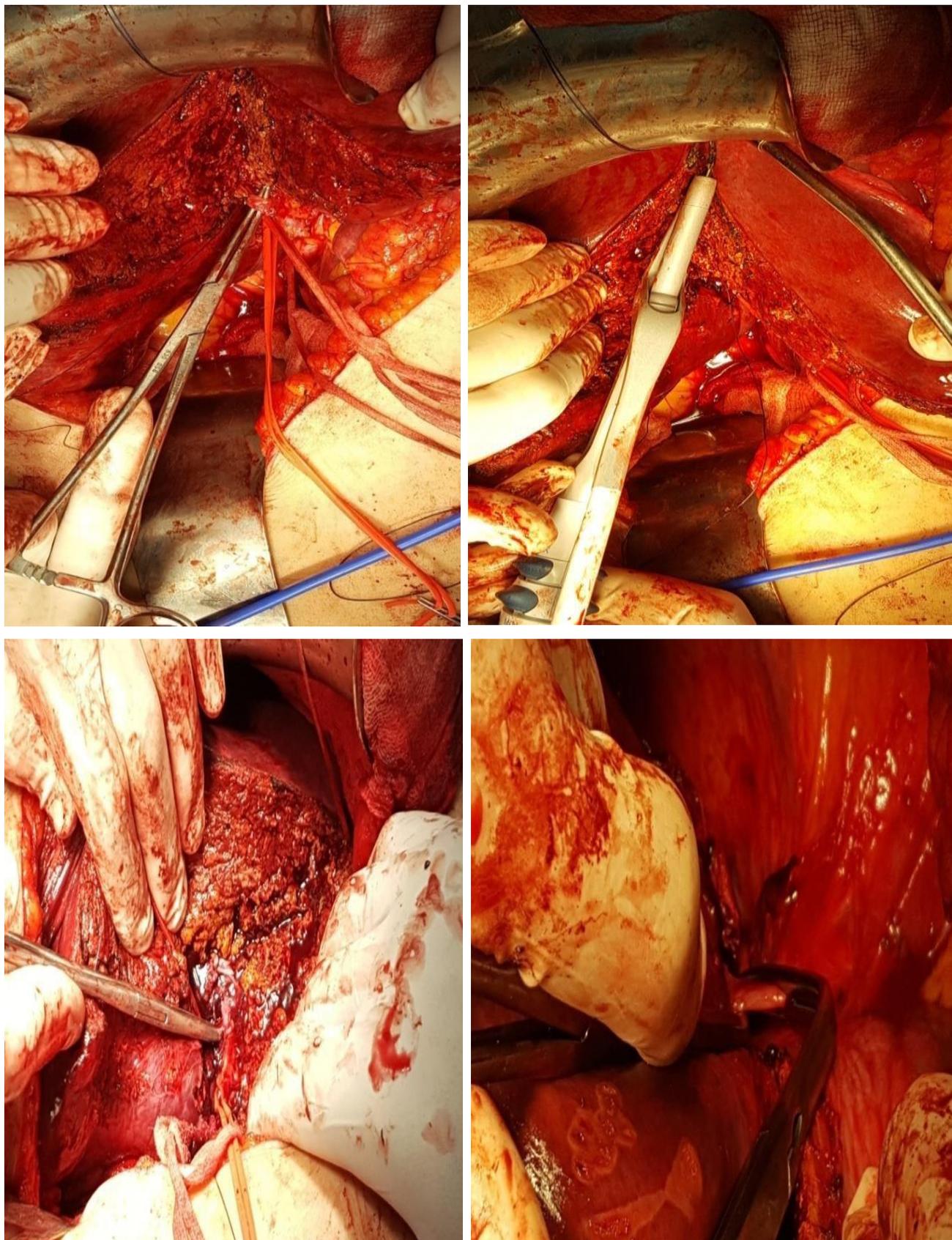


Figure 11 (bis): Hépatectomie droite (section parenchymateuse et ligature vasculaire)

- Hépatectomie gauche: Au nombre de 05 hépatectomies.

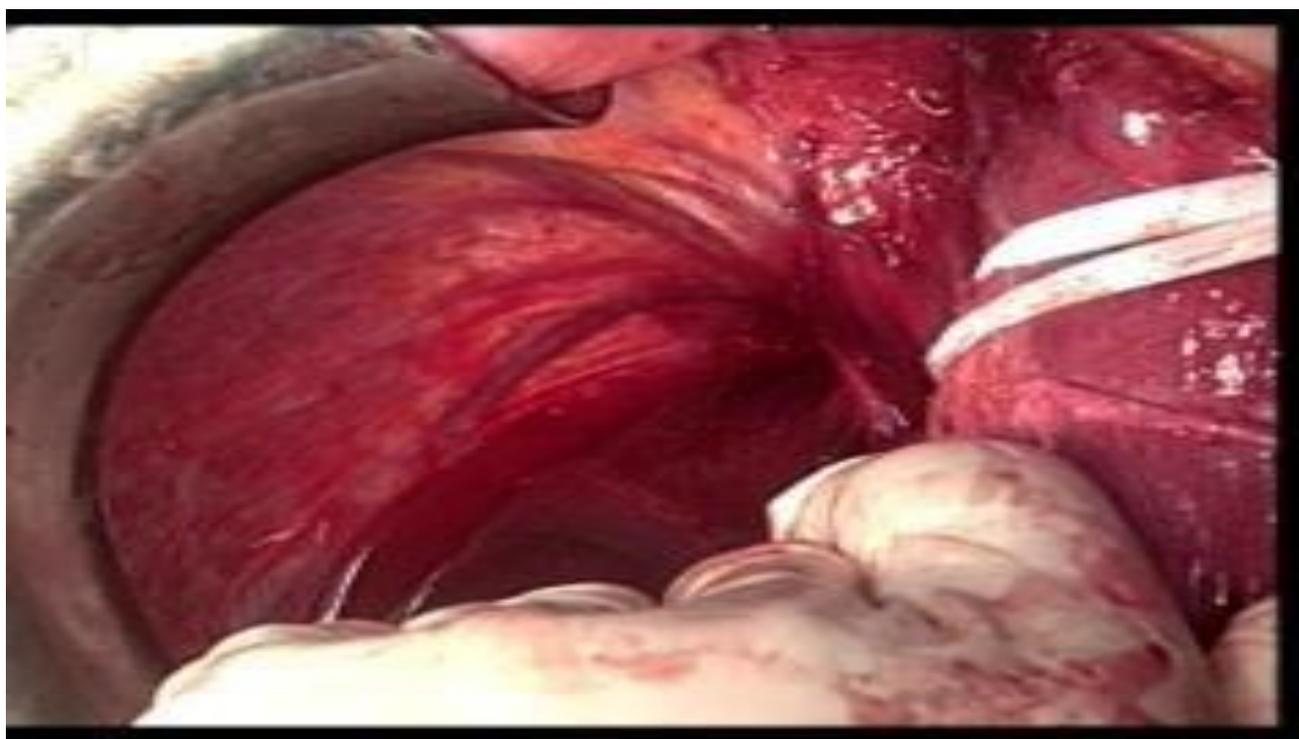
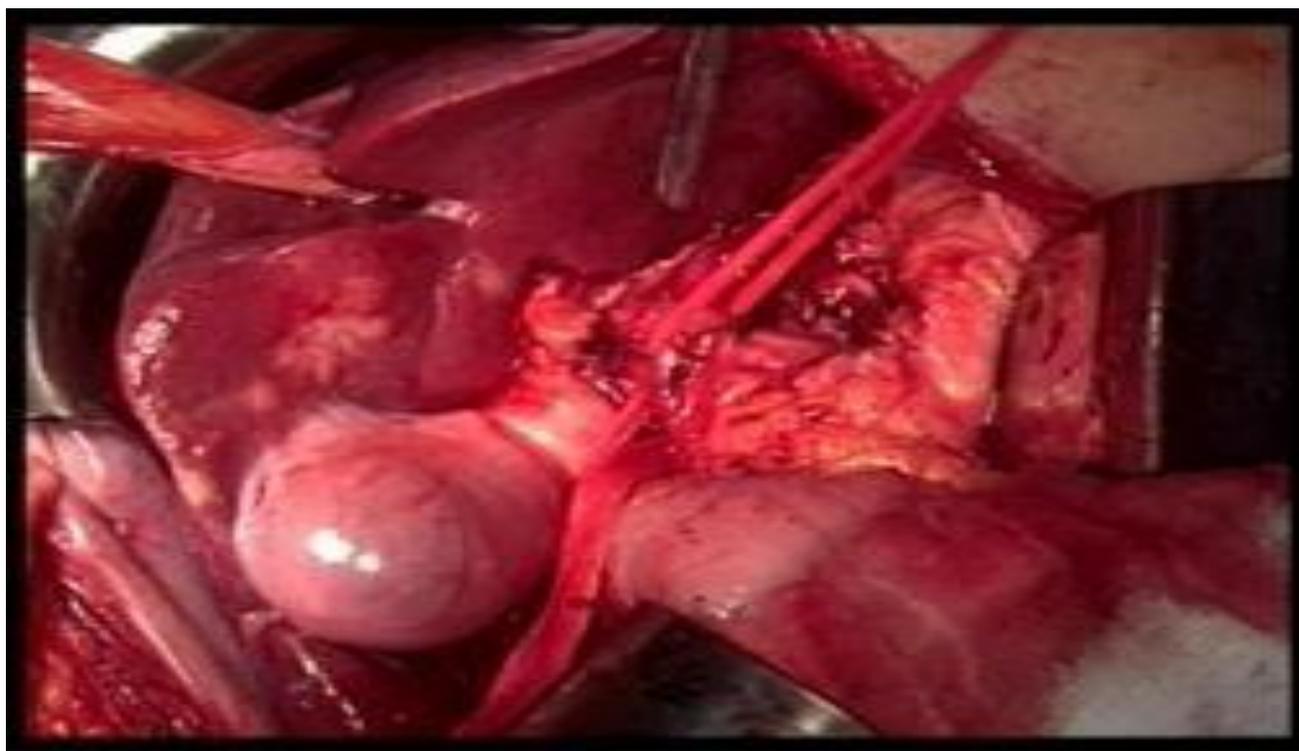


Figure 12: Hépatectomie gauche (temps pédiculaire et mise sur lacs des veines sus hépatique).

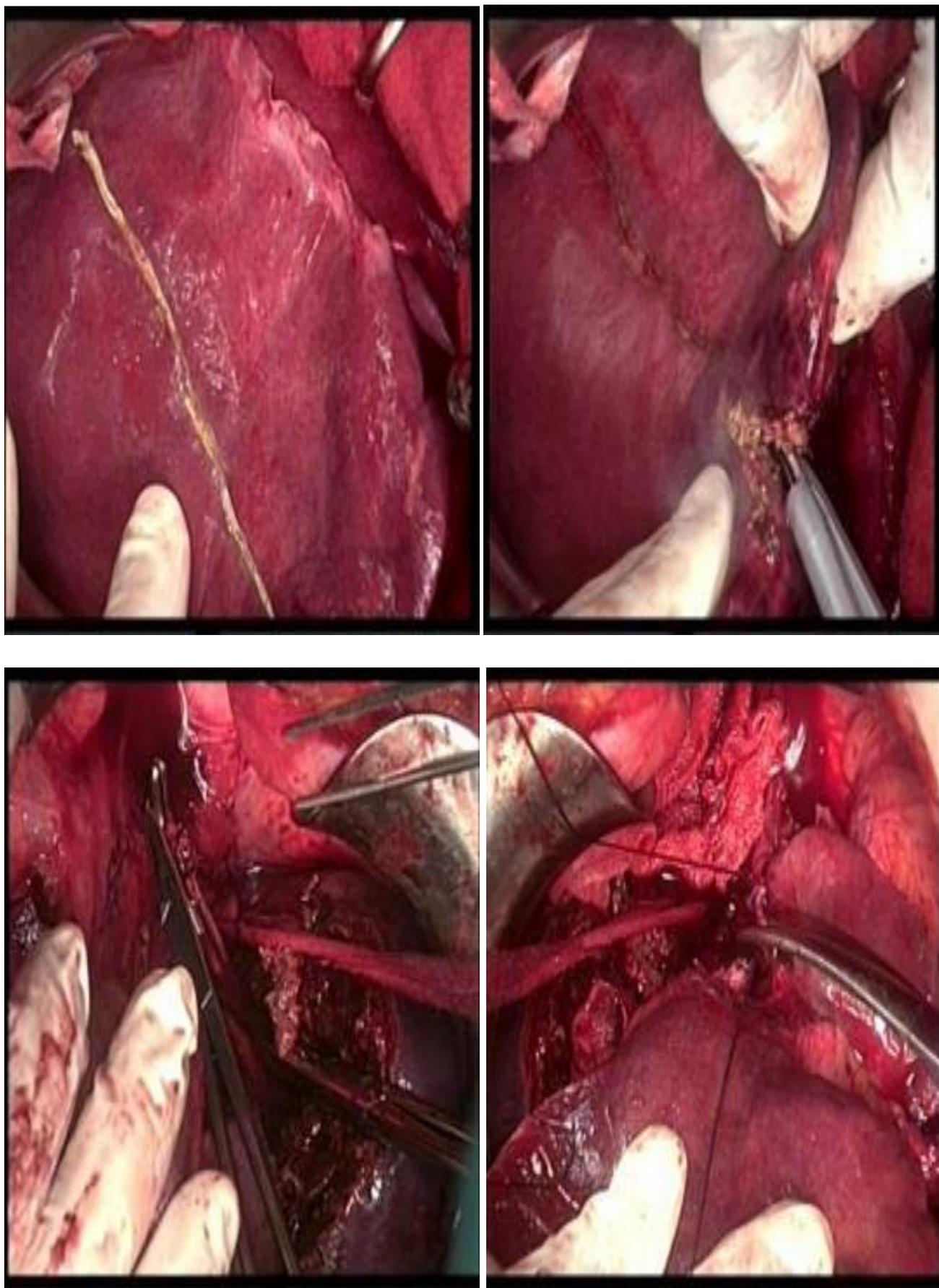


Figure 12 (bis): Hépatectomie gauche (section parenchymateuse et ligature vasculaire)

- Lobectomie gauche: Au nombre de 07 lobectomies.
- Segmentectomie et sous-Segmentectomie:

Pour chacune de ces exérèses, une utilisation de l'échographie per opératoire du foie est indispensable; L'abord vasculaire premier est de règle. Mais, compte tenu des anomalies anatomiques, cette manière de procéder est dangereuse; en fait, la section parenchymateuse première facilite grandement ces hépatectomies, à condition de respecter les lignes de scissures.

- Segmentectomie 1: Deux (02) segmentectomies I ont été réalisées. La résection du segment 1 est le plus souvent associée à une hépatectomie majeure. Du fait de la situation particulière du segment 1 reposant sur la veine cave rétro hépatique, il existe un risque de plaie cave lors de la section des veines spigeliennes; Il est donc fréquemment nécessaire d'effectuer l'exérèse du segment 1 sous exclusion vasculaire totale du foie.

- Segmentectomie 2 et 3: Deux (02) segmentectomies III ont été réalisées. Elles offrent peu d'avantages par rapport à une lobectomie gauche, elles sont donc très rarement pratiquées.

- Segmentectomie 4: Quinze (15) segmentectomies IV ont été réalisées, dont trois (03) des bisegmentectomies IV-V. Il est assez rare de réséquer le segment 4 dans sa totalité et, seule la partie antérieure et mobile, ou lobe carré, est enlevée. Il s'agit alors d'une sous-segmentectomie.

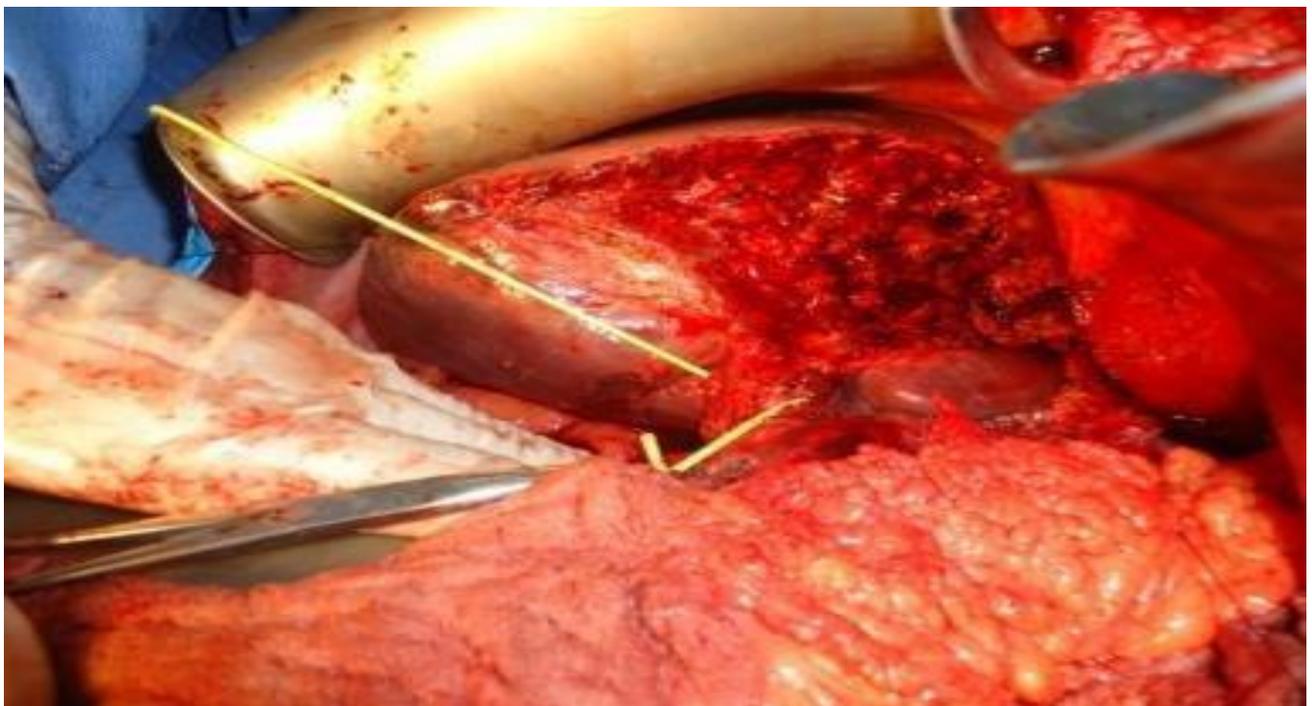


Figure 13: Segmentectomie IV

- Segmentectomie 5: Trois (03) segmentectomies V ont été réalisées. Elle consiste en l'ablation de la partie inférieure du secteur antérieur du foie droit. Le contrôle vasculaire se fait par abord hilare, supra hilare ou clam page pédiculaire.
- Segmentectomie 6: Sept (07) segmentectomies VI ont été réalisées. C'est l'ablation de la portion du parenchyme qui correspond à la pointe du foie droit; il est rarement réséqué isolément et son exérèse est souvent combinée à celle des segments 5 ou 7.
- Segmentectomie 8: Huit (08) segmentectomies VIII ont été réalisées, dont une (01) trisegmentectomie VI-VII-VIII, et une (01) bisegmentectomie VII-VIII. Elle consiste à réséquer la partie supérieure du secteur antérieur droit. Le segment 8 possède, avec le segment 1, les connexions les plus complexes à l'intérieur du foie qui rendent sa résection difficile. La segmentectomie 8 est la technique en miroir de la segmentectomie 5.

- Hépatectomies en deux temps:

Ce sont des hépatectomies ayant nécessité une préparation du foie préalable, réalisant dans le premier temps une clairance tumorale du foie restant, suivi d'une embolisation portale controlatérale pour hypertrophier ce futur foie restant, puis d'un deuxième temps d'hépatectomie majeure emportant les principales métastases du foie embolisé, effectuée 2 à 3 mois plus tard.

- Hépatectomies type ALPPS:

Il s'agit d'une hépatectomie de clairance du futur foie restant, associée à une ligature portale préparatoire du foie à réséquer, et d'une parenchymotomie hépatique complète avant hépatectomie secondaire 7 à 10 jours plus tard. Douze (12) interventions type ALPPS ont été réalisées.

- Métastasectomies:

Elles comportent des résections limitées de parenchyme hépatique métastatique, réalisant une ablation de la métastase seule avec des marges suffisantes saines, concernant des lésions de petite taille même multiples. Quarante cinq (45) métastasectomies ont été réalisées chez nos patients.



Figure 14: Métastasectomies

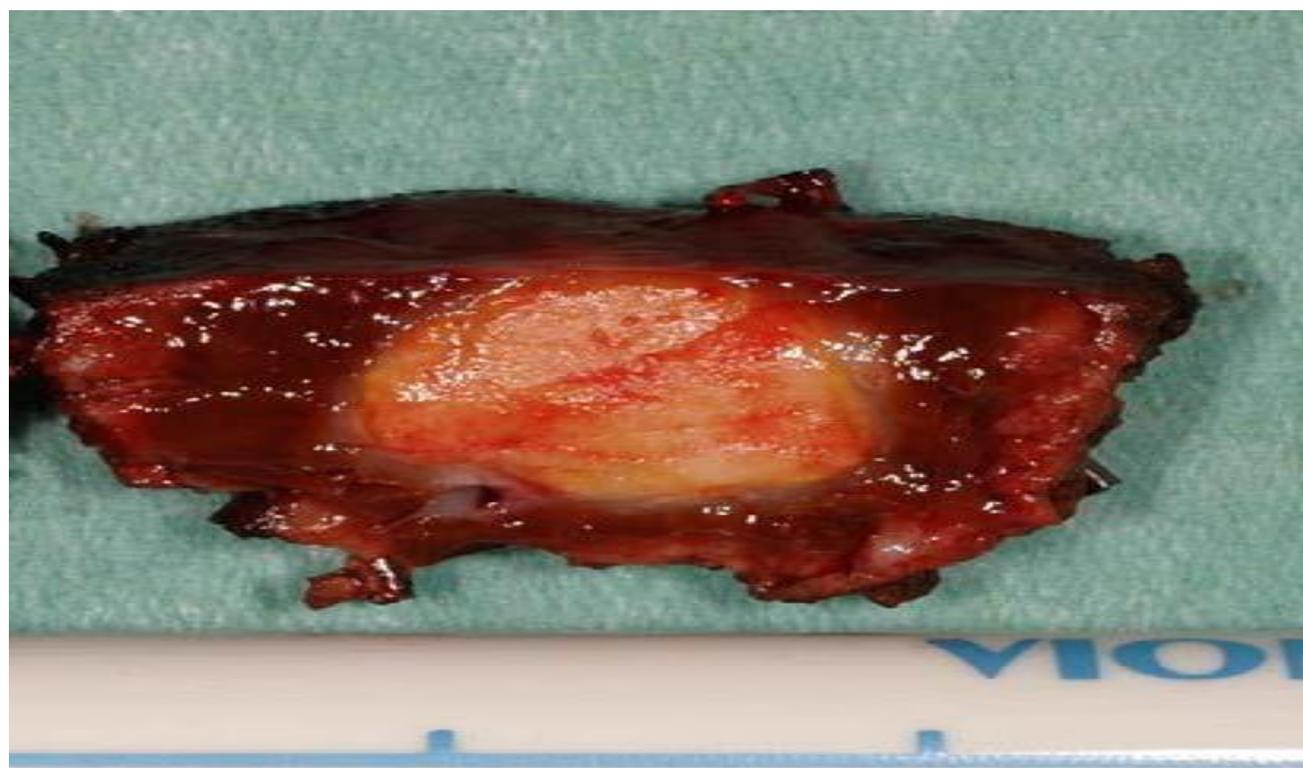
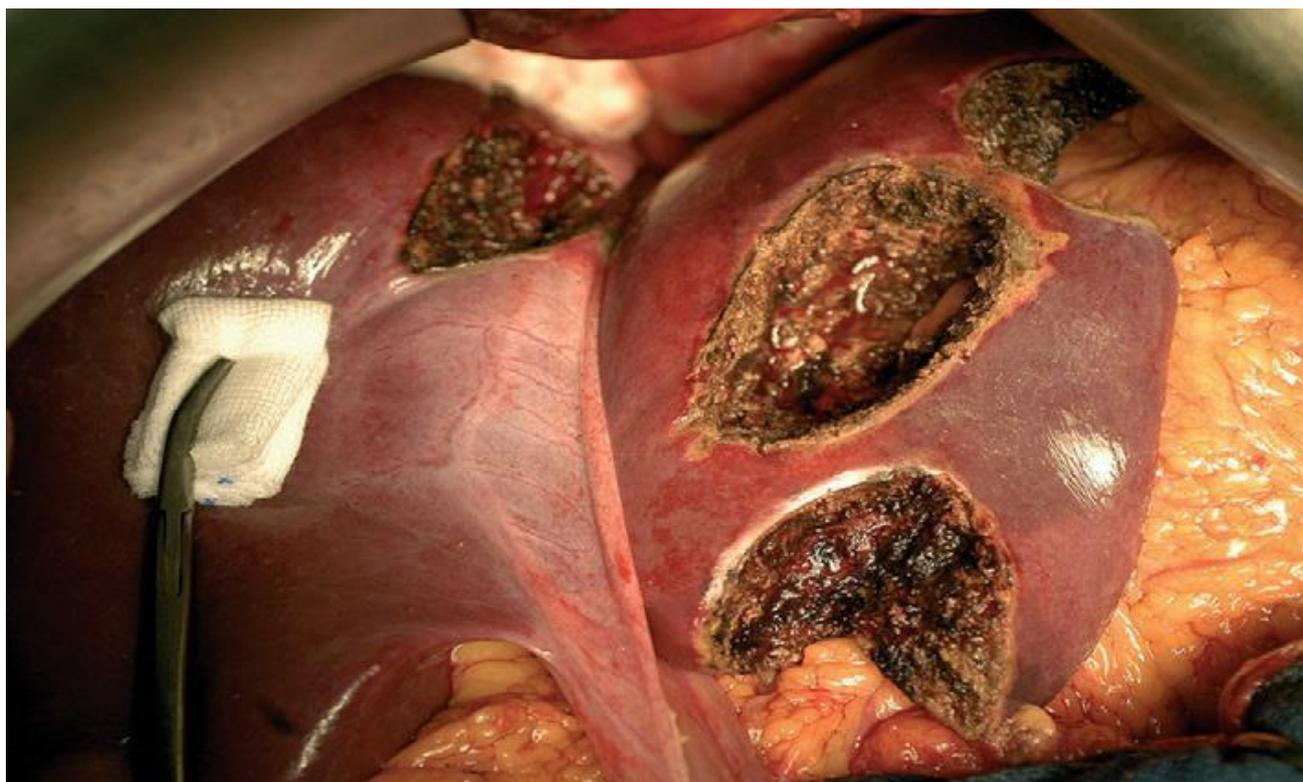


Figure 14 (bis): Métastasectomies (Pièce opératoire)

- Hépatectomies itératives:

Réalisées de 2 à 4 reprises, les hépatectomies itératives ont bien eu leur place dans la prise en charge thérapeutique des récidives de métastases hépatiques opérées. Elles consistent en général en des hépatectomies mineures mais répétées autant de fois que possible.

- Chimiothérapie:
- Chimiothérapie néo adjuvante:

Un des intérêts de cette chimiothérapie est de tester la chimio-sensibilité des MHCCR, l'objectif final étant d'améliorer la survie sans récidive et la survie globale après résection complète grâce à une sélection de bons répondeurs. Elle est devenue une partie intégrante de gestion multidisciplinaire du cancer colorectal métastatique. Elle s'adresse à des patients d'emblée considérés comme résécables; elle est dite « d'induction » quand elle est administrée par nécessité devant des métastases non résécables. Les protocoles utilisés chez nos patients sont: FOLFOX-CETUXIMAB, FOLFIRI-AVASTIN, FOLFOX, FOLFOX-AVASTIN, XELODA-RADIOTHERAPIE, FOLFIRI-CETUXIMAB, FOLFIRINOX-CETUXIMAB, XELODA-IRINOTECAN, 5FU-RADIOTHERAPIE, FOLFOX- VECTIBIX, FOLFIRINOX-VECTIBIX

- Chimiothérapie à visée palliative:

Elle constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie. La survie à 5 ans des patients uniquement traités par chimiothérapie est inférieure à 1%.

- Chimiothérapie postopératoire adjuvante:

Le risque de récidive après résection des MH est de 60 à 70%, même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées. Le principe de la chimiothérapie postopératoire va donc reposer sur le traitement de la maladie microscopique potentielle que le chirurgien méconnaît lors de l'intervention d'exérèse. Les protocoles utilisés chez nos malades ont été: FOLFOX, FOLFIRI-AVASTIN, FOLFOX4-AVASTIN, FOLFIRI-CETUXIMAB, FOLFOX-CETUXIMAB, XELODA-RADIOTHERAPIE, 5FU-OXALIPLATINE, XELODA, LV5FU2, XELODA-AVASTIN, FOLFIRINOX, CIA (chimiothérapie intra-artérielle, faite d'oxaliplatine+LV5FU2).

- Radiofréquence:

Cette technique a pour but de réaliser une destruction tumorale tout en épargnant au maximum le parenchyme hépatique. Dans notre étude, huit (08) patients ont subi une radiofréquence, soit lors d'une clearance du foie restant dans une chirurgie hépatique en deux temps, soit lors d'une récurrence hépatique.

- Embolisation portale:

L'embolisation portale a été réalisée chez 14 patients en pré-hépatomie, soit par voie percutanée dans la plupart des cas (75%), ou par voie iléale quand la voie percutanée s'est avérée impossible.

RÉSULTATS

4- Résultats:

4-1- Etude descriptive:

4-1-1- Description de l'effectif:

Nous avons inclus 159 patients entre les deux centres (CHB, HMRUC) du 01 Janvier 2011 au 01 Janvier 2015. Tous ces patients présentaient des métastases hépatiques de cancers colorectaux qu'elles soient synchrones ou métachrones.

Cet effectif comprenait 89 hommes pour 70 femmes, soit 55,97% d'hommes et 44,02% de femmes, avec une sex-ratio de 1,27

4-1-1-1- Répartition selon le sexe:

Tab 2: Répartition des patients selon le sexe

Sexe	N	%
Féminin	70	44 ,02
Masculin	89	55,97
Total	159	100,0

4-1-1-2- Répartition selon l'âge:

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 62 ans, avec des extrêmes de 26 à 87ans.

La tranche d'âge 61-70 ans est la plus touchée.

Tab 3: Répartition des patients selon la tranche d'âge

Tranches d'âge	N	%
20-30 ans	02	1,2
31-40 ans	01	0,6
41-50 ans	14	8,4
51-60 ans	36	22,6
61-70 ans	66	41,5
Supérieur à 71 ans	40	25,1
Total	159	100

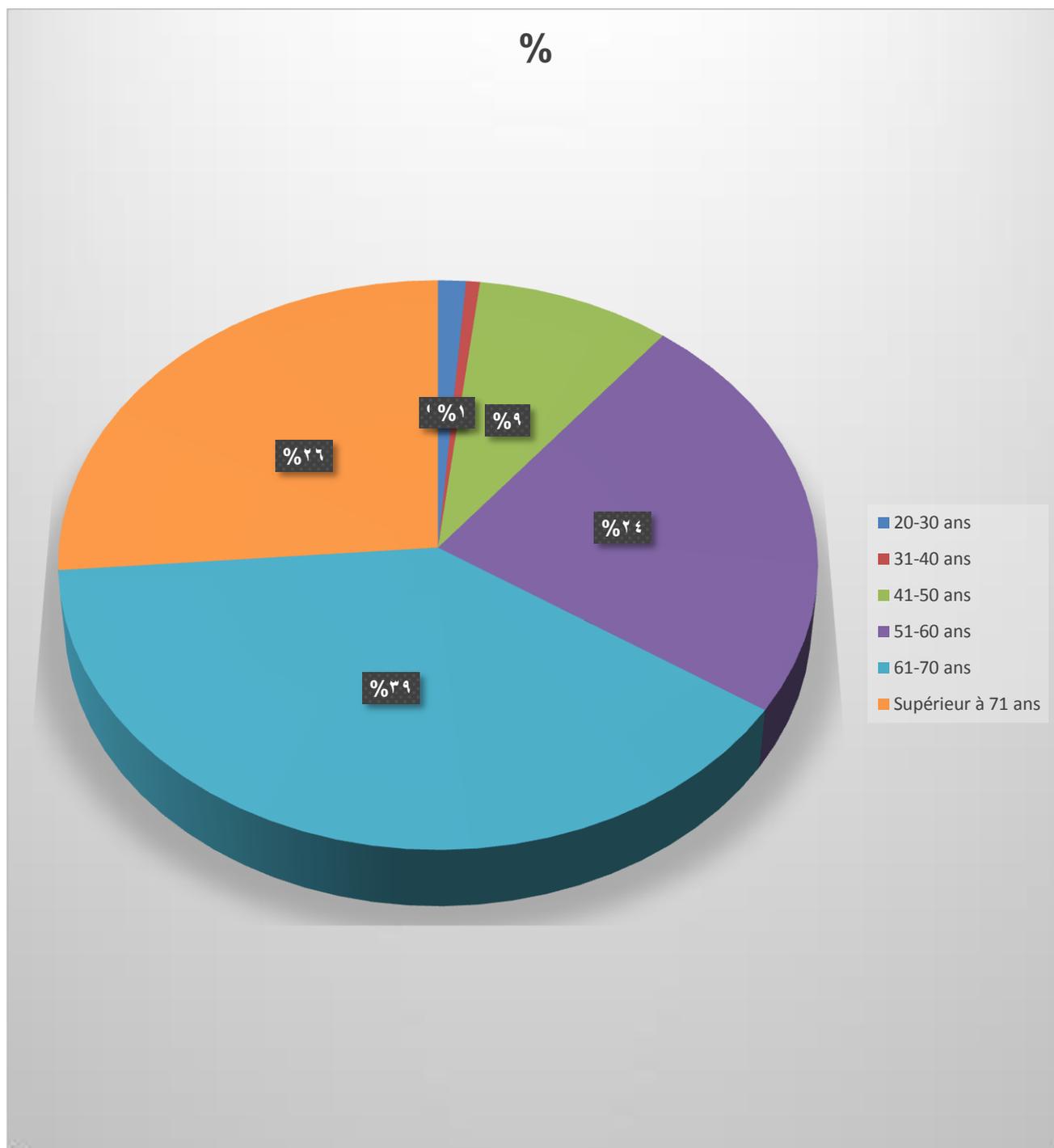


Figure 15: Secteurs illustrant les tranches d'âge.

4-1-2- Prise en charge de la lésion primitive:

4-1-2-1- Comorbidités:

Soixante seize pour cents des patients avaient au moins une tare associée, représentée essentiellement par l'HTA et le diabète.

Tab 4: Comorbidités

Comorbidités	N	%
Diabète	22	18
HTA	64	52,4
Asthme	08	6,5
Cardiopathie	19	15,5

4-1-2-2- Classification ASA:

Tous les patients ont été évalués en préopératoire par un bilan systématique et exploration des fonctions vitales, et classés selon la stadification pré anesthésique ASA. Le type ASA III représente 32%, et le type ASA II 46,5%.

Tab 5: Classification ASA

ASA	N	%
I	16	10,1
II	83	52,2
III	58	36,4
IV	02	1,3
Total	159	100

4-1-2-3- Localisation de la lésion primitive:

La localisation gauche est la plus fréquente, représente 55,3% des cas, suivi de la localisation droite 22%.

Tab 6: Localisation de la tumeur primitive

Localisation	N	%
COLON GAUCHE	88	55,3
COLON DROIT	35	22
COLON TRANSVERSE	05	6,9
HAUT RECTUM	11	5,7
MOYEN RECTUM	09	6,9
BAS RECTUM	11	3,1
Total	159	100

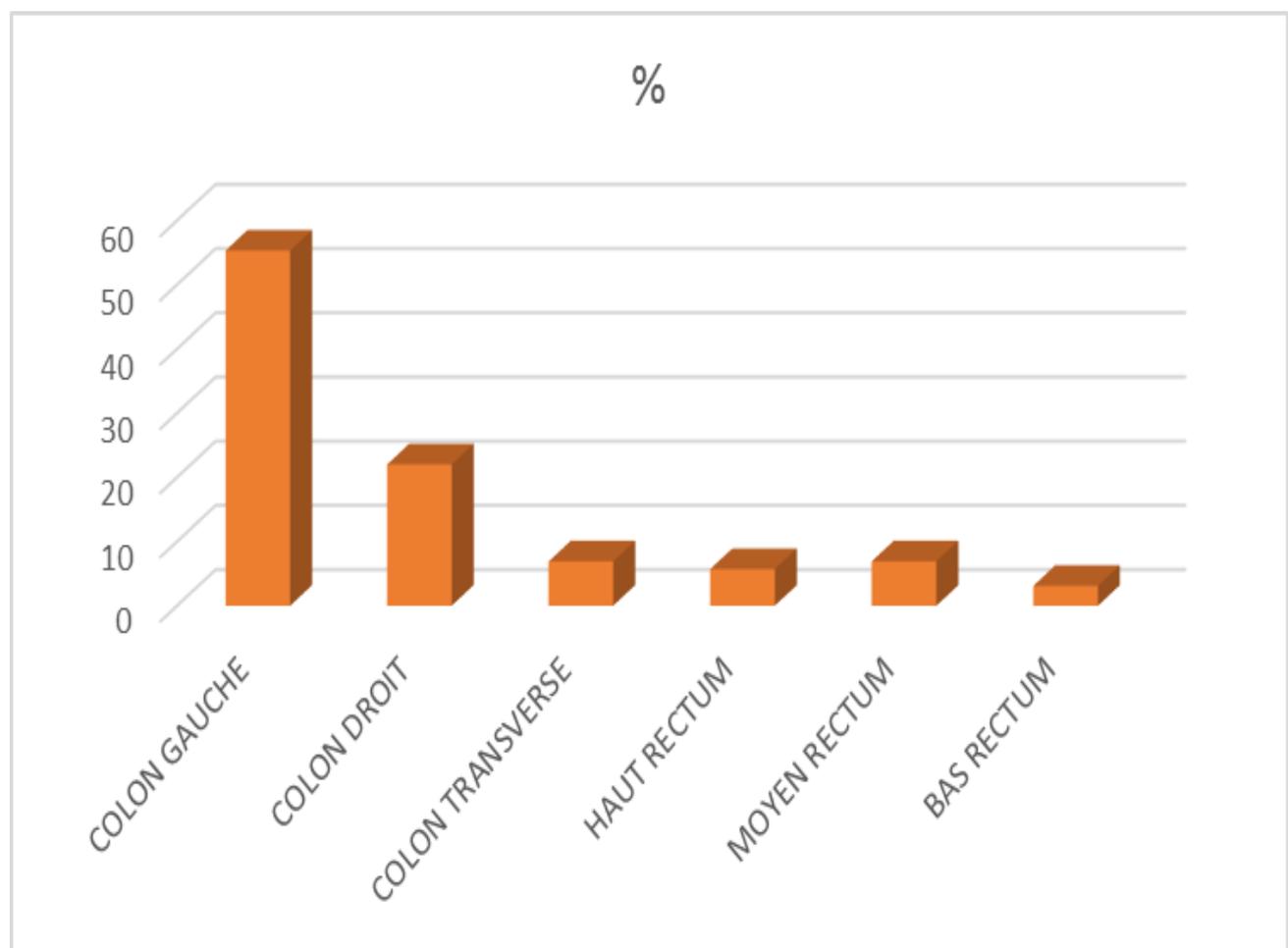


Figure 16: Siège de la tumeur primitive

4-1-2-4- Stade de la lésion primitive:

Quarante six pour cents des patients ayant une métastase hépatique avaient une tumeur primitive de stade IV, et 32% au stade IIIb.

Tab 7: Stades histologiques de la tumeur primitive

Stades histologiques	N	%
Stade IIIa	05	3
Stade IIIb	52	32,7
Stade IIIc	28	17,6
Stade IV	73	46
Total	159	100

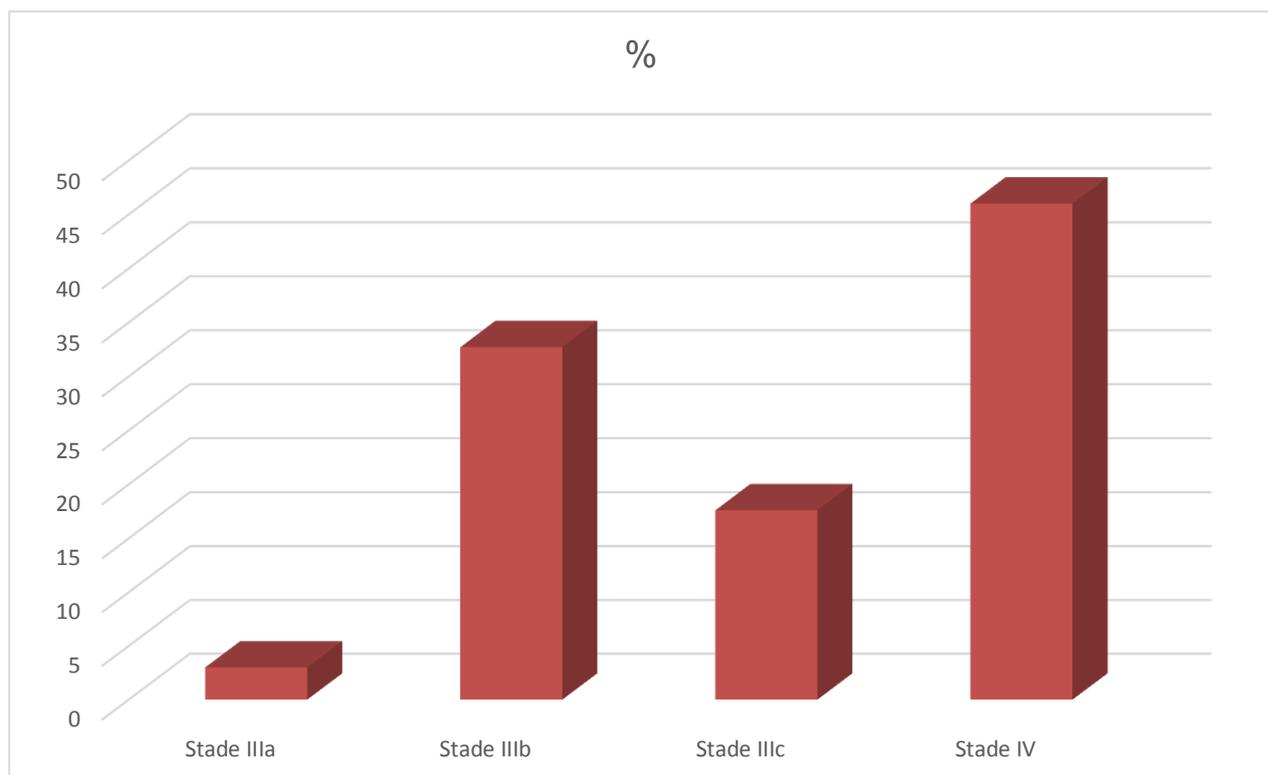


Figure 17: Stades histologiques de la tumeur primitive

4-1-2-5- Mode de révélation de la tumeur primitive:

Le mode de révélation de la tumeur primitive est représenté essentiellement par la douleur et le syndrome rectal, cependant 62 patients (40%) ont été pris en charge pour une complication, dont 23(14,4%) une complication aigue.

Tab8: Mode de révélation de la tumeur primitive

Mode	N	%
DOULEUR	64	40,2
OCCLUSION	20	12,6
SYNDROME RECTAL	15	9,4
HEMORRAGIE	39	24,5
PERFORATION	3	1,9
DECOUVERTE FORTUITE	9	5,7
CONSTIPATION	1	0,6
RECTORRAGIE	7	4,4
FISTULISATION	1	0,6
Total	159	100

4-1-2-6- Circonstances d'intervention sur la tumeur primitive:

Tab 9: Circonstances d'intervention sur la tumeur primitive

Intervention	N	%
PROGRAMMEE	131	82,3
URGENCE	28	17,6
Total	159	100,0

4-1-2-7- Type de résection colorectale:

Il a été réalisé 107 résections coliques, dont 47,8% colectomies gauches, 20,8% hémicolectomies droites, 33 patients ont eu une chirurgie pour une localisation rectale, conservatrice chez 28 patients, et un geste de dérivation type colostomie latérale chez 7 patients.

Tab10: Type de résection colorectale

Type	N	%
HEMICOLECTOMIE GAUCHE	76	47,8
HEMICOLECTOMIE DROITE	33	20,8
RESECTION ANTERIEURE BASSE	28	17,6
COLOSTOMIE	7	4,4
HARTMANN	8	5
AMPUTATION ABDOMINO-PERINEALE	5	3,1
NON OPERE	2	1,3
Total	159	100

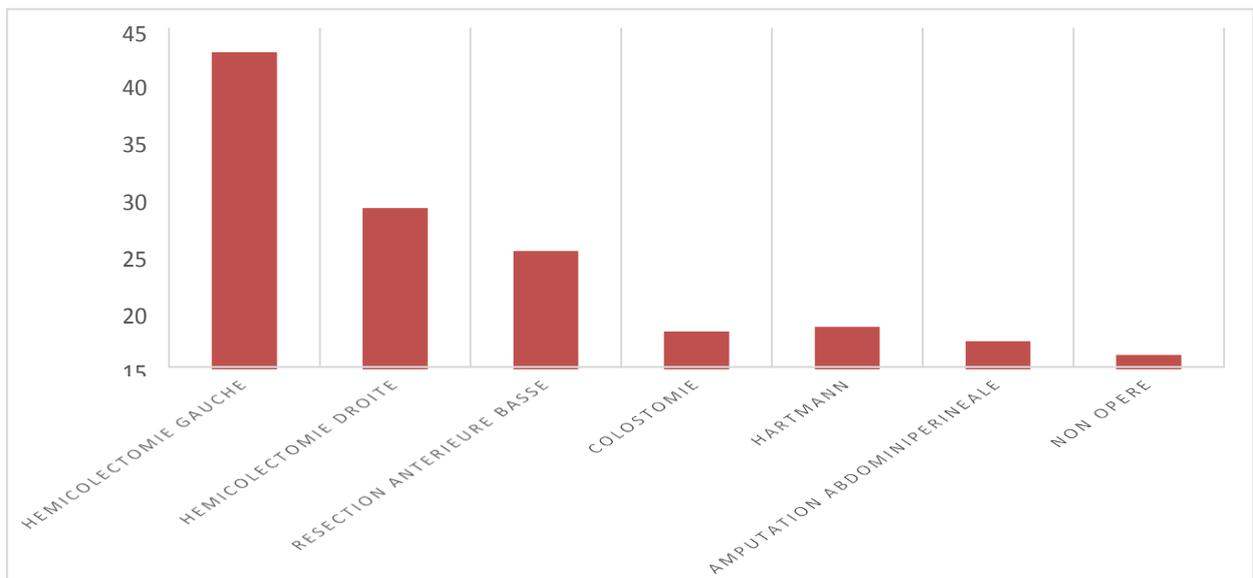


Figure 18: Type de chirurgie colorectale

4-1-3- Prise en charge des métastases hépatiques:

4-1-3-1- Caractère des MH:

Le diagnostic des métastases hépatiques a été posé lors du bilan d'extension de la tumeur primitive chez 112(70,4%) patients, et au cours du follow-up des patients opérés pour le primitif chez 47 patients (29,5%).

4-1-3-2- Imagerie:

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé chez la quasi-totalité des patients. le Pet-scan n'a été réalisé que chez 88 patients.

Tab 11: Bilan radiologique

Examen	N	%
Scanner TAP	155	97,4
Pet-scan	88	55,3
Découverte per opératoire	02	1,2

4-1-3-3- Localisation des MH:

Les explorations radiologiques suscitées en plus du bilan d'extension ont permis de préciser le nombre et les différentes localisations des métastases sur les segments hépatiques.

La localisation hépatique bilatérale est la plus fréquente, retrouvée chez 95 patients, suivie de la localisation hépatique droite chez 54 patients.

Tab 12: localisation des MH

Localisation	N	%
Foie droit	54	34
Foie gauche	10	6
Bilatérale	95	60,3
Total	159	100

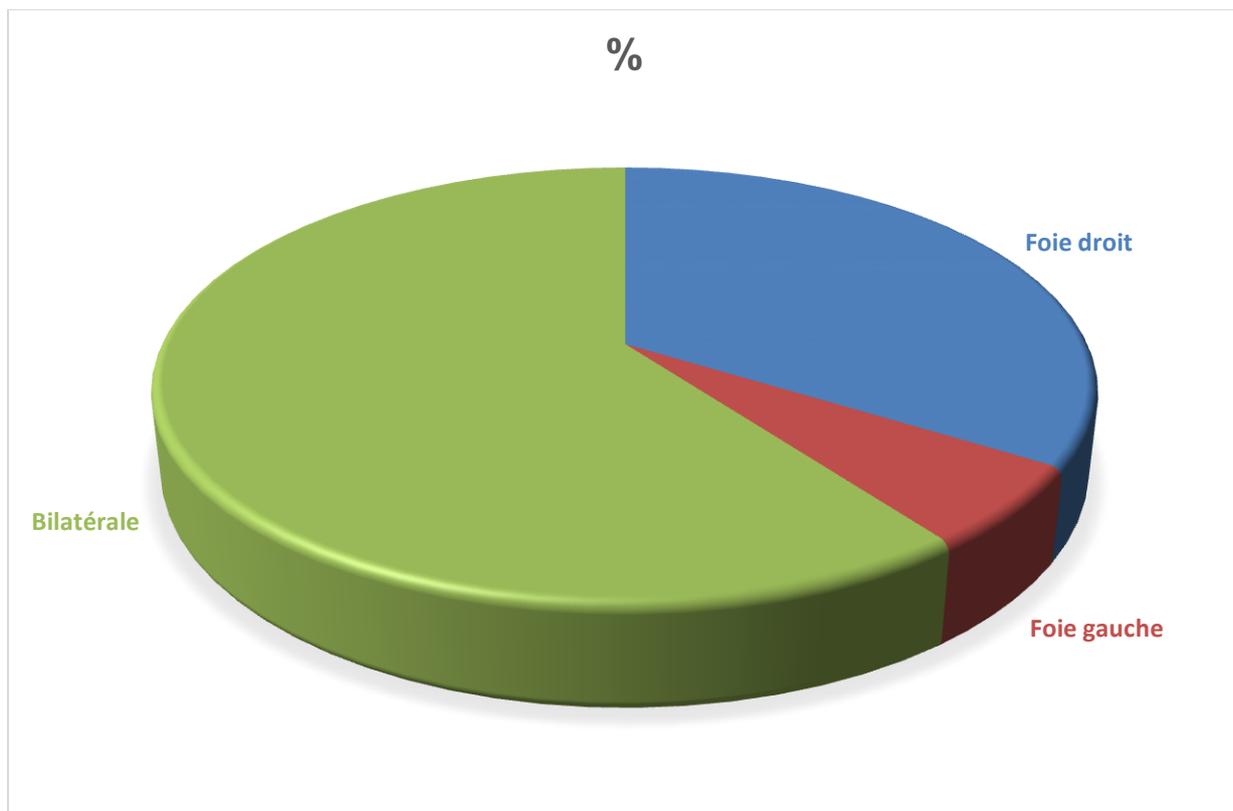


Figure 19: Localisation des métastases hépatiques

4-1-3-4- Nombre de nodules:

Chez 115 patients (72,32%), il s'agissait d'une localisation multiple, allant de 2 à 45 nodules. Seulement 44 patients (26,16%) avaient un nodule unique.

Tab 13: Nombre de nodules

Nombre de nodules	N	%
1 nodule	44	26,1
2 nodules	25	14,5
3 à 5 nodules	33	19,1
Plus de 5 nodules	28	17,6
Plus de 10 nodules	29	18,2
Total	159	100

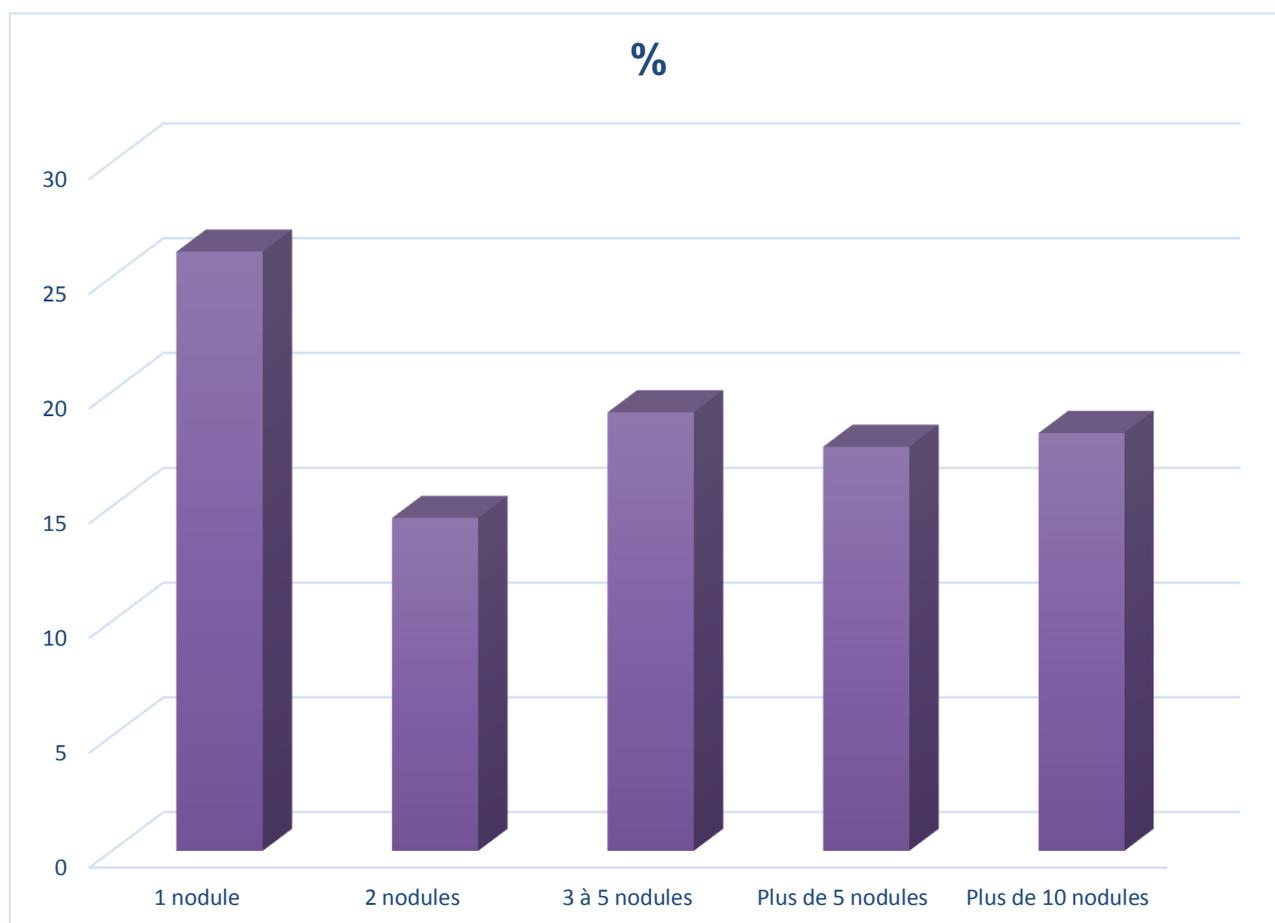


Figure 20: Nombre de nodules.

4-1-3-5-Traitements pré-hépatomie:

Quinze patients ont nécessité un geste thérapeutique précédant l'hépatomie, une embolisation portale droite chez 14 patients, et une chimio-embolisation chez un patient.

Tab14: Traitements pré-hépatomie

Traitements	N	%
Embolisation	14	93,3
Chimio-embolisation	01	6,6
Total	15	100

4-1-3-6- Stratégie de prise en charge des MHS:

La stratégie et les séquences thérapeutiques des métastases synchrones ont été adaptées aux différentes situations relatives à l'état du patient, le nombre de nodules et leur localisation d'une part, et les circonstances de l'intervention d'autre part.

Sur les 112 patients porteurs de métastases hépatiques synchrones, 17 ont nécessité une chimiothérapie première, 109 ont été opérés pour le primitif en premier, foie premier chez 06 patients, et chirurgie combinée en un temps chez seulement 02 patients.

une chirurgie hépatique en deux temps a été réalisée chez 25 patients, dont 12 selon le procédé ALPPS, et 13 en deux temps conventionnelle.

Tab 15: Stratégies et séquences thérapeutiques des MHS

Séquence thérapeutique	N	%
Foie premier	06	4,3
Primitif premier	109	78,4
Chirurgie combinée en 1 seul temps	02	2,8
Chimiothérapie première	17	12,2
Chirurgie hépatique en 2 temps	13	9,3
ALPPS	12	8,6
Total	139	100

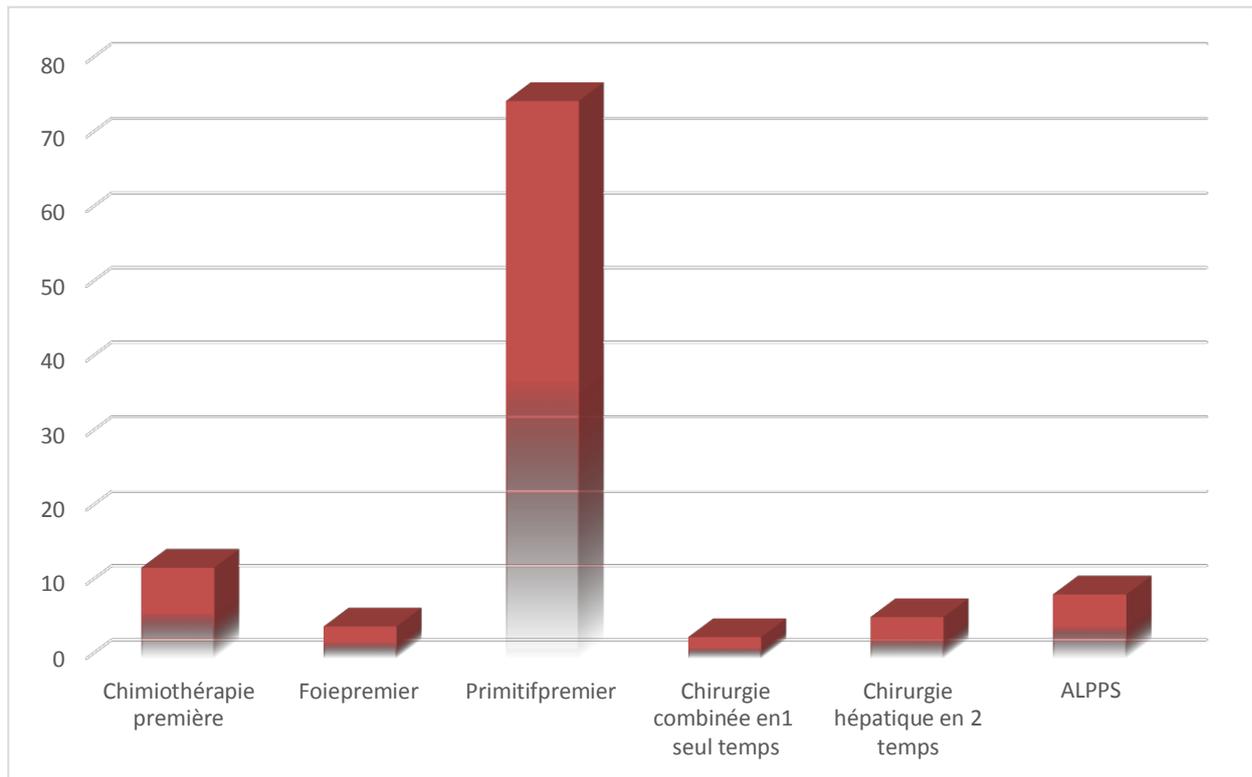


Figure 21: Stratégie chirurgicale des MH

4-1-3-7- Métastases métachrones:

Le suivi postopératoire des patients opérés pour cancers colorectaux a permis le diagnostic des localisations hépatiques métachrones chez 47 patients (29,55%). Le délai moyen de survenue des métastases était de 26 mois, avec des extrêmes allant de 07 à 60 mois.

Tab 16: Délai de survenue des MHM

Délai de survenue	N	%
07-12 mois	19	40,4
13-36 mois	14	29,7
37-55 mois	07	14,9
Supérieur à 55 mois	07	14,9
Total	47	100

4-1-3-8- Protocoles de chimiothérapie pré-hépatectomies:

La chimiothérapie pré-hépatectomie a été nécessaire chez 28 patients porteurs de métastases hépatiques dont 17 synchrones. De nombreux protocoles ont été utilisés, à base de FOLFOX et FOLFIRI associé ou non à une biothérapie.

Tab 17: Protocoles de chimiothérapie pré-hépatectomie

Protocoles	N	%	Nbre cures	Toxicité
FOLFOX	03	10,7	04	Diarrhée, mucite, syndrome mains-pieds, troubles neurologiques
FOLFOX-AVASTIN	06	21,4	04	HTA, hémorragies, thromboses artérielles
FOLFOX-ERBITUX	05	14,2	04-8 à12	Eruption acnéiforme, hypertichose, périonyxis
FOLFOX-VECTIBIX	01	3,5	04 à 06	Asthénie, paresthésies
FOLFIRI	02	7	04	Diarrhée
FOLFIRI-AVASTIN	02	7	04	HTA, hémorragies, thromboses artérielles
FOLFIRI-ERBITUX	05	10,7	04-8 à12	Eruption cutanée
FOLFIRINOX	01	3,5	04	Diarrhée, alopecie, nausées/vomissements
FOLFIRINOX-AVASTIN	01	3,5	04	HTA, hémorragies....
XELODA-IRINOTECAN	01	3,5	03à 04	Diarrhée
XELOX	01	3,5	03	Syndrome mains- pieds, diarrhée, stomatite

4-1-3-9- Protocoles de chimiothérapie post hépatectomie:

85 patients ont reçu une chimiothérapie en post hépatectomie. Le protocole le plus utilisé est représenté essentiellement par le FOLFOX chez 23 patients, FOLFIRI-AVASTIN chez 14 patients et FOLFOX-AVASTIN chez 10 patients.

Tab18: Protocoles de chimiothérapie post-hépatectomie

Protocoles	N	%	Nombre cures	Toxicité
LV5FU2	03	1,9	04	Sécheresse cutanée
FOLFOX	23	14,4	04	Diarrhée, mucite
FOLFOX-AVASTIN	10	6,3	04	Eruption cutanée, HTA, hémorragies
FOLFOX- ERBITUX (KRAS sauvage)	02	1,2	04 à 12	Eruption cutanée
FOLFIRI	08	5	04	Diarrhée, vomissements
FOLFIRI-AVASTIN	14	8,8	04	HTA, épistaxis, protéinurie
FOLFIRI- ERBITUX	11	6,9	04 à 12	Eruption cutanée,
FOLFIRINOX	02	1,2	04	Diarrhée, paresthésies
FOLFIRINOX-AVASTIN	02	1,2	04	HTA, hémorragies,
FOLFIRI- ZALTRAP	02	1,2	04	Nausées, vomissement, diarrhée
FOLFIRINOX-ERBITUX	01	0,6	04 à 12	Eruption cutanée, paresthésies

XELODA-AVASTIN	03	1,9	03 à 06	Syndrome mains-pieds, HTA
OXALIPLATINE-5FU-AVASTIN	01	0,6		Paresthésies, HTA, hémorragies
5FU-RADIOTHERAPIE	01	0,6		Syndrome mains-pieds
IRINOTECAN SEUL	01	0,6	Jusqu'à progression ou toxicité supérieure	Neutropénies, diarrhée
IRINOTECAN-AVASTIN	01	0,6	Jusqu'à progression ou toxicité	Neutropénies, HTA, hémorragies

4-1-3-10- Réponse tumorale à la chimiothérapie:

Tab 19: réponse tumorale à la chimiothérapie

Réponse dernière ligne	MH jugées résécables		MH jugées non résécables	
	N	%	N	%
DIMINUTION	98	72,6	0	0
PROGRESSION	4	3	0	0
STABILISATION	35	26	2	1,4
TOTAL	137		2	

4-1-3-11- Résécabilité:

La résection hépatique a été possible chez 139 patients, soit un taux de résécabilité de 87,42%. Au total, nous avons réalisé 209 hépatectomies, dont 60,43% des cas il s'agissait d'une seule hépatectomie, 30,21% des cas deux hépatectomies, et trois hépatectomies voire plus dans 9,34% des cas.

Tab 20: Nombre total d'hépatectomies

Hépatectomie	N	Nombre d'hépatectomies total
1,0	84	84
2,0	42	84
3,0	11	33
4,0	02	08
Total	139	209

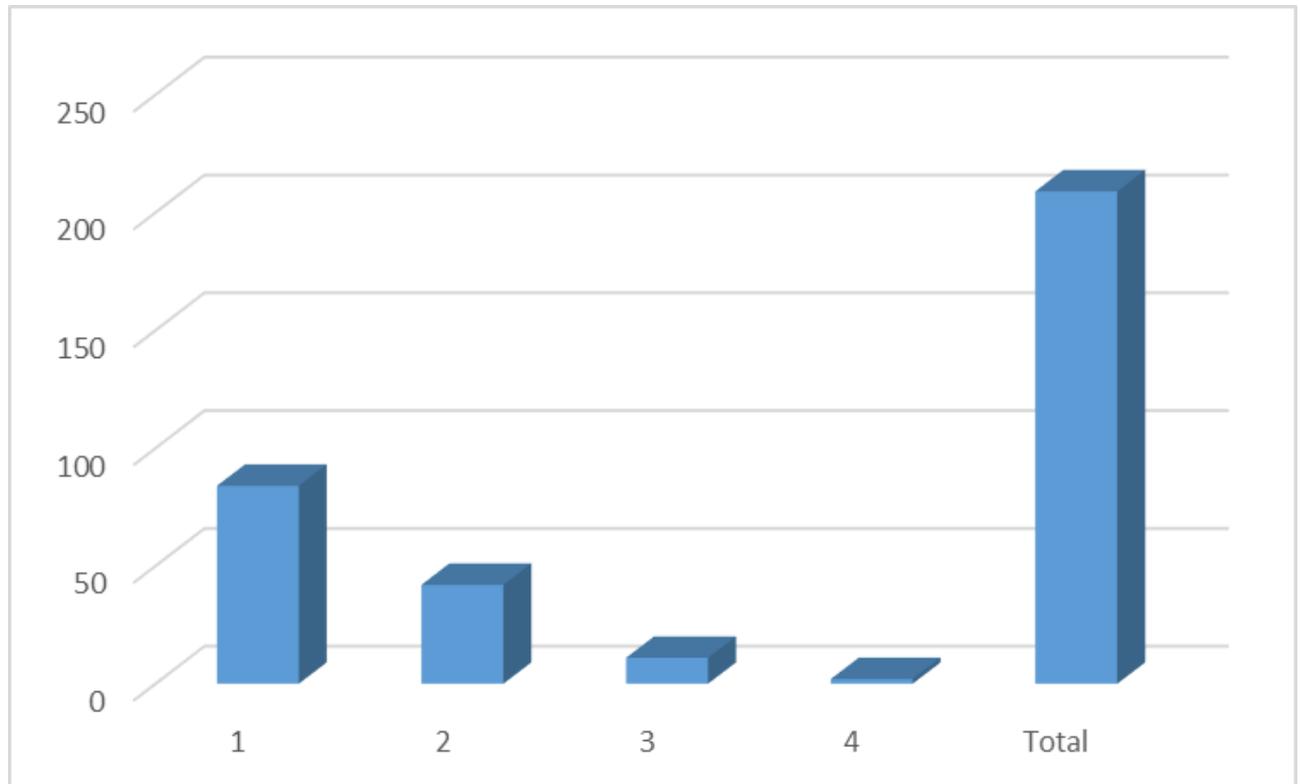


Figure 22: Nombre total d'hépatectomies

4-1-3-12-Morbidité:

Les suites opératoires des hépatectomies ont été émaillées de complications générales et de complications spécifiques aux gestes réalisés. 25 patients ont présenté une complication générale, soit un taux de complication non spécifique de 17,60%, et 40 patients ont développé une complication spécifique soit 28,16%. Quatre réinterventions ont été nécessaires, trois pour drainage de collection périhépatique en rapport avec des fuites parenchymateuses, et une pour occlusion postopératoire.

Tab 21: Complications générales

Complications	N	%
PNEUMOPATHIE	8	5,5
EMBOLIE PULMONAIRE	3	2
ACFA	5	3,6
INFECTION URINAIRE	6	4,3
Total	139	100

Tab22: Complications spécifiques

Complications	N	%	Traitement
Fistule biliaire	11	7,9	Drainage percutané
Collections	18	12,9	Drainage percutané échoguidé
Infectées	06		
Non infectées	12		
Insuffisance hépatocellulaire	03	2,1	Traitement medical
Cytolyse	02	1,4	Diurétiques
Ascite	06	4,3	
Hématome	03	2,1	Drainage échoguidé

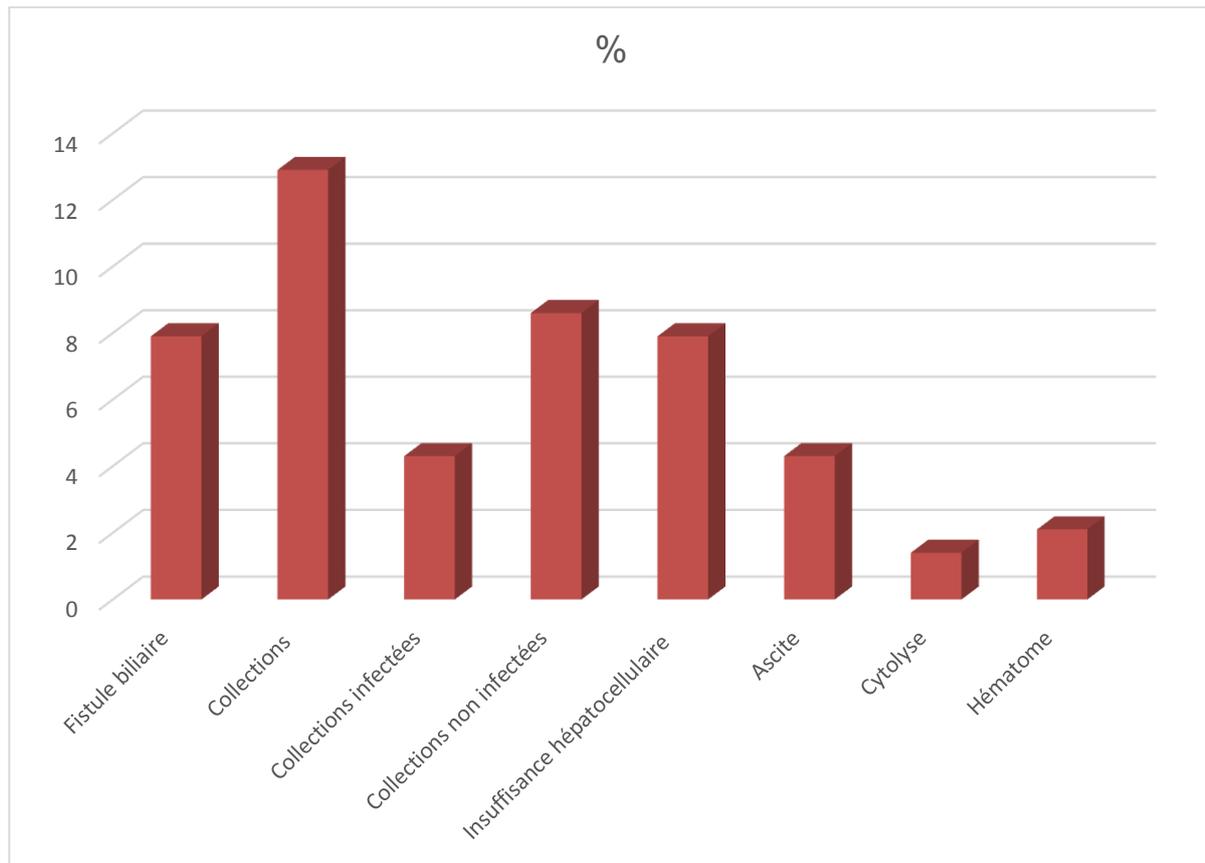


Figure 23: Complications spécifiques

Tab 23: Classification de CLAVIEN-DINDO-STRASBERG [167]

Grades	Manifestations cliniques
Grade I	33
Grade II	03
Grade IIIa	14
Grade IVb	01

4-1-3-13- Mortalité:

Durant toute la période postopératoire, allant de 30-90 jours, aucun décès n'était à déplorer.

4-1-3-14- Récidives:

Le taux de récurrence hépatique global est de 41,7%, dont plus de la moitié ont été opérés.

Tab 24: Récidives hépatiques

Récidives	N	%
Récidives hépatiques	58	41,7
Récidives hépatiques résequées	32	55
Récidives hépatiques non opérées	26	44,8

Tab 25: Délai des récurrences

Délai des récurrences	N	%
06 mois	38	27,3
12 mois	51	36,7
12-24 mois	38	27,3
Plus de 24 mois	12	8,6

4-1-4- Métastases extrahépatiques:

Lors du suivi postopératoire, 66 (41,50%) patients ont développé une localisation extrahépatique, dominée par les métastases pulmonaires dans 29% des cas. Neuf patients ont eu une résection pulmonaire. Le délai d'apparition des métastases extrahépatiques post-hépatectomies variait de 01 mois à 05 ans, avec un plus grand nombre survenant dans un délai de 02 ans.

Tab 26: Métastases extrahépatiques

Siège	N	%
PULMONAIRE	46	29
GANGLIONNAIRE	8	5
OSSEUSES	3	1,8
PERITONEALE	9	5,7
Total	159	

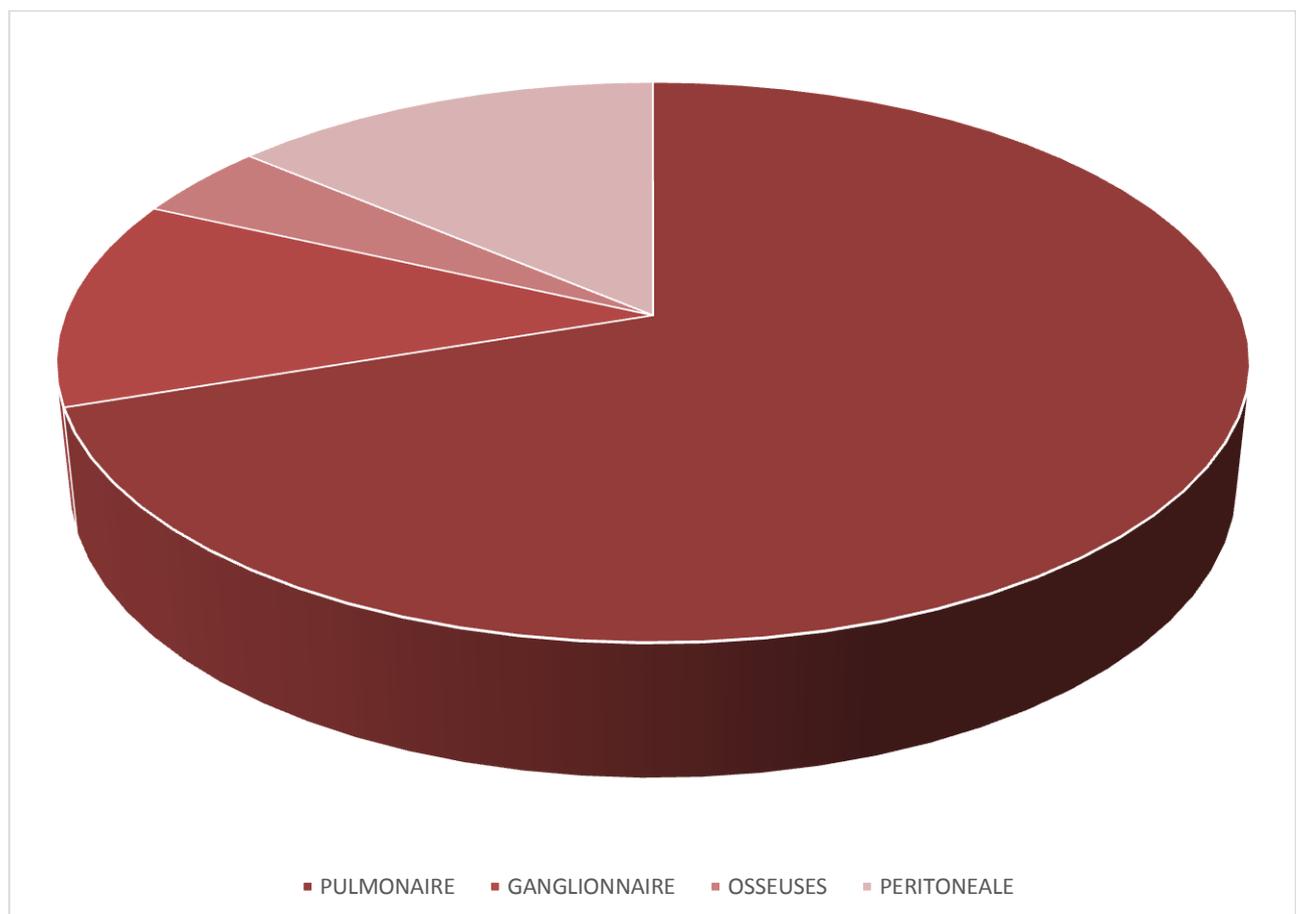


Figure 24: Répartition des MEH

4-1-5- Survie:

Aux dernières nouvelles arrêtées en Décembre 2016, le nombre de patients toujours en vie est de 108, soit un taux de survie globale de 67,9%. La médiane de survie globale à 5 ans est de 26,85 jusqu'à 41,14 mois avec une moyenne de 33,99 mois, et la médiane de survie globale à 3 ans est de 31,75 jusqu'à 36,24 mois (Khi-deux: 32,954-ddl: 29-p: 0,280)

Tab 27: Dernières nouvelles

Dernières nouvelles	N	%	P value
Vivants	108	67,9	P: 0,280 NS
Décédés	41	25,8	
Total	149	93,7	
Perdus de vue	10	6,3	
Total	159	100	

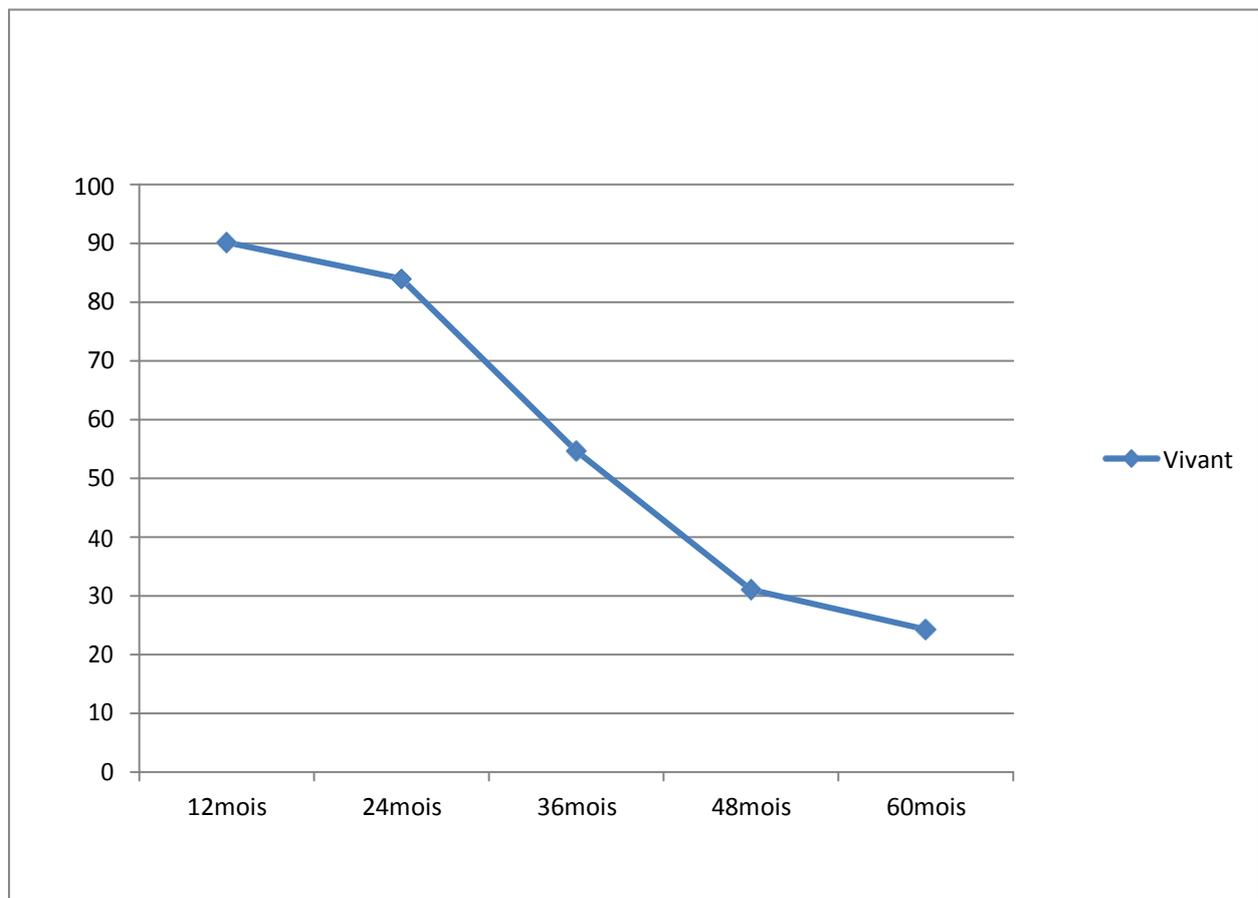


Figure 25: survie globale à 5 ans

Tab 28: Survie globale

Survie	12mois	%	24mois	%	36mois	%
Total	142		106		75	
Vivant	128	90	89	84	41	54,6
Décédé	09	6,3	17	16	34	45,3
Perdus de vue	5	3,5	9	8,5	16	21,3

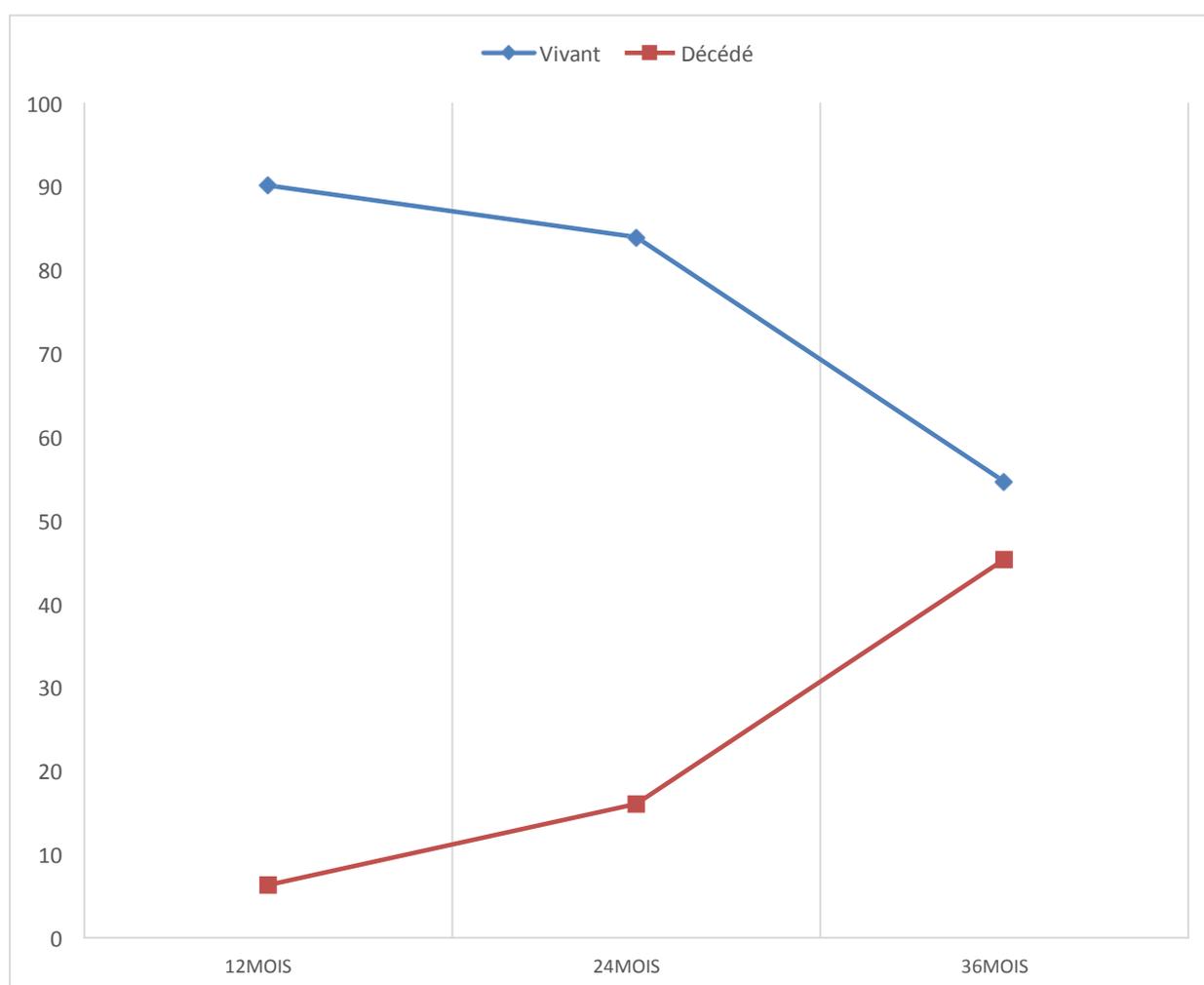


Figure 26: Survie globale à 3 ans

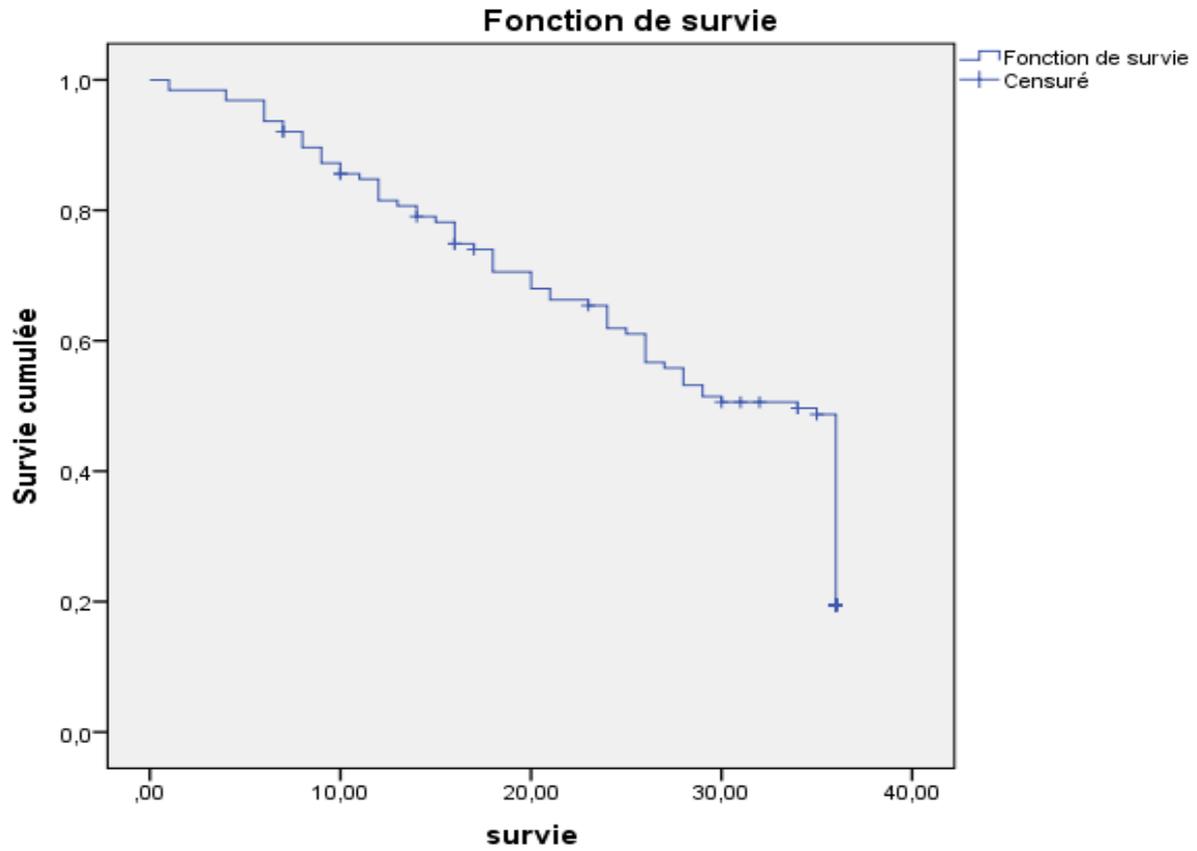


Figure 27: Courbe de survie globale selon KAPLAN-MEIER

ANALYSE DES RÉSULTATS

4-2- Analyse des résultats:

Dans ce chapitre, nous avons essayé d'analyser l'incidence pronostique de certains facteurs sur la survie et le taux de récidives, essentiellement le nombre de nodules, la localisation, la taille des nodules d'une part, et le type de résection hépatique, la stratégie chirurgicale et le nombre total des hépatectomies réalisées.

4-2-1- Récidives:

4-2-1-1- Récidives en fonction du nombre de métastases:

La majorité des patients avaient entre un et cinq nodules, avec un taux de récidives post-hépatectomie de 35,29%, pour un nombre de nodules supérieur à cinq, le taux de récidives est de 55%. [Khi-deux: 18,904-ddl:21-P: 0,591]

Tab 29: Récidives en fonction du nombre de MH

Nombre de nodules	N	Récidives	%	P value
1 -5 nodules	102	36	35,3	P: 0,591 NS
6-10 nodules	18	11	61,1	
Plus de 10 nodules	22	10	45,4	

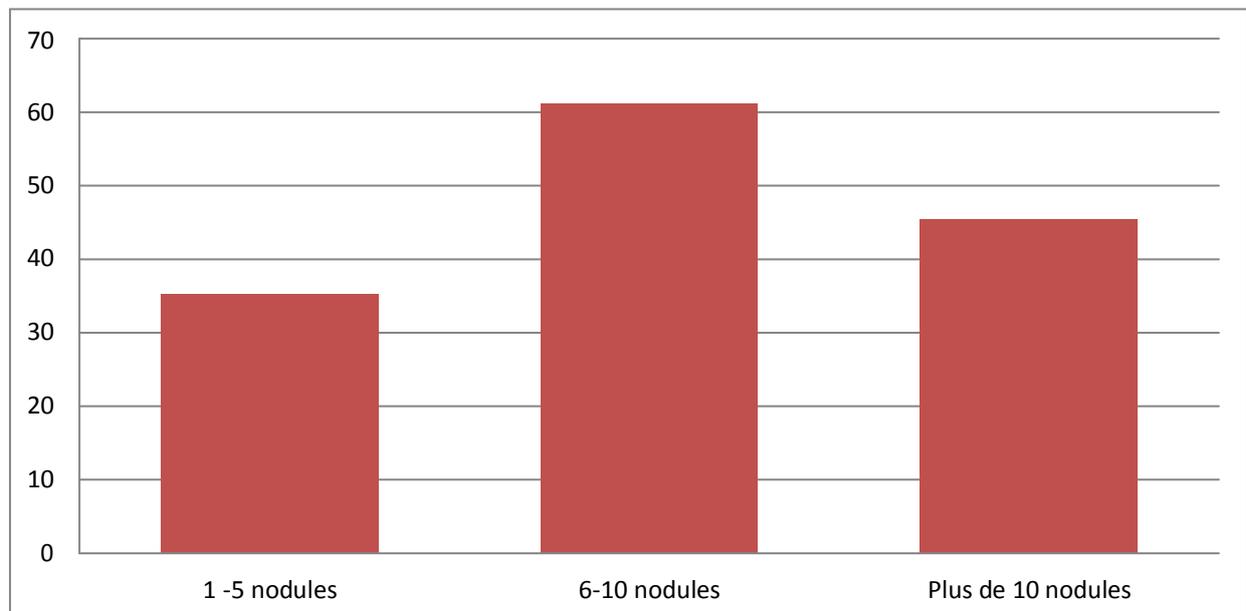


Figure 28: Récidives en fonction du nombre de nodules

4-2-1-2- Récidives en fonction du siège des MH:

L'incidence de récidives n'est pas influencée par la localisation uni ou bilatérale des métastases (54,54% vs 43,03%). (khi-deux 1,72; ddl 2; p 0,421).

Tab 30: Récidives en fonction du siège des MH

Localisation	N	Récidives	%	P:value
Bilatérale	79	34	43,03	P: 0,421
unilatérale	44	24	54,54	

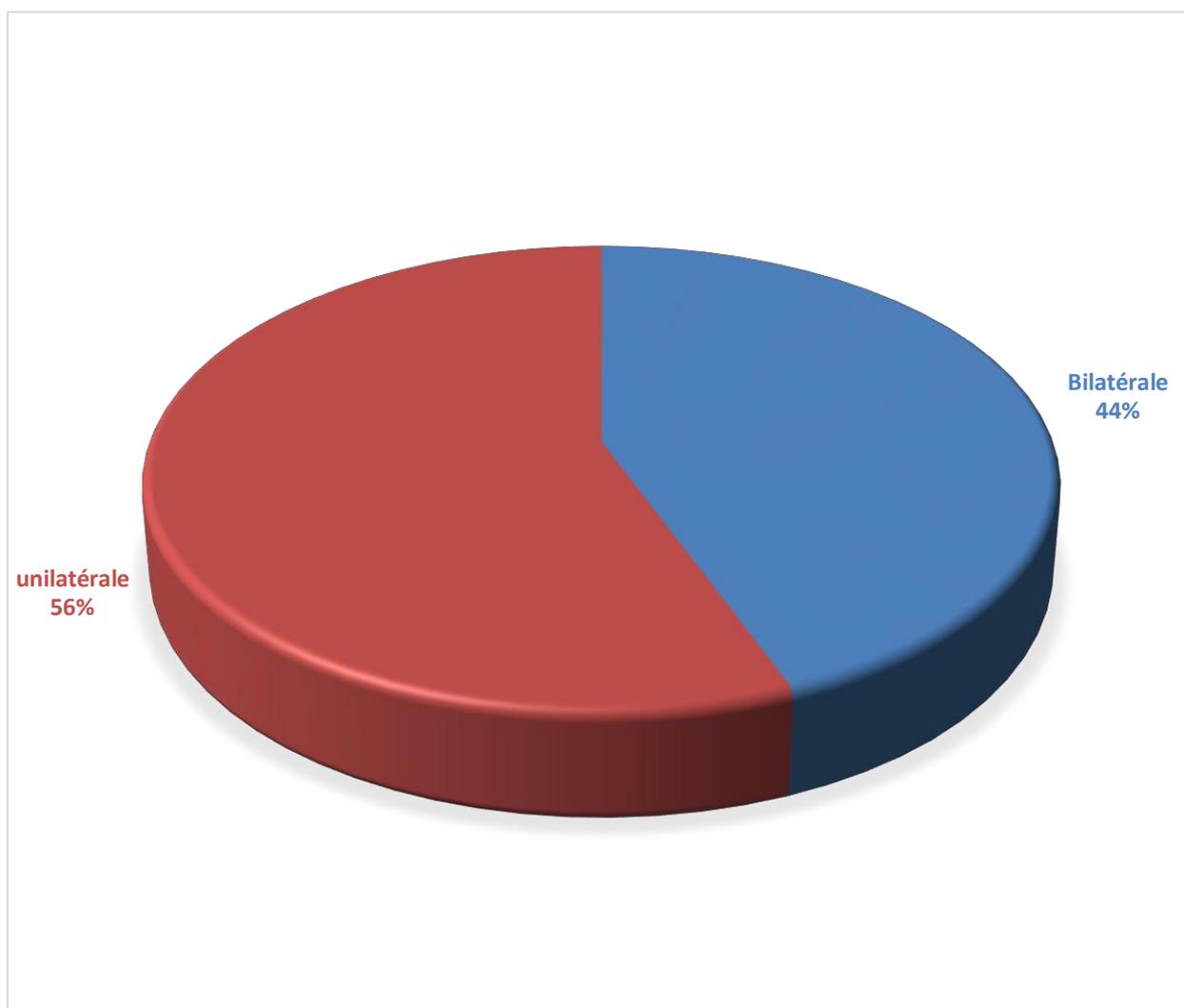


Figure 29: Secteurs illustrant les récidives en fonction de la localisation des MH.

4-2-1-3- Récidives en fonction de la taille des MH:

La taille de la métastase est un facteur important dans l'incidence des récidives post-hépatectomie, comme constaté dans notre étude, avec un taux de récidives allant de 35,13% pour une taille inférieur à 20 mm, pour atteindre un taux de 50% pour une taille supérieure à 60 mm. (khi-deux 40,25; ddl 45; p 0,673).

Tab 31: Récidives en fonction de la taille des MH

Taille de la MH	N	Récidives	%	P value
07-20 mm	37	13	35,1	P: 0,673 NS
21-40 mm	50	19	38	
41-60 mm	19	08	42,1	
Supérieur à 61 mm	16	08	50	

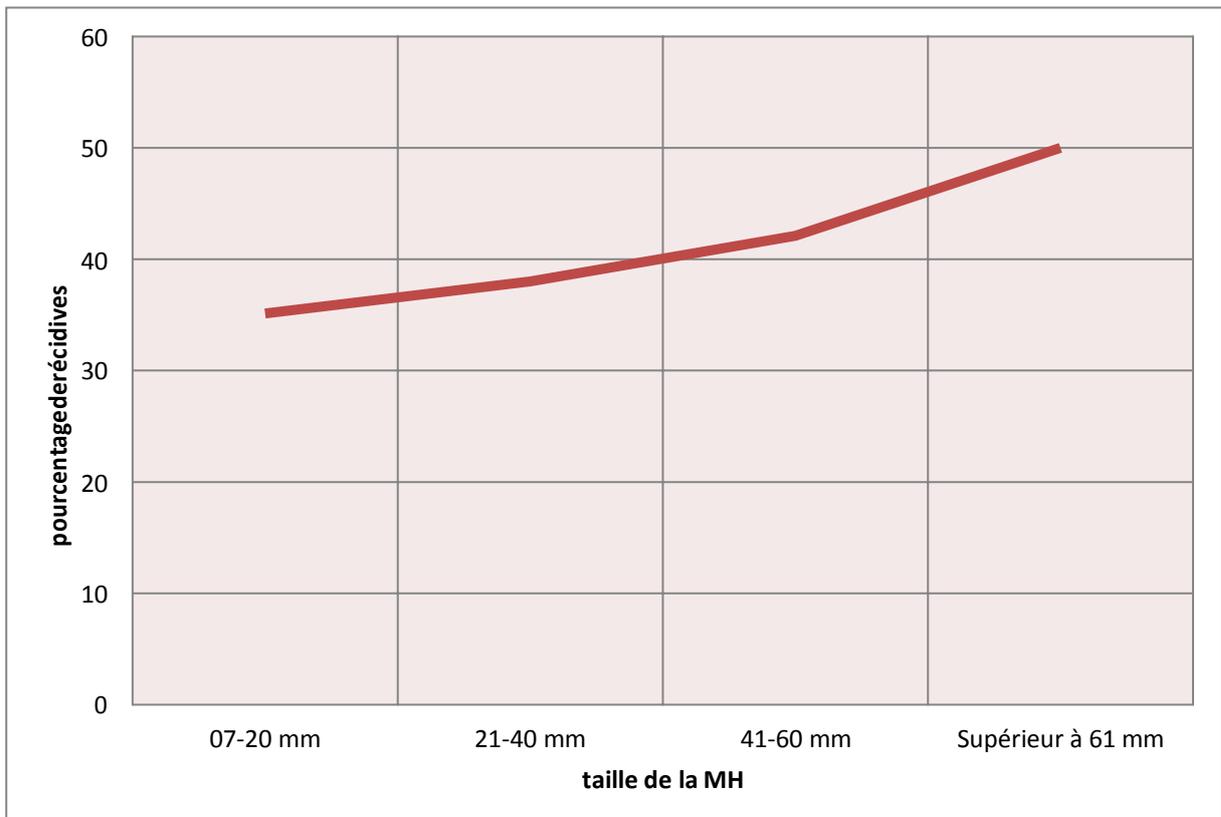


Figure 30: Récidives en fonction de la taille des MH

4-2-1-4- Récidives en fonction du type de résection hépatique:

La résection hépatique a été jugée R0 chez 78,4% des patients et R1 chez 11,5%. (. khi-2:3,742, ddl :3, p: 0,291). Le taux de récidives chez les patients R0 est de 37,6%, alors qu'il atteint les 56,6% chez les patients R1.

Tab32: Récidives en fonction du type de chirurgie hépatique

Récidives	Type de résection				P value
	R0		R1		
	N	%	N	%	
Récidives	41	37,6	17	56,6	P: 0,291 NS
Pas de récidives	68	62,3	13	43,3	
Total	109	78,4	30	11,5	

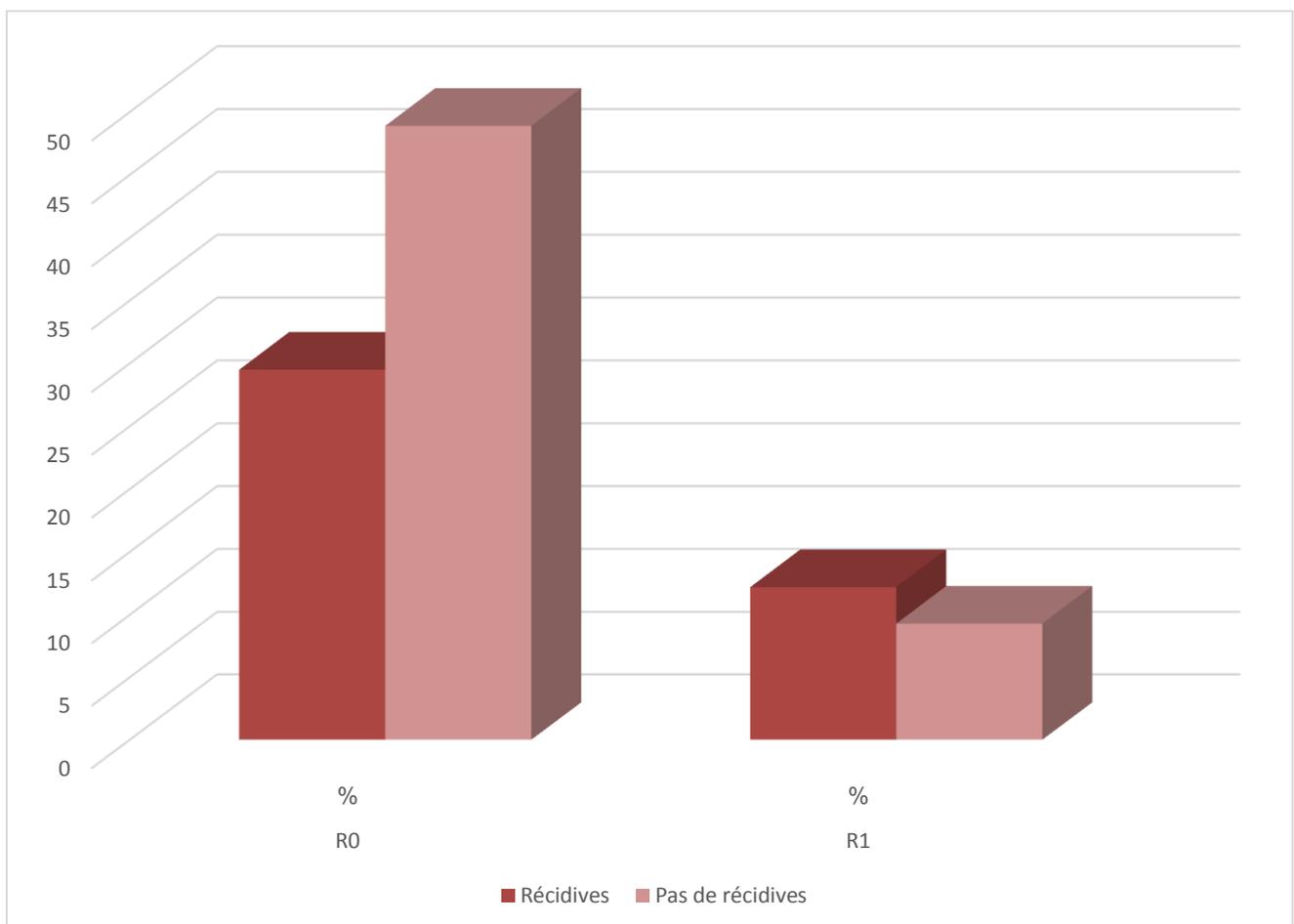


Figure 31: Récidives en fonction du type de résection hépatique

4-2-1-5- Récidives en fonction de la stratégie chirurgicale:

Le taux de récurrence globale est de 41,72%. L'incidence des récurrences hépatiques n'est pas influencée par la séquence de résection en un temps ou en deux temps (taux de récurrence: 35,80%, 6,4 % respectivement); Cependant, il est à noter que le taux de récurrence est supérieur à 83,33% quand il s'agissait d'hépatectomies itératives (Khi-deux: 18,371-ddl: 4-p: 0,001).

Tab 33: Récidives en fonction de la stratégie chirurgicale

	1 temps	%	2 temps		Hép- itérative	%	Total	P value
Récidives	29	35,8	9	6,4	20	83,3	58	P: 0,001 S
Pas de récurrences	55	67,9	21	15,1	5	20,8	81	
Total	81	58,2	26	18,7	24	17,2	139	

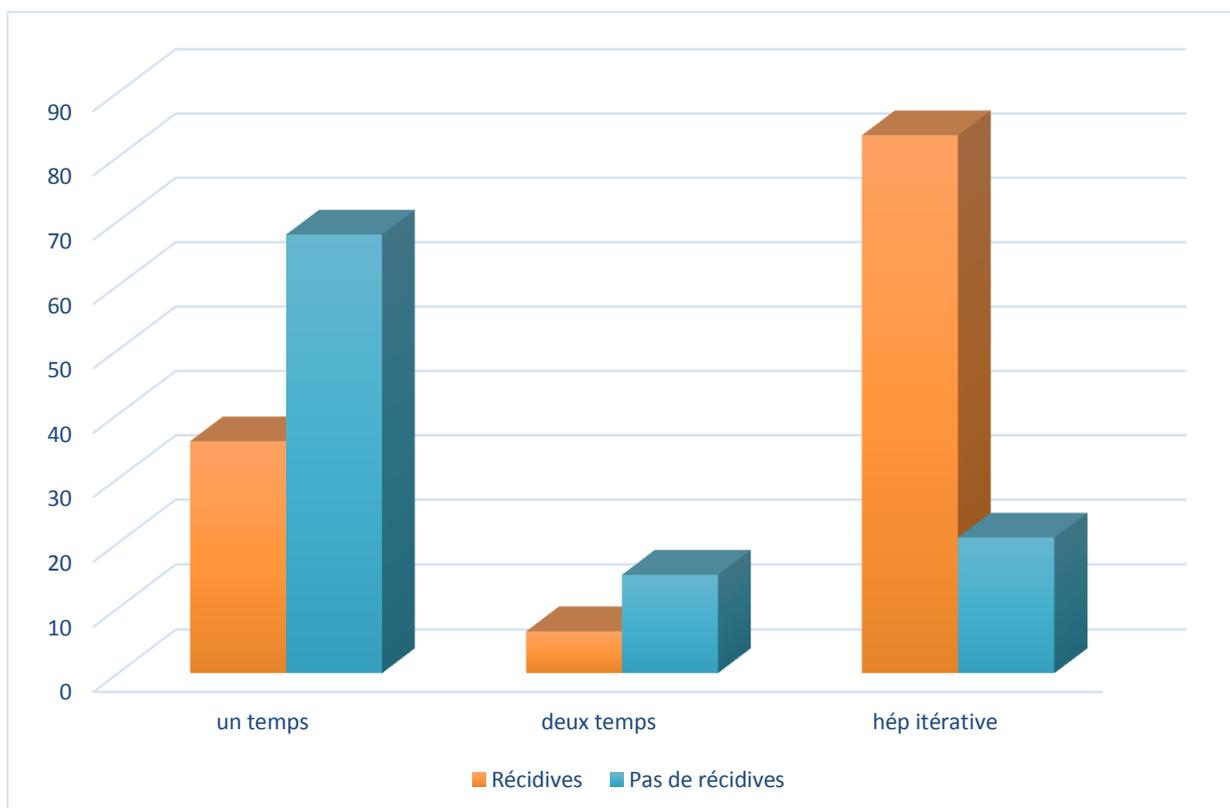


Figure 32: Récidives en fonction de la stratégie opératoire

4-2-1-6- Récidives en fonction du nombre total d'hépatectomies:

L'analyse du taux de récurrence en fonction du nombre d'hépatectomies retrouve une corrélation hautement significative. (khi-2:22,353, ddl :3, p: 0,000), car le taux de récurrences varie de 27,50% quand il s'agissait d'une seule hépatectomie, et de 66% quand il s'agissait de deux hépatectomies ou plus.

Tab 34: récurrences en fonction du nombre total d'hépatectomies

Récurrences	Nombre total d'hépatectomies				Total	P value
	1	2	3	4		
Présence de récurrences	22	55	8	2	55	P: 0,000 S
Pas de récurrence	58	75	1	0	75	
Total	80	130	9	2	130	

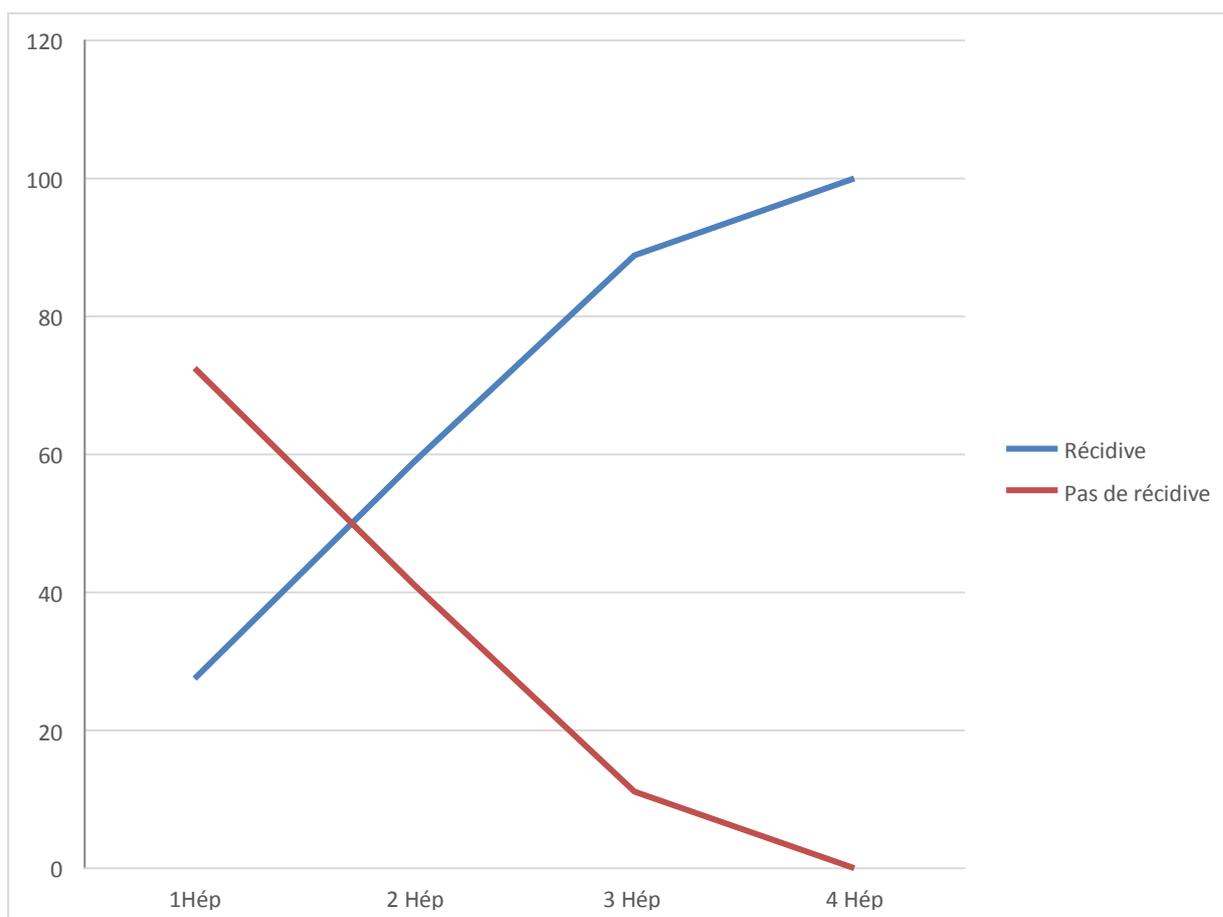


Figure 33: Récurrences en fonction du nombre total d'hépatectomies

4-2-1-7- Récidives en fonction du caractère des MH:

Le taux de récurrence en fonction du délai d'apparition des métastases hépatiques est plus élevé en cas de métastases hépatiques synchrones (27,3%), alors qu'il est de 14,3% en cas de métastases hépatiques métachrones. (Khi-deux: 0,767-ddf:2-P: 0,681)

Tab 35: Récidives en fonction du caractère des MH

Caractère des MH	Présence de récurrences		Pas de récurrences		P value
	N	%	N	%	
MHS	38	27,3	51	36,7	P: 0,681 NS
MHM	20	14,3	30	21,6	
Total	58	41,7	81	58,2	

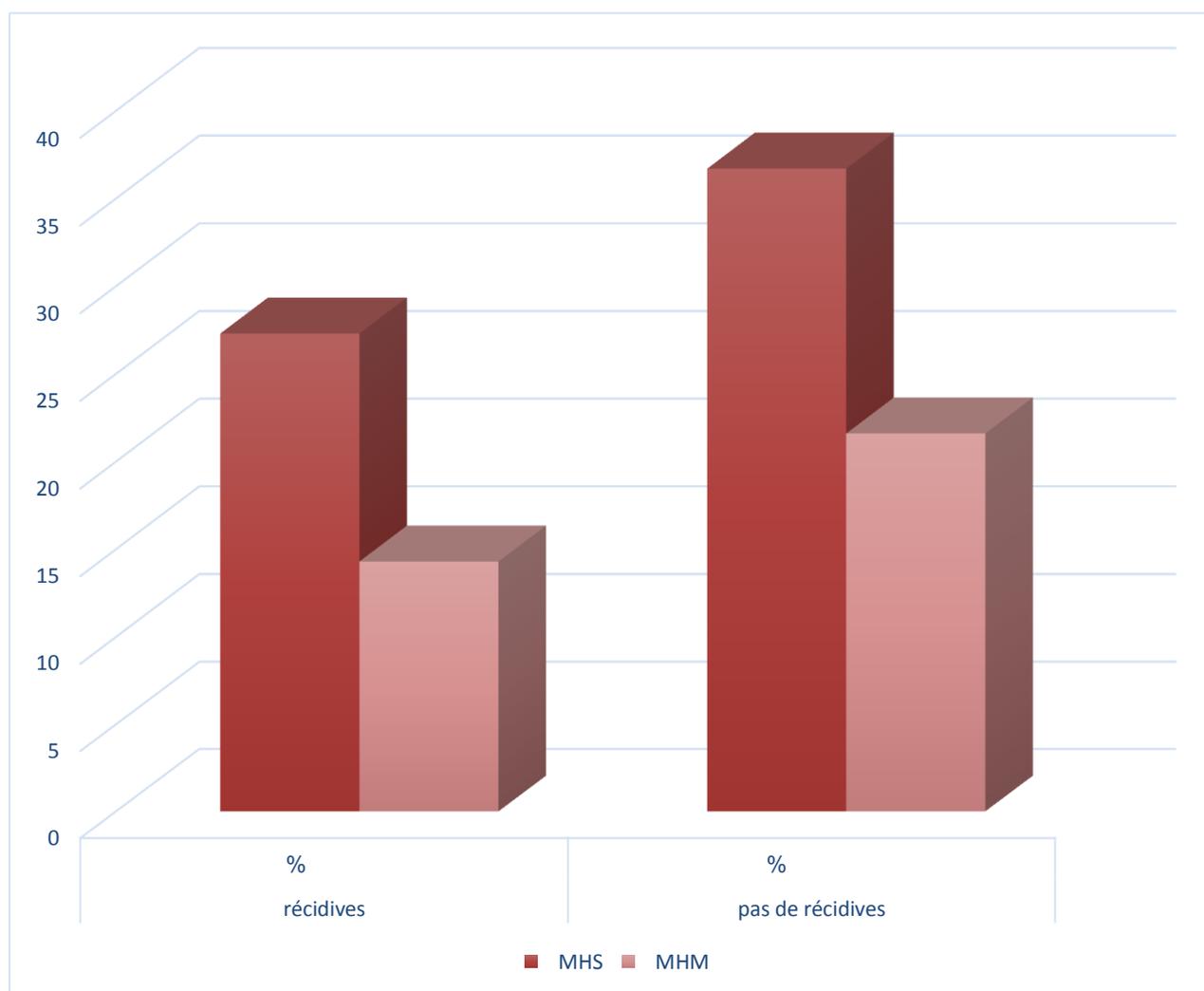


Figure 34: Récidives en fonction du caractère des MH

4-2-2- Survie:

4-2-2-1- Survie en fonction de la stratégie opératoire:

La survie globale selon la stratégie opératoire est de 75,3% en cas de résection un temps, 25,6% en deux temps. En cas de chirurgie en un temps, le taux de survie varie de 67,50% à un an à 50% à cinq ans. L'analyse de la survie en fonction de la stratégie opératoire retrouve une corrélation statistiquement significative (khi-2: 10,74, ddl: 04, p: 0,030). La médiane de survie en fonction de la stratégie opératoire est comme suit: Chirurgie en un temps (32,48 – 39,51 mois); Chirurgie en deux temps (7,05-32,94 mois); ALPPS (28,84-43,15 mois); Hépatectomies itératives (23,45-32,55 mois)

Tab 36: Survie en fonction de la stratégie opératoire.

Survie	Stratégie opératoire						
	1 temps	%	2 temps	%	Hépatectomie itérative	%	P value
Une année	25	91,2	3	11,5	4	95,6	P: 0,030 S
Deux ans	18	83,6	9	34,6	12	89,4	
Trois ans	20	51,3	8	30,7	3	57,1	

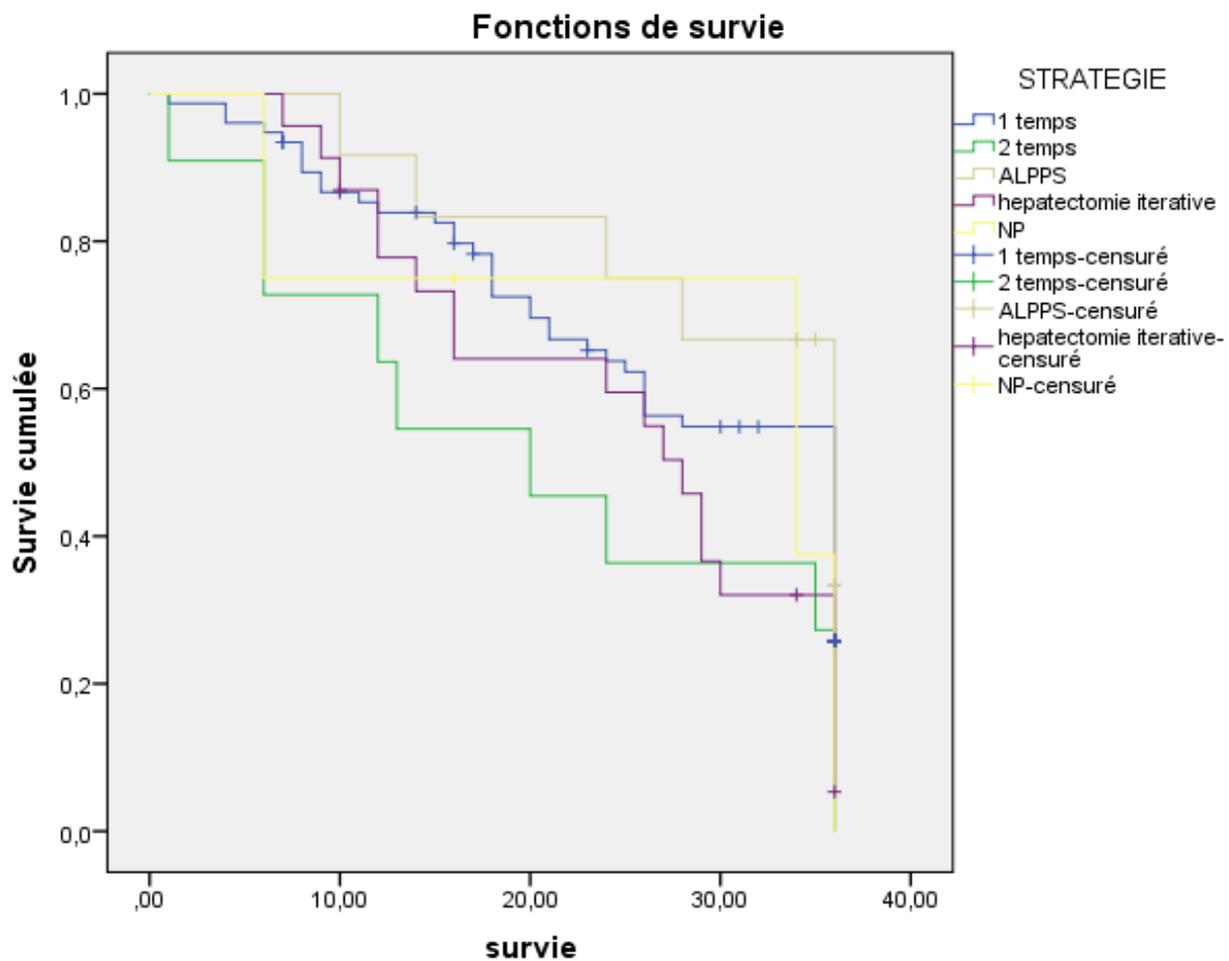


Figure 35: Courbe de survie en fonction de la stratégie opératoire selon KAPLAN-MEIER

4-2-2-2- Survie en fonction du nombre de MH:

L'analyse du taux de survie en fonction du nombre de métastases hépatiques n'a pas retrouvé de différences significatives (Khi-deux: 35,024-ddl: 21-p: 0,028).

Tab 37: Survie en fonction du nombre de métastase.

survie	1-3 nodules %	Plus de 3 nodules %	P value
Une année	93,61	95,6	P: 0,028 NS
Deux ans	88,46	89,3	
Trois ans	65,91	60,9	
Total patients	68	71	

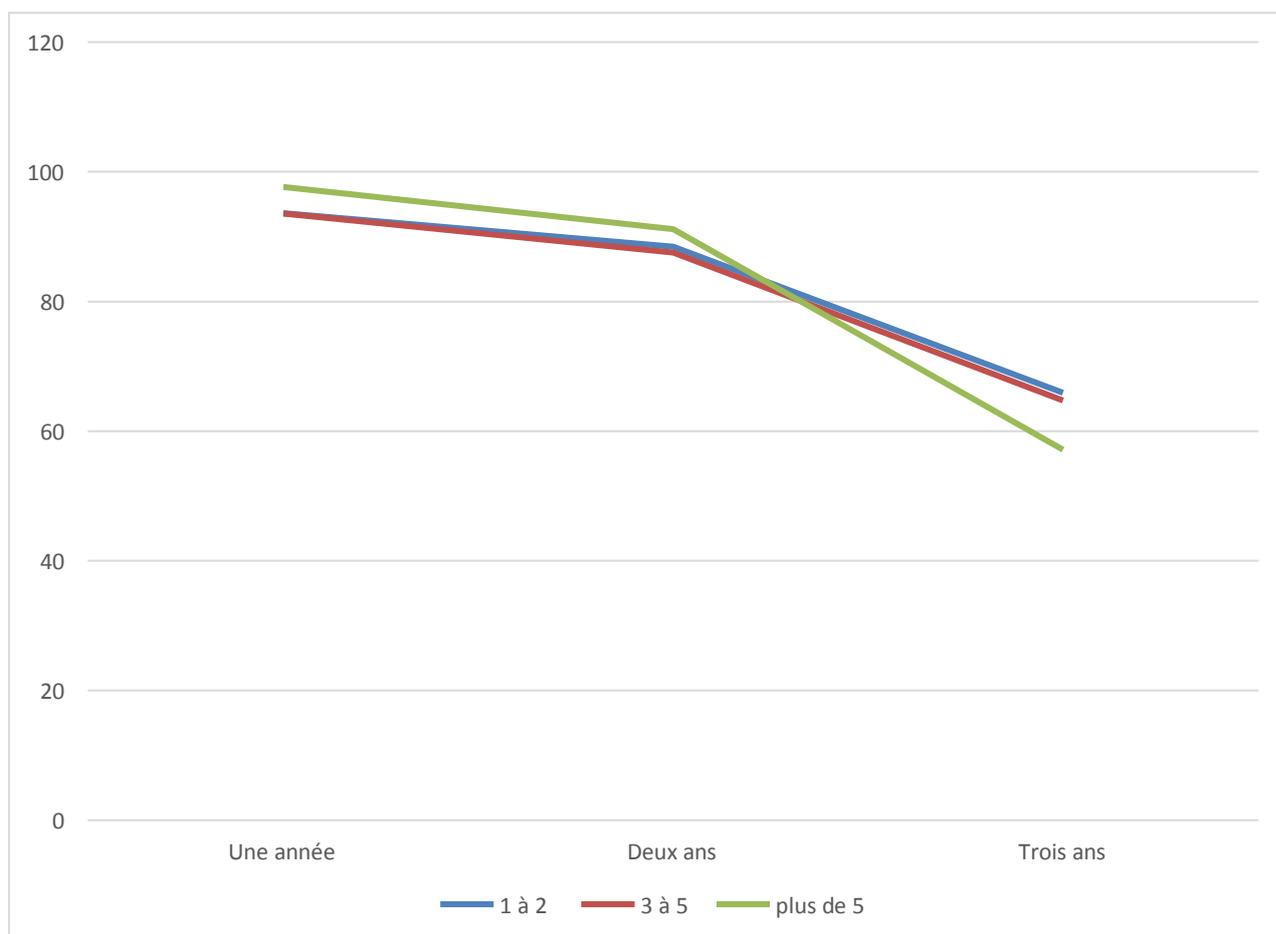


Figure 36: Survie en fonction du nombre de nodules

4-2-2-3- Survie en fonction de la résecabilité des MH:

La résection des métastases hépatiques a été possible chez 139 patients, soit 84,90%, la survie des patients jugés non résecables n'a pas dépassé les 18 mois dans tous les cas. La médiane de survie chez ce groupe de patients est de 27,66-32,33 mois. (Khi-deux 0,207; ddl 2; p 0,90). La moyenne de survie des patients résecués varie de 24,1-28,2 mois.

4-2-2-4- Survie en fonction du nombre de segments résecués:

La médiane de survie selon le nombre de segments résecués est comme suit: pour 1-2 segments (20,2-41,79 mois), pour 3 segments (30,44-41,55 mois), pour plus de 3 segments (33,67-38,32 mois); (khi-2 26,84; ddl 5; p 0,000). La moyenne de survie des patients chez qui il a été réalisé une résection de 1-2 segments est de 22-27,3 mois, et celle des patients chez qui on a résecués plus de 3 segments varie de 17,4-23,8 mois.

Tab 38: Survie en fonction du nombre de segments résecués

Survie	1-2 segments	%	3 segments et plus	%	P value
12 mois	71	91	42	82,3	P: 0,000 S
24 mois	67	85,9	34	66,6	
36 mois	46	59	18	35,3	

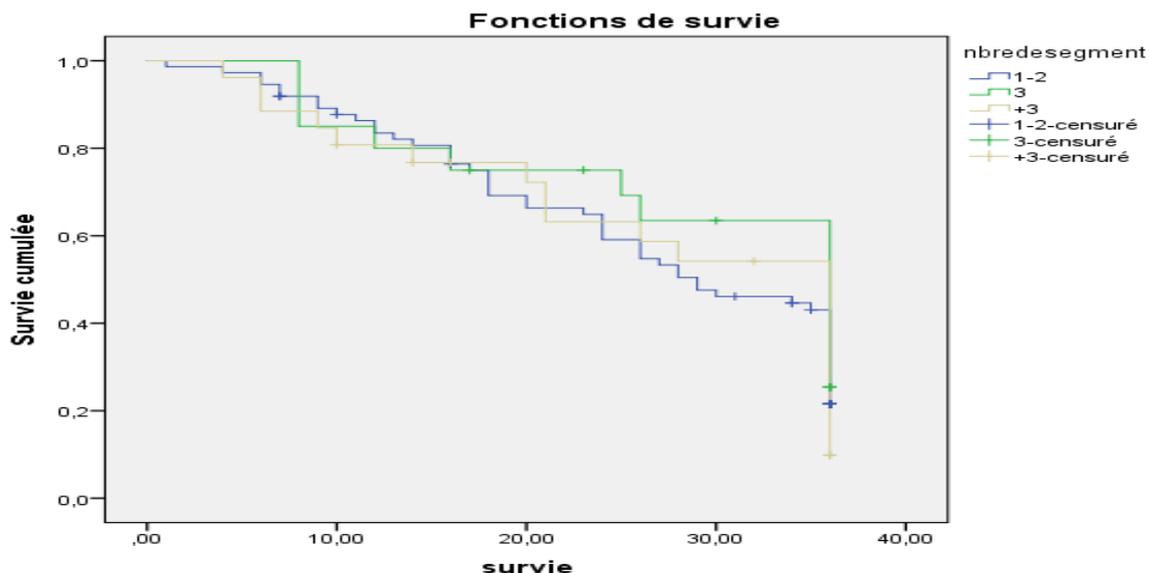


Figure 37: Survie en fonction du nombre de segments résecués.

4-2-2-5- Survie en fonction du type de résection hépatique:

La médiane de survie en fonction du type de résection hépatique est la suivante: R0 (35,4-36,6mois), R1 (15,2-32,7 mois). La moyenne de survie des patients R0 varie de 25,2-30,1 mois, et celle des patients R1 varie de 20,3-27,1 mois. (khi-2 6,975; ddl 3; p 0.073).

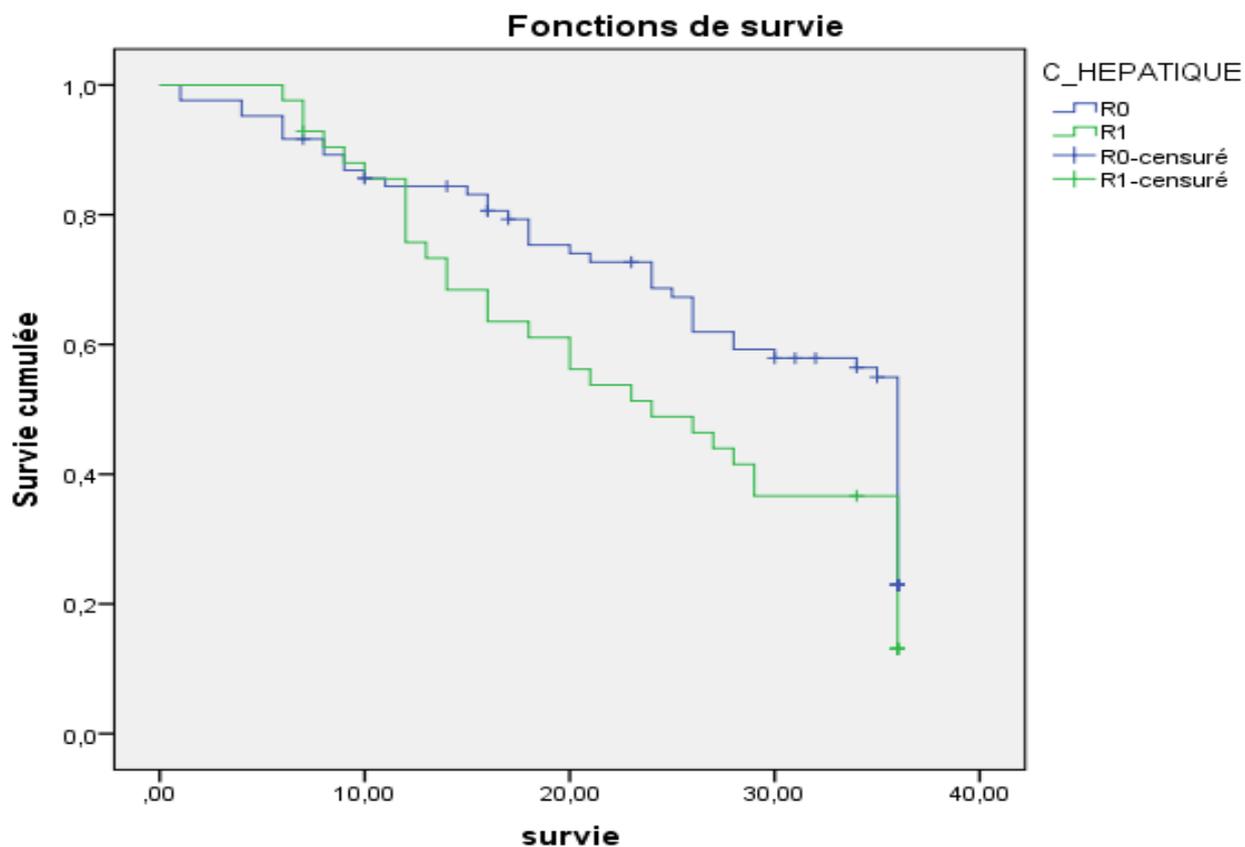


Figure 38: Survie en fonction du type de résection hépatique selon KAPLAN-MEIER

4-2-2-6- Survie en fonction des récurrences post-hépatectomies:

La médiane de survie en fonction des récurrences post-hépatectomie est la suivante: avec récurrences (25,59-32,40 mois), sans récurrences (32,13-39,87 mois), (χ^2 0,266; ddl 1; p 0,6). La moyenne de survie des patients présentant des récurrences varie de 24,6-29,9 mois, et celle des patients sans récurrences est de 22,6-28,5 mois.

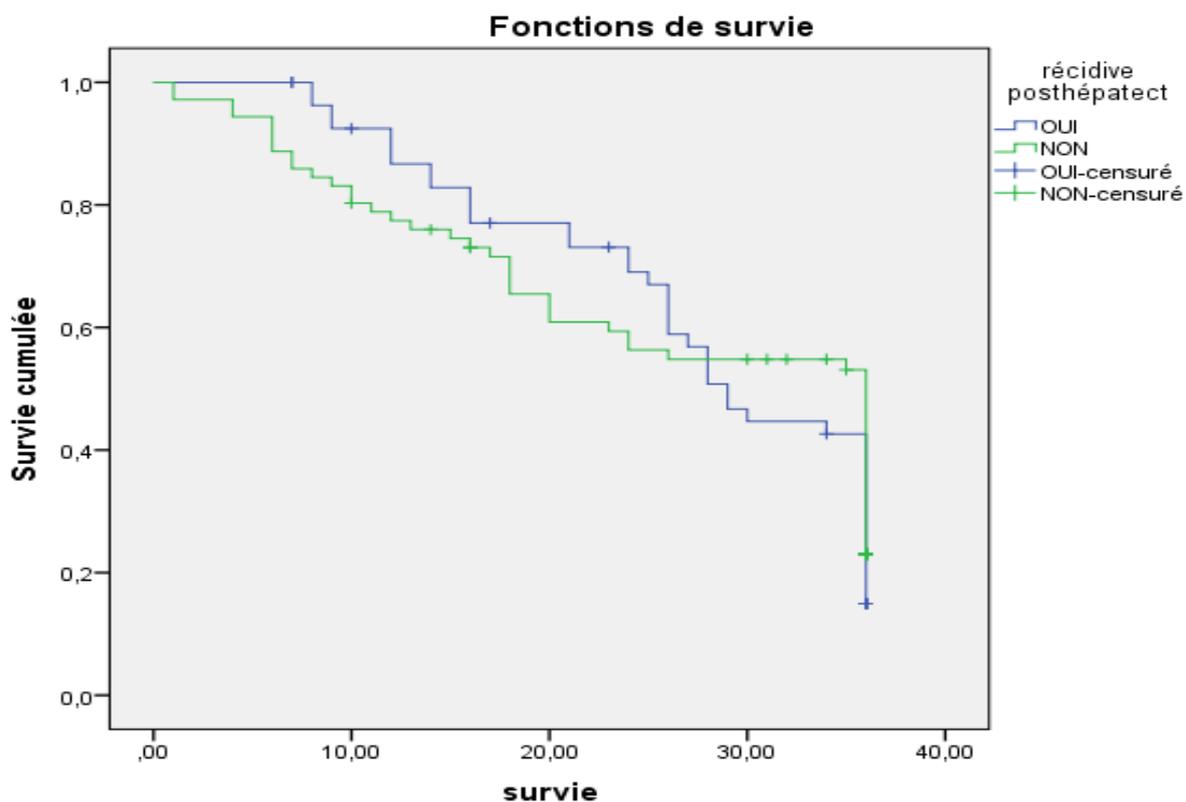


Figure 39: Survie en fonction des récurrences post-hépatectomies selon KAPLAN-MEIER

4-2-2-7- Survie en fonction du délai d'apparition des MH:

La médiane de survie en fonction du délai d'apparition des MH varie de: MHS (22,49-31,51 mois), MHM (35,48-36,51 mois), (khi-2 2,95; ddl 1; p 0,086).

Tab 39: Survie en fonction du délai d'apparition des MH

Nombre de malades	Vivants	Décédés	Total	P value
MHS	82	22	94	P: 0,086 S
MHM	40	15	49	

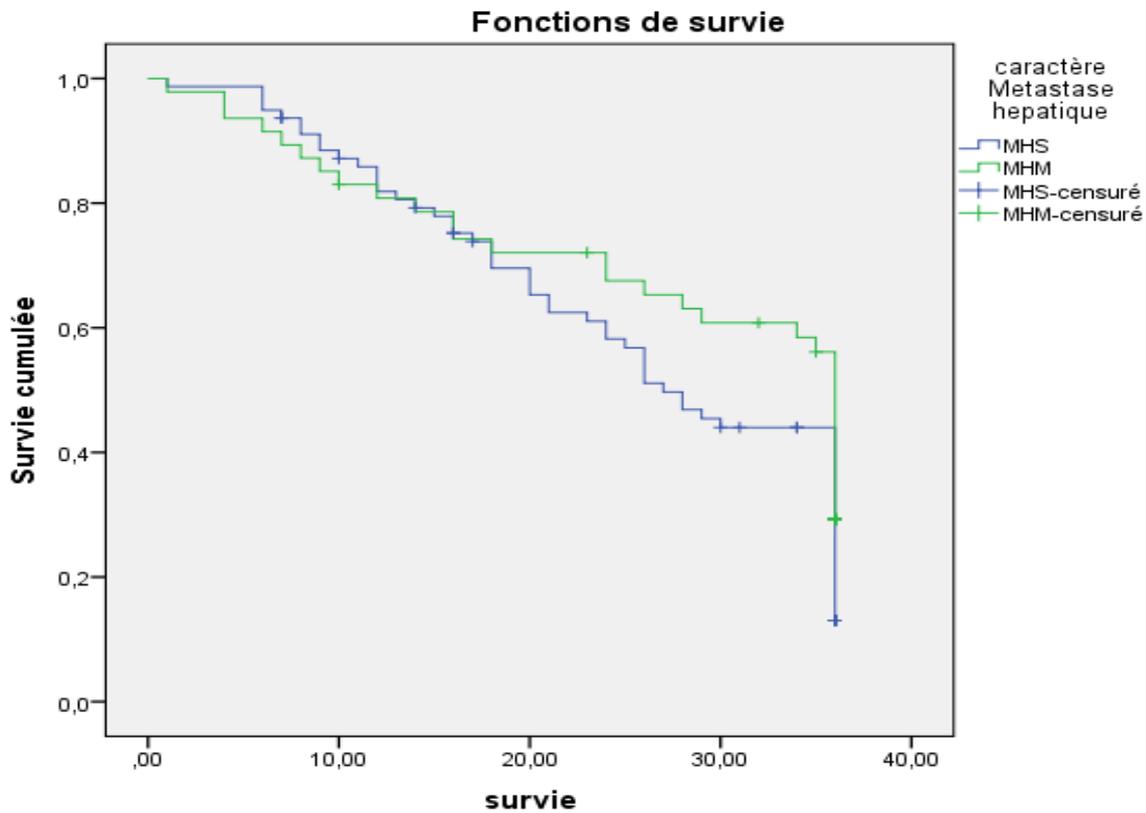


Figure 40: Survie en fonction du délai d'apparition des MH selon KAPLAN-MEIER

4-2-2-8- Survie en fonction de la survenue de MEH:

La médiane de survie en fonction de l'existence de MEH varie de (18,9-37 mois), sans MEH (34-37,9 mois). La moyenne de survie en présence de MEH est de 21,5-28,7 mois, et de 24,5-29,4 mois sans MEH. (Khi-deux: 0,750-ddl:1-P: 0,386)

Tab 40: Survie en fonction de l'existence de MEH:

	12 mois	%	24 mois	%	36 mois	%	Total	P value
Avec MEH	39	88,6	39	88,6	34	77,2	44	P: 0,386 NS
Sans MEH	56	96,5	50	86,2	44	75,8	58	

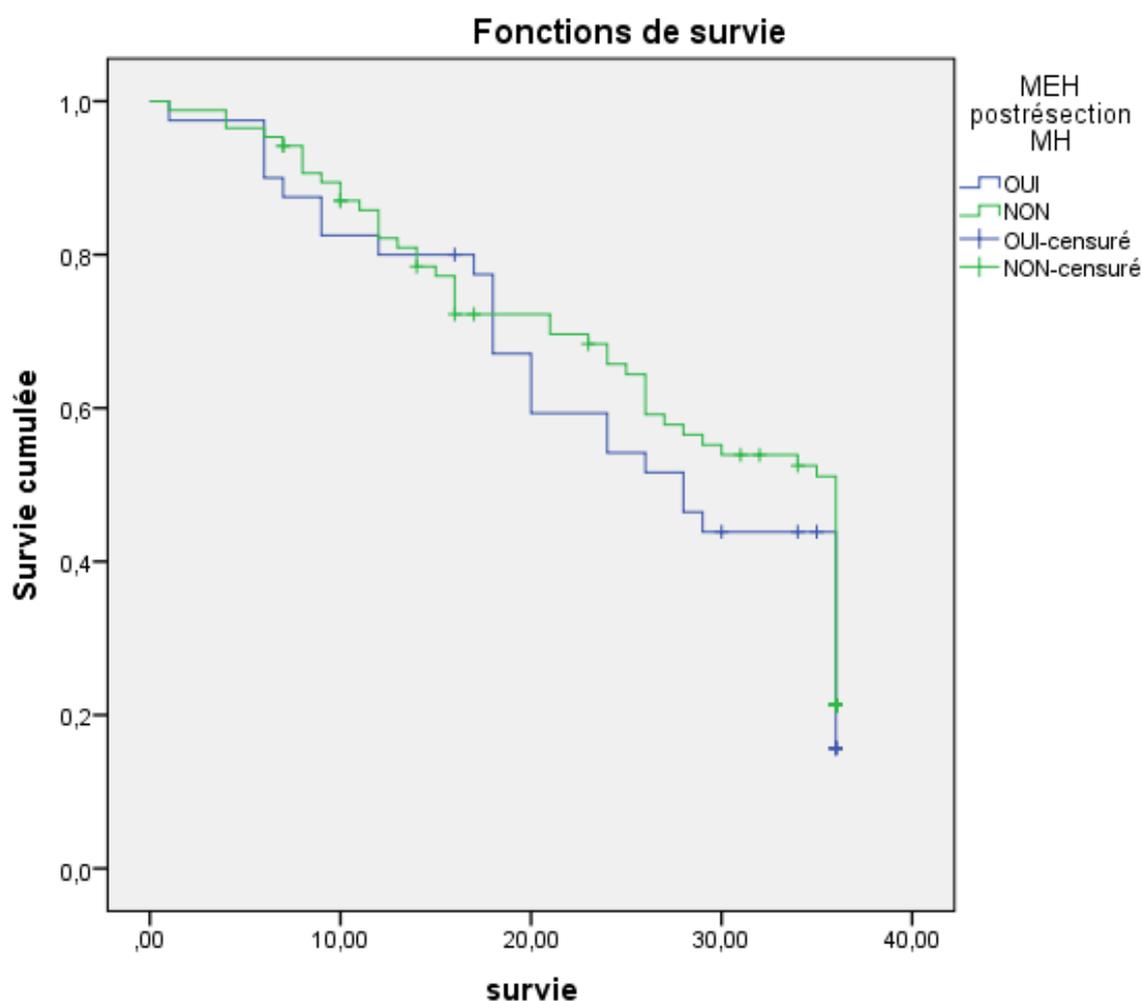


Figure 41: Survie en fonction de l'existence de MEH selon KAPLAN-MEIER

4-2-2-9- Survie en fonction du caractère des MH:

La moyenne de survie en fonction du délai d'apparition des MH varie de 23,2-28,1 mois pour les MHS, et de 24-31 mois pour les MHM. La médiane de survie est de 22,5-31,5 mois pour les MHS, et de 35,5-36,5 mois pour les MHM. (Khi-deux: 2,952-ddl:1-P: 0,086)

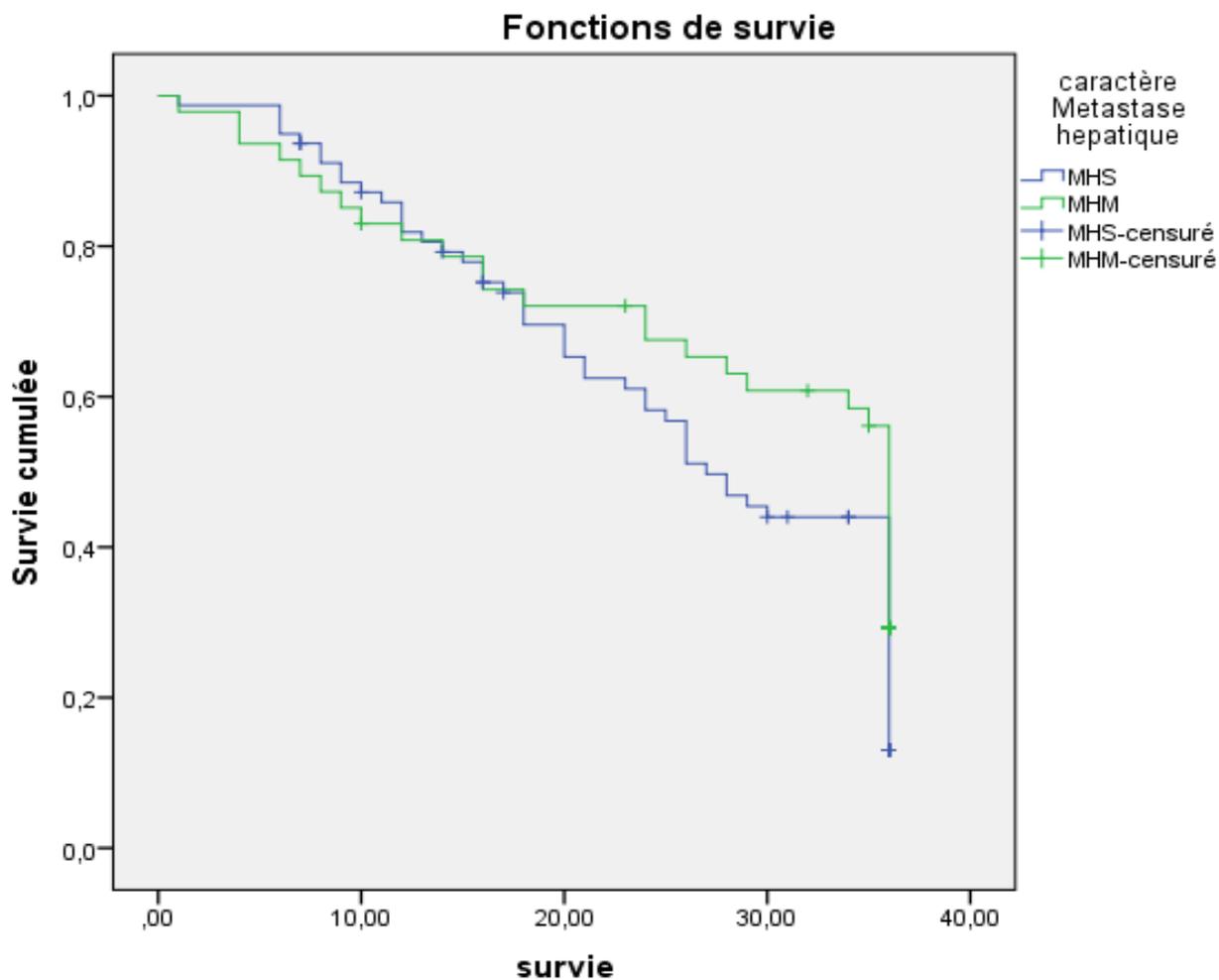


Figure 42 : Survie en fonction du caractère des MH selon KAPLAN-MEIER

Tab 41: Récapitulatif des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques, thérapeutiques et évolutives de 159 patients porteurs de métastases hépatiques des cancers colorectaux:

Caractéristiques	N	%
Sexe	89 hommes vs 70 femmes	55,9 vs 44 Sexe-ratio: 1,27
Moyenne d'âge	62 ans	
Comorbidités	HTA: 64 Diabète: 22 Cardiopathie: 19 Asthme: 08	52,4 18 15,5 6,5
Classification ASA	ASA II: 74 ASA III: 51 ASA I :16 ASA IV: 02	46,5 32,1 10,1 1,3
Siège tumeur primitive	Colon gauche: 87 Colon droit: 35 Colon transverse: 05 Haut rectum: 11 Moyen rectum: 09 Bas rectum: 11	54,7 22 3,1 6,9 5,7 6,9
Stade histologique	Stade IV: 73 Stade IIIb: 52 Stade IIIc: 28 Stade IIIa: 05	43,6 32,7 17,6 2,9
Mode de révélation	Douleur: 64 Hémorragie: 39 Occlusion: 20 Syndrome rectal: 15 Découverte fortuite: 09 Rectorragies: 07 Perforation: 03 Constipation: 01 Fistulisation: 01	40,2 24,5 12,6 9,4 5,7 4,4 1,9 0,6 0,6
Type de résection	Colectomie gauche: 66 Hémicolectomie droite: 33 Résection ant basse: 24 Hartmann: 08 Colostomie: 07 AAP: 05 Non opérés: 02	41,5 20,8 15,1 05 4,4 3,1 1,3

Caractère des MH	MHS: 112 MHM: 47	70,4 29,5
Bilan radiologique	TAP: 155 PET-SCAN: 88	97,4 55,3
Siège des MH	Bilatéral :95 Foie droit: 54 Foie gauche :10	59,7 33,9 06
Nombre de nodules	1-2 nodules: 69 3-5 nodules :51 Plus de 10 :22	43,3 14,8 13,8
Traitement pré-hépatomie	Embolisation portale: 14 Chimioembolisation :01	08,8 00,7
Stratégie - séquence thérapeutique	Primitif premier: 104 Chimiothérapie 1 ^{ère} : 17 C. hépatique en 2 tps :08 ALPPS :12 Foie premier :06 C.combinée en 1 tps :04	74,8 12,2 05,5 08,6 04,3 02,8
Délai de survenue des MHM	7-12 mois: 09 13-36 mois :04 37-55 mois :02 Plus de 55 mois :01	19,1 08,5 04,2 02,1
Chimiothérapie périopératoire	Folfox: 26 Folfox-avastin: 16 Folfiri-avastin: 16 Folfiri-erbitux: 16 Folfiri: 10	18,7 11,5 11,5 11,5 7,1
Réponse tumorale	Diminution: 98 Stabilisation :35 Progression :04	72,6 25,9 02,9
Nombre total d'hépatectomies	209	
Complications spécifiques	Collections non infectées: 12 Fistule biliaire: 11 Insuffisance hépatocell: 11 Ascite :06 Cytolyse :02 Hématome: 03	18,1 16,6 16,6 9 3 2,1
Récidives hépatiques Délai des récidives	58	41,72

Métastases extrahépatiques	Pulmonaires: 46 Ganglionnaires :08 Péritonéales :09 Osseuses :03	28,9 05 5,7 2,1
Suivi	Vivants: 108 Décédés: 41	67,9 25,8
Survie	A 12 mois:128 A 24 mois:89 A 36 mois:41	90,1 83,9 54,6
Récidives/nombre de MH	1-5 nodules :36 6-10 nodules: 11 Plus de 10 nodules :10	
Récidives/siège des MH	Bilatéral :34 Unilatéral :24	
Récidives/ taille des MH	21-40 mm :19 7-20 mm :13 41-60 mm :08 Plus de 61 mm :08	
Récidives/ type de résection hép	R0 :41/109 R1 :17/30	
Récidives / stratégie	1 temps :29/81 Hépatéct itérative: 20/24 2 temps :5/14 ALPPS :4/12	
Récidives / nombre total d'hépatéct	4 ème hépatéct :2/2 Troisième hépatéct: 8/9 2 ème hépatéct :55/130 1 ère hépatéct :22/80	
Survie / stratégie	Chirurgie hépatique en deux temps: 17,94-38,04 mois	
Survie/ résécabilité	MH résécables: 27,66-32,33 mois	
Survie/ type résection hépatique	R0: 35,35-36,64 mois	
Survie/ récidives	Avec récidives: 25,59- 32,40 mois Sans récidives: 32,13-39,87 mois	
Survie/ délai d'apparition des MH	MHS: 22,49-31,51 mois MHM: 35,48-36,51 mois	
Survie / MEH post-hépatéctomie À 3 ans	77,27 - 75,86 mois	
Survie/ nombre de nodules à 3 ans	65,91- 64,70- 57,14 mois	

DISCUSSION

5-1- Discussion:

La métastase hépatique occupe une place à part au sein de la maladie métastatique des tumeurs solides. Très fréquente, très partagée par de nombreuses tumeurs primitives, elle a été une des premières cibles accessibles à la chirurgie, et à ce titre, elle fait figure de modèle d'intrusion du geste chirurgical dans le monde de l'oncologie. La métastase hépatique des cancers colorectaux (MHCCR) est de loin la métastase hépatique la plus opérée, et donc la mieux connue [142]. Approximativement, 50% des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal développeront des métastases hépatiques au cours de l'évolution de leur maladie, et 20% ont des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic du cancer primitif [135].

5-1-1-Données épidémiologiques:

5-1-1-1-Age:

Dans le registre international prospectif de MH colorectales opérées, LiverMetSurvey, sur 2458 patients de plus de 70 ans, il n'a pas été mis en évidence de différence de survie globale entre les populations de patients âgés de 70 à 75 ans, de 75 à 80 ans, et de plus de 80 ans, ce qui laisse penser qu'en réalité l'âge n'a pas en soi d'impact sur le pronostic chez des patients sélectionnés et à comorbidités équivalentes [127].

Plus que l'âge physique, c'est l'âge physiologique qui est à considérer; l'importance d'éventuelles comorbidités associées peut être évaluée dans le cadre d'une consultation oncogériatrique devant guider dans la sélection des malades âgés candidats à la chirurgie [135].

L'âge, longtemps après avoir été incriminé, ne semble pas aujourd'hui être corrélé à la morbi-mortalité de la chirurgie hépatique. En revanche, il a été montré que les patients ayant un score ASA supérieur à 1, porteurs de maladies cardiaques, pulmonaires, rénales ou autres ont une morbidité multipliée par 3 comparativement aux patients classés ASA1 [123].

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée par les MH était celle située entre 61 et 70 ans. L'âge médian était de 62 ans, âge de prédilection de diagnostic de cancer colorectal. Celui-ci étant plus rare chez le sujet jeune, comme dans notre échantillon, où on ne retrouve que 03 patients d'âge inférieur à 40 ans.

5-1-1-2- Sexe:

Il existe une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5. L'incidence est la même dans les 2 sexes jusqu'à l'âge de 65 ans, puis apparaît une prédominance chez l'homme.

Dans notre étude, la prédominance est effectivement masculine à 56%, avec un sex-ratio à 1,27 proche du taux théorique.

5-1-2- Statut tumoral primitif:

5-1- 2-1- Localisation de la tumeur primitive:

Depuis toujours, il est connu que le cancer du côlon gauche représente la localisation colorectale la plus fréquente, d'autant plus celle au niveau du sigmoïde, puis vient la localisation colique droite, et enfin rectale. La localisation du primitif n'a de valeur pronostique que dans certains travaux, et son impact réel reste controversé avec soit le colon droit soit le rectum comme sites de mauvais pronostic [127].

La localisation au colon droit ou au rectum a montré un pronostic moins favorable; En effet, les patients avec un cancer du rectum ont une fréquence deux fois plus élevée de métastases pulmonaires [135].

Dans notre étude, la localisation colique gauche représente 54,7%, en deuxième position la localisation colique droite avec 22%, et enfin la localisation rectale à 6%, se calquant ainsi sur la fréquence théorique.

5-1-2- 2- Stades histologiques de la tumeur primitive:

Le stade et l'atteinte ganglionnaire sont retrouvés dans plusieurs études comme étant un facteur pronostique indépendant chez les patients métastatiques.

Dans notre étude, 43,60% des patients étaient classés au stade IV selon la classification TNM, stade histologique pourvoyeur de métastases. Les patients classés au stade III représentent la deuxième population de l'effectif avec 33% pour le stade IIIb.

Il faut savoir que le pronostic des métastases hépatiques dépend entre autres de la nature du primitif [122]; En effet, le haut grade tumoral, le stade locorégional avancé à l'examen anatomopathologique (p TN) et en particulier l'envahissement ganglionnaire, sont des facteurs pronostiques défavorables [135].

En présence d'un cancer colorectal, le nombre de cellules tumorales circulantes est significativement plus important dans la veine mésentérique que dans la veine cave et ce nombre est proportionnel au stade tumoral du cancer primitif [70].

5-1-3- Métastases hépatiques:

5-1-3-1- Mode de révélation:

Les métastases hépatiques peuvent être synchrones (découvertes en même temps que la tumeur primitive) ou métachrones et apparaître lors du suivi thérapeutique [86].

La majorité des patients de notre étude, présentait des métastases hépatiques synchrones, soit 70% des cas, et 30% des patients présentaient des métastases métachrones.

20% des patients ayant un CCR ont des MHS lors du diagnostic. Le caractère synchrone pose le problème de la prise en charge de la tumeur primitive colique ou rectale mais surtout de la chronologie de sa prise en charge par rapport à la chirurgie des métastases [104].

Le caractère synchrone des MH est défini par un délai entre le diagnostic du cancer primitif et le diagnostic de MH inférieur à six mois, est considéré comme un facteur de mauvais pronostic, traduisant un stade plus avancé de la maladie au diagnostic. Certains auteurs ont établi qu'un intervalle, même porté à 12 mois, est également associé à un pronostic péjoratif [120].

Le foie est le premier site métastatique des CCR avec une incidence d'environ 20% dans les CCR de stade IV avec métastases hépatiques synchrones. Après la résection du CCR primitif, environ 50% des patients développeront des métastases hépatiques métachrones [159].

5-1-3-2-Bilan de détection:

Nous avons réalisé chez 98% de nos patients une TDM thoraco-abdomino-pelvienne pour le diagnostic et l'évaluation préthérapeutique. Ceci nous a aidé à juger la résecabilité des métastases. Le PET-scan a été réalisé chez la moitié des patients, beaucoup plus pour un doute diagnostic sur des métastases extrahépatiques et donc un ajustement thérapeutique, mais aussi devant des lésions hépatiques de petite taille.

Le bilan radiologique en cas de MHCCR a pour but de confirmer le diagnostic de métastases hépatiques, d'évaluer les possibilités de résection hépatique à visée curative et d'éliminer la présence de lésions extra hépatiques qui pourraient faire contre-indiquer le geste thérapeutique [104].

Les métastases hépatiques peuvent être uniques ou plus souvent multiples, homogènes ou plus souvent hétérogènes, de taille variable. Elles prennent plus fréquemment l'aspect de nodules que d'une infiltration hépatique. La présence d'un anneau périphérique se rehaussant après injection de produit de contraste en TDM ou IRM est un élément sémiologique évocateur de métastase [86].

Différents examens morphologiques sont disponibles pour faire le diagnostic de MHCCR. Il s'agit de l'échographie Trans- pariétale ou per-opératoire avec ou sans utilisation de produit de contraste, du scanner abdominal (TDM) spiralé sans et avec injection de produit de contraste iodé, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium ou de produit de contraste spécifique et de la scintigraphie au fluorodésoxyglucose (FDG) (PET-scan). Le scanner thoraco-abdomino-pelvien hélicoïdal ou multibarettes avec injection est l'examen incontournable du bilan d'extension. Par ses performances diagnostiques, il a supplanté l'échographie abdominale et la radiographie du thorax. De plus, il constitue le support de la volumétrie hépatique [120]. L'échographie peropératoire est considérée comme l'examen le plus sensible pour la détection de MHCCR [70].

En matière de MHCCR, la réalisation d'une TEP au 18-FDG a conduit à un changement de prise en charge, elle a permis de détecter des localisations extrahépatiques non visibles, et d'autres lésions intra-hépatiques rendant les MH non résecables [104].

5-1-3-3- Nombre de nodules:

Dans notre étude, la majorité de nos patients présentait 1 à 5 nodules (N=102), et 22 patients avaient plus de 10 nodules. Le taux de survie à 3 ans était de 65,9% pour moins de 3 nodules, et de 60,9% pour plus de 3 nodules.

Le nombre de métastases reste un facteur pronostique souvent retrouvé [70].

Un nombre de métastases supérieur ou égale à quatre, et une taille supérieure ou égale à 50mm sont des facteurs prédictifs de récurrence et de survie après résection, mais ils ne sont pas une contre-indication à l'exérèse, car la survie à 5 ans est de 28% quand il y a plus de trois nodules et de 31% lorsque la taille du plus gros nodule est supérieure à 50 mm [118].

Mais plus que le nombre de lésions en valeur absolue, le pronostic repose sur la résectabilité des lésions et, par conséquence directe, sur leur localisation (atteinte bilobaire, contact du carrefour hépatocave) ainsi que sur le degré d'envahissement du parenchyme hépatique [120].

Une étude réalisée par K.U. Jang et al[160] de Janvier 1991 à Décembre 2010 a analysé 1261 patients présentant des MHCCR, dont 339 avaient subi une résection R0; Le groupe 1 comprenait les patients porteurs de 1 à 2 nodules (N= 272), et le groupe 2 les patients porteurs de 3 à 8 nodules(N=67); La survie sans progression à 5 ans dans le groupe 1 était meilleure que dans le groupe 2 ; En analyse multivariée, ils ont identifié l'envahissement ganglionnaire (N2), la présence d'embols vasculaires, et l'existence de 3 nodules ou plus comme des facteurs pronostiques indépendants de survie sans progression chez tous les patients, et l'envahissement ganglionnaire (N2) et la présence d'embols vasculaires comme facteurs de mauvais pronostic pour le groupe 1 .

5-1-3-4- Chimiothérapie périopératoire:

Une chimiothérapie périopératoire a été fréquemment utilisée chez nos patients, étant le plus souvent d'induction dans 71,06% des cas. Le protocole le plus utilisé est l'association du 5FU-FOL à l'oxaliplatine (FOLFOX), dans 25,17% des cas, associé à une biothérapie (bévacizumab: AVASTIN) chez 16 patients, et un anti-EGFR (cétuximab: ERBITUX) chez 07 patients. Le taux de réponse à la chimiothérapie a été de 72,6%, caractérisé par une diminution de la taille et du nombre des métastases hépatiques évaluée par TDM et/ou IRM. Il y a eu stabilisation de la maladie dans 26% des cas, et une progression s'est vue dans 3% des cas. C'est dire l'efficacité de la chimiothérapie péri- opératoire.

L'utilisation de la chimiothérapie périopératoire a été également proposée pour les patients porteurs de métastases hépatiques résecables pour de multiples raisons: augmenter le taux de résecabilité, faciliter les hépatectomies limitées, et traiter les micro-métastases. En même temps, la chimiothérapie néo-adjuvante permet de tester la chimio-sensibilité et l'identification du degré d'agressivité de la maladie et ainsi sélectionner les patients pouvant bénéficier du traitement chirurgical.

L'étude prospective multicentrique de l'EORTC retrouve un bénéfice significatif de survie sans récurrences à 3 ans de 9,2% lorsque la chirurgie est associée à une chimiothérapie encadrant la résection hépatique de trois cycles avant et de trois cycles après, chez un groupe de patients résecables avec moins de quatre métastases, comparé à un autre groupe de patients ayant les mêmes caractéristiques et d'emblée résecables [118].

Une chimiothérapie d'induction ou de conversion a pour but d'obtenir une réduction de la taille (downsizing) et une augmentation du taux de résection R0. Le choix de la chimiothérapie est discuté en fonction de la cause de non résecabilité (nombre et taille des MH, proximité d'une structure vasculaire, taille du futur foie restant), des caractéristiques du patient (notamment risque de stéatose et de stéato-hépatite) et bien entendu du statut Kras [121]. La réponse tumorale aux anti-EGFR est liée à la mutation ou pas du gène KRAS; Seuls les patients avec un statut KRAS sauvage sont répondeurs à cette biothérapie [108].

En effet, en cas de MH non résecables, la chimiothérapie est initialement la seule option thérapeutique envisageable. L'intérêt d'une stratégie combinée associant la chimiothérapie et la chirurgie est désormais largement reconnu. L'efficacité de la chimiothérapie administrée pour cancer colorectal avancé a considérablement progressé avec l'introduction successive de nouveaux agents cytotoxiques (oxaliplatine et irinotécan) et d'anticorps monoclonaux ciblant le VEGF (bevacizumab) et le récepteur de l'EGFR (panitumumab et cetuximab) permettant d'améliorer la survie et d'augmenter le taux de réponse [107]. L'adjonction en première ligne de ces nouvelles thérapies, permet d'obtenir des taux de réponses objectives entre 60% et 80% chez des patients sélectionnés. La caractérisation moléculaire des tumeurs permet de prédire l'efficacité des thérapies ciblées: ainsi, chez les candidats à une thérapie par anti EGFR (cetuximab), la probabilité d'un bénéfice clinique est très faible ou nulle, s'ils sont mutés pour le gène KRAS.

Le bevacizumab possède un rôle protecteur contre les effets hépatotoxiques de la chimiothérapie. La chimiothérapie adjuvante est recommandée après hépatectomie pour MHCCR en raison de son bénéfice prouvé sur la prévention des récurrences hépatiques, et surtout s'il n'y a pas eu de traitement néo-adjuvant.

Le contrôle de la maladie tumorale par la chimiothérapie avant la chirurgie est donc impératif pour espérer une survie à long terme [118].

Pour les patients non opérables, on propose une chimiothérapie systémique à base de 5 fluorouracile-acide folinique, auquel on peut ajouter oxaliplatine et/ou irinotécan et thérapies ciblées. Plusieurs lignes de chimiothérapie sont donc possibles avec une survie moyenne désormais supérieure à 2 ans [122]. L'objectif de cette chimiothérapie est d'allonger la durée de survie en préservant la qualité de vie. Chez le patient définitivement non résecable, les recommandations actuelles préconisent de débiter par une chimiothérapie de type leucovérine-5FU en association à une biothérapie, et de procéder à une escalade thérapeutique avec utilisation de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine en seconde ligne en cas de progression tumorale [127].

En fait, le taux de réponse pathologique complète après chimiothérapie reste inférieur à 10%. L'association du 5FU-FOL avec l'irinotécan (FOLFIRI) ou l'oxaliplatine (FOLFOX) a nettement augmenté le taux de réponse jusqu'à 30-56%, en prolongeant la médiane de survie des malades non opérés à 18-21 mois. L'association du bevacizumab, antagoniste du VEGF, au FOLFIRI en première ou deuxième ligne augmente la survie sans progression par rapport au FOLFIRI seul, et en association au FOLFOX augmente la survie globale par rapport au FOLFOX seul.

Globalement, la combinaison des chimiothérapies à des biothérapies ciblées donne des taux de réponse jusqu'à 60-70% et une survie médiane de 25 mois [135].

En cas d'échec de la chimiothérapie systémique, chez les patients ayant une maladie hépatique isolée mais importante, une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CTIH) peut être réalisée. Elle nécessite la mise en place d'un cathéter dans l'artère gastro-duodénale par voie chirurgicale ou radiologique; L'agent le plus utilisé et le plus étudié est le 5FU. Plus récemment, de meilleurs résultats ont été obtenus par une association d'oxaliplatine par voie intra-artérielle et de LV5FU2 par voie systémique [135].

Selon P. Chaudhury [96] et al. ayant pris en charge tous les patients recevant une chimiothérapie à base de bévacizumab puis opérés entre Juillet 2004 et Juillet 2008 au McGill University Health Center. Canada, 35 patients ont été identifiés, 26(74,3%) d'entre eux reçoivent de l'oxaliplatine, 6(17,1%) de l'irinotécan, 17(48,6%) une embolisation portale préopératoire, 12(34,3%) une hépatectomie en deux temps, 6 cycles de chimiothérapie préopératoire associant le bévacizumab; Le taux de réponse globale a été de 65,7% (complète et partielle), un seul patient a progressé sous traitement, et la survie à 4 ans était de 52,5%. Ces résultats sont superposables aux notres.

Tab 42: Résultats évaluant l'efficacité des protocoles de chimiothérapie [107]

Auteurs	N	Type de chimiothérapie	Taux de réponse%	Médiane de survie globale	Médiane de survie sans progression
De Gramont et al (2000)	420	FOLFOX4	51	16,2	9
Van Cutsem et al (2009)	348	FOLFIRI-cétuximab	59	24,9	9,9
Douillard et al (2000)	387	FOLFIRI	49	17,4	6,7
Notre série 2011-2016	139	FOLFOX	72,6	39,3	

Devaud et al [138] ont étudié de Janvier 2002 à Juillet 2012, 754 résections hépatiques pour MHCCR, dont: 24 patients étaient non résécables et recevaient une chimiothérapie préopératoire, 23 patients avaient des MH bilobaires, tous les patients ont reçu de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, chez 14 patients le bévacizumab a été associé, une résection R0 a été réalisé chez 21 patients (87,5%). Dix patients ont présenté des complications postopératoires, et 18 patients ont récidivés durant les 09 mois qui suivaient l'étude. Le taux de survie à 1, 2, et 3ans était de 47,6%, 23,8%, et 19% respectivement. Le taux de survie globale à 1,2, et 3ans était de 91,5%, 65,3% et 55,2% respectivement. La résection hépatique dans le cas de MHCCR initialement non résécables peut donc être réalisée avec des taux de morbidité et de mortalité très bas chez des patients répondeurs à une chimiothérapie systémique, même si ces patients peuvent présenter une fréquence plus élevée de récidives.

5-1-3-5- Stratégie chirurgicale

La mortalité de la chirurgie hépatique est passée de 20% pour les patients opérés avant 1980 à moins de 1% ces dernières années en raison du perfectionnement des techniques chirurgicales, d'une amélioration de la prise en charge péri opératoire et d'une meilleure sélection des patients [112]. Les progrès techniques, anesthésiologiques et la prise en charge pré et postopératoire ont permis d'élargir les indications opératoires vers des résections de plus en plus difficiles en réduisant la morbi-mortalité périopératoire.

Entre 1980 et 1990, la mortalité postopératoire était estimée à 2,8%; depuis 1990, la mortalité varie entre 0 et 3,7% et la morbidité postopératoire varie entre 8,2 et 46% [135].

5-1- 3-6- Résécabilité:

Dans notre série, la résécabilité hépatique a été possible (139) patients sur les 159 initialement pris en charge, 87,42%, en suivant une stratégie chirurgicale différente à chaque fois, à savoir , une chirurgie dite « classique » prenant en charge le primitif en premier, soit 104 patients (74,82%), une chirurgie dite « inversée » , 06 patients (4,31%) par abord du foie en premier, soit par une hépatectomie en un temps ou en deux temps conventionnelle chez 08 patients (9,35%) ou écourtée type ALPPS chez 12 patients (8,63%), et enfin, une chirurgie combinée chez 02 patients (1,43%). Ces résultats se rapprochent de l'étude réalisée par Brouquet et al [97] de Décembre 1992 à Mai 2009, 142 patients ont été opérés, dont 72 par chirurgie classique, 43 par chirurgie combinée, 27 par attitude inversée.

Une résection macroscopiquement incomplète(R2) n'apporte pas de bénéfice sur la survie et doit donc être contre-indiquée. La résection R0 doit rester l'objectif du chirurgien avec des marges d'au moins 2mm. La résécabilité des patients au moment du diagnostic est donc un élément crucial qui conditionne la suite de la prise en charge [127].

M.Perini et al [158], ont étudié de Janvier 2003 à Décembre 2013, 301 résections hépatiques, dont 290 pour MHCCR; 21 patients ont subi une chirurgie combinée (7,42%), et 269 patients une chirurgie en deux temps (92,75%). Il a remarqué que le taux de mortalité et le taux de survie globale et sans récives était le même. Perini a constaté que la chirurgie simultanée était faisable et sûre, qu'elle pouvait être réalisée avec un taux de morbidité et de mortalité bas et associée à un bon pronostic.

Nos résultats avoisinent ceux de M. Perini avec 93,33% de patients opérés par une stratégie séquentielle, qu'elle soit inversée ou classique. Le taux de survie avoisine les 80% concernant cette stratégie pour nos patients.

Dans l'étude de L. Carrion Avarez et al [157], 36 patients pris en charge de 2005 à 2014, considérés comme initialement non résécables (nombre de nodules élevé, présence de MEH), une hépatectomie majeure a été nécessaire chez 25 patients (69,44%), 10 patients (27,77%) ont été traités par l'attitude inversée du « foie premier », et une radiofréquence a été réalisée chez 22 patients (61,11%). 20 patients ont présenté des complications dont 14 mineures et 6 majeures; 15 récidives hépatiques ont été enregistrés dont 5 réséquées. La survie à 3 ans était de 32,7% et de 22,2% à 5 ans.

Tab 43: Comparaison de la stratégie opératoire selon les auteurs

Auteurs	N	Primitif premier	Foie premier	Chirurgie combinée	Chirurgie en 2 temps
Brouquet et al 1992-2009[97]	142	72	27	43	/
M.Perini et al 2003-2013[158]	290	/	/	21	269
L.Carrion Avarez et al 2005-2014[157]	36	/	10	/	25
Notre série 2011-2016	139	104	06	04	20

5-1-3-6- Hépatectomie en deux temps écourtés type ALPPS:

En 2012, une nouvelle technique d'hépatectomie en deux temps a été décrite pour des patients avec des tumeurs du foie qui nécessitaient une hépatectomie droite étendue laissant un lobe gauche insuffisant. Cette technique ,appelée ALPPS (associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy), consiste en deux opérations rapprochées ; La première réalise la section portale droite et l'hépatotomie (le foie à réséquer est laissé en place avec sa vascularisation artérielle et son drainage veineux) en permettant d'accélérer l'hypertrophie du futur foie restant pour pouvoir procéder , après un délai médian de neuf jours, à la deuxième opération qui consiste en l'ablation du foie à réséquer par la simple section artérielle, biliaire et veineuse. Dans la prise

en charge des MHCCR, la rapidité de cette technique pourrait éviter l'inconvénient de la progression tumorale après embolisation portale [126].

Nous avons opéré 12 patients par l'approche ALPPS dans notre étude, soit 8,63%. Le taux de survie globale est de 58,33%; 4 patients (33,33%) ont récidivé. Nous constatons que cette technique est faisable, mais que le taux de récurrences y est très élevé, comme rapporté dans les études sous-citées. Le taux de survie globale est quand même intéressant aux alentours de 60% égale à celui obtenu dans notre série. Nous avons réalisé cette technique pour des patients porteurs de métastases bilobaires multiples.

Les taux de mortalité et de morbidité après ALPPS ont été rapportés par Torres et al. [146] étant à 59% et 12,8% respectivement. Avec les avancées techniques, un taux de 0% de mortalité opératoire a été rapporté.

Adam et al [150] ont comparé l'hépatectomie en deux temps conventionnelle à la technique ALPPS, dans une étude étalée sur 4 ans (de Janvier 2010 à Juin 2014), où 58 patients ont été opérés : 17 d'entre eux selon la technique ALPPS, et 41 hépatectomies en deux temps. La faisabilité de la technique d'ALPPS a été de 100% vs 63,4% pour l'hépatectomie en 2 temps ; Le taux de mortalité dans les 90 jours postopératoires pour ALPPS était de 0% vs 4,9% pour l'hépatectomie en 2 temps, le taux de complications majeures à 41,2% pour ALPPS vs 39% pour l'hépatectomie en 2 temps ; Le taux de survie globale à 42,1% pour ALPPS vs 77% pour l'hépatectomie en 2 temps .

Le taux de récurrences pour ALPPS était de 100% vs 52,9% pour la deuxième technique. Ils ont donc conclu que malgré le taux de complications majeures durant les 90 jours postopératoires similaire à celui de l'hépatectomie en deux temps, la survie après ALPPS était significativement plus faible. La faisabilité de cette technique ne peut changer le devenir carcinologique comparée à l'hépatectomie en deux temps.

Achim Troja et al [139] ont traité 5 patients par ALPPS avec chez tous les patients une résection R0 achevée; Le suivi s'est fait sur 3 ans; il y a eu un décès postopératoire, un décès 6 mois plus tard, et 3(60%) patients ont récidivé durant les 6 mois. Il a déduit que des patients sélectionnés peuvent être traités par ALPPS, toutefois, avec un risque de récurrence et de complications très élevé.

Une étude prospective de E. de Santibanes et al [151], réalisée de Juin 2011 à Aout 2015, où 24 patients ont été opérés dont 22 ont reçu une moyenne de 7,5 cycles de chimiothérapie préopératoire: 18 d'entre eux ont bien répondu, il y a eu stabilisation chez 4 patients; En 6 jours, l'hypertrophie du foie avait atteint 106%, et tous les patients ont pu bénéficier du deuxième temps; Sept patients ont eu une résection simultanée du primitif. La mortalité était nulle, la durée d'hospitalisation de 17,5 jours. Durant une moyenne de 20,4 mois de suivi, 17 patients ont récidivé (70,83%). La survie globale à un an de 77%, à 2 ans de 60%, à 3 ans de 53%.

Cette étude montre que l'ALPPS est une technique sans danger pour les patients porteurs de MHCCR, et que l'évolution à long terme semble être similaire aux autres techniques.

Tab 44: Séries de patients opérés selon l'approche ALPPS

Auteurs	N	Durée d'hospitalisation (jours)	Mortalité %	Récidives %	Survie globale %	Survie à 1 an%	Survie à 3 ans%
Adam et al 2010-2014	17	/	nulle	100	42,1	/	/
E.de Santibanes et al 2011-2015	24	17,5	nulle	70,8	/	77	53
A. Troja et al	05	/	20	60	/	/	/
Notre série 2011-2016	12	26	nulle	33,3	58,3	/	/

5-1-3-7- Hépatectomie en deux temps conventionnelle:

L'hépatectomie en deux temps est une stratégie indiquée dans le traitement de lésions bilobaires multiples non résécables en une seule hépatectomie. Le premier temps consiste à réséquer les lésions situées dans le futur foie restant sans compromettre sa vascularisation, et son drainage veineux et biliaire. Une ligature suivie d'une injection d'alcool absolu de la branche portale du foie controlatéral (destinée à détruire l'endothélium vasculaire et à éviter le développement d'un cavernome au-delà de la ligature portale) est réalisée dans le même temps afin d'hypertrophier le futur foie restant. La seconde hépatectomie est réalisée plusieurs semaines plus tard après avoir obtenu une hypertrophie suffisante du futur foie restant, en moyenne 4,2 mois (1 à 6 mois) après la première hépatectomie. Cependant, la seconde hépatectomie n'est pas réalisée chez près d'un tiers des patients en raison d'une progression tumorale [127].

Dans notre étude, 14 (10,07%) patients ont été opérés par une hépatectomie en deux temps, devant un foie multinodulaire, avec un nombre de nodules supérieur à 10 dans la plupart des cas, de répartition bilobaire, associant une chimiothérapie périopératoire chez la majorité des patients.

Cette stratégie a une morbidité qui varie selon les séries de 17 à 59% et une mortalité autour de 5%, mais elle est curative chez des patients autrement destinés à un traitement palliatif, avec une survie globale à 5 ans entre 42% et 51%, et une survie sans récurrence entre 13 et 22% [135].

Dans l'étude de J. Sandrini et al [110], 39 patients de deux centres hospitaliers ont été inclus, traités par hépatectomie en deux temps, chez qui le deuxième temps opératoire a été possible chez 26 patients (66%). Les principales caractéristiques cliniques associées à une non faisabilité du second temps étaient la présence d'une métastase dans le segment 1, un nombre plus élevé de cures de chimiothérapie ($8,7 \pm 5$ vs $7,6 \pm 3$). Le nombre de métastases enlevées lors du premier temps était plus élevé chez les patients qui n'ont pas pu bénéficier du second temps ($2,75 \pm 2$ vs $1,75 \pm 1$). La présence d'embols vasculaires sur la pièce de résection de la tumeur primitive était observée dans 100% des cas sans second temps et chez 50% des patients ayant pu bénéficier de ce second temps. Sur les prélèvements faits lors du premier temps hépatique, la présence d'embols biliaires étaient prédictifs de la non faisabilité du second temps, alors que la qualité de la résection et la réponse histologique au traitement chimiothérapique ne l'étaient pas. Une bonne réponse à la chimiothérapie était associée à une meilleure survie globale. Il a donc conclu que pour les patients avec MHCCR bilobaires, les données histologiques de la tumeur primitive et des prélèvements hépatiques faits lors du premier temps chirurgical hépatique apportaient des informations sur la faisabilité du second temps et sur la survie globale.

M.Narika et al [109], ont pris en charge 80 patients, programmés pour une hépatectomie en deux temps, dont 61(76,25%) qui ont achevé le 2^{ème} temps; 58 patients avaient bénéficié d'une embolisation portale et 3 patients d'une ligature de la veine porte. La survie globale à 5 ans était de 32%; La médiane de survie à 5 ans était de 39,6 mois; la survie sans récurrences à 11%. Ils concluent que la procédure en deux temps procure une survie à long terme acceptable sans mortalité postopératoire.

J.M. Regimbeau et al [163] ont opérés entre 2000 et 2014, 625 patients par une hépatectomie en deux temps, et 244 patients par un seul temps d'hépatectomie. La mortalité des 30-90 jours était de 3,8% et 9,3% pour les patients opérés en deux temps respectivement, 9,4% et 16,4% pour les patients n'ayant pas achevé le 2^{ème} temps respectivement. La survie globale à 3 ans était de 45% pour la procédure en deux temps, et de 30% pour le 2^{ème} groupe. Les auteurs ont déduit que la procédure en deux temps est associée à un bon taux de survie à long terme et un taux de morbidité et de mortalité acceptables.

Tab 45: Résultats des hépatectomies en deux temps selon les séries

Auteurs	N	Faisabilité du temps %	Taux de récurrences%	Survie à 3 ans%	Survie à 5 ans%
J. Sandrini et al [110]	39	66	/	/	/
M.Narika et al [109]	80	76,2	/	/	/
J.M. Regimbeau et al [163]	625	/	/	45	/
Notre série 2011-2016	14	75	6,4	30,7	/

5-1-3-8- Stratégie dite « inversée » du « foie premier » ou « liver-first » :

Lorsque l'option d'une résection différée est retenue, l'ordre dans lequel opérer la tumeur primitive colique ou rectale et les lésions hépatiques reste discuté [126].

La stratégie séquentielle inversée a été récemment proposée afin d'éviter la progression métastatique hépatique après chirurgie colorectale qui préjugerait de la résecabilité globale de la maladie. Cette stratégie, en train de se diffuser, montre des résultats oncologiques encourageants pour une maladie d'emblée avancée et paraît particulièrement adaptée en présence d'une tumeur du rectum nécessitant une chirurgie morbide avec parfois des conséquences fonctionnelles justifiées seulement si la maladie générale est contrôlée [135].

La stratégie "inversée" n'a été utilisée que chez six de nos patients (4,31%). La tumeur primitive était asymptomatique et les lésions hépatiques étaient au premier plan. L'hépatectomie s'est faite en un ou en deux temps, avec prise en charge de la tumeur primitive dans le deuxième temps.

L'équipe de A. Andres [114] a rapporté un taux de succès de cette stratégie « inversée » de 80% en intention de traiter. En pratique, faute de recommandations, la logique est d'accorder la priorité du traitement au site le plus atteint et le plus à même de poser des problèmes de résecabilité.

Dans l'étude de Lam.V.W. T et al [144], trois observations et une cohorte rétrospective ont été incluses, soit un total de 121 patients porteurs de MHSCCR; Une chimiothérapie préopératoire a été utilisée chez 99% des patients; 112/121(93%) ont été réséqués; 60% de ces patients ont subi une hépatectomie majeure avec une résection R0 dans 93% des cas; 89/121(74%) ont été réséqués pour le primitif avec un taux de morbidité postopératoire de 50% et de mortalité de 6%. La médiane de survie globale était de 40mois (19-50), avec un taux de récidives à 52% concluant que l'approche « liver-first » est réalisable et sûre chez des patients sélectionnés porteurs de MHSCCR.

5-1-4- Embolisation portale:

L'objectif de l'embolisation portale est d'interrompre, par une ligature chirurgicale ou par une occlusion par voie radiologique percutanée, la vascularisation portale des territoires que l'on souhaite réséquer. Le but est de tester en préopératoire la capacité du foie à régénérer. Il est désormais admis que la mortalité et les risques de complications postopératoires après résection hépatique sont d'autant plus importants que le volume de foie restant est diminué. Les indications d'une EP reposent donc principalement sur la mesure du volume du foie restant estimé par scanner abdominal injecté. L'efficacité de cette EP est appréciée par l'augmentation de ce volume deux à quatre semaines après la procédure. La conférence de recommandations pour la pratique clinique sur les résections hépatiques des métastases colorectales en 2010 (Paris) a situé ce seuil entre 25% pour un foie sain et 40% chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente altérant la réserve fonctionnelle hépatique [111]. Le volume est ensuite déterminé par la formule suivante:

$$\frac{\text{Volume du FFR} - \text{volume des tumeurs contenues dans le FFR}}{\text{Volume du foie total} - \text{volume tumoral total}}$$

Cette technique est utilisée en préopératoire d'une chirurgie de résection hépatique élargie lorsque le volume du FFR (futur foie restant) est considéré insuffisant pour assurer la fonction hépatique [162].

L'embolisation préopératoire a été réalisée chez 12 patients présentant des MH multiples et bilobaires, candidats à une procédure d'hépatectomie en deux temps. Elles ont été réalisées le plus souvent par voie percutanée, et par voie chirurgicale en cas d'échec de celle-ci pour des raisons anatomiques. Elle a également été utilisée au cours du premier temps opératoire d'une stratégie d'hépatectomie en deux temps (N=9).

5-1-5- La radiofréquence:

Pour toute maladie métastatique peu diffuse, stabilisée par une chimiothérapie ou lentement évolutive en l'absence de traitement général, se pose souvent la question de détruire ces métastases par un traitement local. Depuis une quinzaine d'années, se sont développées des techniques percutanées de destruction tumorale comme alternatives à la chirurgie. Quelle que soit la source d'énergie, le but est de soumettre le volume tumoral à des modifications de température telles que les processus de défense cellulaire sont dépassés. La radiofréquence est la technique la plus répandue et la plus évoluée. Elle est efficace à condition d'en respecter les limites: tumeurs

inférieures à 4 cm, pas de contact vasculaire. Ainsi, dans l'optique de traiter localement toutes les MH, la radiofréquence (RF) peut être associée à la chirurgie, afin d'en élargir les indications.

Nous avons réalisé dans notre étude 11 radiofréquences, utilisées dans différentes situations cliniques, telles que le traitement de MH de petite taille associée à des hépatectomies partielles en première intention (N=4), le traitement de récidives localisées (N=4), et enfin au cours du premier temps d'une procédure d'hépatectomie en deux temps (N=3). Nous constatons que l'utilisation de cette technique chez nos patients rejoint les indications de son utilisation dans les autres séries, mais qu'elle s'accompagne de récidives hépatiques fréquentes. L'essai CLOCC de l'EORTC, en comparant la chimiothérapie seule à l'association chimio- radiofréquence trouve une différence significative de la survie sans progression du groupe associant chimiothérapie et radiofréquence peropératoire.

Si la chirurgie quand elle est possible reste le traitement de référence des métastases hépatiques d'origine colorectale, la radiofréquence offre des possibilités intéressantes à la fois pour élargir les indications opératoires mais aussi comme traitement de recours chez des patients non opérables [130].

H.Hyuk et al [84] ont pris en charge de 1999 à 2005, 67 patients présentant une métastase hépatique unique, sans métastase extrahépatique, 42 patients (62,68%) ont eu une résection hépatique, et 25 patients (37,31%) non opérés (lésion localisée, volume hépatique insuffisant après résection, comorbidités contre-indiquant une hépatectomie majeure, patient préférant la RF à la chirurgie) ont eu une radiofréquence ; Le diamètre moyen de la lésion traitée par RF était de 2,5cm. Le taux de survie globale à 5 ans et sans récidives après résection hépatique était de 50,1% et 89,7% respectivement, plus élevé que celui après RF qui était de 25,5% et 69,7%. Dans les tumeurs de moins de 3cm, les taux de survie à 5 ans étaient similaires (56,1% vs 55,4%), et le taux de survie sans récidives était de 95,7% vs 85,6%. En analyse multivariée, la taille de la tumeur, le traitement des MH, et le statut ganglionnaire du primitif sont des facteurs pronostiques significatifs. La résection hépatique présente un taux de survie et de récurrence plus intéressant que la RF après traitement de MH solitaires. Toutefois, dans le cas de tumeurs de moins de 3 cm, la RF peut être recommandée comme une alternative pour les non candidats à une chirurgie à cause de la localisation anatomique de la MH, de l'insuffisance de la fonction hépatique résiduelle, des comorbidités contre-indiquant une chirurgie majeure ou de la présence de MEH.

Le taux d'ablation complète rapporté pour la RF hépatique variait de 58% à 95%, et la taille de la tumeur était un des facteurs qui impactait le plus le taux de succès. En termes d'efficacité locale, la comparaison de la RF et de la métastasectomie réalisée par Elias et al ont montré un taux d'échec par procédure similaire, 6% pour la RF et 7,3% pour la métastasectomie. La durée médiane de survie après la première RF des MHCCR est de 24 à 52 mois avec une probabilité de survie à 5 ans de 18 à 44% [121].

5-1-6- Chimioembolisation:

En cas d'échec de la chimiothérapie systémique, chez les patients ayant une maladie hépatique isolée mais importante, une CT intra-artérielle hépatique (CTIH) peut être réalisée. Elle nécessite la mise en place d'un cathéter dans l'artère gastroduodénale par voie chirurgicale ou radiologique; l'extrémité de ce cathéter délivre sélectivement les médicaments dans l'artère hépatique propre.

Puisque la vascularisation des MH est principalement artérielle, ce traitement augmente la diffusion intra tumorale des médicaments, en maximisant leur extraction hépatique, ce qui diminue leurs effets indésirables systémiques. Pour le 5FU, l'agent plus utilisé et plus étudié pour cette voie d'administration, la demi-vie est inférieure à 10mn et 95% de l'extraction du médicament se fait au premier passage hépatique, avec une concentration intratumorale 15 fois supérieure à celle du parenchyme hépatique et 400 fois supérieure à celle obtenue par voie systémique.

Dans notre étude, il a été réalisé une seule chimioembolisation en préopératoire pour des MH exclusives, sans localisation extrahépatique, ayant bénéficié d'une sous-segmentectomie 6, avec une résection de type R1; Une survie à 3 ans a été atteinte.

Les résultats oncologiques de la CTIH à base de 5FU chez les patients non résécables ont fait l'objet d'une méta-analyse regroupant dix essais randomisés: malgré un taux de réponse significativement plus élevé par rapport à la CT systémique (43% vs 18%), la survie médiane est sensiblement identique (15,9 mois vs 12,4 mois); Cependant, il faut tenir compte du fait que les essais regroupés proposaient des chimiothérapies désormais obsolètes. Plus récemment, de meilleurs résultats ont été obtenus par une association d'oxaliplatine par voie intra-artérielle et de LV5FU2 par voie systémique [135].

Une étude récente menée à l'institut Gustave-Roussy a montré que la CTIH permettait une résection secondaire de MH initialement non résécables dans 26% des cas (dont 80% après échec d'une première ligne de chimiothérapie par voie systémique). La survie à 5 ans dans le groupe des patients finalement opérés était de 56%, alors qu'il n'y avait aucun survivant dans le groupe des patients non réséqués [126].

Albert BA.M et al [106] ont pris en charge 121 patients porteurs de MH exclusives, chez qui il a réalisé 141 cycles de chimiothérapie intra-artérielle ; Après évaluation de la réponse tumorale, 95/141 ont été évalués : 2 (2%) ont présenté une réponse partielle, 39 (41%) une stabilisation, et 54 (57%) une progression ; La médiane de survie depuis le diagnostic de la tumeur primitive était de 33 mois, depuis le diagnostic des MH de 27mois, et depuis la réalisation de la chimiothérapie intra- artérielle de 9 mois ; La survie a été significativement meilleure quand la chimio embolisation a été réalisé après 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de chimiothérapie systémique. Ceci conclue que la chimio embolisation procure un contrôle local de la maladie hépatique après 43% de cycles de traitement. La médiane de survie globale était de 27 mois, et de 11 mois quand elle est utilisée en sauvetage après échec de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie systémique.

Le but de l'étude de T. Gruber-Rouh et al [141] était d'évaluer l'efficacité thérapeutique et déterminer les facteurs pronostiques du succès du traitement de patients porteurs de MHCCR traités par CTIH; Au total, 564 patients ont été traités par CTIH (cycles répétitifs), soit 3384 procédures de CTIH ont été faites (6 cycles/patient) ; Le protocole comportait: mitomycineCseule (43,1%), mitomycineC+gemcitabine (27,1%), mitomycineC+irinotecan (15,6%), mitomycineC+ irinotecan+ cisplatine (15,6%) ; La réponse tumorale évaluée par IRM et TDM et critères RECIST :il y a eu réponse partielle dans 16,7% des cas, une stabilisation dans 48,2% des cas, et une progression dans 16,7% des cas ; La survie à 1 an était de 62%, à 2 ans de 28%,à 3 ans de 7% ; La médiane de survie était de 14,3 mois. Seuls l'indication et la réponse tumorale initiale sont des facteurs pronostiques significatifs pour le succès du traitement.

7-5-8- Hépatectomie par laparoscopie:

La faisabilité de la chirurgie hépatique par cœlioscopie est actuellement démontrée, notamment pour la résection dans les secteurs antérieurs du foie [118].

La première hépatectomie par laparoscopie a été rapporté en 1992 par Gagner et al. La lobectomie gauche qui est probablement la plus reproductible des HL est actuellement standardisée pour certaines équipes. Un consensus d'experts réunis à Louisville aux USA en 2008 a affirmé que les

meilleures indications à cette chirurgie étaient les lésions uniques, de moins de 5cm situées dans les segments antérieurs, à distance de la tranche de section, à distance du hile hépatique et de la veine cave. Les autres critères de sélection sont une stadification ASA inférieure ou égale à 3, un foie non cirrhotique ou une cirrhose compensée, des VO de grade inférieur ou égale à 1 et un taux de plaquettes supérieur ou égale à $80 \times 10^9/l$.

Nous avons réalisé chez 09 de nos patients une hépatectomie sous laparoscopie. Il s'agissait d'une hépatectomie droite chez 3 patients, d'une segmentectomie chez 4 patients, et de métastasectomies chez 2 patients. Nous remarquons donc, que la voie laparoscopique a été préférée devant des lésions uniques, de petite taille, ou accessibles sur des segments hépatiques antérieurs (segment 6, segment 4). La durée d'hospitalisation était de 1-3 jours, sans complications notables.

Six centres ont rapporté en 2009, 210 HL majeures, réalisées sur une période de 10 ans , soit 4 HL majeures/an/centre ; La durée opératoire médiane était de 250mn(90-655mn), avec une perte sanguine médiane de 300ml(20-2500ml) ; Le taux de conversion était de 12,4% ; Un clampage complet du pédicule était nécessaire chez 11,4% des patients ; Deux décès en postopératoire (embolie pulmonaire, sepsis) ; Le taux de morbidité spécifique et non spécifique étaient de 8,1% et 13,8% respectivement ; La durée d'hospitalisation médiane de 6 jours (1- 34j) [132].

Une étude prospective récente (advantages of a minimally invasive approach: Martin RC, Scoggins CR) rapporte que comparée à la laparotomie, cette approche mini-invasive chez des patients sélectionnés diminue la durée opératoire et la durée de clampage pédiculaire, réduit les pertes sanguines et le recours à des transfusions pendant l'intervention, diminue la morbidité et la durée du séjour. Au plan oncologique, une étude rétrospective (oncologic results of laparoscopie versus open hepatectomy for colorectal liver metastasis in two specialized centers : Castaing D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B) , qui compare un groupe de patients sélectionnés pour la cœlioscopie (métastases le plus souvent uniques des segments antérieures et inférieurs) à un groupe de patients non sélectionnés et traités par laparotomie, ne trouve pas de différence significative de survie à 5 ans entre les deux groupes (56% versus 64% respectivement).

Ces études doivent être confirmées. Elles permettent cependant de penser qu'incontestablement, la cœlioscopie a sa place dans le traitement chirurgical des MHCCR et qu'elle va continuer à se développer [118].

L'équipe de N. Mbah et al [164] ont opérés 120 patients entre 2007 et 2012, dont 44 par laparoscopie vs 76 par laparotomie; Dans le groupe laparoscopie il y avait moins de pertes sanguines (276 ml vs 614 ml); La durée d'hospitalisation était de 5jours vs 9jours ; Le délai pour débiter la chimiothérapie postopératoire était inférieur à 24 jours vs 39 jours dans le groupe par laparotomie. Ils ont conclu que le séjour hospitalier de courte durée de la chirurgie par laparoscopie permettait l'instauration plus précoce de la chimiothérapie postopératoire sans avoir un effet délétère sur les marges de résection ni l'extension de la résection.

Tab 46: Résultats des hépatectomies laparoscopiques(HL)

Auteurs	N	Durée opératoire (mn)	Pertes sanguines (ml)	Taux de conversion%	Taux de morbidité%	Durée hospitalisation(j)
Six centres internationaux 1999-2009[132]	210	250	300	12,4	8,1	06
N. Mbah et al 2007-2012[164]	44	/	276	/	/	05
Notre série 2011-2016	09	/	/	/	nul	1-3

5-1-7-Hépatectomies itératives:

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [70].

Le traitement chirurgical des récurrences hépatiques est maintenant habituel et les résultats oncologiques après réhépatectomies sont superposables à ceux de la première hépatectomie sans augmentation considérable de la morbidité et de la mortalité postopératoire; Cela est vrai pour la "deuxième hépatectomie" mais aussi après « troisième », voire « quatrième » hépatectomie [135].

Nous avons comptabilisé dans notre étude 58 récurrences (41,72%) hépatiques, dont 32 (55,17%) réséquées; 39 (67,24%) patients ont eu une deuxième hépatectomie, 23 (39,65%) patients ont eu une troisième hépatectomie, et 2 (3,44%) patients une quatrième hépatectomie. Le taux de récurrences à la deuxième hépatectomie était de 58,97%, à la troisième hépatectomie de 34,78%, et à la quatrième hépatectomie à 100%.

Nous constatons la faisabilité des hépatectomies itératives, malgré le taux de récurrences qui s'élève avec le nombre d'hépatectomies. La survie à 5 ans au bout de la quatrième hépatectomie est quasiment nulle.

La survie à 5 ans après résection des MHCCR est comprise entre 25 et 44% [10,51]. Initialement, les MH multiples ou bi lobaires étaient considérées comme une contre-indication à la résection chirurgicale. Actuellement, les progrès de la chirurgie hépatique en termes de morbi-mortalité, le développement de nouvelles stratégies (la chimiothérapie néo-adjuvante associée aux thérapies ciblées, l'embolisation portale, les destructions par radiofréquence ou par cryothérapie, les stratégies d'hépatectomies en deux temps) et l'amélioration de l'évaluation préopératoire ont permis d'envisager des exérèses plus larges et plus complexes. Une récurrence peut survenir majoritairement dans les deux ans suivant la résection hépatique, et n'être localisée qu'au niveau intra-hépatique dans un tiers des cas. Le traitement de cette récurrence hépatique n'est pas standardisé et peut varier d'une chimiothérapie palliative à des résections chirurgicales complexes. Différents centres experts ont rapporté leur expérience concernant la réalisation d'hépatectomies itératives en démontrant la faisabilité et la sécurité du geste avec des résultats en termes de survie similaires à une première hépatectomie [113].

En 2004, deux études ont démontré que l'adjonction des thérapies ciblées permettait d'augmenter le taux de réponse objective ainsi que le délai sans progression de la maladie [38,39]. Toutefois, on estime que 50 à 70% des patients développent une récurrence après hépatectomie, récurrence qui est isolée au niveau hépatique dans environ un tiers des cas [2-9-17-65]. La gestion de la récurrence doit donc être une préoccupation constante et anticipée dans la prise en charge des MHCCR. En cas de récurrence uniquement localisée au niveau hépatique et en raison de la capacité de régénération du foie, plusieurs centres ont préconisé une approche chirurgicale à visée curative de ces récurrences hépatiques chez des patients sélectionnés.

En 1993, Vaillant et al. [4] publiaient le premier rapport sur plus de 15 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie itérative, avec une survie à 5 ans de 30%.

En 1994, l'étude multicentrique de l'AFC confirmait ces bons résultats avec un taux de survie à 3 ans de 33%, un taux de morbidité de 25% et un taux de mortalité de 0,9% [6]. Le taux moyen de morbidité périopératoire est d'environ 20% avec un taux de mortalité moyen d'environ 1,5%. Ces résultats sont similaires aux résultats des patients opérés d'une première hépatectomie. La survie médiane globale variait de 16 à 56 mois, avec une survie à 5 ans de 16 à 55%.

Différentes études ont rapporté des facteurs pronostiques péjoratifs: le nombre et la taille des métastases, leur caractère synchrone, un taux élevé de l'ACE avant l'hépatectomie, l'existence de localisation extra-hépatique, une résection non microscopiquement complète (R1 ou R2) et un délai court entre la première hépatectomie et les hépatectomies itératives. Aucun facteur lié à la tumeur primitive colorectale n'a été identifié. De 2002 à 2009, l'équipe de S.Nanji [162] au Canada, ont opérés 1310 patients ; 78(6%) d'entre eux ont subi des hépatectomies itératives ; Le temps moyen entre les hépatectomies était de 19mois ; Au cours de la 2^{ème} hépatectomie , il existait moins de lésions que dans la 1^{ère} (2,7 vs 1,5) , moins d'hépatectomies majeures (58% vs 31%) ; La taille de la plus grosse lésion , les marges de résection, la durée d'hospitalisation et la mortalité des 90 jours postopératoires sont similaires ; Le taux de survie globale à 5 ans à partir de la 2^{ème} hépatectomie est de 45%. Ce qui amène à dire que les hépatectomies itératives s'adressent à des lésions moins nombreuses, une chirurgie hépatique moins extensive, et un important contingent de patients achève une survie à long terme.

Tab 47: Résultats des hépatectomies itératives

Auteurs	N	Morbidité %	Mortalité %	Survie à 3 ans%	Survie à 5 ans%
S. Nanji et al 2002-2009	78	/	/	/	45
Etude de l'AFC 1994	/	25	0,9	33	55
Vaillant et al 1993	15	/	/	/	30
Notre série 2011-2016	32	/	/	57,1	/

5-1-8- Facteurs pronostiques:

Les facteurs pronostiques peuvent être divisés en différentes catégories selon qu'ils soient liés au patient, à la tumeur primitive, à la diffusion métastatique hépatique ou extra hépatique. Parmi les facteurs liés au patient, l'âge en soi-même ne constitue plus une contre-indication à la chirurgie hépatique. Le haut grade tumoral, le stade locorégional avancé à l'examen anatomopathologique (pTn) et en particulier l'envahissement ganglionnaire sont des facteurs pronostiques défavorables. La localisation de la tumeur au colon droit, ou au rectum, a montré un pronostique moins favorable. Parmi les facteurs pronostiques liés à la maladie hépatique, on retrouve le délai

d'apparition des métastases, le nombre et la taille. La valeur seuil de la taille des MHCCR ayant traditionnellement un impact pronostique défavorable est de 5cm; Combinant la taille avec le nombre de lésions, on trouve que c'est le pourcentage de foie envahi qui a une valeur pronostique, avec une survie à 5 ans de seulement 15% au-delà de 50% de foie envahi. Un autre facteur lié aux métastases hépatiques, ayant un impact sur la survie, est la marge de résection; L'absence de marges saines est associée à un mauvais pronostic. La présence de MEH est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études, les localisations ganglionnaires et/ou péritonéales sont généralement associées à un pronostic moins favorable. Enfin, un autre facteur classique est l'augmentation des marqueurs tumoraux, et en particulier l'ACE [135].

Cho et al ont établis un système de pronostication appliqué à la tumeur primitive et aux métastases hépatiques retrouvant alors les facteurs pronostiques suivants : le stade histologique de la tumeur primitive (supérieur à T3) et (N1), les métastases synchrones vs métastases métachrones (le délai sans maladie entre le diagnostic du primitif et des MH est inversement proportionnel à la durée de survie après métastasectomie), la taille de la MH, l'atteinte bilobaire, le taux d'ACE, la réponse tumorale à la chimiothérapie.

Tab 48: Facteurs pronostiques

Etudes	Facteurs pronostiques
Nordlinger et al 1996 [166]	Age sup à 60 ans Stade histologique tumeur primitive Intervalle libre inf. à 2ans Taille des MH sup à 5 cm Nombre de MH sup à 4 Marge de résection inf. à 1cm
Fong et al 1999 [166]	Ganglions envahis de la tumeur Primitive Intervalle libre inf à 1 an Taille des MH sup à 5 cm Nombre de MH sup à 1 ACE sup à 200ng/ml
Rees et al 2008 [166]	Ganglions envahis Adénocarcinome moyennement différencié Adénocarcinome peu différencié ACE sup à 60ng/ml (6-60) Nombre de MH sup à 3 Taille des MH sup à 10 cm Marge de résection positive Existence de MEH
Notre série 2011-2016	Stade histologique tumeur primitive Localisation tumeur primitive (bas rectum) Taille des MH sup à 5 cm Nombre de MH sup à 5 Existence de MEH

5-1-9-Métastases extrahépatiques:

La présence de métastases extrahépatiques a longtemps été considérée comme une contre-indication à la résection des MHCCR. L'amélioration des suites opératoires des hépatectomies et l'utilisation de chimiothérapies de plus en plus efficaces ont encouragé certaines équipes à reconsidérer ce dogme [123]. Les localisations extrahépatiques les plus fréquentes sont pulmonaires, ganglionnaires et péritonéales. Le traitement chirurgical des MHCCR associées à des MEH est faisable et donne, chez des patients sélectionnés, des résultats supérieurs aux traitements non chirurgicaux. Cependant, les résultats sont différents en fonction du site métastatique extra hépatique: l'exérèse des métastases pulmonaires donne de meilleurs résultats (médiane de survie de 40 mois) que l'exérèse d'adénopathies intra-abdominales ou de la carcinose péritonéale localisée (médiane de survie de 25 mois). Le

traitement chirurgical des MP doit donc être systématiquement proposé, en particulier si leur apparition est métachrone par rapport à la maladie hépatique [135].

Dans notre étude, 63 patients (39,62%) ont présenté des métastases extrahépatiques, dont 46 métastases pulmonaires (73,01%), 9 métastases péritonéales (14,28%), et 8 métastases ganglionnaires (12,69%). On a pu réséquer 9 patients présentant des MP (19,56%), et des métastases ganglionnaires ont nécessité une résection chirurgicale chez 2 patients (25%).

La résection de métastases pulmonaires d'un cancer colorectal est envisageable si tous les critères suivants sont remplis: un patient dont l'état général est compatible avec une résection chirurgicale thoracique, une tumeur primitive opérée et contrôlée, l'absence de lésions secondaires extra thoraciques à distance (à l'exception des MH résécables), une résection pulmonaire R0 techniquement faisable [160]. Le scanner est l'examen de référence pour la détection des MP. Il doit permettre une étude exhaustive du nombre, de la localisation et de la taille des lésions [140].

Lee.SH et al ont étudié 234 patients porteurs de métastases hépatiques et pulmonaires de cancers colorectaux, de 2008 à 2012, dont 129 (55,1%) avaient des MHS et MP, et 36 (15,4%) des MHM ; La résection chirurgicale a été possible chez 33 patients (25,6%) avec MHS et chez 6 (16,7%) avec MHM ; Celle-ci a montré une survie globale meilleure dans les 2 groupes ; Chez les patients avec MHS, une résection complète des MH et MP possède une meilleure survie qu'une résection incomplète de 02 métastases ; Le siège de la tumeur primitive et une résection complète sont des facteurs pronostiques significatifs. Ils concluent que la résection chirurgicale des MH et MP des CCR peut amener une rémission complète et augmenter le taux de survie dans les cas résécables, et qu'un CCR avec MH et MP concomitantes n'est pas un facteur de mauvais pronostic ni une contre-indication à un traitement chirurgical agressif chez des patients sélectionnés [161].

Une autre étude réalisée par T.Maniwa et al , à propos de 247 patients porteurs de MPCCR multiples résécables, chez qui la survie globale était de 75% à 3 ans et de 58% à 5 ans , et la survie globale en fonction de la différence de diamètre entre la plus petite métastase et la plus grande était de 66% pour une taille inférieure à 5mm et de 53,3% pour une taille supérieure 5mm. Soit, en analyse multivariée, le délai entre la résection de la tumeur primitive et l'apparition de MP, le taux d'ACE, le nombre de MP et la différence de diamètre entre les lésions sont des facteurs pronostiques indépendants [165].

CONCLUSION

Conclusion:

Cinquante pour cent des patients porteurs de cancers colorectaux développeront des métastases hépatiques au cours de leur histoire, dont 15 à 20% sont synchrones; Leur prise en charge a connue une révolution spectaculaire ces dernières années. L'introduction de nouvelles techniques d'imagerie a permis, non seulement le diagnostic précoce, mais aussi l'évaluation des caractéristiques spécifiques, et par conséquent, guident les indications et la séquence thérapeutique.

Notre étude, ayant pour objectif principal, l'évaluation de la prise en charge des MHCCR pour aboutir à une stratégie thérapeutique, avait inclus 159 patients porteurs de cancers colorectaux métastatiques, quelque soit le mode de révélation.

Nous avons constaté que la localisation colique gauche était la plus fréquente, se traduisant cliniquement par la douleur, voire même une complication aigue.

La quasi-totalité de nos patients ont bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien, seul examen le plus sensible pour la détection des MH; Le Pet-scan a également été réalisé dans certains cas de doute diagnostique et à la recherche de métastases extrahépatiques, conduisant parfois à la modification de l'attitude thérapeutique.

Les métastases hépatiques étaient souvent multiples, bilobaires, influant ainsi directement l'attitude chirurgicale.

La stratégie et les séquences thérapeutiques des métastases synchrones ont été adaptées aux différentes situations relatives à l'état du patient, le nombre de nodules et leur localisation d'une part, et les circonstances de l'intervention d'autre part.

La résection du primitif en premier a été le plus souvent réalisée chez nos patients, parfois, une résection hépatique première "reverse attitude", et une chirurgie combinée en un seul temps plus rarement.

Malgré l'amélioration des résultats de la chimiothérapie et des thérapies ciblées, la résection chirurgicale complète (dite RO) reste le seul traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux susceptible d'être curatif. Un geste chirurgical ne se conçoit que s'il est possible de réséquer la totalité des métastases avec une marge saine et en laissant un volume de parenchyme hépatique compatible avec la vie.

La résection hépatique a été possible chez la majorité de nos patients, en un temps, ou en deux temps conventionnelle ou selon l'approche ALPPS.

Une embolisation portale a due être nécessaire devant des localisations bilobaires, et l'insuffisance du volume du foie restant, réalisée par voie percutanée de préférence. La destruction par radiofréquence, a été effectuée lors d'une clearance du foie restant dans une chirurgie hépatique en deux temps, ou devant une récurrence hépatique; Une chimiothérapie périopératoire a été administrée chez la quasi-totalité des patients.

Les suites opératoires des hépatectomies majeures et/ ou itératives sont souvent émaillées de complications, qu'elles soient générales ou spécifiques, en rapport avec la complexité du geste chirurgical, mais aussi avec le terrain souvent fragile (stéatohépatite post-chimiothérapie, insuffisance hépatocellulaire ...), dominées par les collections, traitées par drainage percutané échoguidé. La mortalité des 30-90 jours postopératoires était nulle dans notre série.

La présence de métastases extra-hépatiques est généralement considérée comme une contre-indication à la résection; Toutefois, ces dernières années, ce concept a perdu de sa validité.

Au cours du follow-up de nos patients, les métastases extrahépatiques apparaissaient à partir du 3ème mois posthépatectomie, et le site pulmonaire était privilégié. Ces MEH étaient réséquées chaque fois que cela était possible.

On a retrouvé dans nos résultats, un certain nombre de facteurs pronostiques retrouvés dans la plupart des séries, dominés par la taille des MH qui est supérieure à 5 cm, le nombre de MH supérieur à 5 rendant l'exérèse chirurgicale difficile, le stade histologique et la localisation au bas rectum de la tumeur primitive, tous ces facteurs étant de mauvais pronostic.

La médiane de survie dans notre série est de 31,75 - 36,24 mois à 3 ans, et de 26,85 - 41,14 mois à 5 ans, avec une moyenne de survie de 34 mois.

Les résultats de notre étude concorde avec ceux des études récentes, et confirme le fait que la prise en charge des MHCCR ne peut se concevoir que dans le cadre d'une RCP, et nécessite l'implication de plusieurs spécialités, dont l'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie, ou, au mieux, obtenir un taux important de conversion vers un statut résécable.

Le choix de la séquence thérapeutique doit tenir compte du mode de révélation du primitif d'une part et de la résécabilité des MH d'autre part ; en cas de tumeur primitive asymptomatique avec MHS résécables, une chimiothérapie première est indiquée, la chirurgie sera réalisée en un ou deux temps; en cas de tumeur primitive asymptomatique avec MH non résécables, l'objectif est de les rendre résécables, et privilégier l'attitude "reverse" ; en cas de tumeur primitive symptomatique avec MHS résécables, le primitif est traité en premier, et la résection hépatique ne peut se concevoir qu'après

une chimiothérapie; Enfin, devant une tumeur primitive symptomatique avec MH non résécables, la chirurgie simultanée n'est pas indiquée, et une chimiothérapie préhépatectomie est toujours de mise. Il est nécessaire de rappeler que le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux était purement palliatif dans le passé, et grâce aux progrès thérapeutiques disponibles combinant la chirurgie et la chimiothérapie, des rémissions à long terme ont été observées. Cependant, Malgré l'amélioration des résultats de la chimiothérapie et des thérapies ciblées, la résection chirurgicale complète (dite RO) reste le seul traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux susceptible d'être curative.

Plusieurs approches ont été développées pour augmenter ce taux de résécabilité: la chimiothérapie pour réduire le volume des métastases, les destructions physiques qui permettent une épargne parenchymateuse pour les lésions profondes, les progrès en matière de techniques de chirurgie hépatobiliaire et de l'anesthésie-réanimation, mais aussi et également de la radiologie, de l'oncologie et le développement des techniques d'embolisation et d'ablation ont permis d'élargir les indications.

La mortalité de la chirurgie hépatique est passée de 20% pour les patients opérés avant 1980 à moins de 1% ces dernières années en raison du perfectionnement des techniques chirurgicales, d'une amélioration de la prise en charge périopératoire, et d'une meilleure sélection des patients. les progrès techniques, anesthésiologiques et la prise en charge pré et postopératoire ont permis d'élargir les indications opératoires vers des résections de plus en plus difficiles en réduisant la morbi-mortalité périopératoire.

Dédicace

A la mémoire de mon Frère, celui qui m'a tout appris et à qui je dois tout ce que je suis, puisse-t-il être fier de ce travail, que dieu ait son âme.

A la mémoire de mes Parents, une maman exceptionnelle et un papa irremplaçable, en espérant leur avoir rendu au moins le minimum de ce qu'ils m'ont offert.

A mon Mari, remarquable par sa patience, sa présence et son soutien, pour tous les moments difficiles délicatement relativisés.

A mes Enfants, ma raison de vivre, mon essence, pour qui ce travail prend goût, que dieu vous bénisse, en espérant qu'ils soient fiers de leur maman.

A ma Nièce, ma fille de cœur, en lui souhaitant une bonne continuation pour son long parcours de médecine.

A ma Belle-Famille, pour leur présence, leur soutien, et toute la disponibilité dont ils ont fait preuve durant tout mon engagement professionnel.

A mon Directeur de Thèse, le Professeur LAMARA, avec toute ma reconnaissance et mon dévouement, à celui qui m'a appris tout ce que je sais en chirurgie, depuis mes premiers pas à la réalisation de ce travail, étant comme un deuxième père pour moi, je ne le remercierai jamais assez.

Au Président du Jury, le Professeur SI-AHMED, pour l'honneur qu'il nous a fait de juger ce travail, pour son aimabilité et son professionnalisme, donnant à nos efforts une qualité supérieure.

A tous les Membres du Jury, chacun par son nom, en les remerciant d'avoir apporté leur touche personnelle à notre étude ne faisant que la valoriser plus.

Au Général CHEDDADI, Directeur Général de l'HMRUC/5°RM, avec tout mon respect et ma gratitude pour son soutien et sa confiance.

A toute l'équipe du centre hépatobiliaire de Paul Brousse pour leur grand professionnalisme et leur coopération apportant à ce travail une grande valeur.

A Tout le Staff Médical et Technique de l'HMRUC/5°RM, ayant participé de loin ou

de près à la réalisation de ce travail.

Merci pour tout et à tous.

ANNEXE

N°	160	N° Dossier	00001/2017	Nom	.	+	Prénom	.	Age		<	<	>	>	
Date Naissance		Wilaya	00-INCONNUE	Sexe			Service								
ANTECEDENTS		DIAGNOSTIC (1)		DIAGNOSTIC (2)		TRT PRE-OP		RESECTION		METASTASES HEP		SUIVI		DERNIERES NOUVELLES	
TARES				ASA				TRAITEMENTS							
Diabète <input type="checkbox"/>		HTA <input type="checkbox"/>		ASA				Anti-Coagulant <input type="checkbox"/>		Aspegic <input type="checkbox"/>					
Asthme <input type="checkbox"/>		Cardiopathie <input type="checkbox"/>		PRECAUTION A PRENDRE				Autres TRT							
Autres				HIV <input type="checkbox"/>		HBV <input type="checkbox"/>									
				Autres Sero											
Date Diagnostique				Circonstances Découverte											
Reprise															
<u>Bilan Pré-OP</u>		(1) Coloscopie <input type="checkbox"/>		Siège											
		(2) TDM		Abdomino-pelienne <input type="checkbox"/>		Thoracique <input type="checkbox"/>									
Diagnostic Final															
Type Histologique						Differentiation									

N° 160 N° Dossier 00001/2017 Nom . Prénom . Age

Date Naissance Wilaya 00-INCONNUE Sexe Service

ANTECEDENTS

DIAGNOSTIC (1)

DIAGNOSTIC (2)

TRT PRE-OP

RESECTION

METASTASES HEP

SUIVI

DERNIERES NOUVELLES

Classification TNM

Tumeur Ganglion Metastases Taille max cancer initial Chimiothérapie préop+Rxpie

Type Nombre Cures

ACE préthérapeutique CA 19-9 CA 125 CA 15-3

Chirurgie du cancer initial Type Chirurgie

Date Chirurgie Type de Résection-> Curatif Palliatif

Chimiothérapie Post-Opératoire cancer initial

Nombre de Cures Nombre de Lignes Date Fin Cure

N° 160 N° Dossier 00001/2017 Nom + Prénom Age

Date Naissance Wilaya 00-INCONNUE Sexe Service

ANTECEDENTS

DIAGNOSTIC (1)

DIAGNOSTIC (2)

TRT PRE-OP

RESECTION

METASTASES HEP

SUIVI

DERNIERES NOUVELLES

METASTASES HEPATIQUES

DiagnosticDate Diagnostic Circonstance de découverte Pet -Scan Nombre de Méta-hép (Dg) Taille Max des MH (mm) Localisation ACE (Dg) CA 125(Dg) CA 19-9 (Dg) CA 15-3 (Dg) Metahép jugées résécable(Dg) Nombre Taille Localisation Maladies Extra hépatique Cause Principale

N°	160	N° Dossier	00001/2017	Nom		+	Prénom		Age		<	<	>	>	
Date Naissance		Wilaya	00-INCONNUE	Sexe			Service								
ANTECEDENTS		DIAGNOSTIC (1)		DIAGNOSTIC (2)		TRT PRE-OP		RESECTION		METASTASES HEP		SUIVI		DERNIERES NOUVELLES	
TRAITEMENT PRE-OPERATOIRE															
<input type="checkbox"/> Chimio Pré-Hépatectomie															
Nombre Total de Cures <input type="text"/>															
Nombre Total de Lignes <input type="text"/>															
Réponse Dernière Ligne <input type="text"/>															
<input type="checkbox"/> Autres Traitement Pré Opérateur															
Radio Fréquence <input type="checkbox"/>															
Cryothérapie <input type="checkbox"/>															
Laser <input type="checkbox"/>															
Embolisation portale <input type="checkbox"/>															
Catheter Artériel <input type="checkbox"/>															
Chimio Embollisation <input type="checkbox"/>															

N°	160	N° Dossier	00001/2017	Nom	.	+	Prénom	.	Age		<	<	>	>	
Date Naissance		Wilaya	00-INCONNUE	Sexe			Service								
ANTECEDENTS		DIAGNOSTIC (1)		DIAGNOSTIC (2)		TRT PRE-OP		RESECTION		METASTASES HEP		SUIVI		DERNIERES NOUVELLES	
RESECTION HEPATIQUE															
ACE Pré-Op		<input type="checkbox"/>	CA 125 Pré-Op		<input type="checkbox"/>	CA 19-9 Pré-Op		<input type="checkbox"/>	CA 15-3 Pré-Op		<input type="checkbox"/>				
Date Héptectomie			<input type="text"/>												
Nombre de Segments Réséqués			<input type="text"/>												
Type Résection		<input type="text"/>							Curatif Hépatique		<input type="text"/>				
Nombre Histologique		<input type="text"/>													
Embol Vasculaire-Lymphatique		<input type="checkbox"/>													
Taille Histologique Max en mm		<input type="text"/>													
Histologie Nécrose Complète		<input type="checkbox"/>													

N°	160	N° Dossier	00001/2017	Nom	.	+	Prénom	.	Age		<	<	>	>	
Date Naissance		Wilaya	00-INCONNUE	Sexe			Service								
ANTECEDENTS		DIAGNOSTIC (1)		DIAGNOSTIC (2)		TRT PRE-OP		RESECTION		METASTASES EXTRA-HEP		SUIVI		DERNIERES NOUVELLES	
METASTASES EXTRA-HEPATIQUES															
<u>Apparition</u>															
Synchrone Cancer Initial <input type="checkbox"/>															
Synchrone Métastase Hépatique <input type="checkbox"/>															
Post Résection Métastase Hépatique <input checked="" type="checkbox"/>															
Date de Diagnostic <input type="text"/>															
Siège <input type="text"/>															
Résection Chirurgicale <input type="checkbox"/>															
Date Resection <input type="text"/>															
Curatif <input type="checkbox"/>															

N° N° Dossier Nom + Prénom Age

Date Naissance Wilaya Sexe Service

SUM

Post-Hépatectomie

Durée Hospitalisation (Jours)

Complication Générale Précisez

Complication Hépatique Fistule Biliaire Hémorragie Reintervention

Cause Reintervention

Collection Infectée Collection Non Infectée

Récidive Post-Hépatectomie 1 Date Réséquée Date Hépatectomie 2

Récidive Extra-Hépatique 1 Date Réséquée

N°	160	N° Dossier	00001/2017	Nom	.	+	Prénom	.	Age		⏪	<	>	⏩	
Date Naissance		Wilaya	00-INCONNUE	Sexe			Service								
ANTECEDENTS		DIAGNOSTIC (1)		DIAGNOSTIC (2)		TRT PRE-OP		RESECTION		METASTASES EXTRA-HEP		SUIVI		DERNIERES NOUVELLES	
DERNIERES NOUVELLES															
Nombre de total d'Hépatectomies <input type="text"/>															
Vivant <input type="checkbox"/>															
Date de la Dernière Nouvelle <input type="text"/>										Extra Hépatique					
Présence de Tumeur <input type="checkbox"/>					Foie <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>					
Date la 1ère récidence traitée curativement <input type="text"/>															
Non Trt Curativement <input type="checkbox"/>															
Obs		<input type="text"/>													

Posologie des protocoles de chimiothérapie les plus utilisés

- **Capécitabine** = 2500 mg/m² /j (1 250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 2 semaines sur 3 avec évaluation après 3 cures (9 semaines).

- **LV5FU2 simplifié** = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **XELOX** = oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % puis capécitabine 2000mg/m² /j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15).

Toutes les 3 semaines avec évaluation après 3 cures (2 mois)

- **FOLFIRI** = irinotécan + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFOX 4 simplifié** : oxaliplatine + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 85 mg/m en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a. Folinique.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFOX 6** = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 100 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a. Folinique.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFOX 7** = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié sans 5FU bolus = oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % puis rincer puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue

de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFOXIRI** = irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5% puis rincer puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFIRINOX** = irinotécan 180 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 % puis rincer puis 5FU bolus 400 mg/m² puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFIRI fort** = irinotécan 240 mg/m² à J1 de LV 5FU2 simplifié tous les

14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

- **FOLFIRI 3** = irinotécan 100 mg/m² à J1 et J3 de LV5FU2 simplifié tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois).

- **Bévacizumab**

Bévacizumab 5 mg/kg en 90 min à la cure 1 puis 60 min à la cure 2 puis 30 min aux cures suivantes dans 100 ml de sérum physio après chimio au J1 de LV5FU2 plus ou moins irinotécan. Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois)

- **Cétuximab / panitumumab**

Il est indispensable de tester le statut mutationnel tumoral RAS et en option le statut tumoral BRAF.

Cétuximab 400 mg/m² en 2h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg /m² en 1h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à irinotécan 180 mg/m² en

perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 %. Prémédication par corticoïdes et anti-H1 et surveillance car risque d'allergie.

Toutes les semaines avec évaluation après 8 à 12 cures (2 à 3 mois)

Panitumumab= 6 mg/kg tous les 14 j en perfusion de 1h dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% sans prémédication avec évaluation après 4 à 6 cures (2 à 3 mois) [153]

RÉSUMÉ

Introduction: Le cancer colorectal est au 3^{ème} rang des cancers dans le monde, avec 940000 nouveaux cas par an. La moitié des patients développe des métastases hépatiques, dont 20% au moment du diagnostic. Le traitement des MHCCR s'est énormément développé au cours des deux dernières décennies, grâce au progrès des différentes armes thérapeutiques. Sachant que le traitement chirurgical reste le seul traitement curatif, les stratégies deviennent multidisciplinaires et plus agressives, ce qui a permis d'allonger la survie de ces patients autrefois promis à un pronostic très défavorable.

Objectifs: Le but de notre étude est d'établir un protocole de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux, et d'évaluer les résultats des différents protocoles de chimiothérapie péri opératoire.

Matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, bi centrique (HMRUC, CHB Paul Brousse), prenant en compte 159 patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux, synchrones et métachrones, de Janvier 2011 à Janvier 2015; sont exclus de l'étude les patients porteurs de métastases extra hépatiques associées.

Résultats: Sur 159 patients porteurs de métastases hépatiques de cancers colorectaux pris en charge, une légère prédominance masculine est notée; la moyenne d'âge était de 62 ans; la localisation primitive colique gauche était la plus fréquente. Nous avons comptabilisé 110 patients avec métastases hépatiques synchrones et 47 patients avec métastases hépatiques métachrones. Environ 80% des patients ont reçu une chimiothérapie péri opératoire; 139 patients ont pu être résectionnés selon des modalités thérapeutiques différentes, avec un taux de récurrence de 41,72%. Le taux de survie globale à 03 ans était de 54,66%.

Discussion: le protocole de prise en charge des métastases hépatiques de cancers colorectaux dépend de plusieurs facteurs liés à la tumeur primitive d'une part, et aux caractéristiques des lésions hépatiques d'autre part; il associe alors des hépatectomies mineures et majeures à des protocoles de chimiothérapie plus agressifs depuis l'avènement des biothérapies.

Conclusion: La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux est pluridisciplinaire, nécessitant la participation de plusieurs acteurs, associant différentes méthodes thérapeutiques dont le chef de file reste le traitement chirurgical, avec comme objectif principal une meilleure survie à long terme.

Summary:

Background: Colorectal cancer is at the third rank of cancers in the world, with 940000 new cases a year; half of the patients develops liver metastasis, including 20% at the time of the diagnosis. The treatment of colorectal liver metastasis enormously developed during the two last decades, thanks to the progress of the various therapeutic weapons. Knowing that the surgical treatment remains the only curative one, the strategies become multidisciplinary and more aggressive, which made it possible to lengthen the survival of these patients formerly promised with a very unfavourable forecast.

Objectives: The goal of our study is to draw up a protocol of treating colorectal liver metastasis, and to evaluate the results of the various chemotherapy used.

Methods: It is about prospective study, descriptive, bicentric (HMRUC, CHB Paul Brousse), account 159 patients carrying colorectal liver metastasis, from January 2011 to January 2015; are excluded from the study patients with extrahepatic metastasis.

Results: On 159 patients with colorectal liver metastasis, male prevalence is noted; the average age was 62 years; the left colic primary localization was most frequent. We had 110 patients with synchronous metastasis and 47 patients with metachronous ones. Approximately, 80% of the patients underwent perioperative chemotherapy; 139 could be resected with a 41,72% recidives rate. The overall survival rate at 3 years was 54,66%.

Discussion: The treatment of colorectal liver metastasis depends on several factors related on the primary cancer and on the hepatic disease; it then associates minor and major hepatectomies with more aggressive chemotherapy.

Conclusion: The management of colorectal liver metastasis is multidisciplinary, requiring the participation of several actors, associating various therapeutic methods whose leader remains the surgical treatment, with like main aim a better long-term survival.

Mots clés: Métastases hépatiques, cancer colorectal, stratégie de prise en charge des MHCCR.