



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N°: 359

**PRISE EN CHARGE MEDICO-CHIRURGICALE
DES METASTASES HEPATIKES DU CANCER COLORECTAL :
EXPERIENCE DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
MOHAMMED V - A PROPOS DE 120 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

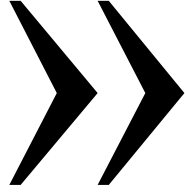
Madame Salma ICHOU
Née le 27 Juin 1993 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Cancer colorectal; Métastases hépatiques; Chirurgie; Chimiothérapie;
Immunohistochimie-biologie moléculaire

Membres du Jury :

Monsieur Hassan ERRIHANI Professeur d'Oncologie Médicale	Président
Monsieur Abdelmounaim AIT ALI Professeur de Chirurgie Générale	Rapporteur
Monsieur Rachid TANZ Professeur d'Oncologie Médicale	Juge
Monsieur Ahmed BENKIRAN Professeur d'Hépto-Gastro-Entérologie	Juge
Monsieur Hassan SIFAT Professeur de Radiothérapie	Juge



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. ALAyachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezhia *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI EL Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'ammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



DÉDICACES

Au Tout Puissant, Dieu,

Le miséricordieux,

Qui m'a donné force, résilience et patience et m'a tant offert dans cette vie.

A mes très chers Parents, ICHOU Mohamed et IBANNI Rachida,

Mon très cher Papa et ma très chère Maman, les mots me manquent et restent insuffisants pour exprimer l'amour, la gratitude, la reconnaissance et le respect que j'ai pour vous. Vous avez toujours été d'excellents exemples d'humilité, de résilience, de sagesse pour mes sœurs et moi. Vous avez également tant sacrifié pour notre éducation, notre épanouissement ainsi que notre bien-être dont vous avez fait votre priorité pour faire de nous des jeunes filles indépendantes et fortes.

Je vous dédie ce travail en premier lieu, qui est si peu comparé à tous vos efforts en gage de ma considération et de mon amour éternel. Que Dieu vous garde et vous procure santé et longévité. Je vous aime plus que tout.

À mes très chères soeurs, Hafsa et Hind,

À mes très chères amours, mes petites sœurs, mes meilleures amies. Je remercie Dieu de m'avoir permis de parcourir, avec beaucoup de bonheur et de rire, ce long chemin qu'est la vie à vos côtés. Vous êtes mon rayon de soleil et mon réconfort, c'est ainsi que je vous dédie cette thèse pour laquelle vous m'avez tant encouragée et soutenue. Que Dieu vous protège et vous accorde santé, bonheur et réussite dans vos études.

Je vous aime très fort mes chéries.

À ma Grande sœur, et bien plus ... IBANNI Fadoua,

Il y a tant à dire, mais peu comprendront, le bonheur de grandir avec sa moitié. Des bancs de la crèche aux bancs de la fac, nous avons partagé tout un chemin ensemble et il nous reste encore toute une vie. Ton amour, ta confiance et ta joie de vivre ont toujours été une bouffée d'air frais dans ma vie. Que Dieu te protège et t'accorde beaucoup de bonheur auprès de ton cher mari Chaouki que je remercie également et avec tout mon amour je te dédie ce travail. Je t'aime fort, au-delà des kilomètres qui nous séparent.

“Les grands-parents saupoudrent de la poussière d'étoiles sur la vie de leurs petits-enfants.” Alex Haley

A mes grand-parents maternels,

LAAMRANI Rabha et IBANNI Haddou

Je vous remercie pour votre soutien et l'amour inconditionnel qu'un petit-enfant peut attendre de ses grands-parents. Vous m'avez toujours encouragé durant ces longues années d'études et vous ne m'avez jamais oublié dans vos prières. Veuillez trouver à travers ce travail mon amour profond et ma grande reconnaissance. Que Dieu vous accorde longévité dans la bonne santé.

A mes grands-parents paternels,

ANOUZ Aicha et Feu ICHOU Addi

Malgré la distance qui nous sépare, votre amour et vos prières ont toujours été présents. Merci pour vos encouragements et votre sens du travail. Je vous dédie ce travail, témoin de mon amour et affection. Cher grand-père, que ton âme repose en paix. Chère grand-mère, Dieu te garde parmi nous.

*A mes chers oncles et tantes maternels et paternels ainsi que mes cousins et
cousines:*

*Vous m'avez toujours bercé d'amour et de gentillesse depuis mes premiers
instants. Nul mot ni discours ne peut exprimer l'affection et l'admiration que j'ai
pour vous. Merci pour vos encouragements et vos prières.*

*Cher oncle Dr IBANNI Hamid, je ne te remercierai jamais assez pour tous les
appels et encouragements la veille des examens durant tout mon parcours et il me
semble bien que je commence à comprendre cette fameuse phrase "c'est pour la
bonne cause".*

*A toutes et à tous mes amis militaires et civils de la promotion 2011 de la
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.*

*A mes chers Enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de
Rabat.*



REMERCIEMENTS

A notre maître et Président de thèse

Monsieur ERRIHANI Hassan

*Professeur d'Oncologie médicale et chef du Service d'Oncologie médicale de
l'Institut National d'Oncologie de Rabat.*

*Vous nous faites un grand honneur Professeur en acceptant la présidence de
notre jury. En plus d'être un grand professeur plein d'humanité, de modestie et
d'excellence, vous êtes également un très grand ami de la famille. Veuillez
trouver dans notre travail l'expression de notre respect et de notre grande
admiration.*

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur AIT ALI ABDELMOUNAIM

Professeur de Chirurgie Générale et chef de Service de Chirurgie Viscérale

II- Hôpital Militaire de Rabat.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant d'être mon rapporteur et les mots ne sauraient exprimer cher Professeur toute la reconnaissance que j'ai pour vous. Je vous remercie infiniment pour tous vos efforts, votre temps précieux que vous n'avez pas hésité à me consacrer. Veuillez recevoir, cher Professeur, mes sincères sentiments de respect, sympathie et ma grande admiration pour vos qualités professionnelles et humaines qui s'étendent au-delà de l'Hôpital Militaire de Rabat.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur TANZ Rachid

*Professeur d'Oncologie médicale et chef du Service d'Oncologie de
L'HMIMV*

Votre avoir au sein de notre jury est pour nous un grand privilège. Nous vous remercions de votre accueil aimable. Veuillez trouver à travers ce travail le témoignage de notre grand respect et l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur BENKIRAN Ahmed

*Professeur de Gastro-entérologie et chef du Service de Gastro-entérologie de
l'Hôpital Militaire de Rabat.*

*Vous nous trouvez honoré en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. J'ai
été impressionnée par votre sérieux et votre rigueur. Nous sommes très
reconnaissants de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.*

A notre maître et juge de thèse:

Monsieur SIFAT Hassan

*Professeur de Radiothérapie et chef du Service de Radiothérapie de
l'Hôpital Militaire de Rabat.*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger
parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour
votre bienveillance et votre simplicité. Veuillez trouver ici, cher Maître, le
témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance*



*LISTE
DES ABRÉVIATIONS*

Abréviations

ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
ADK	: Adénocarcinome
ADNct	: Acide désoxyribo-nucléique circulant
ALAT	: Alanine amino-transférase
ASAT	: Aspartate amino-transférase
ATCD	: Antécédents
CCR	: Cancer colorectal
CHO	: Chirurgie hépatique ouverte
CIAH	: Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
CK	: Cytokératine
CLH	: Chirurgie laparoscopique hépatique
CPH	: Clampage du pédicule hépatique
CRP	: Protéine C-réactive
CT	: Chimiothérapie
CTC	: Cellules tumorales circulantes
DEBIRI	: Drug Eluting Bead Irinotecan
ECG	: Électrocardiogramme
EFR	: Exploration fonctionnelle respiratoire
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
GGT	: Gamma glutamyl transferase
IRM	: Imagerie par résonance magnétique

LDH	: Lactate déshydrogénase
MH	: Métastases hépatiques
MHCCR	: Métastases hépatique du cancer colorectal
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MOA	: Ablation micro-onde
MSI	: Instabilité microsatellitaire
NFS	: Numération formule sanguine
PAL	: Phosphatase alcaline
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	: Radioembolisation
RFE	: Ablation par radiofréquence
SG	: Survie globale
SSR	: Survie sans récurrence
TCA	: Temps de céphaline activé
TDM	: Tomodensitométrie
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TEP-SCAN	: Tomographie par émission de positons
TP	: Temps de prothrombine
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
wtRAS	: Wild-type RAS
5-FU	: 5 Fluoro-uracil



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des Figures

Figure n°1: Echographie abdominale montrant de multiples formations nodulaires, solides, hétérogènes.	16
Figure n°2 : Répartition selon la taille des lésions à la TDM : TDM Abdomino-pelvienne montrant des 3 grosses lésions intra-hépatique spontanément hypodenses siégeant aux segments I, II et V 18	18
Figure n°3: TDM Abdominale montrant une métastase du carrefour cavo-sus-hépatique.	19
Figure n°4: IRM Hépatique montrant plusieurs lésions nodulaires, ovalaires et arrondies de contours irréguliers, hyposignal T1 et hypersignal hétérogène T2 et diffusion avec rehaussement modéré et hétérogène.....	20
Figure n°5 : PET-SCAN montrant plusieurs lésions hypermétaboliques SUVmax= 15,2 disséminées au foie droit et gauche.	20
Figure n°6: Résection combinée d'une tumeur du colon et d'une métastase du segment 4 de notre série.....	24
Figure n°7: Bisegmentectomie S6-S7 et 3 Métastasectomies chez un patient de notre étude.	26
Figure n°8: Hépatectomie droite avec métastasectomie S4- S3 chez une patiente de notre étude.	26
Figure n°9: Algorithme résumant la stratégie thérapeutique de notre étude:	31
Figure n°10: Les principales voies de signalisations associées à ces différents événements.	34
Figure n°11: Aspect macroscopique à la coupe d'une métastase hépatique d'origine colorectale de notre série, siégeant au carrefour cavo-sus-hépatique et envahissant la veine sus-hépatique gauche.....	45
Figure n°12: Image échographique retrouve un parenchyme multinodulaire ; l'image radiologique est hétérogène associant des nodules fortement hypoéchogènes à d'autres présentant un classique aspect en cocarde (C) (flèche). [46].....	50
Figure n°13: Métastase hépatique de cancer colique en échographie après injection de produit de contraste. Celle-ci se réhausse en périphérie précocement après injection puis est le siège d'un wash-out (après 45 secondes). La lésion apparaît alors hypoéchogène 2 mins après injection. [47]	51
Figure n°14: Image TDM d'une MH d'un cancer colique: image avant injection de produit de contraste (A) et image au temps portal (B) d'une injection de produit de contraste iodé. Une lésion est visible sous la forme hypodense (flèche blanche). [47]	52
Figure n°15: TDM abdominale après injection en phase artérielle (a) et en phase portale (b) chez un patient présentant des métastases hépatiques. [43]	53

Figure n°16: A. TDM hépatique en coupe axiale, après injection de produit de contraste au temps portal: présence de deux lésions secondaires (flèches fines). B. IRM de diffusion: découverte d'une lésion supplémentaire dans le segment 2 (tête de flèche). [54]	54
Figure n°17: A. TDM hépatique après injection au temps portal : lésion nécrotique, avec rehaussement fibreux, centrée sur les segments 2-4 (flèche épaisse). B. Une seconde lésion hypodense est détectée en TDM dans le segment 7 (flèche fine). C. En IRM, les deux lésions sont en hyposignal central avec rehaussement périphérique (flèches). D. Les deux lésions sont hypermétaboliques au PET-TDM (flèches). E. Découverte d'une autre lésion en IRM injectée au temps portal (cercle). F. Cette troisième lésion n'était vue ni au TDM ni en PET-TDM (cercle). [54]	56
Figure n°18: Échographie peropératoire du foie. [55]	57
Figure n°19: Évaluation volumétrique par tomodensitométrie:	60
Figure n°20: Hépatectomies majeures comportant l'exérèse d'au moins trois segments hépatiques. [72]	69
Figure n°21: Hépatectomies élargies emportant 5 ou 6 segments hépatiques.	70
Figure n°22 : Hépatectomie en deux temps: [73]	71
Figure n°23 : Installation de la salle d'opération.	72
Figure n°24 : La voie d'abord sous-costale droite:	73
Figure n°25 : La voie d'abord bi-sous-costale:	73
Figure n°26 : L'incision de Makuuchi	74
Figure n° 27 : L'incision de Makuuchi modifiée en L	74
Figure n°28: Localisation des trocarts pour les résections hépatiques par laparoscopie	76
Figure n°29 : Clampage sélectif de la branche portale du secteur latéral droit de notre série:	79
Figure n°30 : Radiofréquence percutanée : principe, matériel utilisé et image échographique.	84
Figure n°31: Cryothérapie: Matériels et principes	85
Figure n°32 : Effets de la chimiothérapie systémique chez deux patients initialement considérés comme non résecable et ayant pu bénéficier secondairement d'une exérèse des métastases (TDM avant et après chimiothérapie).	92

Liste des tableaux

Tableau n°1: Répartition des patients selon l'âge.....	9
Tableau n°2: Répartition de nos patients selon le sexe.	9
Tableau n°3: Répartition des patients selon l'origine géographique.	9
Tableau n°4 : Répartition des patients selon les facteurs de risques des CCR	10
Tableau n°5 : Répartition des patients selon les ATCD personnels	10
Tableau n°6: Répartition des patients selon les symptômes initiaux.....	11
Tableau n°7: Fréquences selon le siège de la tumeur primitive	11
Tableau n°8: Répartition des gestes thérapeutiques de la tumeurs primitives.....	12
Tableau n°9: Répartition des gestes chirurgicaux au niveau de la tumeur primitive	12
Tableau n°10: Répartition des patients selon le sous-type histologique	12
Tableau n°11: Classification TNM de la tumeur primitive dans notre série.....	13
Tableau n°12: L'immunohistochimie et la biologie moléculaire.....	13
Tableau n13: Répartition selon le délai d'apparition des métastases.....	14
Tableau n°14: Répartitions des signes cliniques selon le délai d'apparition des MH.	14
Tableau n°15: Répartition des signes physiques:	14
Tableau n°16: Les perturbations observées à l'hémogramme:	15
Tableau n°17: Les perturbations du bilan hépatiques observées:.....	15
Tableau n°18: Perturbation des marqueurs tumoraux	15
Tableau n°19: aspect échographique des métastases hépatiques	16
Tableau n°20 : Répartition selon le nombre de lésions hépatique à la TDM	17
Tableau n° 21: Répartition des MH selon le siège sur la TDM	17
Tableau n°22: Répartition selon la taille des lésions à la TDM	18
Tableau n°23: Répartition des MH selon la résécabilité initiale	21
Tableau n°24: Répartition des MH selon la résécabilité secondaire	22
Tableau n° 25: Répartition selon l'atteinte hépatique extra-métastatique:.....	23
Tableau n°26: Répartition des patients réséqués selon la stratégie chirurgicale:	23

Tableau n° 27: Voie d'abord chirurgicale des MH dans notre série :.....	24
Tableau n°28 : Répartition du geste d'exérèse hépatique en fonction de la fréquence et du pourcentage	25
Tableau n°29 : Répartition des patients résequée selon la résécabilité anatomo-pathologique:	27
Tableau n°30 : Répartition des malades en fonctions des complications de la chimiothérapie.	29
Tableau n°31: Tableau comparatif de l'âge moyen des patients entre les différentes séries.	38
Tableau n°32: Tableau comparatif de la prédominance de sexe lors de la survenue des MHCCR entre les différentes séries.....	39
Tableau n° 33: Répartition des groupes à risque.....	40
Tableau n°34: Tableau comparatif du siège de la tumeur primitive selon les différentes séries.....	42
Tableau n°35: Comparaison de la fréquence des différents types histologiques selon certaines séries [24].....	43
Tableau n°36: Tableau comparatif de siège des MH de notre étude et d'autres études.	44
Tableau n°37: Tableau comparatif du nombre des MH de notre étude et d'autres études.....	44
Tableau n°38: Tableau comparatif de la taille des MH de notre étude et d'autres études.....	45
Tableau n°39: Tableau comparatif du délai d'apparition des MH entre notre étude et d'autres études.	47
Tableau n°40: Comparaison du taux d'ACE dans notre série et d'autres séries.	49
Tableau n°41 : L'étendue de la résection se fait en fonction des résultats de l'ICG-test :.....	61
Tableau n°42 : Répartition de la difficulté de résécabilité des MH et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs [8].....	63
Tableau n°43: Tableau comparatif du taux de mortalité post-opératoire entre plusieurs séries internationales et notre série.	105



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Caractéristique de l'étude	5
II. Documents étudiés	5
III. Critères d'inclusion et d'exclusion	5
IV. Suivi des patients	6
V. Analyse Statistique	6
VI. Méthodologie de la recherche bibliographique	6
RÉSULTATS	7
I. Epidémiologie.....	8
A. Fréquence	8
B. Âge	9
C. Sexe	9
D. Répartition géographique	9
E. Les antécédents.....	10
1. Facteurs de risque de CCR.....	10
2. Antécédents généraux	10
II. La tumeur primitive	11
A. Symptômes initiaux	11
B. Siège de la tumeur primitive	11
C. Traitement de la tumeur primitive	12
D. Gestes chirurgicaux réalisés	12
E. Résultats anatomopathologiques	12
1. Type histologique	12
2. Facteurs pronostics histologique sur pièce opératoire	13
3. L'immunohistochimie et la biologie moléculaire: MSI, FULL RAS, BRAF	13
III. Métastases hépatiques	14
A. Circonstances de découverte	14
1. Délai d'apparition des métastases hépatiques	14
2. Manifestations cliniques	14
B. Bilan Biologique.....	15
1. Hémogramme.....	15
2. Bilan hépatique	15
3. Marqueur tumoraux	15

4. Bilan radiologique	16
01. Echographie Abdominale	16
02. La Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP)	16
A. Nombre de lésions	17
B. Siège des lésions	17
C. Taille des lésions	18
03. IRM Hépatique	19
04. TEP-SCAN (Tomographie par émission de positons).....	Erreur ! Signet non défini.
IV. Bilan pré-thérapeutique.....	21
A. Opérabilité.....	21
B. Résécabilité	21
V. Traitement des métastases hépatiques	21
A. But du traitement.....	21
B. Chimiothérapie périopératoire et chimiothérapie d'induction	21
C. Traitement chirurgical	22
01. Stratégie chirurgicale	22
02. Voie d'abord	24
03. L'exploration per opératoire	24
04. L'échographie per opératoire	25
05. La résection hépatique	25
D. Chimiothérapie adjuvante	27
E. Résultats anatomo-pathologiques des métastases	27
VI. Résultats.....	28
A. Mortalité et morbidité de la chirurgie	28
01. La mortalité.....	28
02. La morbidité.....	28
B. Complications de la chimiothérapie	29
VII. Evolution	30
A. Récidive	30
B. Survie	30
DISCUSSION	32
I. Physiopathologie des métastases	33
A. Aspects Généraux	33
1- Invasion	34
2- Survie dans la circulation	35
3- Colonisation du site secondaire.....	35

II. Préférence de l'organe cible	36
III- Epidémiologie	37
A. Fréquence	37
B. Âge	38
C. Sexe	39
D. Facteurs de risque de CCR.....	40
01. Des groupes à risque	40
02. Âge.....	40
03. Polypose recto colique	40
04. Les antécédents familiaux.....	41
05. Les maladies inflammatoires de l'intestin	41
IV. Aspect anatomopathologique	42
A. Siège de la tumeur primitive	42
B. Type histologique de la tumeur primitive	42
C. La taille tumorale.....	43
D. L'envahissement ganglionnaire	43
E. Les embolies vasculaires	43
F. Aspects macroscopiques des MH	44
G. Aspects microscopiques des MH	46
H. Immunohistochimie.....	46
V. Diagnostic des métastases hépatiques d'origine colorectal	46
A. Circonstance de découverte	46
B. Manifestations cliniques	47
C. Données paracliniques	48
01. Le bilan biologique	48
02. Les marqueurs tumoraux	49
03. Bilan morphologique	49
a. L'échographie	49
b. La tomodensitométrie	52
c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique	53
d. PET-SCAN au FDG	55
04. Exploration peropératoire	56
05. Autres.....	58
VI. Bilan préthérapeutique	58
A. Bilan d'opérabilité	58
B. Bilan d'extension.....	59

C. Bilan de résecabilité technique.....	59
01. Évaluation volumétrique hépatique	59
02. Evaluation fonctionnelle hépatique.....	60
03. Critères de résecabilité des MHCCR	62
D. Bilan déterminant la résecabilité oncologique	63
E. Bilan pré-chimiothérapie	64
01. Bilan biologique.....	64
02. Statut RAS, BRAF	65
VII. Traitement des MHCCR.....	66
A. But du traitement	67
B. Les moyens thérapeutiques	67
1. Traitement chirurgicale des métastases hépatiques	67
01. La résection chirurgicale des métastases	67
a. Principe de l'exérèse chirurgicale	67
b. Type de l'exérèse chirurgicale.....	68
c. Technique de chirurgie	72
02. Exploration abdominale et échographie hépatique per-opératoire	76
a. Exploration abdominale	76
b. Échographie peropératoire	77
03. Technique d'hépatectomie	78
04. La stratégie chirurgicale	80
2. Traitement par destruction locale des MH.....	81
01. L'ablation par radiofréquence.....	82
02. La cryothérapie	84
03. Ablation par les micro-ondes (MOA).....	85
04. L'électroporation irréversible	86
3. La transplantation hépatique pour des métastases hépatiques non résecables ?.....	87
4. La chimiothérapie	88
01. La chimiothérapie systémique	88
a. Les protocoles de chimiothérapie	88
b. Place de la chimiothérapie.....	90
02. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)	96
03. Chimioembolisation par microbilles chargées à l'irinotecan	97
04. La chimiothérapie intrapéritonéale	97
05. La chimiothérapie intra-portale	98
5. Embolisation Portale.....	98

6. Autres moyens thérapeutiques	99
01. Radioembolisation des MH de cancer colorectal	99
02. Radiothérapie stéréotaxique	99
C. Indications	100
1. Métastases hépatiques d'emblée résécables	100
01. En cas de résécabilité de classe I	101
02. En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique.....	101
03. En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive	101
04. En cas de métastases progressant sous chimiothérapie	102
05. En cas de résécabilité stade II.....	102
2. Métastases potentiellement résécables	102
3. Les métastases « jamais résécables »	104
VIII. Résultats	105
A. Immédiat	105
1. Mortalité.....	105
2. Morbidité	105
B. Au long court: Récidive des MH après résection.....	106
IX. Surveillance post-thérapeutique	108
A. Après traitement curatif.....	108
B. Pendant le traitement palliatif	108
X. La Survie et facteurs pronostiques	109
A. La survie.....	109
B. Les facteurs pronostiques	110
1. Les facteurs pronostiques classiques	110
2. Les nouveaux facteurs pronostiques	112
CONCLUSION	116
RÉSUMÉS	118
ANNEXE	122
RÉFÉRENCES	126



INTRODUCTION

Le cancer colorectal est une tumeur maligne qui affecte le côlon et le rectum. Il constitue, par sa fréquence et par sa gravité, un problème majeur de santé publique. C'est le 3ème cancer dans le monde juste après le cancer du poumon et le cancer du sein. Ainsi, près d'un million de cancer colorectal sont diagnostiqués, et près d'un demi-million de personnes en meurent chaque année [1-2].

Au Maroc, selon les registres du cancer, le cancer colorectal occupe le premier rang des cancers digestifs devant le cancer de l'estomac et le troisième cancer le plus fréquent avec une incidence brute de 8,1 /100 000 habitants enregistrée entre 2008-2012 [3]

La métastase est définie par la formation de foyers tumoraux qui se développent à distance de la tumeur primitive. Quelle que soit le siège du cancer, l'apparition de métastases est associée à un pronostic péjoratif. [4]

Le foie reçoit un approvisionnement en sang des artères portales et hépatiques et est donc vulnérable aux métastases hématogènes, principalement des cancers de l'appareil digestif via la veine porte. Les métastases hépatiques prédominent très largement sur les tumeurs primitives du foie et constituent la forme la plus fréquente des cancers hépatiques. [5]

Ainsi, au cours de leur maladie, 50% des patients atteints de cancer colorectal développent des métastases hépatiques dont l'exérèse représente le seul traitement curatif avec une survie prolongée chez plus de la moitié des patients. [6]

Ces lésions, souvent multiples nécessitent une identification morphologique initiale, en préopératoire, afin de bien guider la prise en charge chirurgicale potentielle. Les prouesses chirurgicales ont ainsi permis de réduire le taux de morbidité et de mortalité [7].

En effet, le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) s'est énormément développé au cours des dernières années, fort des progrès réalisés dans toutes les disciplines (biologie moléculaire, imagerie moderne, techniques chirurgicales et autres moyens ablatifs, réanimation chirurgicales et le traitement médical intensifié) en assurant une combinaison de ces moyens.

La prise en charge thérapeutique personnalisée s'appuie sur une réunion multidisciplinaire dynamique dans le temps ce qui permettra de bâtir une stratégie thérapeutique adaptée et curative. [8]

A la lumière de ces avancées thérapeutiques, l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat s'est engagé dans cette philosophie grâce à l'action d'une équipe médico-chirurgicale active. Ce travail a pour but d'évaluer la prise en charge d'une série de 120 patients traités conjointement entre le service de chirurgie viscérale II et d'oncologie médicale.



*MATERIELS
ET METHODES*

I. Caractéristique de l'étude :

Notre travail repose sur une étude rétrospective des dossiers cliniques de patients présentant un cancer colique et/ou rectal avec des métastases hépatiques traitées conjointement au service de chirurgie viscérale II et d'oncologie médicale de l'HMIMV de Rabat entre Janvier 2015 et Décembre 2020.

II. Documents étudiés :

Pour la réalisation de ce travail nous avons eu recours aux:

- Registres d'hospitalisation des services de chirurgie viscérale et d'oncologie médicale de l'HMIMV
- Dossiers médicaux.
- Appels téléphoniques.
- Comptes rendus opératoires.
- Comptes rendus anatomopathologiques.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion :

- **Critères d'inclusion :**

Ont été retenus pour cette étude :

- Tout patient ayant un cancer du côlon et/ou du rectum confirmé histologiquement.
- D'âge ≥ 18 ans
- Avec des métastases hépatiques résécables et potentiellement résécables.
- Synchrones ou métachrones
- OMS= 0-1-2
- Traitement achevé ou en cours

- **Critères d'exclusion :**

- Patient en mauvais état général OMS= 3-4
- Patients avec métastases non résécables d'emblée
- Patient perdus de vue sans démarrer le traitement
- Les patients traités hors HMIMV,

Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitations détaillées pour chaque patient (annexe)

IV. Suivi des patients :

Le suivie des patients a été établi par :

- Une consultation régulière des patients qui se présentent aux consultations.
- Appels téléphoniques des patients.

V. Analyse Statistique :

La description statistique de la série a comporté le calcul des fréquences, des moyennes, des médianes et des déviations standards selon la nature des variables collectées, à l'aide de programme informatique SPSS version 25. L'analyse de la survie est faite selon la méthode de Kaplan Meier.

VI. Méthodologie de la recherche bibliographique :

- Définition du sujet et des mots clés : Cancer, Tumor, adenocarcinoma, Colorectal, Colon, Rectal, Metastatic, Diagnostic, Palliative, Treatment, Chemotherapy, Surgery, Liver, Hepatectomy, stent, strategy, clinical trial, Follow-up
- Langue : Anglais et français
- Ont été interrogés les bases de donnés: PubMed, Em consulte, Sciencedirect, Clinicalkey



RÉSULTATS

I. Epidémiologie

A. Fréquence

Entre janvier 2015 à décembre 2020, 384 patients présentant un cancer colorectal ont été suivis à l'hôpital, dont 175 patients ont présenté des MH, soit une fréquence de 45,6%.

120 patients ont répondu aux critères d'inclusions (métastases résécables ou potentiellement résécables) et 51 malades poly-métastatiques n'ont pas été retenus.

Fréquence du CCR métastatique selon l'année de prise en charge

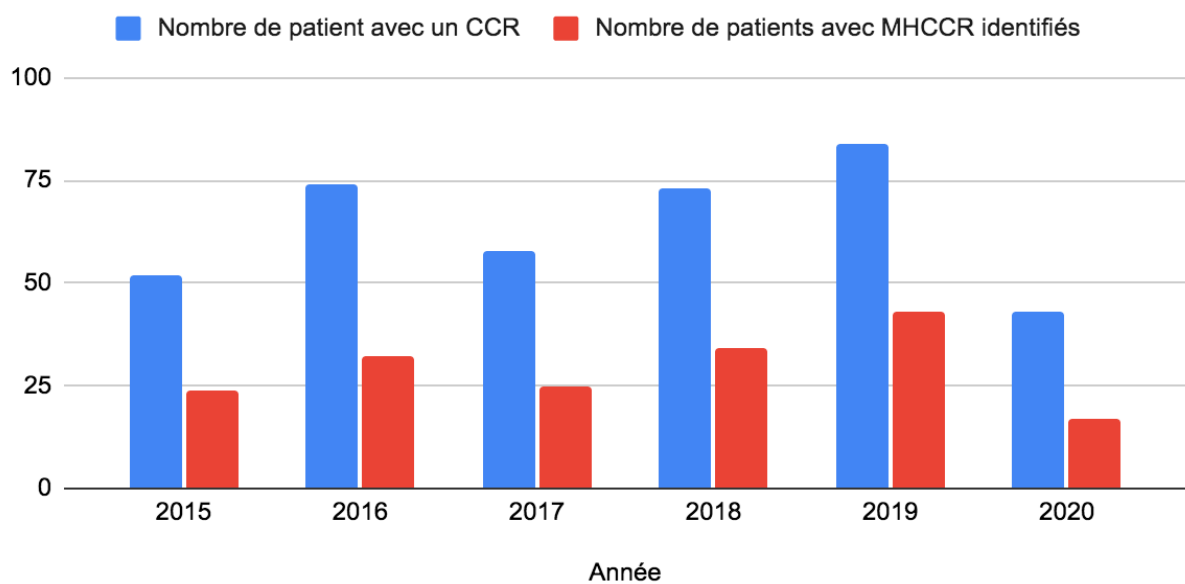


Diagramme n°1: Fréquence du CCR métastatique selon l'année de prise en charge

B. Âge

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart Type
Âge	120	37	88	58,4	12,36

Tableau n°1: Répartition des patients selon l'âge.

C. Sexe

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage
Femme	41	34,2%
Homme	79	65,8%
Total	120	100%

Tableau n°2: Répartition de nos patients selon le sexe.

D. Répartition géographique

Origine	Nombre de cas	Pourcentage
Urbaine	98	81,7%
Rurale	22	18,3%
Total	120	100%

Tableau n°3: Répartition des patients selon l'origine géographique.

E. Les antécédents

1. Facteurs de risque de CCR

	Nombre de cas	Pourcentage
ATCD Familiaux de CCR	8	6,7%
Polypes coliques	4	3,4%
Polypes dégénérés	4	3,4%
Colites inflammatoires	0	0%

Tableau n°4 : Répartition des patients selon les facteurs de risques des CCR

2. Antécédents généraux :

Antécédents généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Tabagisme	21	17,5%
Hypertension artérielle	18	15%
Diabète	15	12,5%
Cardiopathie ischémique	3	2,5%
Syndrôme dépressif	2	1,7%
Cholécystectomie	4	3,4%
Hémorroïdectomie	3	2,5%
Appendicectomie	1	0,8%
Double remplacement valvulaire	1	0,8%
Myomectomie	1	0,8%
Ovariectomie	1	0,8%

Tableau n°5 : Répartition des patients selon les ATCD personnels

II. La tumeur primitive :

A. Symptômes initiaux :

Les symptômes initiaux présents étaient :

Symptômes initiaux	Nombre de cas	Pourcentage
Syndrome hémorragique	64	53,3%
Syndrome douloureux abdominale	60	50%
Trouble du transit	25	20,8%
Syndrome rectale	23	19,2%
Syndrome occlusif	9	7,5%

Tableau n°6: Répartition des patients selon les symptômes initiaux.

La symptomatologie initiale n'est pas toujours univoque mais souvent intriquée.

B. Sièges de la tumeur primitive :

La répartition de la tumeur primitive selon la localisation est la suivante :

Siège de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentages
Colon droit	32	26,7%
Colon gauche	56	46,7%
Rectum	34	28,3%
Localisations multiples	2	1,7%
Polyposes dégénérées	4	3,4%

Tableau n°7: Fréquences selon le siège de la tumeur primitive

C. Traitement de la tumeur primitive :

Sur 120 malades, 81 patients ont été opérés du primitif, soit 67,5%.

	Nombre de cas	Pourcentage
Chirurgie	81/120	67,5 %

Tableau n°8: Répartition des gestes thérapeutiques de la tumeurs primitives

D. Gestes chirurgicaux réalisés :

Geste de résection:	Nombre de cas	Pourcentage
Colectomie droite	17	20,9%
Résection colique segmentaire gauche	31	38,3%
Hémicolectomie gauche	9	11,1%
Colectomie totale	3	3,7%
Amputation abdomino-pelvienne	10	12,4%
Résection antérieure	11	13,6%

Tableau n°9: Répartition des gestes chirurgicaux au niveau de la tumeur primitive

E. Résultats anatomopathologiques:

1. Type histologique :

TYPE HISTOLOGIQUE	Nombre de cas	Pourcentage
ADK bien différencié	30	25%
ADK moyennement différencié	78	65%
ADK peu différencié	8	6,7%
Carcinome colloïde muqueux	4	3,3%
Total	120	100%

Tableau n°10: Répartition des patients selon le sous-type histologique

2. Facteurs pronostics histologique sur pièce opératoire

Dans notre série selon l'analyse des pièces d'anatomo-pathologie disponible (soit 81),

	Nombre de cas	Pourcentages
T1	0	0%
T2	24	29,6%
T3	45	55,6%
T4	12	14,8%
Envahissement ganglionnaire	47	58,02%
Engainement péri-nerveux	29	35,8%
Emboles vasculaires	42	51,8%

Tableau n°11: Classification TNM de la tumeur primitive dans notre série

3. L'immunohistochimie et la biologie moléculaire: MSI, FULL RAS, BRAF:

	Nombre de cas	Pourcentages
KRAS sauvage	42	35%
KRAS muté	38	31,7%
NRAS	6	5%
BRAF muté	8	6,7%
MSI	3	2,5%

Tableau n°12: L'immunohistochimie et la biologie moléculaire.

III. Métastases hépatiques :

A. Circonstances de découverte

1. Délai d'apparition des métastases hépatiques :

Les MH surviennent après un délai moyen de 8 mois (extrême 1- 22 mois).

	Nombre de cas	Pourcentage
Synchrone	95	79,2%
Métachrone	25	20,8%
Total	120	100%

Tableau n13: Répartition selon le délai d'apparition des métastases

2. Manifestations cliniques :

	Symptomatiques	Asymptomatiques	Total
Métachrone	13 (52%)	12 (48%)	25
Synchrone	15 (15,8%)	80 (84,2%)	95
Total	28 (23,3%)	92 (76,7%)	120

Tableau n°14: Répartitions des signes cliniques selon le délai d'apparition des MH.

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentages
Asymptomatique	92	76,7%
Douleur hypochondre droit	26	21,7%
Hépatomégalie	3	2,5%

Tableau n°15: Répartition des signes physiques:

B. Bilan Biologique:

1. Hémogramme

	Nombre de cas	Pourcentages
Anémie <10g/dl	28	23,3%
Hyperleucocytose	21	17,5%

Tableau n°16: Les perturbations observées à l'hémogramme:

2. Bilan hépatique

	Nombre de cas	Pourcentages
ASAT élevé	72	60%
ALAT élevé	57	47,5%
PAL élevé	73	60,8%
GGT élevé	77	64,2%

Tableau n°17: Les perturbations du bilan hépatiques observées:

3. Marqueur tumoraux :

	Normal	Elevé	Indéterminé
ACE	41 (34,2%)	79 (65,8%)	0 (0%)

Tableau n°18: Perturbation des marqueurs tumoraux

4. Bilan radiologique :

01. Echographie Abdominale :

Une échographie abdominale a été réalisée chez 36 patients soit 30%.

Aspects des lésions	Nombre de cas	Pourcentage
Lésions hypoéchogènes	11	30,6%
Lésions hétérogène	11	30,6%
Lésions hyperéchogène avec halo-hypoéchogène	8	22,2%
Lésions hyperéchogènes	4	11,1%
Lésion anéchogène	2	5,5%

Tableau n°19: aspect échographique des métastases hépatiques



Figure n°1: Echographie abdominale montrant de multiples formations nodulaires, solides, hétérogènes.

02. La Tomodensitométrie Thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) :

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien était réalisé systématiquement chez tous les patients.

A. Nombre de lésions :

Nombre de lésions	Nombre de cas	Pourcentages
Une lésion unique	16	13,3%
Deux lésions	40	33,3%
Trois lésions	29	24,2%
Quatre lésions	26	21,7%
Cinq lésions	9	7,5%

Tableau n°20 : Répartition selon le nombre de lésions hépatique à la TDM

B. Siège des lésions:

Siège	Nombre de cas	Pourcentages
Unilobaire	53	44,2%
Bilobaire	67	55,8%
Segment 1	13	10,6%
Segment 2	44	36,7%
Segment 3	33	27,5%
Segment 4	53	44,2%
Segment 5	31	25,8%
Segment 6	66	55%
Segment 7	55	45,8%
Segment 8	37	30,8%

Tableau n° 21: Répartition des MH selon le siège sur la TDM

C. Taille des lésions :

La taille moyenne des métastases dans notre série était de 31,5 mm avec des chiffres allant de 09 mm à 75 mm.

Tailles des lésions	Nombre de cas	Pourcentages
Taille < 2 cm	9	7,5%
Entre 2-5 cm	104	86,7%
Taille > 5 cm	7	5,8%

Tableau n°22: Répartition selon la taille des lésions à la TDM



Figure n°2 : Répartition selon la taille des lésions à la TDM : TDM Abdomino-pelvienne montrant des 3 grosses lésions intra-hépatique spontanément hypodenses siégeant aux segments I, II et V

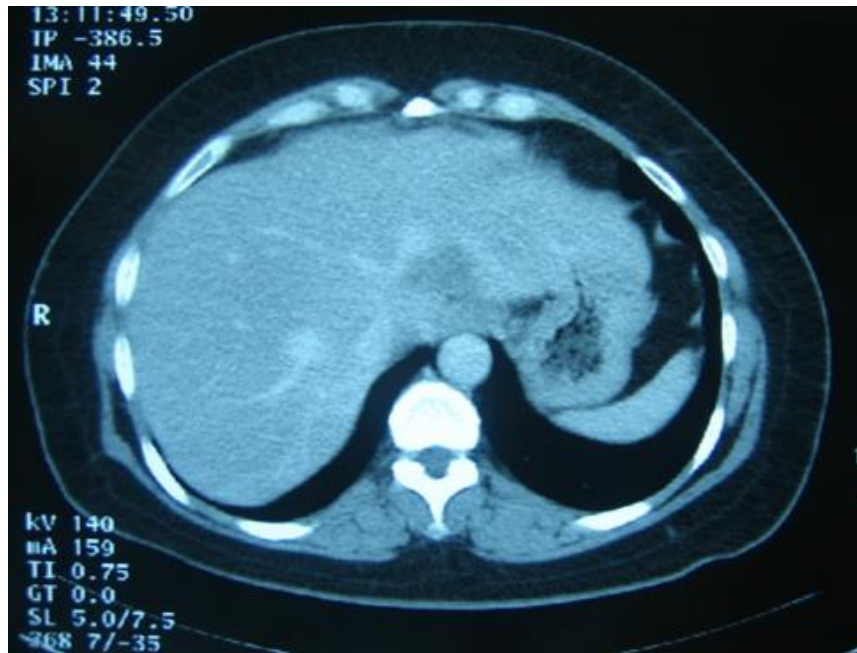


Figure n°3: TDM Abdominale montrant une métastase du carrefour cavo-sus-hépatique.

03. IRM Hépatique :

Une IRM hépatique était réalisée chez 80 % des patients.

L'IRM hépatique de diffusion est réalisée systématiquement pour juger la résecabilité des métastases hépatiques.

Les indications de la réalisation de l'IRM ont été:

- La présence de métastases infra-centimétriques difficiles à caractériser sur la TDM.
- L'évaluation de l'extension des lésions au niveau hépatique.
- Celle-ci a confirmé la présence de MH chez tous ces patients.

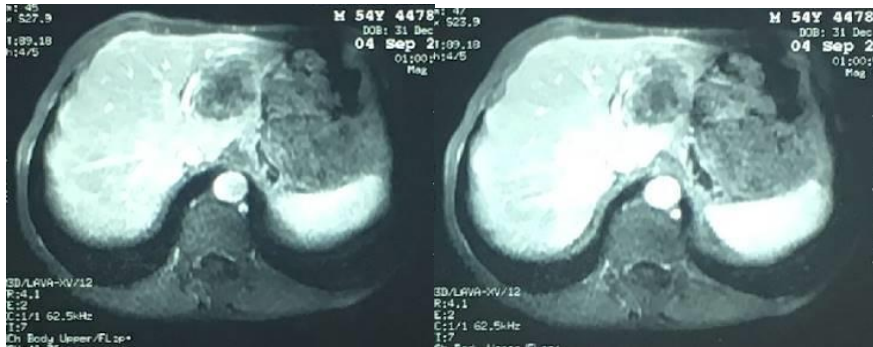


Figure n°4: IRM Hépatique montrant plusieurs lésions nodulaires, ovalaires et arrondies de contours irréguliers, hyposignal T1 et hypersignal hétérogène T2 et diffusion avec rehaussement modéré et hétérogène

04. PET-SCAN :

Cet examen a été réalisé chez 65 patients soit (54,2%) objectivant des MH fortement hypermétaboliques disséminées au niveau du foie gauche et droit et confirme l'absence de sites métastatiques extra-hépatiques.

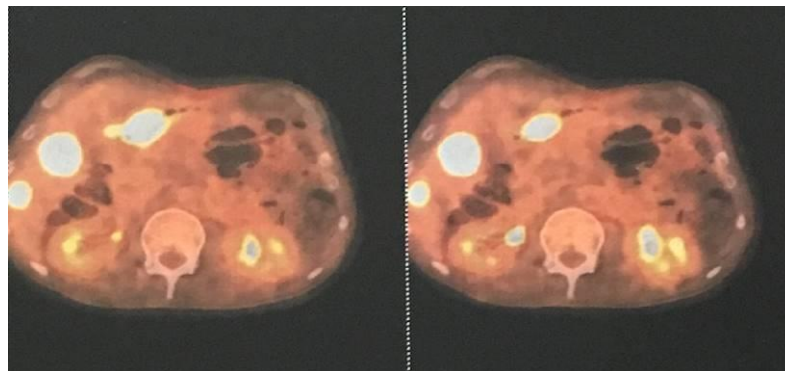


Figure n°5 : PET-SCAN montrant plusieurs lésions hypermétaboliques SUVmax= 15,2 disséminées au foie droit et gauche.

IV. Bilan pré-thérapeutique:

A. Opérabilité:

117 patients de la série n'avaient aucune contre-indication anesthésique ou opératoire.

B. Résécabilité :

La résécabilité des métastases hépatiques a été discutée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire.

Résécabilité initiale	Nombres de cas	Pourcentages
D'emblée résécables	46	38,3%
Potentiellement résécables	74	61,7%
Total	120	100%

Tableau n°23: Répartition des MH selon la résécabilité initiale

V. Traitement des métastases hépatiques

Sur les 120 malades retenus dans la série, seulement 81 malades ont été opérés pour le primitif soit 67,5% parmi eux uniquement 66 ont pu être réséqués pour le foie et la tumeur primitive.

A. But du traitement

Le but du traitement est de permettre une résection complète des métastases hépatiques comme geste curatif.

B. Chimiothérapie périopératoire et chimiothérapie d'induction

Parmi les 118 patients ayant reçu une chimiothérapie:

➤ 44 patients ont reçu une chimiothérapie périopératoire pour des métastases résécables d'emblée.

Les protocoles administrés étaient :

- Folfox chez 19 patients soit 43%
- Xelox chez 18 patients soit 41%
- Folfiri chez 7 patients soit 16%

➤ 74 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction pour des métastases potentiellement résécables.

Les protocoles utilisés étaient:

- La bi ou tri-chimiothérapie avec thérapies ciblées: Bévacicumab chez 32 patients ou cetuximab chez 10 patients).

C. Traitement chirurgical:

01. Stratégie chirurgicale

➔ Résécabilité secondaire

	D'emblée résécable	Potentiellement résécable	Total
Réséqués	38 (82,6%)	28 (37,8%)	66 (55%)
Progression métastatique	8 (17,4%)	46 (62,2%)	54 (45%)
Total	46 (100%)	74 (100%)	120 (100%)

Tableau n°24: Répartition des MH selon la résécabilité secondaire

➔ Progression:

45% des malades soit 54/120 ont progressé sous chimiothérapie dont 15 malades déjà opérés pour le primitif.

MODE DE PROGRESSION	Nombres de cas	Pourcentage
Foie + poumon	19	35,2%
Foie + os	4	7,4%
Foie + Péritoine	9	16,7%
Foie + poumon + péritoine	10	18,5%
Foie + Os + Péritoine + Poumon	6	11,1%
Foie + Rate	3	5,6%
Foie + Surrénale	2	3,7%
Foie + Rate + Ovaire	1	1,8%
Total de malades qui ont progressés	54	100%
Envahissement sus-hépatique	2	1,7%
Envahissement portal	1	0,8%

Tableau n° 25: Répartition selon l'atteinte hépatique extra-métastatique:

→ Stratégie chirurgicale

	Nombre de cas	Pourcentage
Stratégie combinée	20	30,3%
Stratégie séquentielle	44	66,7%
Stratégie inversée	2	3%

Tableau n°26: Répartition des patients réséqués selon la stratégie chirurgicale:

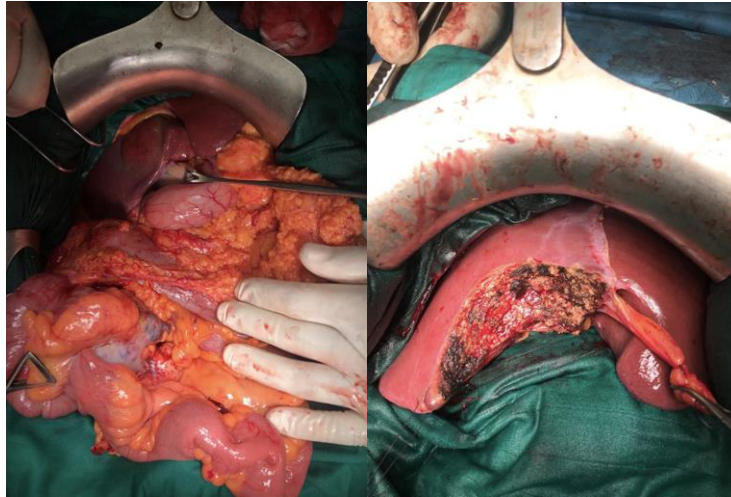


Figure n°6: Résection combinée d'une tumeur du colon et d'une métastase du segment 4 de notre série.

02. Voie d'abord :

Voie d'abord	Fréquences	Pourcentages
Incision sous-costale droite	41	62,2%
Laparotomie médiane	21	31,8%
Abord coelioscopique	4	6%

Tableau n° 27: Voie d'abord chirurgicale des MH dans notre série :

La coelioscopie a été réalisée chez 2 patients avec de petites métastases en même temps que le primitif et chez 2 maladies pour une lobectomie gauche.

03. L'exploration per opératoire :

L'exploration peropératoire a permis de confirmer le diagnostic de métastases hépatiques dans 100% des cas celle-ci a également permis d'objectiver une carcinose péritonéale chez un patient et de rechercher une récurrence colique en cas de résection de MH métachrones.

04. L'échographie per opératoire :

L'échographie peropératoire n'était pas systématiquement réalisée, elle a été faite chez seulement 19 patients sur les 66 opérés soit 28,8%.

05. La résection hépatique :

Dans notre série, la résection hépatique a consisté en :

Procédures chirurgicales	Fréquences	Pourcentages
Métastasectomie	40	60,6%
Hépatectomie droite	7	10,6%
Hépatectomie droite et métastasectomie	6	9,1%
Métastasectomie et lobectomie gauche	3	4,5%
Hépatectomie centrale et métastasectomie	2	3%
Hépatectomie gauche et métastasectomie	2	3%
Métastasectomie et bisegmentectomie	2	3%
Segmentectomie	2	3%
Hépatectomie gauche	2	3%

Tableau n°28 : Répartition du geste d'exérèse hépatique en fonction de la fréquence et du pourcentage

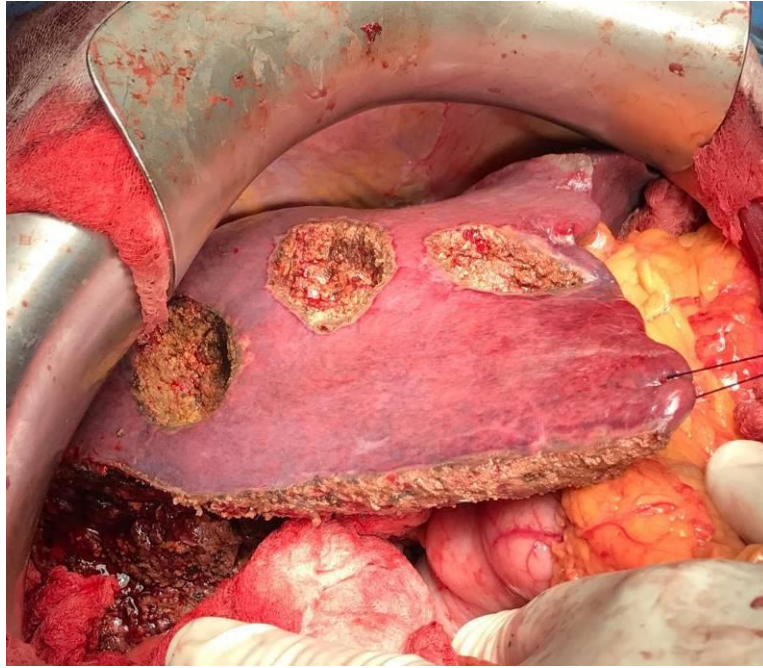


Figure n°7: Bisegmentectomie S6-S7 et 3 Métastasesectomies chez un patient de notre étude.

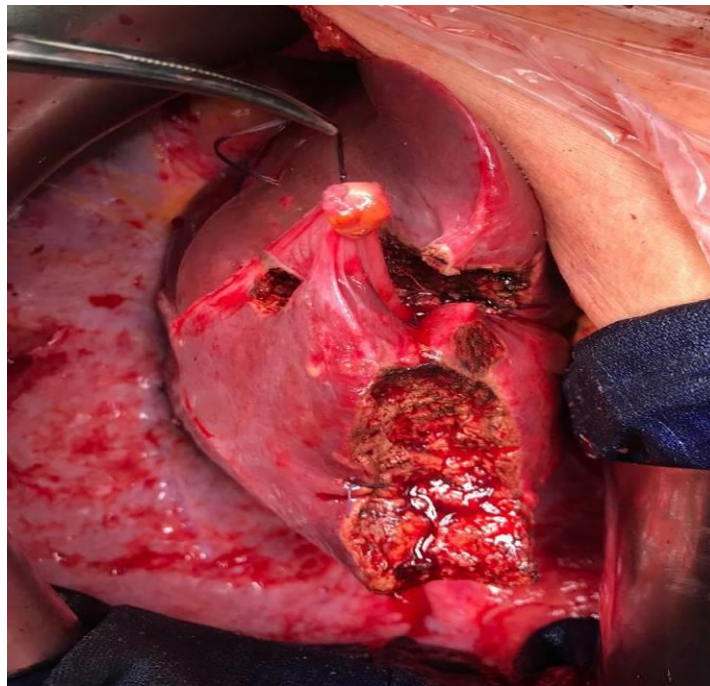


Figure n°8: Hépatectomie droite avec métastasesectomie S4- S3 chez une patiente de notre étude.

D. Chimiothérapie adjuvante :

Après résection des MH potentiellement résécables, 28 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante selon le degré de réponse et l'importance de résécabilité hépatique.

E. Résultats anatomo-pathologiques des métastases :

Anatomopathologie	Pourcentage
Résection R0	68,2%
Résection R1	31,8%
Type histologique: - ADK bien différencié	27,8%
- ADK moyennement différencié	72,3%
Stérilisation complète	1

Tableau n°29 : Répartition des patients réséquée selon la résécabilité anatomo-pathologique:

Pour tous nos patients, la marge de résection macroscopique hépatique établie par l'opérateur était toujours supérieure à 1 cm.

VI. Résultats

A. Mortalité et morbidité de la chirurgie:

01. La mortalité:

Dans les suites per et post opératoires immédiates concernait un patient dans notre série dû à un arrêt cardio-respiratoire (embolie pulmonaire)

02. La morbidité:

En post-opératoire immédiat, 9 patients ont présenté des complications chirurgicales sévères type:

- une insuffisance hépato-cellulaire avec ictère flamboyant associée à une thrombose veineuse profonde chez une patiente ayant subi une métastasectomie du lobe gauche et hépatectomie droite.
- une insuffisance hépato-cellulaire avec cytolyse sévère chez un patient.
- une perforation d'ulcère entraînant une péritonite post-opératoire
- Une fistule biliaire chez trois patients.
- Une infection de paroi chez un patient.
- Une pleurésie de faible abondance chez deux patients.

B. Complications de la chimiothérapie:

	Nombre de cas	Pourcentages
Vomissements	24	20,4%
Diarrhée grade I	22	18,6%
Anorexie	20	16,9%
Nausée	19	16,1%
Alopécie	10	8,5%
Neuropathie	6	5,1%
Toxicité hématologique	2	1,7%
Constipation	2	1,7%
Mucite	2	1,7%
Syndrôme Main-Pied	2	1,7%
Rectorragie	2	1,7%
Diarrhée sanglante	1	0,8%

Tableau n°30 : Répartition des malades en fonctions des complications de la chimiothérapie.

VII. Evolution:

A. Récidive :

On note dans notre série 10 cas de récurrence après traitement chirurgical des MH, soit 15%. Avec un délai moyen d'apparition de 9,25 mois (extrêmes allant de 2 mois à 15 mois).

Chez un patient on note une récurrence pulmonaire seule après deux ans.

B. Survie :

❖ *Survie sans récurrence*

Dans notre série, la survie sans récurrence était d'environ 10,4 mois en considérant les pertes de vue.

❖ *Survie globale*

La survie globale moyenne des patients traités par chirurgie était de l'ordre de 42,6 mois versus 28 mois pour ceux traités seulement par chimiothérapie. La survie globale est prolongée chez les patients ayant bénéficiés d'une résection hépatique par rapport à ceux traités par chimiothérapie seule, fort d'un impact pronostic favorable de la chirurgie des métastases.

Par ailleurs, cette médiane reste inférieure à celle rapportée dans la série de creasy.

Un seul cas avait une réponse complète histologique après une chimiothérapie d'induction qui s'est soldé d'une survie sans récurrence de 24 mois. Puis une récurrence pulmonaire s'est déclarée et traitée par la même procédure: une chimiothérapie et une bilobectomie droite pulmonaire, ainsi la survie globale dépasse les 5 ans.

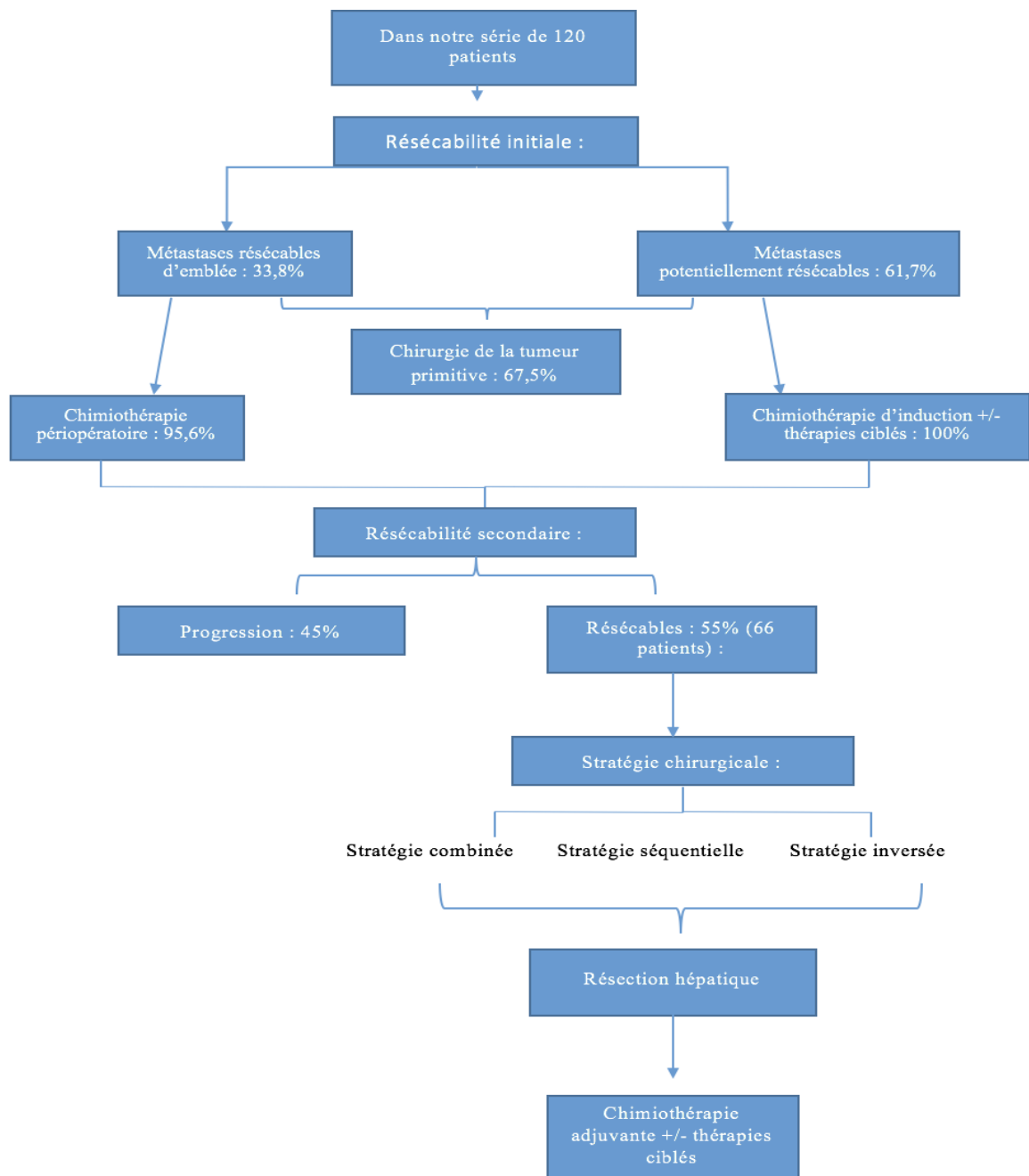


Figure n°9: Algorithme résumant la stratégie thérapeutique de notre étude:



DISCUSSION

I. Physiopathologie des métastases:

L'envahissement de nouveaux sites tissulaires par les cellules cancéreuses requiert un potentiel de prolifération dans un tissu étranger, une stimulation de l'angiogenèse et la formation d'une niche pré métastatique pour la croissance des cellules cancéreuses. Les organes cibles sont déterminés par le flux sanguin et les facteurs tissulaires locaux spécifiques (théorie du « seed and soil » de Stephen Paget de 1889). [9]

A. Aspects Généraux

Les MH aboutissent à la suite d'un processus complexe se déroulant en plusieurs étapes successives :

- les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de se détacher de leur site primitif et d'envahir le tissu adjacent ;
- elles rejoignent la circulation et échappent à la surveillance immunitaire ;
- puis vont se nicher au niveau d'un organe à distance au niveau duquel elles vont pouvoir rester dormantes ;
- elles ré-initient ensuite leur prolifération pour former des foyers secondaires. [4]

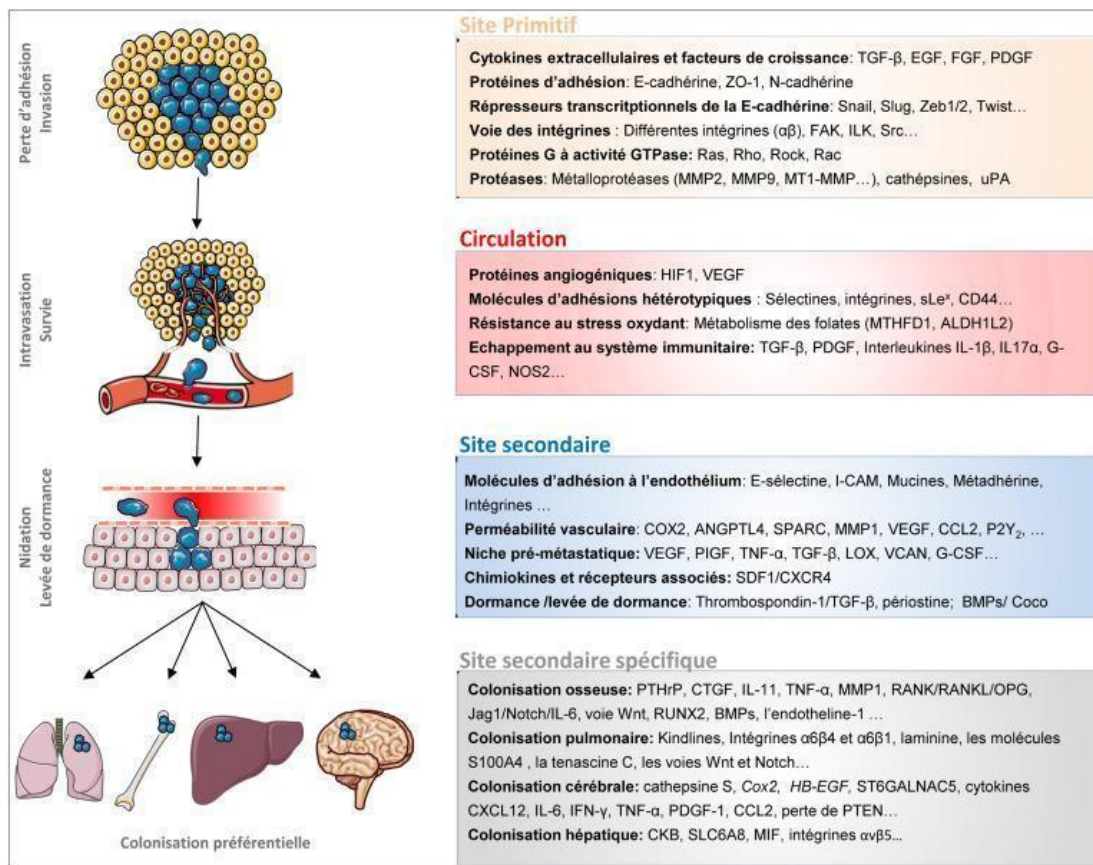


Figure n°10: Les principales voies de signalisations associées à ces différents événements.

1- Invasion

Une fois que la tumeur devient infiltrante, les cellules cancéreuses commencent par se détacher des cellules voisines. En plus des modifications phénotypiques, il se produit une diminution de l'expression d'E-cadhérine permettant aux cellules de s'individualiser et à une augmentation de l'expression de la fibronectine, de la vimentine, ou de la N-cadhérine impliqués dans l'invasivité. On parle alors de transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui constitue un événement initiateur de la cascade métastatique permettant aux cellules tumorales de migrer localement et de dégrader la lame basale et le stroma péri-tumoral.

2- Survie dans la circulation

L'angiogenèse se met en place à la fois pour assurer les besoins des cellules cancéreuses en oxygène et nutriments et pour éliminer les déchets métaboliques de la tumeur. L'expression du facteur pro-angiogénique majeur, le VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor*), est stimulé par l'hypoxie ou l'activation de voies oncogéniques. Une fois les vaisseaux sanguins néoformés, ou les vaisseaux lymphatiques atteint, l'intravasation permet le passage des cellules cancéreuses dans la circulation. Elles subissent alors de fortes pressions de sélection : de la part des cellules immunitaires mais également par les forces de cisaillement exercées par le flux sanguin.

Arrivées à destination, les cellules cancéreuses vont s'arrêter au niveau de l'organe cible soit de façon passive car elles deviennent trop volumineuses pour le diamètre des capillaires, soit de manière active via la surexpression des molécules de surface qui leur permettent de se fixer spécifiquement au niveau de la paroi vasculaire. Elles gagnent le tissu sain nouvellement colonisé par extravasation.

3- Colonisation du site secondaire

Les cellules cancéreuses au niveau de la tumeur primaire ont le pouvoir d'émettre des signaux vers un organe cible leur permettant de préparer le microenvironnement hôte favorisant une future colonisation : c'est le concept de « niche pré métastatique ».

Ces cellules tumorales de la tumeur primaire sécrètent différents facteurs, tel que le VEGF et le PlGF, qui favorisent la mobilisation et le recrutement des cellules stromales (cellules hématopoïétiques progénitrices exprimant le VEGFR1, macrophages, myofibroblastes...) et des composants de la matrice extracellulaire dans les organes hôtes pour créer un microenvironnement approprié pour l'attachement, la survie et la croissance des cellules en provenance du site primitif.

Les micrométastases, ainsi formées, pourront rester dormantes au niveau de la niche périvasculaire grâce à la thrombospondine-1 qui maintient les cellules en quiescence au niveau du cerveau des poumons, ou des os, alors que le TGF- β 1 et la périostine produits par les néovaisseaux permettent, à l'inverse, la levée de dormance. En l'absence de signaux de prolifération, les cellules tumorales restent dormantes.

II. Préférence de l'organe cible

Toutes les métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) sont synchrones par définition, l'appellation synchrones ou métachrones dépend du délai d'apparition de micrométastases préexistantes.

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules cancéreuses par voie portale à partir de la tumeur primitive. 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.

L'extravasation des cellules tumorales au niveau du foie est facilitée par l'endothélium fenêtré et l'absence de membrane basale organisée sur la paroi de ses vaisseaux sanguins.

Les cellules tumorales à fort tropisme hépatique libèrent des exosomes qui vont favoriser la colonisation métastatique au niveau du foie. Une de leurs particularités est qu'elles ont des besoins énergétiques importants qui entrent en compétition avec ceux des hépatocytes. Les cellules métastatiques de cancer du côlon tiraient profit de la créatine produite par le foie pour assurer leurs besoins énergétiques et favoriser leur survie. [4]

III. Epidémiologie :

A. Fréquence :

Le foie est le site métastatique le plus fréquent, avec un diagnostic des métastases hépatiques soit en même temps que celui de la tumeur primitive (métastases synchrones : 20-25%) soit ultérieurement (métachrones dans 40%).[10]

Selon les estimations les plus récentes réunies et analysées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), près d'un million et demi de nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués et près de 700 000 personnes ayant un cancer colorectal décèdent dans le monde. [11]

Au Maroc, le cancer colorectal occupe le premier rang des cancers digestifs et la troisième place de tous les cancers quel que soit le site. [12]

Toutefois, après traitement locorégionale de la tumeur primitive, un malade sur deux développera des métastases qui seront la cause directe de décès dans 80 à 90 % des cas. [13]

Dans notre série: La fréquence des métastases hépatiques dans les CCR est de 45,6%.

- On note une nette prédominance des métastases hépatiques synchrones qui représentent 79,2%, contre 20,8% pour les métastases métachrones.

On remarque dans notre étude que la fréquence des MH synchrones est nettement supérieure à ce que l'on trouve dans la littérature tout en se rapprochant des résultats d'une étude réalisée à l'hôpital militaire de Rabat entre Janvier 2007 et Décembre 2009 dans laquelle les MH synchrones représentaient 68% des cas. [14]

B. Âge :

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre l'apparition des MH et l'âge des patients en analyse multi variée dans les différentes études. [15-16]

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients porteurs de métastases hépatiques est de 58,4 ans avec un âge minimal de 37 ans et maximal de 88 ans, ce qui rejoint les données de la littérature.

Série	Age moyen	Nombre de patients
Wong et al [17]	64	170
Fong et al [18]	61	1001
Shaheen et al [19]	60	662
Ueno et al [20]	60,2	85
Bramhall et al [21]	62	212
The South Australian Clinical Registry [22]	70	2502
Ghiringhelli et al[23]	71,1	932
Registre cancer Rabat (2012-2009) [12]	61	153
Notre série	58,4	120

Tableau n°31: Tableau comparatif de l'âge moyen des patients entre les différentes séries.

C. Sexe :

Série	Femmes (%)	Hommes (%)	Nombre de patients
Wong et al [17]	38,00	62,00	170
Fong et al [18]	42,00	58,00	1001
Shaheen et al [19]	39,00	61,00	662
Ueno et al [20]	31,77	68,23	85
The South Australian Clinical Registry for mCRC [22]	43	57	2502
Ghiringhelli et al [23]	40,9	59,1	932
Registre cancer Rabat (2012-2009) [12]	47,05	52,9	153
Notre série	34,2	65,8	120

Tableau n°32: Tableau comparatif de la prédominance de sexe lors de la survenue des MHCCR entre les différentes séries.

Dans notre série, on retrouve 65,8% d'hommes contre 34,2% de femmes avec un sex ratio de 1,9.

Cette prédominance masculine peut être justifiée par une fréquence plus élevée des cancers colorectaux chez les hommes. En effet, selon le registre des cancers au grand Casablanca, le cancer colorectal occupe la 3^{ème} position des cancers chez l'homme avec 7,9% des cas après le poumon et la prostate et en 4^{ème} position soit 5,9%, chez la femme après celui du sein, du col utérin et de la thyroïde. Egalement, selon une étude rétrospective descriptive menée au service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, parmi les 36 cas étudiés, il y avait 22 hommes (61%) et 14 femmes (39%) avec un sexe ratio de 1,5. [24]

Toutefois il n'existe pas de corrélation entre le sexe et l'apparition de métastases hépatiques. [25]

D. Facteurs de risque de CCR

01. Des groupes à risque [26]

Groupes à Risque:	Description	Pourcentage
Risque moyen	Celui de la population générale < 50 ans	75%
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> - ATCD personnel d'adénome ou de CCR - ATCD familial d'adénome avancé (> 1 cm ou villosités) ou de CCR chez un parent 1er degré < 60 ans ou plusieurs parents au premier degré - MICI colite gauche > 15 ans ou pancolite > 10 ans 	20%
Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> - HNPCC 3 à 4 % - Polypose adénomateuse familiale : 1% - Polypose hamartomateuse <1% 	5%

Tableau n° 33: Répartition des groupes à risque

02. Âge

Le risque de développer un cancer colorectal augmente considérablement après 40 ans dans la population générale. Une personne de 50 ans a environ 5 % de risque de développer un CCR et 2,5 % de risque de mourir de la maladie si elle survit jusqu'à 80 ans.[26]

03. Polypose recto colique

Dans notre série, 3,4% des patients avaient des antécédents de polype rectocolique et 3,4% présentaient des polypes dégénérés. La séquence polype adénomateux-cancer invasif est caractéristique de l'histoire naturelle des cancers colo-rectaux. Ainsi, 10% de l'ensemble des adénomes coliques dégénèrent. Ce risque de dégénérescence est fortement corrélé à la taille des polypes [27].

04. Les antécédents familiaux

Environ 15 % à 20 % des CCR surviennent chez des individus ayant au moins un parent au premier degré atteint de la maladie.

Dans notre série, 6,7% des patients avaient des antécédents familiaux d'un cancer colorectal. Dans la littérature, en dehors des polyposes familiales, jusqu'à 30% des patients atteints de cancer colorectal ont des antécédents familiaux de néoplasie colique, ceci suppose probablement l'existence de mutations germinales prédisposantes non encore identifiées [27]. Ces patients avec antécédents familiaux sont ciblés par les programmes de dépistage.

05. Les maladies inflammatoires de l'intestin

Greenstein a estimé en 2003 l'incidence du cancer colorectal à environ 100 cas par an au cours de la maladie de Crohn et à 1 000 cas par an au cours de la RCH, l'incidence du cancer sporadique étant de 140 000 cas par an. [28]

Le cancer colorectal compliquant une MICI survient 15 à 20 ans plus tôt que le cancer sporadique, son pronostic étant comparable à ce dernier à stade identique de découverte.

Dans notre série, aucun patient ne présentait de maladies inflammatoires de l'intestin.

IV. Aspect anatomopathologique :

A. Siège de la tumeur primitive :

Etudes en %	Siège colique en %	Siège rectal en %
Mazard et al (2018) [29]	78,7%	20,6%
Stintzing et al (2017) [30]	58,9%	37,8%
Stintzing et al [31]	59%	40,6%
Fong et al [18]	74%	26%
Notre étude	73,4%	28,3%

Tableau n°34: Tableau comparatif du siège de la tumeur primitive selon les différentes séries.

Comme le montre le tableau ci-dessus, la localisation colique est largement prédominante dans plusieurs études internationales.

Dans notre étude, la localisation de la tumeur primitive était colique dans 73,4% contre une atteinte rectale dans 28,3% avec 2 patients présentant une localisation rectale et colique. Nos résultats s'alignent aux études sus-citées.

B. Type histologique de la tumeur primitive:

Contrairement aux données de la littérature rapportées ci-dessous, notre série montre une nette prédominance de la forme moyennement différenciée (65%). Des résultats comparables ont été rapportés dans la série de Pocard et al [32].

	ADK bien différencié	ADK moyenne différencié	ADK peu différencié
Hajer Abaza	76%	17%	7%
Adolf	62,5%	22,5%	15%
Hamed Abdelouahab	50,9%	19,8%	4,6%
Pocard	39%	47%	14%
Belhamidi	58,7%	28%	5,3%
Notre série	25%	65%	6,7%

Tableau n°35: Comparaison de la fréquence des différents types histologiques selon certaines séries [24]

C. La taille tumorale:

Dans notre série, l'extension pariétale T2-T3 sont les plus fréquentes avec des pourcentages atteignant respectivement 29,6% et 55,6%. Notre étude rejoint les données de la littérature et notamment dans la série de Kelli, où les atteintes T3 atteignent 54%. [24]

D. L'envahissement ganglionnaire:

L'envahissement ganglionnaire était également significativement corrélé à un risque accru de MH, présent chez 47 patients soit 58,02%. Celui-ci ressort dans les études de Fong et al, comme un facteur péjoratif sur la survie signant ainsi une maladie d'emblée avancée.

E. Les embolies vasculaires:

La présence d'embolies vasculaires était également significativement corrélé à un risque accru de MH, présent chez 42 patients soit 51,8%.

F. Aspects macroscopiques des MH:

En termes de nombre, siège et taille des MH, nous avons réalisé une comparaison entre les caractéristiques des lésions métastatiques de notre étude avec celles rapportées dans la littérature.

Séries	Distribution unilobaire:	Distribution bilobaire:
Minagawa et al (%) [33]	68%	32%
Iwatsuki et al (%) [34]	65,57%	34,43%
Gayowski et al (%) [35]	60,78%	39,22%
Notre série (%)	44,2%	55,8%

Tableau n°36: Tableau comparatif de siège des MH de notre étude et d'autres études.

Série	Unique	Entre 2-3	Plus de 3
Minagawa et al (%) [33]	46,80%	30,65%	22,55%
Iwatsuki et al (%) [34]	69,5%	-	30,5%
Gayowski et al (%) [35]	44,60%	35,78 %	19,60%
Notre série (%)	13,3%	57,5%	29,2%

Tableau n°37: Tableau comparatif du nombre des MH de notre étude et d'autres études.

Série	<2cm	2cm<T>5cm	>5cm
Minagawa et al (%) [33]	23,00%	48,00%	29,00%
Iwatsuki et al (%) [34]	5,00%	50,66%	44,34%
Notre série (%)	7,5%	86,7%	5,8%

Tableau n°38: Tableau comparatif de la taille des MH de notre étude et d'autres études.

Notre série, comparée à la littérature, diffère par la grande fréquence:

- De la disposition bilobaire des métastases.
- Des patients ayant un nombre entre 2 et 3 lésions.
- Des MH de taille entre 2 et 5 cm.

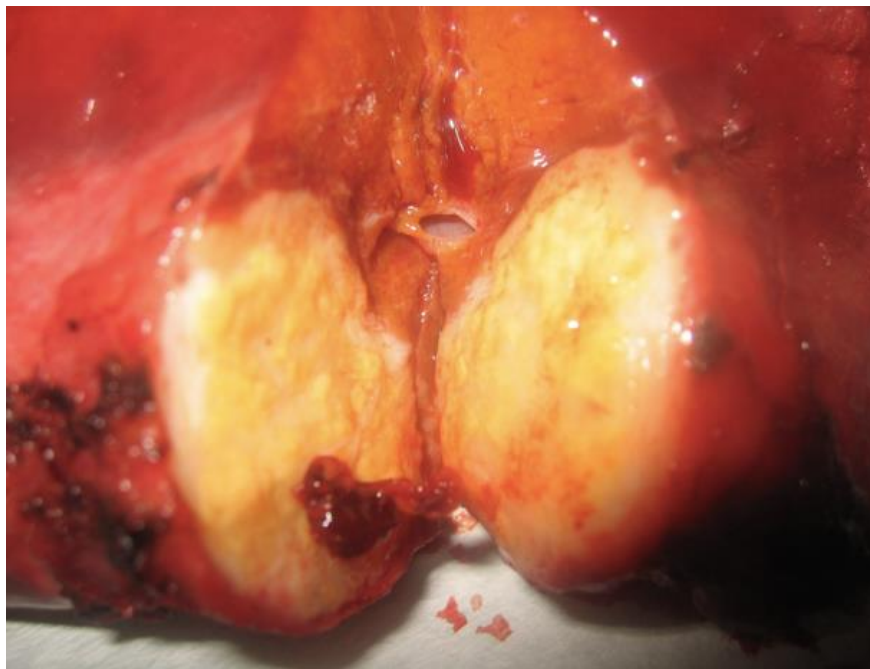


Figure n°11: Aspect macroscopique à la coupe d'une métastase hépatique d'origine colorectale de notre série, siégeant au carrefour cavo-sus-hépatique et envahissant la veine sus-hépatique gauche.

G. Aspects microscopiques des MH: [36]

L'aspect histologique des MH dépend du type histologique de la tumeur primitive.

Dans notre étude: L'adénocarcinome moyennement différencié constitue le type histologique le plus fréquent chez nos patients porteurs de MHCCR, mais en termes de pourcentage ou de valeur absolue, le taux de survenue des MH selon le degré de différenciation histologique est presque le même.

H. Immunohistochimie:

En cas de métastases de cancers peu ou pas différenciées, l'immuno-histochimie et grâce à l'ACE permet d'orienter vers l'origine colorectale de la maladie. En effet, les adénocarcinomes colorectaux expriment le plus souvent CK20⁺ et CK7⁻, et également positifs pour le marqueur nucléaire CDX2. [36]

V. Diagnostic des métastases hépatiques d'origine colorectal :

Le diagnostic des métastases hépatiques se fait de manière systématique le plus souvent par imagerie au cours du suivi des patients atteint d'un cancer colorectal. [10]

A. Circonstance de découverte :

Les MHCCR sont découvertes:

- Au cours du bilan d'extension initiale du cancer du côlon ou du rectum réalisé avant leur exérèse, ou durant l'exploration chirurgicale manuelle lors de la résection de la tumeur primitive. Ces métastases sont dites *synchrones*.
- Au cours du bilan de surveillance après résection de la tumeur primitive, dans un délai allant de quelques mois à plusieurs années. Elles sont dites *métachrones*.
- Rarement, MH inaugurales.

Dans notre série,

- 79,2% des patients ont des MH synchrones (n= 95/120)
- 20,8% des patients ont des MH métachrones (n= 25/120)

Dans notre série, on note une nette prédominance des MH synchrones contrairement aux données de la littérature. Cette différence peut être expliquée par le retard diagnostique qui se fait à un stade avancé de la maladie mais aussi par le manque de dépistage.

Etudes:	MH synchrones (%)	MH métachrones (%)	Nombre de patients:
Wong et al [17]	49,40	50,60	170
Fong et al [18]	28,67	71,33	1001
Shaheen et al [19]	33,40	66,60	662
Ueno et al [20]	30,58	69,42	85
Notre série	79,2	20,8	120

Tableau n°39: Tableau comparatif du délai d'apparition des MH entre notre étude et d'autres études.

B. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques des MH sont aspécifiques et rarement révélatrices:

- La douleur de L'hypochondre droit est le signe fonctionnel le plus fréquemment retrouvé.
- Un ictère cholestatique peut être observé parfois, en cas de compression des structures adjacentes (Voie biliaire principale, branche portale, veines sus-

hépatiques, veine cave Inférieure) par la métastase ou des adénopathies pédiculaires.

- Une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari peuvent également être retrouvés. [15]
- L'altération de l'état général, l'anorexie et l'amaigrissement sont sans aucune spécificité. [36]

A l'examen clinique, la palpation de l'hypochondre droit permet de caractériser un foie métastatique: l'hépatomégalie multinodulaire de consistance pierreuse peut être volumineuse, dure, irrégulière, multi nodulaire, sensible voire douloureuse.

Dans notre série: 76,7% des MH (synchrones et métachrones) ne présentaient aucune manifestation clinique en dehors de celles en rapport avec la tumeur primitive tandis que 21,7% des patients rapportaient une douleur de l'hypochondre droit.

L'examen clinique a mis en évidence une hépatomégalie dans 2,5% des cas.

Par ailleurs, les autres signes ne sont pas spécifiques à l'atteinte hépatique.

C. Données paracliniques :

01. Le bilan biologique:

Les anomalies du bilan hépatique (cytolyse et/ou cholestase) traduisent le caractère agressif de l'atteinte hépatique.

Dans notre série: Une cholestase et une cytolyse sont les perturbations du bilan hépatique les plus observées.

02. Les marqueurs tumoraux :

L'ACE est une glycoprotéine complexe produite par 90% des cancers colorectaux et constitue le seul marqueur tumoral utilisé en routine. [37] La principale limite est le nombre élevé de faux positif car l'ACE augmente fréquemment avec les lésions primaires.[38-39]

Dans notre étude, au moment du diagnostic des métastases, 65,8% des patients avaient un taux sérique d'ACE élevé alors que 34,2% des patients avaient un taux normal. Ce qui concorde avec les données de la littérature:

Séries:	Taux normal d'ACE %	Taux élevé d'ACE %
Ueno et al [20]	25,88	74,12
Wong et al [40]	38,30	61,70
Rees et al [41]	31,0	69
Konopke et al [42]	45,3	54,7
Notre étude	34,2%	65,8%

Tableau n°40: Comparaison du taux d'ACE dans notre série et d'autres séries.

La normalisation de l'ACE après un traitement médico-chirurgical bien conduit prédit un pronostic meilleur.

03. Bilan morphologique:

La détection et la caractérisation précoce des lésions hépatiques sont la clé d'un traitement réussi.

a. L'échographie :

❖ Caractérisation des lésions secondaires hépatiques:

L'échographie est l'examen de première intention en raison de sa polyvalence, de son faible coût, de ses capacités en temps réel et de sa portabilité. [43] Sa sensibilité est meilleure pour des lésions dont le diamètre est supérieur à 2 cm. [44-45]

Les métastases hépatiques apparaissent sous la forme de multiples nodules, hypo-, iso-, parfois hyperéchogènes, par rapport au foie sain, qui lui apparaît comme une couronne périphérique hypoéchogène ou à des sinusoides dilatés laissant passer des néovaisseaux à pénétration intratumorale. [46] Certaines métastases avec nécrose centrale présentent un aspect en cocarde. Celles qui sont massivement nécrosées ou hémorragiques ont un centre hypo- ou anéchogène leur conférant alors parfois un aspect « kystique ».

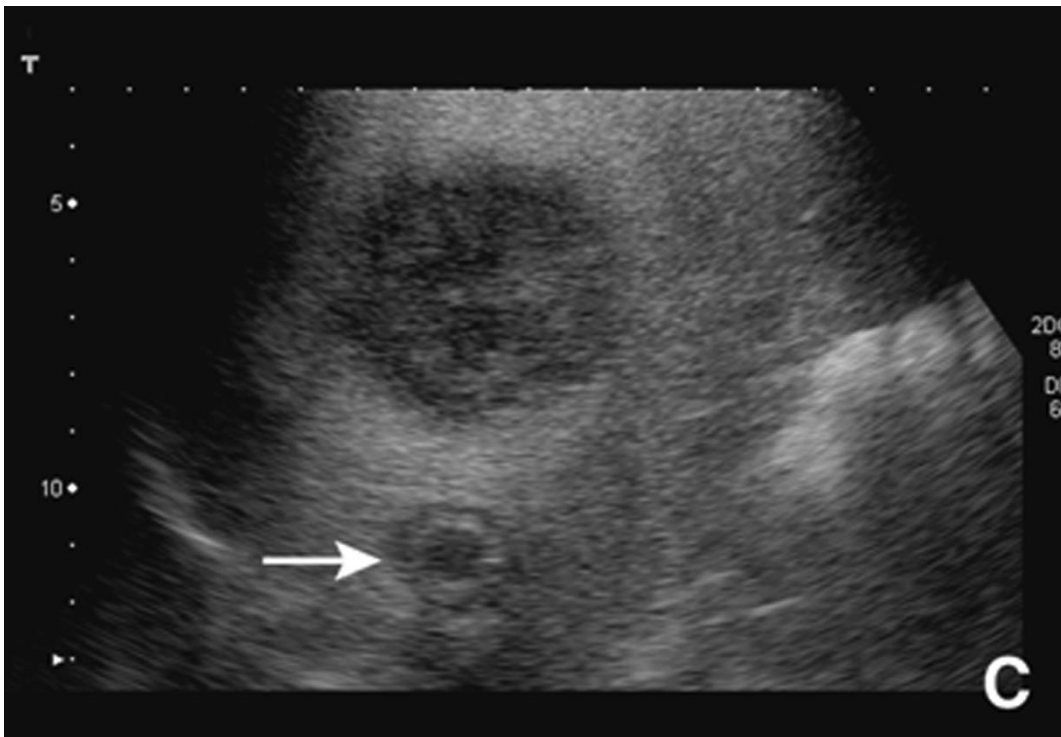


Figure n°12: Image échographique retrouve un parenchyme multinodulaire ; l'image radiologique est hétérogène associant des nodules fortement hypoéchogènes à d'autres présentant un classique aspect en cocarde (C) (flèche). [46]

Dans notre étude, une échographie abdominale a été réalisée chez 36 patients soit 30%. Elle a permis de poser le diagnostic en montrant des lésions hyperéchogènes, hypoéchogène et hétérogène.

❖ Échographie avec utilisation de produits de contraste

La sensibilité de diagnostic des lésions secondaires en échographie est meilleure avec l'utilisation de produits de contraste ultrasonores avec des sensibilités rapportées de 84 % contre seulement 71 % pour l'échographie seule. [47]

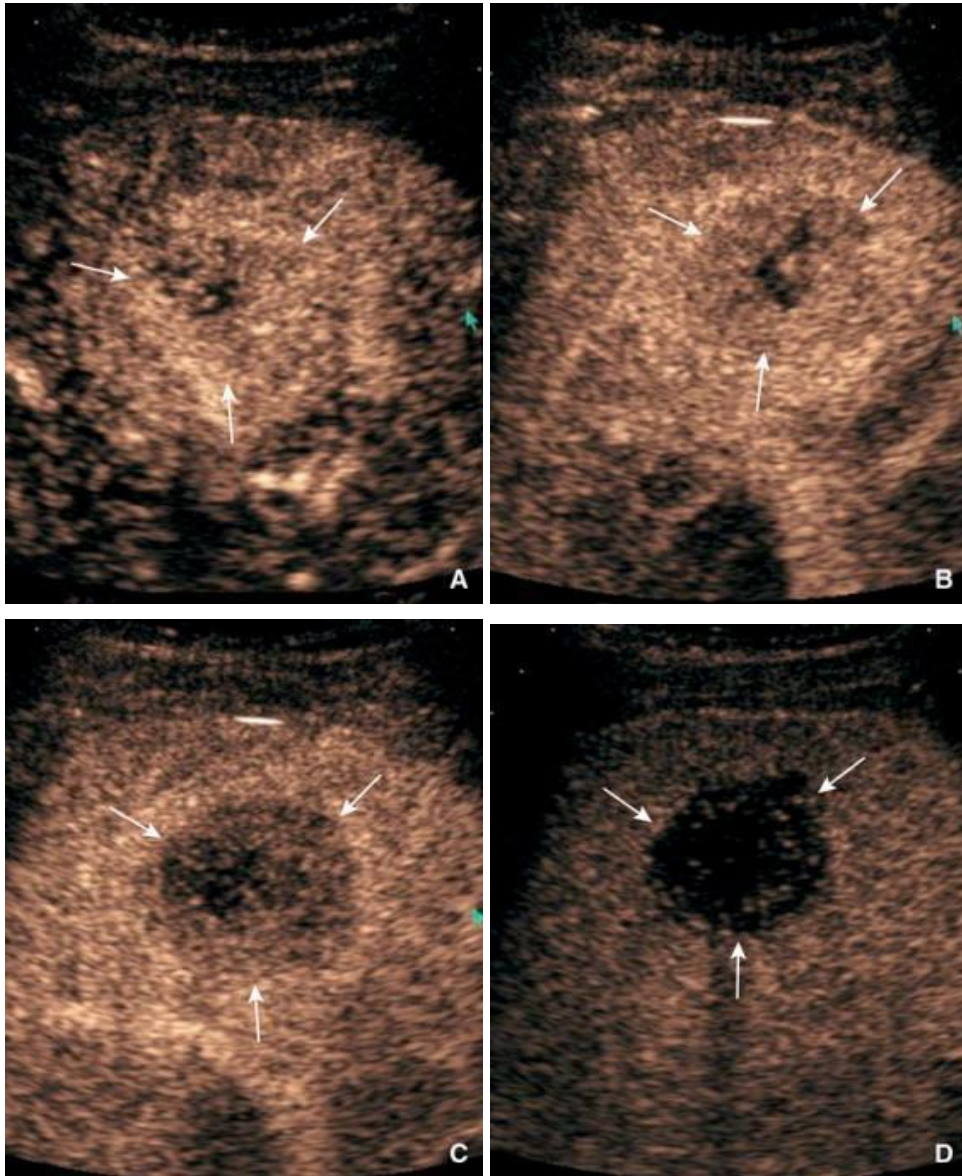


Figure n°13: Métastase hépatique de cancer colique en échographie après injection de produit de contraste. Celle-ci se réhausse en périphérie précocement après injection puis est le siège d'un wash-out (après 45 secondes). La lésion apparaît alors hypoéchogène 2 mins après injection. [47]

b. La tomodensitométrie :

C'est un outil incontournable pour l'évaluation des patients atteints de cancer colorectal métastatique compte tenu de sa disponibilité et de la rapidité d'acquisition des images. La sensibilité du scanner pour la détection de métastases hépatiques est située entre 64 et 74 % dans la littérature. Toutefois, les petites lésions infra centimétriques restent difficiles à caractériser avec une sensibilité du scanner limitée à 8% pour les lésions de 1 à 5 mm et à 55% pour les lésions de 6 à 10 mm. Lorsque les deux catégories de taille ont été combinées, la sensibilité pour les lésions de 10 mm est de 43%.

La sensibilité augmente avec la taille des nodules, atteignant 100% pour les nodules de 21–25 mm ou plus. [48]

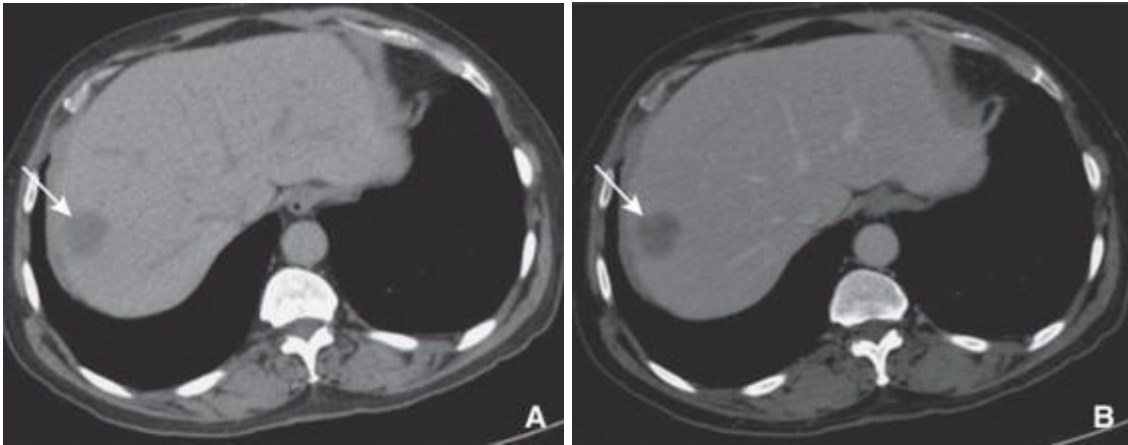


Figure n°14: Image TDM d'une MH d'un cancer colique: image avant injection de produit de contraste (A) et image au temps portal (B) d'une injection de produit de contraste iodé. Une lésion est visible sous la forme hypodense (flèche blanche). [47]

Pendant longtemps, il a été considéré qu'une seule phase d'acquisition TDM au temps dit "portal" était suffisante pour la détection des métastases hépatiques. Ainsi, sur les images en phase portale, le parenchyme hépatique sain est intensément rehaussé, les métastases apparaissent comme des formations nodulaires ou des plages hypodenses.

Les lésions secondaires hépatiques dites « hypervasculaires » présentent un rehaussement maximal au temps précoce, leur densité à la phase portale pouvant rejoindre celle du parenchyme hépatique environnant, les rendant alors indétectables sur les acquisitions tardives. Enfin, certaines métastases hépatiques, y compris celles réputées non « hypervasculaires », sont parfois mieux visualisables sur la phase artérielle du fait d'un rehaussement périphérique en couronne. [49]

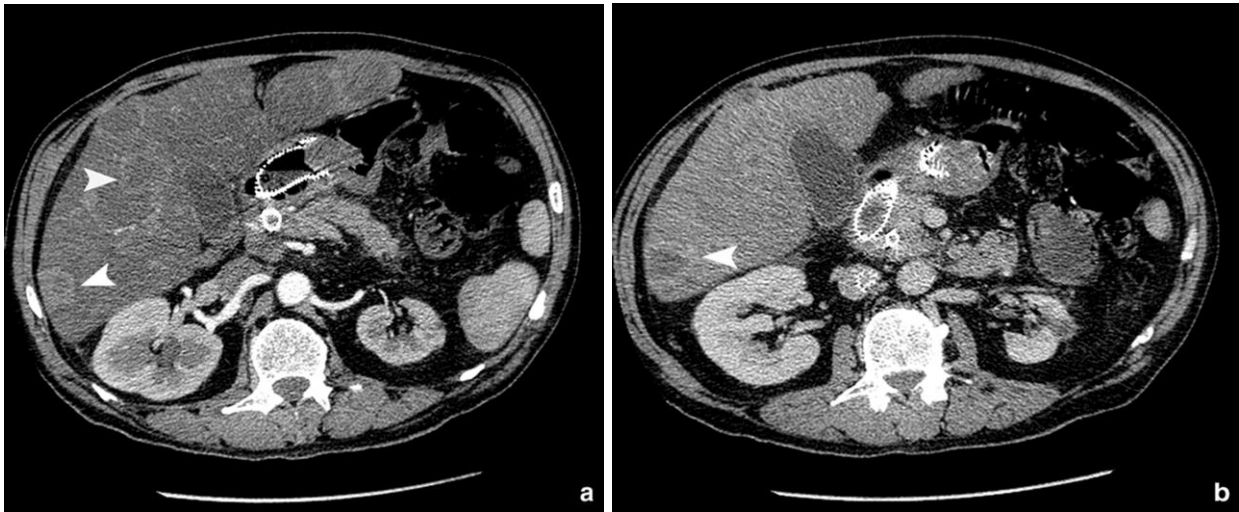


Figure n°15: TDM abdominale après injection en phase artérielle (a) et en phase portale (b) chez un patient présentant des métastases hépatiques. [43]

Dans notre étude, la TDM-TAP était systématiquement réalisée chez tous nos patients. Elle a permis de détecter des métastases chez tous nos patients

c. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique :

Celle-ci est généralement reconnue comme étant meilleure que la tomodensitométrie (TDM) du fait des séquences de diffusion qui permettent une meilleure détection et caractérisation précises des métastases hépatiques.

Niekel et al ont réalisé une étude sur 3391 cas, et n'objective pas de différence dans la sensibilité entre la TDM (74,4%) et l'IRM (80,3%) mais montre que l'utilisation de produit de contraste spécifique du foie augmente la sensibilité. [49] De plus, l'IRM reste significativement meilleure (60,2% contre 47,3%) pour la détection des lésions <10 mm. [5]

Il est donc recommandé d'effectuer une IRM hépatique chez tout patient éligible à une résection ou un traitement local. Un PET-SCAN au FDG peut-être envisagé en cas de contre-indication à l'IRM. L'IRM donne des résultats significativement meilleurs que la tomodensitométrie et le PET-SCAN au FDG pour la détection des métastases hépatiques d'origine colorectale chez des patients, indépendamment du traitement antérieur et du type de traitement local prévu. [50]

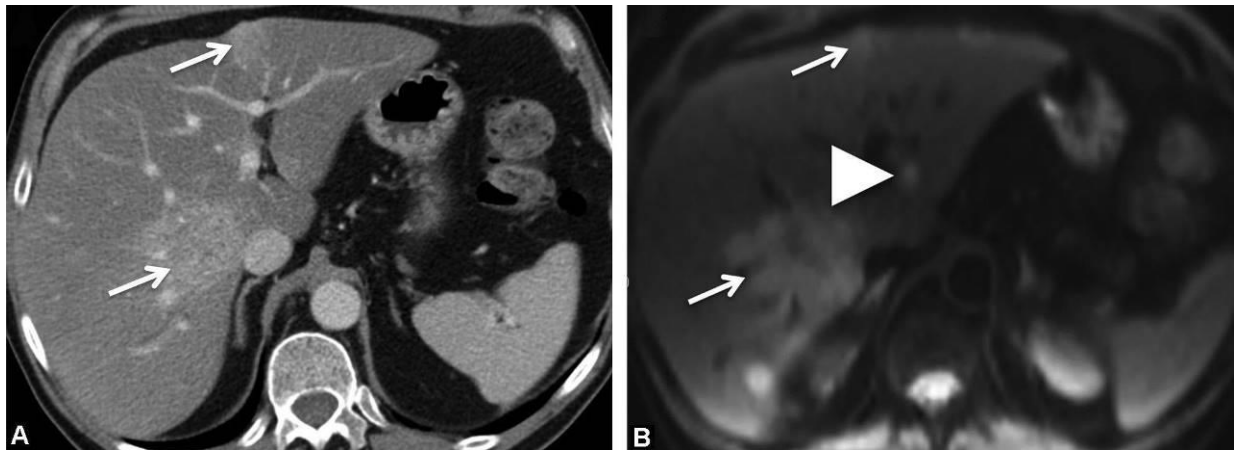


Figure n°16: A. TDM hépatique en coupe axiale, après injection de produit de contraste au temps portal: présence de deux lésions secondaires (flèches fines). B. IRM de diffusion: découverte d'une lésion supplémentaire dans le segment 2 (tête de flèche). [54]

Dans notre étude, l'IRM hépatique a été réalisée systématiquement chez tous les patients qui ont subi une résection. Cet examen a confirmé les lésions trouvées à la TDM et a permis une meilleure caractérisation des lésions.

d. PET-SCAN au FDG :

La tomographie d'émission positons ainsi que son application avec FDG en oncologie est devenue l'un des moyens d'imagerie standard pour le diagnostic et la classification des tumeurs, ainsi que pour le suivi de l'efficacité thérapeutique dans les tumeurs malignes hépatiques. Son utilisation reste toutefois limitée du fait de son coût et de sa disponibilité limitée.

La méta-analyse de Wiering et al rapporte une sensibilité et spécificité qui étaient respectivement de 88 et 96% pour la TEP et de 82,7 et 84,1% pour la TDM. On peut donc en conclure que la TEP est performante pour les bilans des MHCCR ainsi que pour la détection de lésions extra-hépatiques.[51] Les travaux de Moulton et al montrent qu'un PET-CT additionnel à une tomодensitométrie diagnostic a permis un changement du traitement chirurgical chez 8% soit 32 des patients (2,7% n'ont pas subi d'opération, les autres ont subi une intervention chirurgicale plus longue). Un autre 8% ont eu un résultat faux positif nécessitant un examen plus approfondi. Inversement, Ruers et al ont montré que l'ajout de PET-CT réduisait le taux de laparotomies inutiles de 45% à 28%. [52-53]

La TEP-CT n'est pas utilisée dans la détermination du stade du cancer colorectal métastatique résecable car la chimiothérapie peut entraîner des résultats transitoirement négatifs. Un délai de 4 semaines entre la fin de la chimiothérapie et la réalisation d'un TEP-TDM est donc à respecter [54]

Dans notre étude, le PET-SCAN a été réalisé chez 65 patients soit 54,2% des patients afin d'éliminer une localisation extra-hépatique essentiellement et non pas pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques.

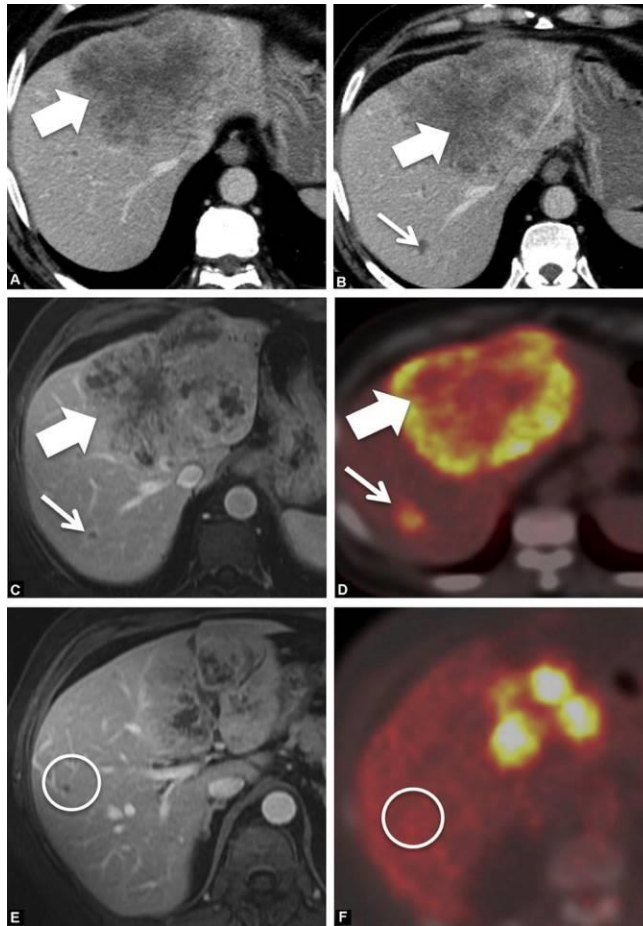


Figure n°17: A. TDM hépatique après injection au temps portal : lésion nécrotique, avec rehaussement fibreux, centrée sur les segments 2-4 (flèche épaisse). B. Une seconde lésion hypodense est détectée en TDM dans le segment 7 (flèche fine). C. En IRM, les deux lésions sont en hyposignal central avec rehaussement périphérique (flèches). D. Les deux lésions sont hypermétaboliques au PET-TDM (flèches). E. Découverte d'une autre lésion en IRM injectée au temps portal (cercle). F. Cette troisième lésion n'était vue ni au TDM ni en PET-TDM (cercle). [54]

04. Exploration peropératoire

L'exploration visuelle et la palpation méticuleuse de la cavité abdominale sont importantes. Elles permettent de dévoiler des lésions superficielles de petites tailles (moins de 10mm) pouvant échapper à l'imagerie préopératoire.

Ainsi, en chirurgie hépatobiliaire, l'échographie peropératoire est un outil indispensable qui apporte des informations technique, diagnostique et thérapeutique. En effet, sa réalisation systématique permet d'analyser l'anatomie et les structures vasculaires, de planifier ou modifier la stratégie chirurgicale en respectant les règles carcinologiques, de caractériser des lésions hépatiques même celles non diagnostiquées et d'identifier des lésions de plus de 2 mm avec une sensibilité de plus de 90 %, et des valeurs prédictives positive et négative de 90 et 78 %, respectivement. [55]

En cas de découverte de lésions méconnues, l'exérèse du primitif et des métastases méconnues n'est pas recommandée. Une biopsie sur l'une d'elles est à réaliser pour confirmer le diagnostic.

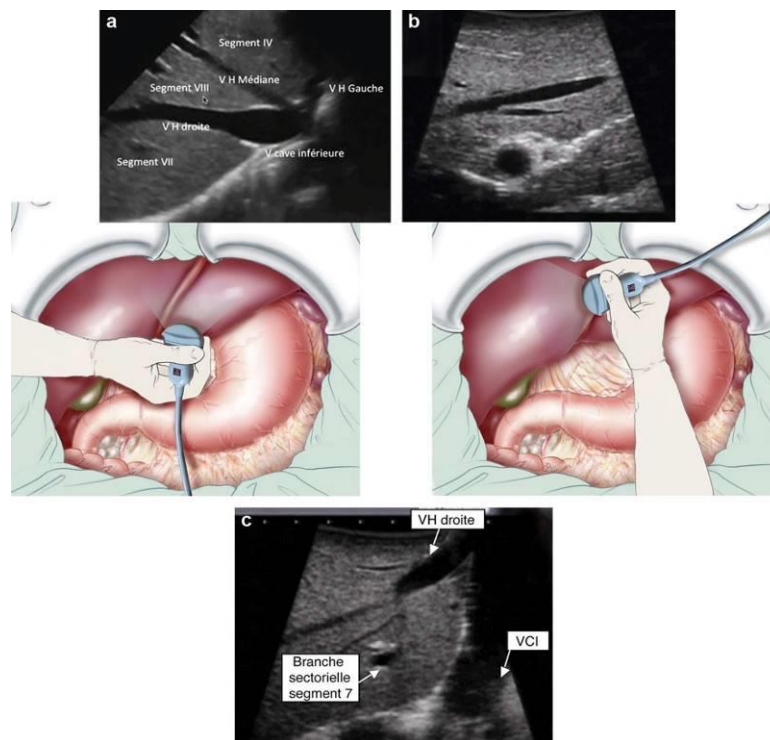


Figure n°18: Échographie peropératoire du foie. [55]

Dans notre étude: L'échographie per-opératoire a été réalisée uniquement chez 19 patients réséqués soit 29%.

05. Autres

Ponction biopsie hépatique percutanée en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut RAS et BRAF en l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible.

VI. Bilan préthérapeutique :

Le choix du traitement dépend du bilan d'extension et du bilan d'opérabilité.

A. Bilan d'opérabilité :

Tout acte thérapeutique doit être précédé d'un interrogatoire et d'un examen clinique soigneux afin d'évaluer le statut OMS du patient, et d'optimiser les possibilités de prise en charge des métastases afin d'évaluer le rapport risque/bénéfice en cas de chirurgie. [56]

Un bilan doit être réalisé avant tout traitement comprenant :

- Une évaluation clinique
- Bilan cardiaque avec : ECG, voire consultation de cardiologie si anomalie ou facteurs de risque cardio-vasculaires.
- Bilan respiratoire avec une radiographie thoracique et EFR
- Bilan rénale: urée, créatinine.
- Bilan biologique complet: NFS, taux de plaquette, ionogramme sanguin, bilan de crase, ACE

B. Bilan d'extension:

Un bilan optimal est à réaliser à la recherche de lésions extra-hépatiques.

Après un examen clinique complet à la recherche de signes cliniques d'extension (palpation des aires ganglionnaires, carcinose péritonéale), un bilan radiologique devra être entrepris comprenant: [57]

- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste iodé
- ou IRM hépatique et pelvienne plus TDM non injectée si TDM injecté est contre-indiqué.
- IRM hépatique avec injection de gadolinium avant toute résection chirurgicale;
- Le dosage de l'ACE pour le suivi de la réponse thérapeutique.
- TEP- Scan pour éliminer d'autres métastases à distance.

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'un bilan d'extension avant la résection de leurs MH.

C. Bilan de résécabilité technique:

La résection chirurgicale doit toujours être discutée et éventuellement re-discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) contenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.

01. Évaluation volumétrique hépatique:

La volumétrie hépatique est réalisée si doute il y a sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie, grâce au scanner ou IRM. Sur chaque coupe, les contours des différents segments hépatiques sont tracés et les mesures sont réalisées de

l'extrémité supérieure du dôme hépatique jusqu'à l'extrémité inférieure du foie. C'est ainsi que le pourcentage que représente le futur foie restant est estimé, en fonction du type de chirurgie prévue, ce qui correspond au volume du foie restant sur le volume hépatique total.

- Si le résultat est supérieur à 40%, la volumétrie ne contre-indique pas le geste chirurgical.
- Si le résultat est inférieur à 25%, il y a un risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire. [58-71]

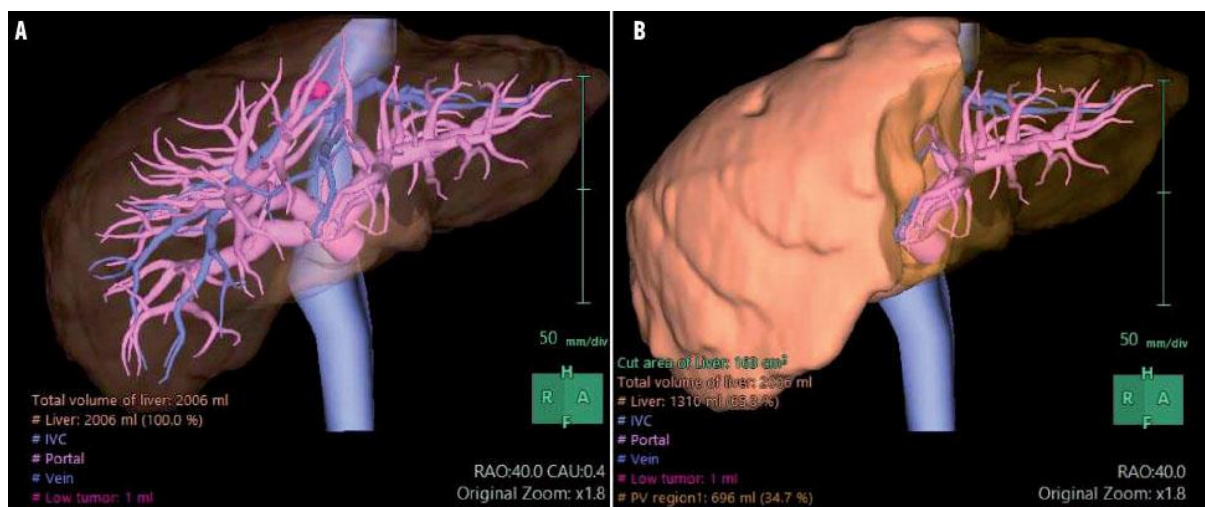


Figure n°19: Évaluation volumétrique par tomographie:

A. Métastase hépatique d'origine colorectale au contact de la veine sus-hépatique droite (nodule rose) ;

B. Planification de l'hépatectomie droite. Volume de foie restant / volume foie total – volume tumoral = 34,7 %. [58]

02. Evaluation fonctionnelle hépatique:

On l'évalue par le bilan fonctionnelle hépatique: bilirubine libre et conjuguée et le reste du bilan hépatique à la recherche d'une cholestase, d'une cytolyse. Une insuffisance hépatique par le dosage de l'albuminémie, du facteur V et du Taux de

Prothrombine doit également être recherchée. De même que le score de Child-Pugh, qui a été largement appliqué dans l'évaluation de la réserve fonctionnelle hépatique chez les patients atteints d'une maladie chronique du foie. Mais en cas volume hépatique entre 25% et 40% pour le volume du futur foie restant, l'évaluation de la fonction hépatique se fait alors par la clairance du vert d'indocyanine. [58-71]

La fonction hépatique peut également être évaluée par la rétention au vert d'indocyanine (ICG). Ce colorant est métabolisé par les hépatocytes et excrété dans la bile sans conjugaison ni réabsorption permettant ainsi une mesure indirecte du débit hépatique et donc de la fonction du parenchyme.[59]

Résultats de l'IGC-test:	Etendue de la résection:
< 10% (normal)	hépatectomie gauche élargie (segments II, III, IV, V, VIII), hépatectomie droite élargie (IV, V, VI, VII, VIII)
10-19%	hépatectomie gauche (II, III, IV), sectoriectomie antérieure (V, VIII) ou postérieure (VI, VII) droite
20-29%	segmentectomie
30-39%	résection wedge limitée
≥ 40%	énucléation.

Tableau n°41 : L'étendue de la résection se fait en fonction des résultats de l'IGC-test :

Cette mesure est importante car elle permet de dépister des sujets à risque d'insuffisance hépatique postopératoire en cas d'hépatectomie majeure et ce malgré un volume de foie restant considéré suffisant. [58]

03. Critères de résecabilité des MHCCR:

Dans le Thésaurus francophone de cancérologie digestive 2021, les critères d'opérabilité et de résecabilité des métastases hépatiques sont : [56]

- le terrain : doit être favorable à l'anesthésie et la résection de métastases
- carcinologiques : résection R0 ou R1 possible de toutes les localisations secondaires.
- anatomiques : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- techniques : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie « non tumoral », en fonction de l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- chimio-sensibilité : absence de progression sous chimiothérapie. [60]

On peut donc définir 2 niveaux de difficultés (métastases hépatiques d'emblée résecables et métastases hépatiques potentiellement résecables) et des critères carcinologiques pronostiques péjoratifs. [8]

Résécabilité de classe I	Possible par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus- hépatique controlatérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion périculaire envahi, ACE élevé

Tableau n°42 : Répartition de la difficulté de résécabilité des MH et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs [8]

Dans notre série, après réunion de concertation pluri-disciplinaire, on a relevé 38,3% de métastases résécables d'emblée et 61,7% de métastases potentiellement résécables. On a relevé par ailleurs un envahissement de la veine sus-hépatique chez deux patients et un envahissement portal chez un patient définissant ainsi une résécabilité impossible.

D. Bilan déterminant la résécabilité oncologique: [61]

Il s'agit d'évaluer l'impact de la résection chirurgicale sur le pronostic de la maladie métastatique.

Du fait d'un temps d'arrêt du traitement systémique imposé le temps de l'intervention et de la récupération, il y a un risque d'évolution tumorale d'une éventuelle maladie macro/microscopique non traitée par les traitements systémiques.

Quatre paramètres sont à évaluer pour déterminer la résecabilité oncologique :

- le risque de récurrence malgré la chirurgie des métastases ;
- le risque de progression rapide lors de la pause de traitement systémique ;
- le risque d'arrêt prolongé du traitement systémique ;
- le risque de morbidité/mortalité induit par le traitement chirurgical.

Les facteurs influençant la résecabilité oncologique dépendent:

- de la masse tumorale, l'existence de d'autres localisations métastatiques, le nombre et la taille des lésions, ainsi que les marqueurs tumoraux (ACE, lactico-déshydrogénase [LDH]) sont pronostiques du risque de récurrence.
- de la sensibilité de la maladie tumorale à la chimiothérapie systémique.
- de la biologie moléculaire: les mutations du gène RAS, BRAF et les instabilités des microsatellites.
- la reprise de la chimiothérapie postopératoire qui dépend bien sûr de l'état général du patient avant l'intervention et d'éventuelles complications postopératoires.
- l'état général du patient et de ses comorbidités.

E. Bilan pré-chimiothérapie:

01. Bilan biologique:

– ECG et un avis cardiologique doit être envisagé si une chirurgie est programmée ou en cas d'utilisation de fluoropyrimidines.

– Recherche du statut KRAS et NRAS sur le tissu de la tumeur primitive ou MH.

–Recherche du statut du gène BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases).

–Recherche du phénotype MSI afin de pouvoir proposer une immunothérapie pour les cancers colorectaux métastatiques et dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch. [62]

02. Statut RAS, BRAF :

L'une des avancées les plus intrigante dans le CCR est l'identification de mutations du statut KRAS dans les tumeurs. KRAS est le gène le plus altéré avec des mutations pouvant être présentes dans 30 à 40% des cancers colorectaux. [63]

Selon Z Li, Y Chen, D Wang, *et al* une grande fréquence de mutation du gène KRAS était associée à une faible différenciation tumorale, des métastases hépatiques et un faible taux de survie chez la population chinoise atteint de cancer colorectal.[64]

De même, l'étude de G. M. Nash et al, montre que les mutations KRAS sont associées à une maladie métastatique hépatique de développement rapide et agressive. [65]

Plusieurs études ont récemment étudié le rôle potentiel des mutations KRAS et / ou BRAF, en tant que biomarqueurs pronostiques, chez des patients ayant subi un traitement chirurgical du cancer colorectal métastatique. La majorité de ces études ont montré des résultats de survie plus médiocres chez les patients en cours de résection, tandis que d'autres études n'ont pas trouvé d'association significative. [66]

Une méta-analyse réalisée par Federica Tosi et al en 2017, confirme que les mutations de KRAS sont négativement associées à la survie globale et à la survie sans récurrence chez les patients qui subissent une résection complète du foie pour le MHCRR. Un effet négatif similaire sur la survie globale a également été observé pour la mutation de BRAF, bien que moins d'études aient été incluses. Ces données soutiennent l'intégration du statut mutationnel de KRAS et de BRAF dans un score

prédictif combiné pour l'évaluation prospective du résultat après résection du MHCCR dans les études cliniques. [67]

Ainsi, une demande de recherche de mutation RAS sur la tumeur est indissociable de la prise en charge en cas de métastases pour définir la possibilité d'administrer un anti-EGFR. La recherche de mutation BRAF et du statut MSI (hors suspicion de syndrome de Lynch) doit également être réalisée en cas de cancer métastatique: une mutation BRAF dirige le choix du traitement en première ligne vers une intensification thérapeutique par trichimiothérapie plus bevacizumab et le statut MSI semble prédire une efficacité de l'immunothérapie par anti-PD-1 [62].

Dans notre étude, on retrouve un statut KRAS muté chez 38 patients soit 31,7%, KRAS sauvage chez 42 patients soit 35% et un statut NRAS chez 5% de nos patients.

BRAF muté chez 8 patients soit 6,7%.

Un profil MSI a été retrouvé chez 3 patients soit 2,5% des patients.

VII. Traitement des MHCCR:

Il doit être discuté systématiquement en RCP dès le diagnostic réunissant oncologues, gastroentérologues, chirurgiens viscéraux, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes dès le diagnostic pour optimiser la résection de ces MH synonyme d'une amélioration du pronostic.

La seule chance de survie prolongée, voire de guérison, reste la résection chirurgicale des métastases. [61] La survie à 5 ans des patients est de l'ordre de 30 à 50% après résection complète et une petite fraction de ces patients seront vivants à 10 ans. [61-68]

A. But du traitement :

Le but du traitement est de permettre :

- Une résection complète des métastases
- Une réduction de la taille tumorale en cas de métastases non résécable d'emblée ou potentiellement résécable
- D'améliorer la survie des patients et leur qualité de vie

B. Les moyens thérapeutiques :

1. Traitement chirurgicale des métastases hépatiques :

Les premières séries d'hépatectomies étaient marquées par une morbidité et une mortalité élevées, largement liées à des pertes de sang peropératoires massives. [69]

01. La résection chirurgicale des métastases:

a. Principe de l'exérèse chirurgicale :

Celle-ci consiste à réaliser une résection de toutes les métastases hépatiques après exploration complète de la cavité abdominale à la recherche d'une carcinose péritonéale ou d'une récurrence locale puis compléter par une échographie peropératoire afin de confirmer le nombre et le siège des lésions. La résection intéresse également les lésions ayant disparues sous chimiothérapie.

Il va falloir laisser une réserve hépatique suffisante qui doit correspondre à 25 % du volume fonctionnel ou 5 % du poids du corps. Un volume de 20 % de foie restant peut être toléré chez un patient ayant un foie sous-jacent sain, cependant en cas d'hépatopathie préalable, le volume hépatique restant peut avoisiner 50 %. [9]

La marge de sécurité doit être au mieux d'1 cm mais une résection R1 « de nécessité peut être réalisée sans augmentation du taux de rechute ». [70]

b. Type de l'exérèse chirurgicale

b-1: Les différents types d'hépatectomie: [71]

- *Les hépatectomies se répartissent en 3 grands groupes :*
 - Les hépatectomies typiques (anatomiques) 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 (non anatomiques) consistant en une exérèse ne correspondant pas à une zone anatomique du foie et dont le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique. Elle est envisagée pour une petite lésion, et à distance des pédicules glissoniens et du drainage veineux sus-hépatique.
 - Les tumorectomies ou métastasectomies qui supprime la tumeur sans enlever de parenchyme hépatique.
- *Dénomination anatomique des hépatectomies :*

On consacre trois termes aux hépatectomies anatomique:

- l'hépatectomie droite qui emporte les segments 5, 6, 7 et 8, c'est-à-dire l'hémifoie droit et qui est différente de la lobectomie droite ;
- l'hépatectomie gauche emporte les segments 2, 3 et 4 qui correspond à l'hémifoie gauche ;
- la lobectomie gauche qui correspond à une dénomination morphologique : elle emporte le lobe gauche c'est-à-dire les segments 2 et 3.

Ainsi, on appelle hépatectomie majeure toute hépatectomie enlevant trois ou quatre segments, telle l'hépatectomie droite (quatre segments) et l'hépatectomie gauche (trois segments). Les trisegmentectomies, en particulier les plus courantes 4, 5 et 6 et la trisegmentectomie centrale 4, 5, et 8 ou 1, 4 et 5 sont assimilées aux hépatectomies majeures.

Les hépatectomies qui enlèvent plus de segments qu'une hépatectomie majeure sont dites élargies elles emportent cinq segments (hépatectomie droite élargie au segment 4 ou au segment 1, hépatectomie gauche élargie aux segments 5 et 8) ainsi que l'hépatectomie gauche élargie au segment 1 (quatre segments). Et sont super-élargies si elles enlèvent six segments.

Les autres hépatectomies anatomiques sont des hépatectomies limitées dont la dénomination se fait en fonction des segments enlevés :

- Les segmentectomies : exérèse d'un seul segment
- Les bisegmentectomies : exérèse de 2 segments.
- Les trisegmentectomies : exérèse de 3 segments.
- La lobectomie gauche : exérèse des segments 2 et 3.
- La lobectomie droite : exérèse des segments 4, 5, 6, 7 et 8.

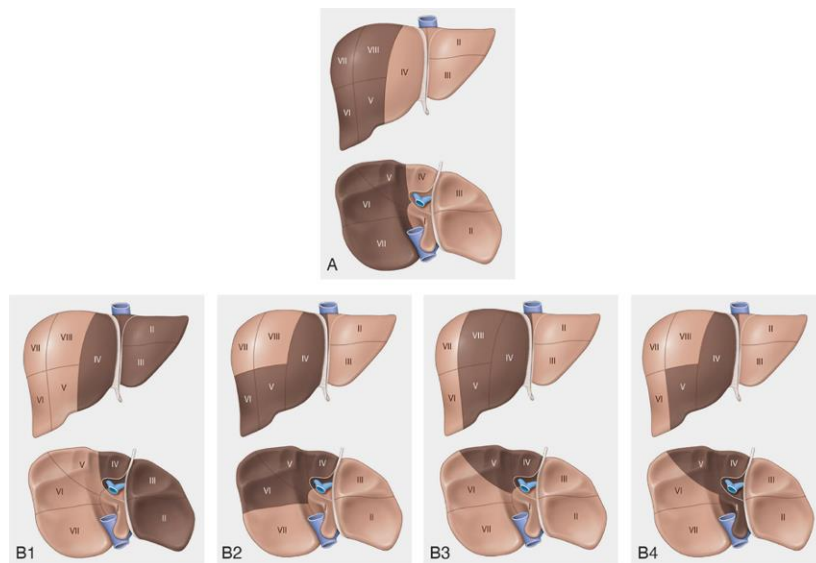


Figure n°20: Hépatectomies majeures comportant l'exérèse d'au moins trois segments hépatiques. [72]

- A. 4 segments - hépatectomie droite (segments 5, 6, 7 et 8).
- B. 3 segments. 1. Hépatectomie gauche (segments 2, 3 et 4) ; 2. trisegmentectomie 4, 5 et 6 ; 3. trisegmentectomie 4, 5 et 8 ; 4. trisegmentectomie 1, 4 et 5.

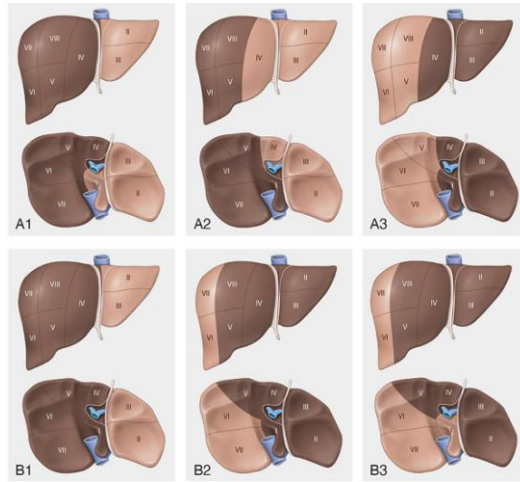


Figure n°21: Hépatectomies élargies emportant 5 ou 6 segments hépatiques.

- A. Hépatectomies élargies comportant l'exérèse de 5 segments : droite élargie au segment IV (1) ou au segment I (2). Ou 4 segments : gauche élargie au segment I (3).
- B. Hépatectomies superélargies comportant l'exérèse de 6 segments : droite élargie aux segments IV et I (1), gauche élargie aux segments VIII, V et I (2). Ou 5 segments : gauche élargie aux segments VIII et V (3). [72]

b-2: Technique chirurgicale augmentant la résécabilité:

- *Embolisation portale et les hépatectomies en deux temps:*

Les hépatectomies en deux temps consistent à réséquer, au cours de deux hépatectomies successives, des MH bilatérales non résécables au cours d'une seule hépatectomie. Cette stratégie est envisagée dès la première hépatectomie au cours de laquelle un hémi-foie est traité, le plus souvent à gauche et où une ligature-embolisation portale controlatérale est réalisée afin d'entraîner une atrophie du côté embolisé à réséquer et une hypertrophie du futur foie restant. Le deuxième temps d'hépatectomie est réalisé 3 à 4 semaines plus tard. Cette stratégie est tout de même associée à une survie à long terme inférieure à celle des résections en un seul temps, de 35% versus 59% et de 35% versus 40% à 3 et 5 ans respectivement. [61-73]

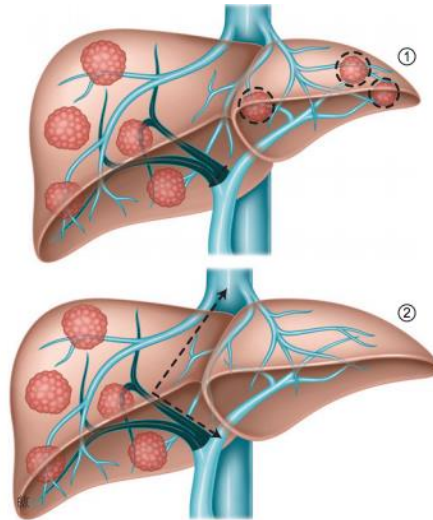


Figure n°22 : Hépatectomie en deux temps: [73]

1. Premier temps : exérèse des lésions de l'hémi-foie moins atteint (plus souvent le foie gauche) et ligature ou embolisation de la branche portale contralatérale (droite);
2. Deuxième temps : résection de l'hémi-foie embolisé.

Dans notre étude, la résection hépatique a consisté en :

- 40 métastasectomies soit 60,6% des cas
- 7 hépatectomie droite soit 10,6%
- 6 hépatectomie droite et métastasectomie soit 9,1%
- 3 métastasectomie et lobectomie gauche soit 4,5%
- 2 hépatectomie centrale et métastasectomie soit 3%
- 2 hépatectomie gauche et métastasectomie soit 3%
- 2 métastasectomie et bisegmentectomie soit 3%
- 2 segmentectomie soit 3%
- 2 hépatectomie gauche soit 3%

c. Technique de chirurgie : [71]

- Installation du malade et voies d'abord : [71-75]

- Installation du malade :

L'installation du malade ne diffère pas peu importe la voie d'abord utilisée. Le patient est installé en décubitus dorsal strict, bras droit est disposé le long du corps et le bras gauche est laissé à 90° par rapport à l'axe du corps.

Le champ opératoire s'étend habituellement des mamelons à la symphyse pubienne et sur les deux flancs.

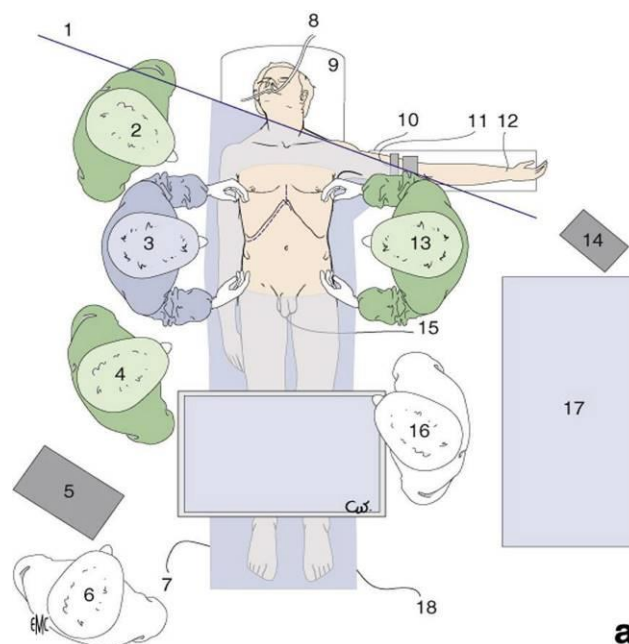


Figure n°23 : Installation de la salle d'opération.

- Les voies d'abords : [76]

Plusieurs incisions peuvent être réalisées en chirurgie hépatique et notamment dans le traitement chirurgical des métastases hépatiques.

★ **L'incision sous-costale droite**, la plus fréquemment utilisée en chirurgie hépatique. Située à deux travers de doigts (2-3 cm) en dessous du rebord costal. L'avantage de cette incision est qu'elle est utilisable pour tout type d'hépatectomie et peut être facilement élargie vers la gauche et le haut.

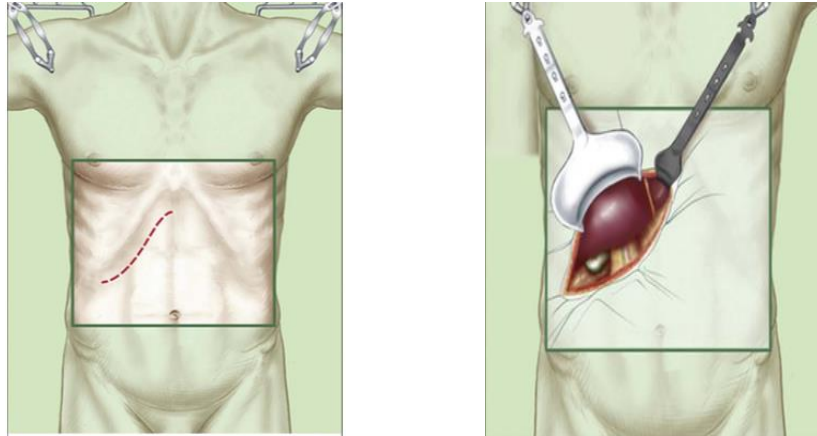


Figure n°24 : La voie d'abord sous-costale droite:

★ **L'incision bi-sous-costale** avec refend médian permet de réaliser la quasi-totalité des hépatectomies. En cas de stratégie combinée de la tumeur colique gauche ou rectale et des MH synchrones, une laparotomie médiane branchée à l'incision sous-costale droite peut être utilisée.

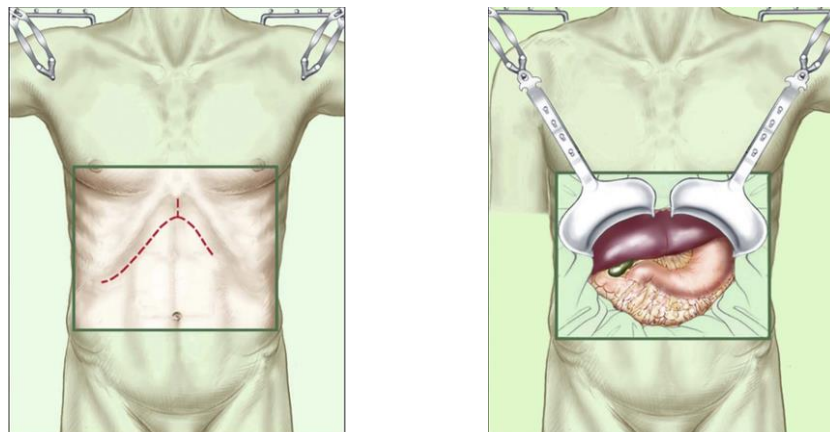


Figure n°25 : La voie d'abord bi-sous-costale:

★ **La voie médiane** est moins utilisée car elle donne moins d'accès que la sous-costale droite pour les parties droites, en particulier postérieures, du foie.

★ **Incision de Makuuchi ou incision en J:** Il s'agit d'une incision médiane débutant sous la xiphoïde, s'étendant jusqu'à 5 cm au-dessus de l'ombilic, avant d'obliquer en « J » vers le neuvième espace intercostal, jusqu'à la ligne axillaire postérieure. Elle permet d'avoir une excellente exposition de l'hypochondre droit, et diminue ainsi les risques d'éventrations.

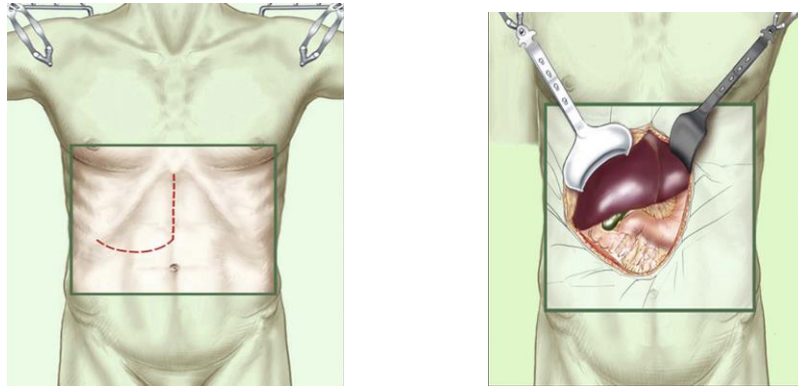


Figure n°26 : L'incision de Makuuchi

★ **“Makuuchi modifiée en L:** Récemment, Vauthey a proposé une incision de type Makuuchi modifiée. L'incision médiane est poursuivie jusqu'à l'ombilic, puis oblique perpendiculairement dans le flanc droit, en « L ».

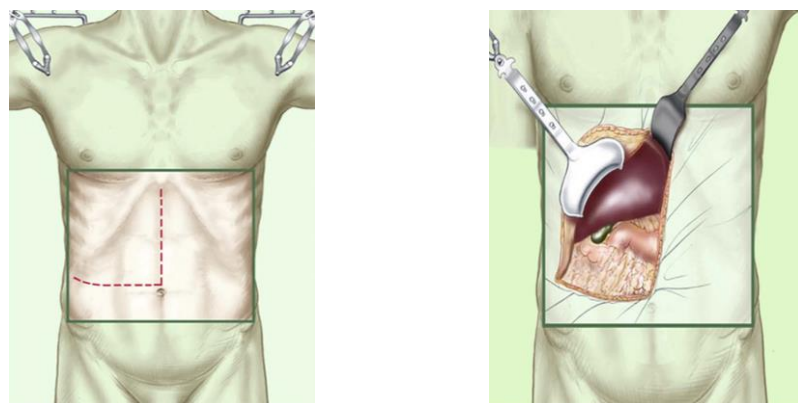


Figure n° 27 : L'incision de Makuuchi modifiée en L

Dans notre série, la voie d'abord la plus fréquemment utilisé était l'incision sous-costale droite dans 62% des cas contre une laparotomie médiane chez 31,8% des patients.

- L'abord coelioscopique :

En raison de difficultés techniques initiales, l'inquiétude liée à la sûreté des patients mais également la sûreté oncologique de cette technique (risque de résection incomplète), la laparoscopie dans la chirurgie hépatique a longtemps été limitée. [77]

Toutefois, plusieurs études ont mis en lumière la valeur ajoutée de la chirurgie laparoscopique hépatique en comparaison à la chirurgie hépatique ouverte, concernant la réduction des pertes sanguines, la diminution du taux de morbidité, la durée d'hospitalisation raccourci et un retour plus précoce à des activités fonctionnelles normales mais également la limitation des dommages tissulaires, du stress chirurgical, et du coup global ont aussi été rapportés.

Ces avantages ont également été retrouvés dans une méta-analyse portant sur 4697 patients s'étalant de 1999 à 2016. [78]

Celle-ci est indiquée pour des lésions facilement accessibles (métastases des segments antérieurs ou du lobe gauche, superficielles, taille inférieure à 35mm) dans des centres experts en chirurgie hépatique et coelioscopique. [79]

Les résultats oncologiques, que l'on considère la marge de résection chirurgicale ou les survies sans récives et globale à 3 et 5 ans, dans la plupart des séries montrent que la CLH apporte des résultats similaires à ceux de la CHO, [80]

Dans notre série, l'abord coelioscopique dans notre série a été réalisé chez quatre patients: chez deux patients pour des petites métastases en même temps que le primitif et chez deux patients pour une lobectomie gauche.

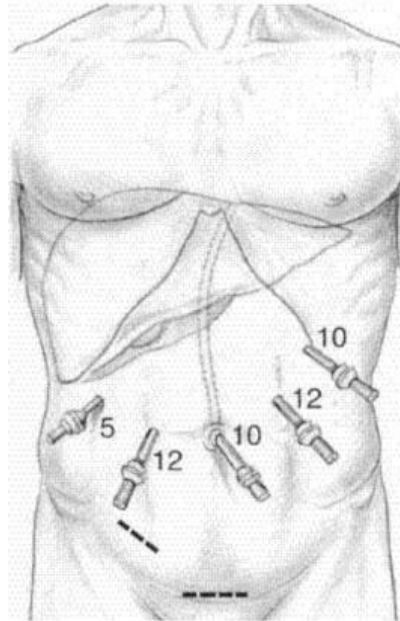


Figure n°28: Localisation des trocars pour les résections hépatiques par laparoscopie

02. Exploration abdominale et échographie hépatique per-opératoire

a. Exploration abdominale : [71]

Le premier temps d'une intervention consiste en une exploration abdominale soigneuse afin de dresser un bilan exhaustif de la maladie hépatique et rechercher des lésions méconnues. On recherche une ascite, un épanchement hémorragique dont il faut en préciser le volume et la localisation et un prélèvement est réalisé pour analyse cytologique et bactériologique. On recherche également des signes d'hypertension portale, globale ou segmentaire (veines de dérivation, varices et signes de congestion splanchnique) qui peuvent accompagner une cirrhose ou une thrombose portale mais aussi des ganglions suspects et des nodules de diffusion péritonéale.

L'examen doit être complet y compris examens des coupes diaphragmatiques, des organes génitaux chez la femme, de l'ensemble du cadre colique, du grand épiploon et de l'ensemble du grêle qui est déroulé dans sa totalité. Des biopsies systématiques de toute lésion suspecte doivent être réalisées avec examen

extemporané chaque fois qu'elle peut constituer une contre-indication au geste d'exérèse hépatique.

L'appréciation des caractéristiques du foie fait aussi partie de cette exploration :

- le volume et la forme
- la couleur : normale (brun) ou pathologique : jaune (stéatose), verdâtre (cholestase).
- la surface : normalement elle est lisse.

b. Échographie peropératoire :

L'échographie peropératoire constitue l'un des développements de la chirurgie hépatobiliaire moderne permettant ainsi de voir à l'intérieur de cet organe plein. Elle est un outil incontournable dont l'apport est double : diagnostique et thérapeutique. [81]

→ L'apport diagnostique va de la reconnaissance de l'anatomie locale au repérage tumoral. Il est possible de repérer la tumeur elle-même, de repérer d'éventuelles tumeurs méconnues, et d'affirmer la nature de la tumeur par ponction-biopsie échoguidée avec examen histologique extemporané. [82]

→ L'apport thérapeutique est fondamental puisque grâce aux informations fournies, une modification de la stratégie thérapeutique peut être envisagée.

De plus, elle est d'une aide indispensable lorsque l'anatomie est remaniée par une hépatectomie précédente. Elle guide aussi la progression du chirurgien en permettant de situer la tranche de section par rapport à la lésion.

Dans notre étude, l'exploration en peropératoire du foie a été réalisé par le chirurgien chez tous nos patients. L'échographie peropératoire a été faites chez 19 de nos patients sur les 66 opérés.

03. Technique d'hépatectomie : [83]

❖ Clampage vasculaire :

Ils ne sont pas systématiques et doivent être le plus sélectif possible afin d'éviter une ischémie prolongée au parenchyme hépatique qui va être conservé.

- Clampage du pédicule hépatique (CPH):

Clampage en masse de l'artère hépatique, de la veine porte et du canal biliaire qui permet de supprimer l'*inflow* et limite le *backflow* par les veines hépatiques. Il est préférable de privilégier le CPH intermittent au CPH continu surtout chez les patients avec des maladies chroniques du foie.

- L'exclusion vasculaire totale du foie (EVF):

Associe un clampage pédiculaire et de la veine cave sus- et sous hépatique, permet d'effectuer la parenchymotomie sur un foie exsangue et supprime ainsi toute hémorragie et tout risque d'embolie gazeuse durant cette phase. Cependant, en raison du clampage cave associé, les effets hémodynamiques sont plus marqués que le CPH seul.

- Le clampage sélectif des branches vasculaires homolatérales au foie réséqué (SHVE):

Permet de limiter le saignement tout en évitant l'ischémie du parenchyme restant et en préservant la stabilité hémodynamique. Il réduit les pertes sanguines et la morbi-mortalité postopératoire par rapport au CPH intermittent.

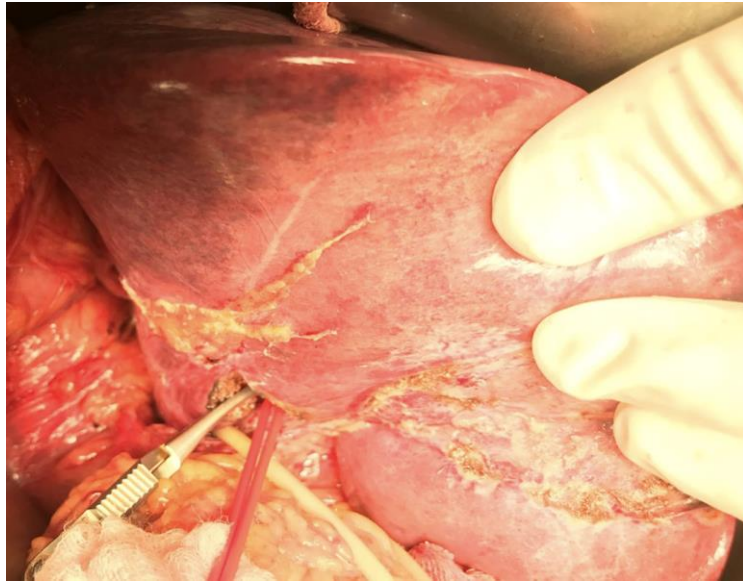


Figure n°29 : Clampage sélectif de la branche portale du secteur latéral droit de notre série:

❖ **Section parenchymateuse:**

Cette technique initialement décrite par Tung et Quang débute l'hépatectomie par une incision du parenchyme le long d'une projection scissurale. Après incision de la capsule de Glisson, la section parenchymateuse est réalisée à la pince hémostatique fine ou à l'aide d'un bistouri ultrasonique. [84] Les pédicules principaux et les veines sus-hépatiques sont suturés ou liés ou plus rarement agrafés. [71]

Cette dernière est particulièrement utile pour le contrôle de la veine sus hépatique droite en cas d'hépatectomie droite.

❖ **Traitement de la tranche d'hépatectomie:**

L'hémostase est complétée à l'aide de ligatures serties fines de monofil non résorbable 5/0. Il est important d'utiliser le coagulateur à argon avec prudence à proximité des veines sus hépatiques afin d'éviter tout risque d'embolie gazeuse.

La biliostase est vérifiée par l'injection de sérum coloré au bleu de méthylène par l'intermédiaire du drain transcystique. Les fuites biliaires éventuelles sont aveuglées par une suture fine de monofil résorbable 5/0.

L'application de colle biologique sur la ou les tranches d'hépatectomies termine ce temps opératoire.

04. La stratégie chirurgicale:

Trois stratégies chirurgicales s'offrent à nous, en cas d'atteinte hépatique synchrone, selon la taille du primitif et de la maladie métastatique hépatique.

❖ La stratégie classique: la tumeur primitive est d'abord traitée puis dans un second temps les lésions hépatiques. La résection des métastases hépatiques étant encadrée par une chimiothérapie systémique périopératoire de type FOLFOX, selon une stratégie séquentielle. [85]

Dans notre série, cette stratégie a été envisagée pour 65,5% de nos patients réséqués.

❖ La stratégie combinée, qui consiste à traiter dans le même temps opératoire les métastases hépatiques et la tumeur primitive.

Cependant, *y a-t-il une place pour la chirurgie combinée, colorectale et hépatique en cas de métastases hépatiques synchrones résécables ?*

Actuellement, aucune étude randomisée ne permet de répondre à cette question. Cette attitude a pour avantage de réaliser un seul geste au cours de la même hospitalisation et d'éviter une éventuelle progression des métastases dans la période postopératoire immédiate où aucun traitement de chimiothérapie ne peut être débuté.

Elle peut être proposée dans des situations particulières où le traitement de la tumeur primitive est « simple » et que le traitement des MH nécessite une exérèse limitée (lobectomie gauche ou tumorectomie).[86]

La stratégie combinée expose à une morbidité similaire à celle de la stratégie inversée, et présente l'avantage de réaliser l'ensemble des gestes chirurgicaux lors d'une unique intervention. [87] Toutefois, l'association lors d'un même temps d'une résection colorectale et d'une hépatectomie majeure expose à une morbi-mortalité plus importante, augmentant les pertes sanguines, augmente le risque de marges de résection positives, avec un impact péjoratif sur le pronostic.[86-88]

Dans notre série, la résection combinée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques a été réalisée chez 30,3% de nos patients.

❖ *La stratégie inversée* consiste à traiter les métastases hépatiques en premier lieu puis la lésion primitive dans un second temps, tout en encadrant la résection des MH par une chimiothérapie systémique. Cette stratégie tout d'abord proposée pour les cancers rectaux, afin de débiter rapidement le traitement de la maladie métastatique plus tôt dans la prise en charge, limitant le nombre de cycles de chimiothérapie préopératoire et la toxicité hépatique de cette chimiothérapie et d'éviter une chirurgie rectale initiale impactant la qualité de vie pour 20 % des patients.[89] Le principal inconvénient de cette stratégie est le risque de complications liées à la tumeur primitive en cours de chimiothérapie et pendant l'exérèse des MH. [90]

Dans notre série, cette stratégie a été envisagée chez seulement deux patients réséqués.

2. Traitement par destruction locale des MH:

Il existe un besoin pour une technique efficace et moins invasive pour le traitement des malignités hépatiques non résécables tout en épargnant le maximum de tissus sains, élargissant ainsi le recrutement des patients pouvant être traités. Elles

peuvent être utilisées en alternative ou en association avec un traitement chirurgical.

01. L'ablation par radiofréquence:

- Principe:

La radiofréquence (RF) est une technique de destruction locale (la plus fréquente) par hyperthermie. Elle permet de délivrer in situ un courant électromagnétique sinusoïdal à hautes fréquences (400 à 500 kHz) par l'intermédiaire d'une ou de plusieurs électrode(s) intra- ou péri-tumorale(s), alimentées par un générateur de 60 à 250 W. Ce courant provoque alors un échauffement des tissus. Lorsque la température tissulaire atteint 55—60 °C, il existe des lésions de dénaturation irréversibles de l'ADN. Entre 60 et 100 °C, il apparaît une nécrose de coagulation des tissus. [8-91]

La RF possède deux modes d'utilisations : monopolaire (de loin le plus diffusé et le plus utilisé actuellement) et bipolaire. La fin du traitement est indiquée dès que le courant ne circule plus, en raison de la coagulation des cellules. La durée de traitement est en moyenne de 15 minutes (10 à 30 minutes selon les dispositifs utilisés et le volume tumoral traité. La RF peut être administrée par voie percutanée ou par voie chirurgicale (voie ouverte ou voie laparoscopique). [92]

- Indications et contre-indications:

Elle est une alternative de choix chez des patients inopérables ou dans l'optique d'une épargne parenchymateuse hépatique. Pour les métastases non résécables, la radiofréquence est une technique complémentaire à la chirurgie. L'association de ces 2 techniques permet d'augmenter le nombre de patients candidats à une chirurgie de résection, se traduisant par une augmentation en survie sans progression et en survie globale.

Les contre-indications relatives ou absolues au traitement focal peuvent inclure l'ascite, trouble de l'hémostase sévère non corrigeable, cirrhose, localisation sous-capsulaire, dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, métastases au contact d'une structure digestive ou biliaire de premier ordre, destruction multiple (> 3), présence d'une anastomose bilio-digestive – qui nécessite une antibiothérapie prophylactique. [9]

- Résultats:

Evrard et al a évalué l'efficacité du RFA avec ou sans résection pour le traitement des métastases non résécables. Il en ressort après une période médiane de suivi de 2,9 ans, un taux de survie sans événement de 3 ans de 10% et un taux de survie globale de 5 ans de 43%. [93]

De plus Gillams et al a préconisé l'utilisation de l'ablation thermique pour les lésions non résécables, notant que les meilleurs résultats se produisent dans les tumeurs inférieures à 3 cm, situées à plus de 1 cm des voies biliaires ou des principaux vaisseaux sanguins et ont une marge d'ablation supérieure à 1 cm. [94]

- Complications:

Les plus fréquentes sont la survenue d'hémorragie (1,6 %), d'abcès (1,1%), de lésions de l'arbre biliaire (1 %), d'ensemencement du trajet de ponction (0,9%), de perforation digestive (0,3 %), de pneumothorax et d'épanchement pleural liquidien, de cholécystite aiguë, de thrombose vasculaire ou de fistule artério-veineuse. Les brûlures cutanées sont devenues exceptionnelles car les systèmes actuels utilisent des électrodes de dispersion ayant une surface largement supérieure. Certaines de ces complications sont plus fréquentes par voie percutanée que par voie ouverte (perforation digestive, cholécystite, épanchements pleuraux, brûlures cutanées). [8]

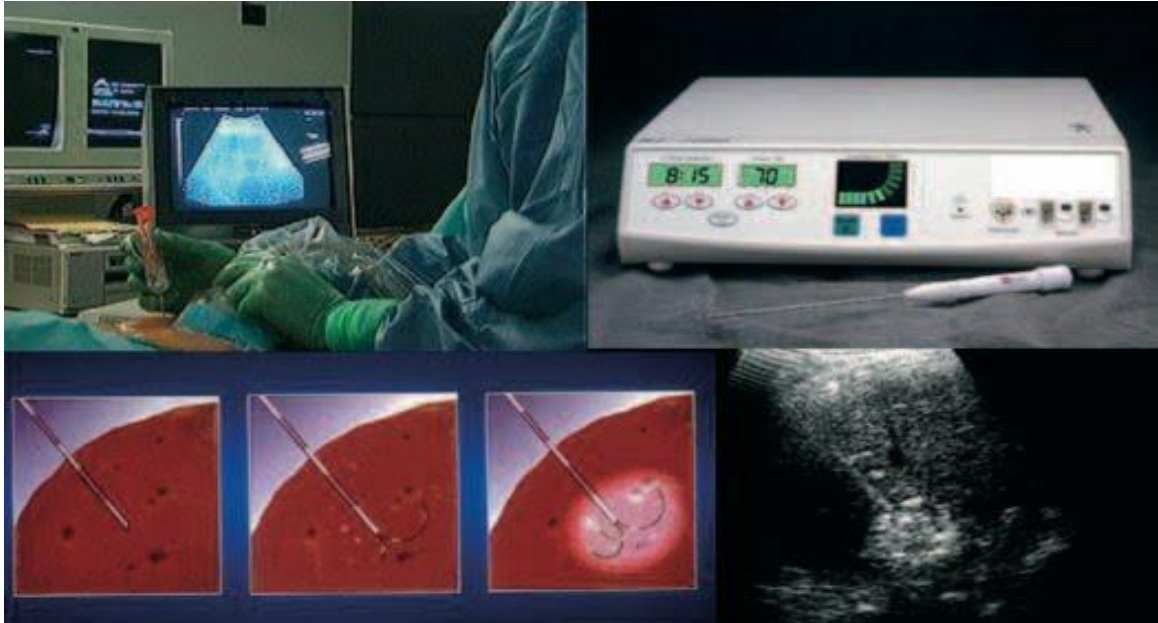


Figure n°30 : Radiofréquence percutanée : principe, matériel utilisé et image échographique.

02. La cryothérapie :

- Principe :

C'est une technique qui induit une nécrose des lésions tumorales grâce à des températures pouvant aller jusqu'à $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$. La pointe de la cryosonde contient de l'azote liquide, et la congélation est poursuivie jusqu'à un diamètre d'hypoéchogénicité de 1 cm est obtenu sur la circonférence, créant ainsi une «boule de glace». L'avantage de cette technique est d'avoir la possibilité de voir pendant la procédure et de façon précise l'expansion de la zone d'ablation car les limites de la congélation des tissus sont très bien visibles. [95]

- Résultats :

La cryochirurgie hépatique peut atteindre des taux de survie de 44 % (survie à 3 ans) et de 26 % (survie à 5 ans). Mais des inquiétudes persistantes concernant l'augmentation des taux de récurrence locale et des taux de complications plus élevés ont conduit à une diminution de l'utilisation de cette technique. [96]

- Complications :

Les effets indésirables de la cryoablation comprennent les saignements hépatiques dus à des fissures parenchymateuses, qui peuvent être potentialisés par la thrombocytopénie et la coagulopathie observées lors de la cryochirurgie hépatique ; de plus, les temps opératoires sont généralement longs en raison de la technique utilisée pour créer une «boule de glace». [8-95]



Figure n°31: Cryothérapie: Matériels et principes

03. Ablation par les micro-ondes (MOA):

- Principes :

L'ablation par micro-ondes (MOA) est une autre technique d'ablation thermique qui implique la mise en place au centre de la tumeur d'une aiguille à partir de laquelle sont émises des micro-ondes avec une fréquence supérieure à 900 MHz et à une puissance allant de 70 à 90 W, afin d'agiter les molécules d'eau du tissu et de produire une chaleur par friction responsable d'une nécrose par coagulation.

La MOA présente des avantages théoriques par rapport à la RFA : outre sa rapidité, la température locale plus élevée permet de réaliser des sphères d'ablation plus volumineuses (jusqu'à 5 cm de diamètre). [97]

- Indications:

Le traitement est indiqué pour des tumeurs de plus grandes tailles en comparaison avec la radiofréquence hépatique, le taux de récurrence étant faible (autour de 6%)

- Résultats:

Un essai randomisé réalisé en 2014 montre qu'il n'y avait pas de différences significatives de morbidité ou de survie selon l'approche chirurgicale cependant il y avait un taux de récurrence local plus important pour l'ablation percutanée. [97-98]

- Complication:

Elles sont les mêmes que celles de la RFA mais la puissance et la rapidité de cette technique imposent encore plus de prudence. Des survies à trois et cinq ans ont été rapportées à 51 % et 32 % respectivement, avec possibilité d'améliorer ces résultats en y associant la CT systémique ou la CTIH. [8]

04. L'électroporation irréversible:

- Principe:

L'électroporation est la seule technique non thermique. Elle a été développée pour contourner les effets indésirables des destructions thermiques, notamment sur les voies biliaires et fonctionne par applications de pulses électriques de courte durée et de forte intensité. La mort cellulaire est induite par la rupture de sa membrane basale. [97-99]

Les avantages sont : l'absence supposée de heat sink effect donc une zone de destruction plus prévisible, une nette délimitation entre tissu traité et tissu non traité, une préservation des structures collagéniques adjacentes, permettant une cicatrisation plus rapide.

- Indication et contre-indication:

Cette technique est efficace pour traiter des lésions inférieures à 4 cm mais implique l'introduction de plusieurs aiguilles strictement parallèles dans la lésion à traiter. Cette procédure est contre-indiquée chez des patients porteurs de pacemaker et/ou d'arythmie cardiaque et peut se compliquer d'arythmie, d'hémorragie, de fistule et d'infection. [8-97]

3. La transplantation hépatique pour des métastases hépatiques non résécables ?

Un consortium européen a publié en 2017 une série de 12 patients ayant eu une transplantation hépatique pour des MH non résécables. [100] La procédure a eu lieu après une moyenne de 41 mois après la résection primaire du CCR et 11 patients ont reçu une chimiothérapie avant la transplantation. L'irinotécan et l'oxaliplatine étaient les protocoles les plus courants. Six patients avaient reçu des agents biologiques (par exemple, le bevacizumab) avant la transplantation. Celle-ci faisait partie de la stratégie de traitement planifiée chez 6 patients alors que chez 6 patients, elle ne faisait pas partie de la stratégie de traitement initialement planifiée. Le suivi médian était de 26 mois et la survie globale à 1, 3 et 5 ans était de 83%, 62% et 50%, respectivement. Le point le plus marquant de cette étude est que 4 patients étaient en vie sans récurrence du cancer après 48 mois. Cette étude n'était pas un essai prospectif et a un très petit échantillon. Il s'agit toutefois du premier rapport qui montre que la guérison à long terme peut être obtenue avec la transplantation hépatique chez ces patients et que, par conséquent, les résultats sont très encourageants.

Plusieurs essais sont en cours afin de mieux cerner le potentiel de la transplantation hépatique pour les MH non résécables. Le groupe hospitalier universitaire d'Oslo recrute des patients pour l'étude SECA-II (NCT01479608). [101]. C'est un essai contrôlé, randomisé et ouvert, visant à évaluer la survie globale chez ces patients. L'étude devrait être terminée en 2027. De même pour l'essai

TRANSMET en France (NCT02597348), les patients seront randomisés pour recevoir une chimiothérapie standard ou une transplantation hépatique plus chimiothérapie. [102]

Le résultat principal est la survie sans maladie / survie sans progression à 3 et 5 ans. Les résultats devraient être publiés en 2027.

La transplantation hépatique peut devenir cliniquement applicable et être intégrée dans nos directives de gestion.

4. La chimiothérapie :

01. La chimiothérapie systémique:

a. Les protocoles de chimiothérapie:

❖ Le 5-FluoroUracile (5-FU) et le 5-FU associé à l'acide folinique:

Le 5-fluorouracile (5-FU) est l'un des plus anciens médicaments anticancéreux et reste encore d'actualité dans le traitement de nombreuses tumeurs solides. Malgré l'avènement de nouvelles molécules, le 5-FU reste le cytotoxique de référence, seul ou en association, à tous les stades de la maladie [103-104]

Le schéma français LV5FU2 (administration en 48 heures toutes les 2 semaines de 5-FU en bolus + perfusion continue associée à l'AF) qui avait montré sa meilleure efficacité antitumorale et sa meilleure tolérance en situation métastatique par rapport au schéma FUFOL mensuel est devenu le standard en France et dans beaucoup d'autres pays européens en 2002, pouvant être associé sans risque à d'autres agents cytotoxiques tels que l'oxaliplatine et l'irinotécan en situation métastatique.[105]

❖ L'irinotécan:

L'irinotécan (Campto) a d'abord été utilisé en monothérapie, en deuxième ligne, chez des patients qui échappaient ou résistaient d'emblée au 5-FU. Comparativement aux soins palliatifs seuls, l'irinotécan permettait une amélioration de la survie qui est respectivement de 9,2 mois contre 6,5 mois, et de la qualité de vie. [106]

Des études ont démontré que le protocole FOLFIRI en première ligne, est supérieur au schéma classique en termes de réponse tumorale, de survie sans progression et de survie globale.[107]

❖ **L'Oxaliplatine:**

L'oxaliplatine appartient à une nouvelle classe de platine, et différent de ses prédecesseurs en pharmacologie, en activité in vitro et en toxicité. [108]

L'association du 5-FU à l'oxaliplatine (FOLFOX) s'est révélée bénéfique pour les patients par rapport au 5-FU-LV seul. Les patients traités par FOLFOX présentaient de meilleurs taux de réponse et une survie sans progression mais seulement une tendance à l'amélioration de la survie globale. [109]

Dans une récente étude, l'oxaliplatine associé à la capécitabine (XELOX) s'est avérée avoir une efficacité comparable à celle du FOLFOX au prix d'une sur toxicité. [110]

FOLFOXIRI est un régime plus récent et plus agressif qui comprend de l'acide folinique, du 5-FU, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Dans un essai de phase III comparant FOLFOXIRI et FOLFIRI on note une survie sans progression significativement améliorée, ainsi que la survie globale médiane et des taux de résecabilité ultérieurs des métastases hépatiques. [111]

❖ **Les thérapies ciblées:**

Elles sont utilisées principalement contre deux voies de ciblage: voie de l'angiogénèse et la voie anti-EGFR toujours en association avec la chimiothérapie ce qui a permis un gain en terme de survie globale de plus de 24 mois.[112]

→ Les anti VEGF:

Pour le cancer colorectal métastatique non résecable, en première intention, l'irinotécan et une chimiothérapie à base de 5-FU avec et sans bevacizumab a été évalué: l'ajout de bevacizumab améliore significativement la survie sans progression et la survie globale médiane. [112- 113]

L'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine utilisant soit

le FOLFOX, soit le XELOX a montré une survie sans progression supérieure dans le groupe bevacizumab par contre aucune amélioration de la SG n'a été observée.

Le bevacizumab doit être considéré comme un traitement d'appoint supplémentaire pour les patients présentant des MH non résécables, particulièrement ceux présentant des mutations RAS/BRAF, car ils ne sont pas éligibles pour un traitement anti-EGFR. [114-115].

Celui-ci doit être arrêté rapidement en cas de toxicité importante.

→ Les anti-EGFR:

Van Cutsem E, et al ont constaté que chez les patients (EGFR-positif) atteints de tumeurs de type sauvage KRAS et ayant reçu FOLFIRI, il y avait une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale médiane avec l'ajout de cetuximab. De plus, ils ont noté un pourcentage significativement plus élevé de patients qui ont pu subir une résection R0 ultérieure à visée curative (4,8 % contre 1,7%). [116]

Une autre étude a mis en lumière l'intérêt d'ajouter le panitumumab à une trichimiothérapie type Folfoxiri sur le taux de résection secondaires des métastases et représente une option de traitement chez des patients sélectionnés et en bonne forme nécessitant un traitement de première ligne hautement actif. [117]

b. Place de la chimiothérapie:

La chimiothérapie a sa place dans 3 situations différentes:

❖ Chimiothérapie néoadjuvante :

La majorité des métastases hépatiques de CCR (environ 80%) sont considérées comme non résécables d'emblée dont environ 10 à 40% peuvent devenir résécables en cas de bonne réponse à la chimiothérapie. [62]

Plusieurs association de chimiothérapie +/- thérapie ciblée peuvent être

proposées. Il n'y a pas de traitement standard. [62]

Des études antérieures ont confirmé qu'une réponse radiologique objective pouvait être attendue chez les deux tiers des patients traités par chimiothérapie néoadjuvante. Toutefois, la majorité des études rétrospective n'ont montré aucun bénéfice en termes de survie globale.

En cas de métastases hépatiques résécables, la chimiothérapie administrée en association avec la chirurgie a pour but de limiter le risque de récurrence permettant ainsi d'améliorer la survie des malades opérés.

Une bichimiothérapie par oxaliplatine et 5-FU est recommandée en situation périopératoire depuis les résultats de l'essai de Nordlinger et al. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé historique (essai intergroupe EORTC 40983) où la chirurgie seule est comparée à une chimiothérapie néoadjuvante de FOLFOX (6 cycles avant et 6 cycles après chirurgie) qui a montré une amélioration de la survie sans progression à 3 ans : 42,4% par rapport à 33,2% chez les patients seulement opérés, une augmentation absolue de 9,2%. Par contre, cela ne s'est pas traduit par un bénéfice global en termes de survie. [118-119-120]

En cas de métastases difficilement résécables, une intensification du traitement d'induction par une trichimiothérapie avec ou sans thérapie ciblée peut être proposé à des patients sélectionnés, dont les premiers essais ont montré des résultats de résection secondaire de l'ordre de 60 % et permet de sélectionner les bons candidats à la chirurgie. [121-122]

Malgré ces résultats importants en néoadjuvant, des lésions hépatiques associées à la chimiothérapie peuvent survenir avec les schémas thérapeutiques couramment utilisés : Une toxicité hépatique a été décrite pour l'irinotécan (stéatose, 20%) et l'oxaliplatine (obstruction sinusoidale, 19%). [123]

La morbidité opératoire augmentant avec le nombre de cycles de chimiothérapie,

il est donc recommandé de ne pas prolonger la chimiothérapie préopératoire si les métastases deviennent résécables. Il a été démontré que le taux de complications postopératoires augmente si l'intervalle entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie est trop court (<4 semaines) ou si le nombre de cycles (> 9) de chimiothérapie préopératoire est trop long. [124]

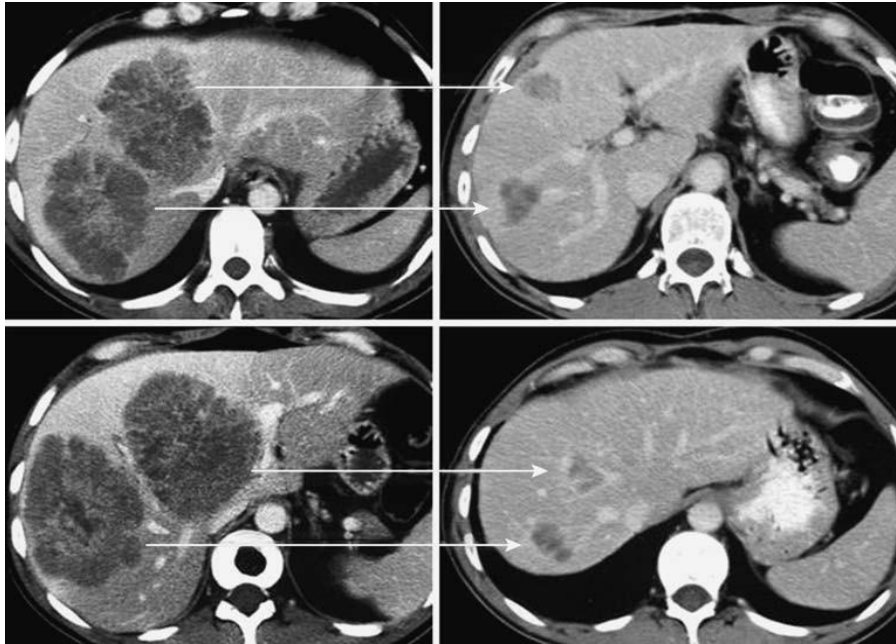


Figure n°32 : Effets de la chimiothérapie systémique chez deux patients initialement considérés comme non résécable et ayant pu bénéficier secondairement d'une exérèse des métastases (TDM avant et après chimiothérapie).

Cas de la Conversion sous chimiothérapie :

Dans une revue systématique de 10 études, une réponse radiologique objective a été atteinte chez 64% des patients (fourchette de 43% à 79%); 22,6% ont eu une résection hépatique curative macroscopique (la plupart des études ont rapporté une fourchette de 12,5% à 45%) et le taux de résection R0 était de 87%. La survie globale et la survie sans maladie après métastasectomie hépatique étaient respectivement de 45 et 14 mois. [125]

Les chimiothérapies doubles (FOLFOX ou FOLFIRI) présentaient des taux de conversion compris entre 9% et 33%. [126] En outre, une chimiothérapie triplet intensifiée FOLFOXIRI a amélioré le taux de résection du R0 secondaire de 12% à 36%, bien qu'au prix d'une toxicité plus importante mais gérable. [127]. La rapidité et la profondeur de la réponse est très importante pour la survie sans récurrence et survie globale. Selon une méta-analyse récente, l'association du bevacizumab et de FOLFOXIRI offre des résultats plus prometteurs: le taux de conversion de la chirurgie R0 était de 28,1% et la médiane de la survie globale et de la survie sans progression étaient de 30,2 et 12,4 mois. [128]

Plusieurs essais randomisés ont montré que l'ajout de cetuximab à la chimiothérapie dans le traitement de la maladie non résectable (KRAS sauvage) améliorait le taux de résection R0 de 2 à 3 fois. [129]

Le panitumumab, un autre agent anti-EGFR, a également été associé à une probabilité plus élevée de résection curative lorsqu'il est ajouté à FOLFOX (29% contre 17%) dans un traitement CRLM non résectable KRAS-WT. [130]

Dans notre étude, Parmi les 118 patients ayant reçu une chimiothérapie:

➤ 44 patients ont reçu une chimiothérapie périopératoire pour des métastases résectables d'emblée et 74 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction pour des métastases potentiellement résectables.

Après chimiothérapie on note dans notre série, un taux de résectabilité secondaire de 82,6% pour les métastases d'emblée résectable avec un taux de progression sous chimiothérapie de 17,4% et un taux de résectabilité secondaire de 37,8% pour les métastases potentiellement résectables avec un taux de progression de 45%. Nos données rejoignent celles de la littérature.

❖ *La chimiothérapie adjuvante :*

Le traitement systémique adjuvant vise à réduire les récurrences et à prolonger la survie après résection hépatique curative, idéalement avec une toxicité minimale liée au traitement.

Une méta-analyse a montré un avantage en faveur de la chimiothérapie adjuvante. En effet d'après l'analyse groupée des résultats de deux premiers essais randomisés (essai FFCD en français et essai ENG en anglais), le fluorouracile adjuvant a potentiellement amélioré la survie globale (médiane de 62,2 mois contre 47,3 mois) et la survie sans progression (médiane de 27,9 mois contre 18,8 mois) par rapport à la chirurgie seule. [131]

Les recommandations actuelles concernant le traitement adjuvant montrent que FOLFOX en période périopératoire confère un avantage en tant sur la survie sans progression, mais n'affectait pas la survie globale. [120] À ce jour, rien n'indique l'utilisation combinée de chimiothérapeutiques et d'agents ciblés biologiques dans le cadre d'un traitement adjuvant après la résection des MH. L'ajout de bevacizumab à la chimiothérapie moderne ou à l'association d'une perfusion de chimiothérapie artérielle hépatique (HAI) et d'une chimiothérapie systémique ne prolongeait pas la survie, mais semblait augmenter la toxicité biliaire. [132-133]

Selon les dernières directives de l'ESMO, il n'existait aucune preuve solide en faveur de l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients présentant de bons critères oncologiques et techniques et subissant une intervention chirurgicale initiale, d'autre part, les patients avec des critères de pronostic défavorables ou n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une maladie métastatique peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant (par exemple, FOLFOX / XELOX). [119]

En cas de MH initialement non résectables si une diminution significative de la taille tumorale et/ou une réponse histologique majeure a été obtenue, il apparaît donc logique de continuer la chimiothérapie en post-opératoire. [62]

Dans notre étude, après résection, 28 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

❖ *La chimiothérapie palliative :*

La non-résécabilité doit être définie après discussion en RCP. Ainsi peuvent être considéré comme non résécables les patients ayant des comorbidités ne permettant pas d'envisager de geste chirurgical, les localisations métastatiques non résécables, les métastases trop nombreuses inaccessibles à une résection ou destruction de tous les sites, les envahissements ganglionnaires massifs, la lymphangite carcinomateuse pulmonaire et la carcinose péritonéale étendue. La chimiothérapie dans ces situations est purement palliative.

Les conditions sont les suivantes : [134]

- 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 OMS 0, 1 ou 2)
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels
- métastases non résécables
- pas de défaillance viscérale grave.

La question principale est le choix de la chimiothérapie de première ligne se fera entre une polychimiothérapie (+/- une biothérapie) ou d'une monothérapie (+/- biothérapie d'emblée) avec intensification en cas de progression.

02. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) :

- **Principe:**

Elle nécessite la mise en place d'un cathéter dans l'artère hépatique, qui doit respecter deux principes généraux : la perfusion de toutes les lésions secondaires hépatiques, et une perfusion hépatique exclusive.

Ils peuvent avoir une place dans 3 situations distinctes : [56]

- en situation néo-adjuvante afin d'obtenir un *downstaging* plus important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale R0
- en situation adjuvante d'une résection hépatique afin de diminuer le taux de récurrence
- en situation palliative permettant de traiter une maladie chimiorésistante afin d'augmenter la survie.

- **Résultats:**

Des études comparant les CIAH (avec le fluorodésoxyuridine) aux chimiothérapies IV à base de pyrimidine fluorées ont rapporté une augmentation des taux de RO et une prolongation de la survie dans l'étude française de Rougier et al. [135-136]

- **Indications:**

Les MHCR non ou difficilement résécables, exclusives ou prédominantes (maladie extra-hépatique limitée) constituent probablement la meilleure indication de CIAH. Les patients à haut risque de récurrence intra-hépatique semblent être les meilleurs candidats à une CIAH adjuvante. La question du moment optimal pour instaurer une CIAH (d'emblée ou en recours, après une voire deux lignes) reste encore non résolue. L'association à des thérapies ciblées est en cours d'évaluation, mais les premiers résultats sont très encourageants. [137]

03. Chimioembolisation par microbilles chargées à l'irinotecan :

- **Principe:**

La chimioembolisation consiste à cathétériser par voie artérielle transcutanée le tronc de l'artère hépatique propre et à y injecter un agent cytotoxique couplé à un agent d'embolisation. [62]

- **Résultats:**

Plusieurs études ont rapporté une certaine efficacité chez des patients déjà prétraités. La première menée par Martin RC et al chez des patients prétraités par chimiothérapie systémique et ayant reçu des billes à l'irinotecan combiné avec du 5FU IV a rapporté un taux de résection R0 à 3 mois de 65% et une survie sans progression médiane de 11 mois et une survie globale médiane de 19 mois. [138]

La seconde étude de Fiorentini *et al.* chez des patients avec des MH métachrones résistant à la chimiothérapie, met en lumière une meilleure survie globale avec le DEBIRI que le FOLFIRI systémique (22 mois contre 15 mois) [139]

Le DEBIRI est ainsi efficace chez des patients prétraités atteints de MHCCR, et permet de maintenir une bonne qualité de vie. De plus en plus de données suggèrent que la chimioembolisation par DEBIRI pourrait augmenter le taux de résécabilité grâce à un downstaging important et améliorer le pronostic des patients opérés. [62]

04. La chimiothérapie intrapéritonéale:

Elle a pour but de diminuer le risque de carcinose péritonéale après traitement d'un cancer colorectal. Au moins 9% du 5fluoro-uracil administré par voie intrapéritonéale gagne le système porte dont 60% à 80% sont extraits par le foie. L'intérêt est de diminuer le risque de taux de récurrence péritonéale, mais aussi la prévention de l'apparition de métastases hépatiques.

05. La chimiothérapie intra-portale:

La chimiothérapie intra-portale a pour but de stériliser les MH infracliniques dont la vascularisation est principalement portale.

Deux techniques sont actuellement utilisées: la reperméabilisation de la veine ombilicale jusqu'à la branche gauche de la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter et l'introduction d'un cathéter par le tronc gastro-colique de Henlé dans la veine mésentérique supérieure. [140]

5. Embolisation Portale:

L'embolisation de la veine porte est une technique percutanée mini-invasive dans laquelle l'échographie ou la fluoroscopie est utilisée pour oblitérer sélectivement les branches de la veine porte menant à des segments hépatiques contenant des tumeurs par un agent embolisateur. Le différentiel de croissance du foie sain est estimé en pré et post-embolisation par volumétrie hépatique (scanner). Un délai de 3 à 4 semaines est nécessaire pour évaluer l'hypertrophie portale après embolisation. [141]

La vitesse de croissance du foie après embolisation (*kinetic growth rate* [KGR]) semble être un bon reflet de la capacité fonctionnelle attendue après résection. [61] Une augmentation de plus de 2 % du volume par semaine après l'embolisation semble mettre à l'abri de tout risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire.

La réalisation d'une embolisation portale est réalisable de manière concomitante avec une chimiothérapie systémique. Par contre l'arrêt du bévacizumab quatre semaines avant l'embolisation portale est recommandé, d'après une étude rétrospective montrant une réduction de l'hypertrophie du foie non embolisé sous traitement. [142]

De Baere et al. ont rapporté un taux de résecabilité secondaire de 85% dans une série de patients initialement considérés non résecables, après embolisation portale. La morbidité du geste était faible et la mortalité nulle. [143]

6. Autres moyens thérapeutiques:

01. Radioembolisation des MH de cancer colorectal :

La radioembolisation hépatique est une technique visant à délivrer des particules radioactives dans les tumeurs hépatiques en administrant des particules chargées dans l'artère hépatique via un cathétérisme de l'artère fémorale. [144]

Hendlisz et son équipe ont évalué la radioembolisation chez des patients avec des MHCCR en échappement : les patients recevaient soit du 5fluoro-uracil intra-veineux seul, soit en association avec la radioembolisation. Il en ressort une différence significative avec amélioration de la survie sans progression dans le bras 5FU plus RE, mais pas de différence significative en survie globale. [145] De même que l'étude SIRFLOX, qui note une survie médiane sans progression hépatique meilleure dans le bras RE en association avec une chimiothérapie mFolfox-6 +/- bévacizumab et que chimiothérapie seule. [146]

La RE hépatique n'a pas démontré à ce jour de bénéfice sur la survie globale des patients. Celle-ci nécessite une logistique associant radiologie interventionnelle et médecins nucléaires expérimentés.

02. Radiothérapie stéréotaxique :

La radiothérapie stéréotaxique expose à une toxicité hépatique limitée et permet un contrôle tumoral intéressant lorsqu'elle est réservée aux lésions uniques ou oligo métastatiques, non résecables, soit du fait de leurs contacts avec des structures vitales, soit à cause de l'état général du patient. La radiothérapie est actuellement indispensable dans la prise en charge multidisciplinaire et permet un bon contrôle local de la maladie et une augmentation de la survie des patients pris en charge pour des métastases hépatiques de cancers colorectaux. [147]

La toxicité la plus importante est gastro-intestinale avec un risque de gastrite ou de duodénite réactionnelle. Elle peut constituer un facteur limitant de la technique.

C. Indications :

La stratégie oncochirurgicale optimale à visée potentiellement curative intègre donc cette notion de traitement de la maladie macro- et microscopique. De ce fait, plusieurs facteurs sont à prendre en compte pour trouver le traitement idoine:

- l'état général du patient et les contraintes techniques ;
- le bénéfice oncologique attendu (guérison, survie sans récurrence) ;
- l'impact des traitements sur la qualité de vie des patients ;
- la morbidité attendue du traitement, surtout si elle peut influencer la réalisation d'un autre traitement

1. Métastases hépatiques d'emblée résécables :

Une exploration complète de la cavité abdominale puis une exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie per-opératoire précède la résection hépatique.

La chirurgie d'exérèse des MH doit traiter de façon radicale toutes les métastases trouvées sur le bilan morphologique préopératoire et per-opératoire. Les zones intéressantes des lésions disparaissant sous CT doivent également être réséquées.

L'exérèse doit être, si possible:

- Dans le but d'avoir une marge de sécurité de foie sain entre 1 cm et 5 mm.
- En limitant les pertes de sang.

01. En cas de résécabilité de classe I:

- **FOLFOX 4 simplifié** : 6 cures préopératoires et 6 cures post opératoires [56-62]
- **Chirurgie hépatique première** : si doute diagnostique ou si lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie (moins de 2 cm) *ou* la destruction par radiofréquence des petites métastases avant la chimiothérapie préopératoire.

02. En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique:

La résection concerne aussi le site de la lésion disparu, puisqu'une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20 % des cas. Des données récentes proposent une stérilisation du foyer tumoral dans plus de 70 % des cas en cas de réponse complète confirmée par l'IRM. Si le site ne peut pas être réséqué, une surveillance rapprochée devra être réalisée pour exérèse ou destruction en cas de réapparition. [148]

03. En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :

Une résection en un temps avec anastomose digestive avant l'hépatectomie pourra être envisagée en cas de résécabilité de classe I et si la tumeur primitive est non compliquée et l'état général du patient conservé. Discuter notamment une chimiothérapie par FOLFOX 4 en per-opératoire.

La résection de la tumeur primitive est réalisé dans un premier temps avant l'hépatectomie qui sera programmée 2 à 3 mois après tout en étant encadrée par une chimiothérapie.

La stratégie inversée peut être discuté en cas de tumeur primitive non symptomatique. Une chimiothérapie périopératoire avant la chirurgie hépatique et après la chirurgie colique est recommandée. [89]

04. En cas de métastases progressant sous chimiothérapie :

C'est un élément de mauvais pronostic qui limite l'indication de résection. En cas de MH unique progressive, la résection hépatique sera considérée après 2 lignes de chimiothérapie afin d'améliorer le pronostic. [60-149]. En cas de progression sous chimiothérapie systémique, une CIAH est à discuter. [56]

05. En cas de résécabilité stade II:

Une hépatectomie majeure voire majeure élargie est envisagée. Quelque soit le volume du foie restant, une biopsie hépatique est quasi systématique et une embolisation portale préopératoire est systématique pour certains, en cas d'hépatopathie sous-jacente ou provoquée par des chimiothérapies sous-jacentes.

Si les lésions sont profondes la radiofréquence peropératoire ou percutanée pour des lésions de moins de 3 cm, situées à plus de 1 cm des voies biliaires, associée à une hépatectomie est à considérer.

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

Discuter la chimiothérapie pré-opératoire par FOLFIRI ou FOLFOX +/- associée ou non au bévacizumab ou cetuximab (si KRAS non muté) pendant 2 à 3 mois puis réévaluation en RCP.

Si le patient n'a pas reçu de chimiothérapie préopératoire, la chimiothérapie post-opératoire par LV5FU2 ou FOLFOX 4 simplifié pendant 6 mois est à discuter.

Cette chimiothérapie postopératoire doit commencer au maximum dans les 03 mois suivant la résection chirurgicale.

2. Métastases potentiellement résécables :

Devant des métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il faut privilégier un protocole de chimiothérapie donnant un taux de réponse élevé avec pour objectif une résécabilité secondaire: tri-CT ou bi-CT plus biothérapie.

Des patients potentiellement résécables de métastases limitées au foie ont obtenus des taux de réponses proches de 80% et des taux de résection secondaire de 25 % avec une bi-CT associée au cetuximab, jusqu'à 60% avec une tri-CT associée au cetuximab ou au panitumumab (RAS non mutés) et 50 % avec une tri-CT associée au bévacizumab. [150-151]. Ces résultats montre l'importance de la connaissance du statut moléculaire dès la première étape de la prise en charge thérapeutique.

En cas de métastases non résécables traitées par CT et devenant résécable, il est recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de CT (réponse maximum obtenue entre 2 et 4 mois). [152]

Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines et les dossiers doivent être rediscutés systématiquement avec ces bilans morphologiques en RCP et respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [45].

Option de la chimiothérapie : [56]

- FOLFIRI (ou FOLFOX) – cetuximab ou panitumumab, chez les patients avec une tumeur RAS non mutés avec nouvelle discussion de la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures.

- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX [70,71, 79, 87] +/- bévacizumab, chez des patients sans comorbidité importante avec re-discussion de la résécabilité en RCP après 4 à 6 cures. Ce schéma est à privilégier pour les tumeurs BRAF mutées.

[70,71, 79, 87]

- FOLFIRI ou FOLFOX + bévacizumab

- FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) – cétuximab ou panitumumab chez les patients avec une RAS non mutés [56] avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures
- FOLFOX4 simplifié ou FOLFIRI 6 cures
- CT intra-artérielle hépatique par oxaliplatine associée à LV5FU2 par voie IV +/- thérapie ciblée [89] si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés.

3. Les métastases « jamais résécables » :

L'objectif principal du traitement, qui dans ce cas là est purement palliatif, est le contrôle dans le temps de la maladie, sans altérer la qualité de vie quand cela est possible.

Le choix entre les protocoles de chimiothérapie est à discuter en fonction des caractéristiques cliniques et moléculaires de la maladie, des toxicités des traitements et de l'âge, de l'état général et les comorbidités du patient. [153]

Les caractéristiques moléculaires ont un rôle déterminant dans les prévisions pronostiques et thérapeutiques. A l'air de l'immunothérapie, l'existence d'un statut MSI-H constitue actuellement une indication à l'immunothérapie en première ligne (étude Keynote 177). [154]

VIII. Résultats:

A.Immédiat:

1. Mortalité:

La mortalité associée à un geste de chirurgie hépatique pour métastases colorectales a diminué de manière significative au cours des 10 dernières années, celle-ci est passée en dessous de 3 % dans les principales séries. Dans les centres spécialisés, les taux de mortalité opératoire sont désormais de 1 à 5%. [155]

Dans notre série, le taux de mortalité était de 1,5%.

Série	Nombre de patients	Mortalité %
Scheele et al, 1995 [16]	434	4
Nordlinger et al, 1996 [156]	1568	2,3
Fong et al, 1999 [18]	1001	2,8
Kato et al, 2003 [157]	585	0
Pawlik et al, 2005 [158]	557	0,9
Notre série	120	1,5%

Tableau n°43: Tableau comparatif du taux de mortalité post-opératoire entre plusieurs séries internationales et notre série.

2. Morbidité:

Le taux de complications associé à l'hépatectomie s'explique en grande partie par le stress métabolique et immunologique associé à la chirurgie hépatique. La plupart des séries rapportent qu'environ 50 % des patients connaîtront une complication et que jusqu'à 20 % connaîtront une complication majeure. [155]

Les morbidités extra hépatiques impliquent des complications cardiaques, pulmonaires et infectieuses:

- Des complications cardiovasculaires: environ 9 %, mais la majorité d'entre elles sont de nature arythmogène.
- Des complications pulmonaires: près de 20 % des patients et sont en rapports avec les grandes incisions abdominales supérieures, les épanchements pleuraux sympathiques post-chirurgicaux et à l'échec de la mobilisation précoce des patients. Plus précisément, des épanchements pleuraux symptomatiques surviennent dans 10 % des cas, une pneumonie dans 3 % et une embolie pulmonaire dans 1 %. [156]
- L'insuffisance hépatique est la complication hépatique la plus dangereuse et survient chez 3 à 8 % des patients ayant subi une résection hépatique majeure.
- Autres: une fuite biliaire chez 4 % des patients et un abcès périhépatique chez 2 à 10 %. Une hémorragie importante est rare (1 % à 3 %) mais peut être une cause importante de mortalité périopératoire précoce. [157]

Dans notre étude, le taux de morbidité est de 13,7% des cas.

B.Au long court: Récidive des MH après résection:

La récurrence tumorale après résection curative des métastases colorectales reste un problème majeur. [158] Environ 50% à 75% des patients développent une récurrence de la maladie dans les deux ans.

L'hépatectomie répétée est réalisable en cas de MHCCR récurrentes avec un taux de survie globale à 5 ans a été estimé à 55%. De nombreuses études ont montré que la répétition de l'hépatectomie en cas de récurrence de MHCCR est une procédure sûre et améliore les résultats de survie. [159]

L'une des plus grandes séries publiées de résections hépatiques répétées pour le CCR métastatique (une série combinée de 126 patients) montre des taux de survie à 1, 3 et 5 ans de 86 %, 51 % et 34 %, respectivement, et il y avait 19 survivants réels à 5 ans (15 %). [160]

La sélection des patients pour la deuxième résection sont les mêmes que celles utilisées pour sélectionner les patients pour la première résection: pas de comorbidités empêchant la chirurgie, toute maladie connue est résécable, des marges adéquates (R0) peuvent être obtenues, la préservation d'un volume suffisant de foie.

La chirurgie hépatique répétée est donc la meilleure option de traitement pour certains patients atteints de métastases hépatiques colorectales récurrentes et la seule chance de guérison. [161]

Facteurs prédictifs de récurrence:

Plusieurs facteurs étaient associés à la récurrence après une hépatectomie dans les métastases colorectales :

- stade de la tumeur colorectale primaire,
- délai d'apparition de la métastase,
- niveau d'ACE préopératoire,
- chimiothérapie adjuvante / néoadjuvante.

La dédifférenciation et l'inflammation tumorale infiltrant les lésions métastatiques sont considérées comme des facteurs prédictifs de la récurrence tumorale dans les métastases hépatiques colorectales. [162]

IX. Surveillance post-thérapeutique :

A. Après traitement curatif [56]

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- TDM abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans (A défaut : échographie abdominale)
- Coloscopie à réaliser à 3 ans puis tous les 5 ans si normale
- ACE à doser tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

B. Pendant le traitement palliatif : [56]

1. Avant chaque cure :

- Examen clinique (poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la tension artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab)
- NFS et taux de plaquettes (plus bilirubinémie si irinotécan; clairance de la créatinine si capécitabine ou oxaliplatine ; les transaminases si capécitabine ; bandelette urinaire si bévacizumab ; magnésémie si anti-EGFR).

2. Tous les 2 à 3 mois :

(équivalent à 4 à 6 cures si chimiothérapie /14 j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie / 21 j) :

- Une TDM avec injection avec mesure des métastases mesurables ou IRM abdominale plus TDM thoracique non injecté si contre-indication à l'injection.
- Échographie si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative)

- ACE surtout si maladie non mesurable et dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique

X. La Survie et facteurs pronostiques:

A. La survie:

Dans une publication initiale de résections hépatiques effectuées entre 1985 et 1994, la survie médiane de l'ensemble de la cohorte était inférieure à 4 ans (44 mois). Dans cette analyse mise à jour de *J.M. Creasy et al* (1992-2004) [163], la médiane de survie est proche de 5 ans et la survie à 10 ans n'est plus limitée aux patients guéris de la maladie. Cependant, dans cette mise à jour, 25 patients ont présenté un décès lié à la maladie plus de 10 ans après la résection hépatique initiale et 5 survivants de 10 ans. Contrairement à notre rapport initial sur la survie à long terme, la marge de résection positive microscopique n'exclut pas la survie à 10 ans ni la guérison. Le taux de guérison observé pour une marge positive était de 8,3%. Ce nombre représente une réelle possibilité de guérison dans un groupe présentant une biologie tumorale agressive. De même pour l'ACE > 200ng / mL et la maladie extrahépatique présentaient des taux de guérison observés particulièrement faibles, inférieurs à 10%, cependant, seuls les patients avec plus de 10 tumeurs présentaient un taux de guérison observé inférieur à 5%. Les patients ayant à la fois un score clinique élevé et une maladie extrahépatique (n = 31) ont une survie médiane à peine supérieure à 2 ans. Ainsi, des facteurs de mauvais pronostic tels que la marge positive, la maladie extrahépatique, une ACE > 200ng / mL et plus de 10 tumeurs hépatiques n'excluent pas la guérison, mais ont des taux inférieurs à 10%.[163]

Dans notre étude, la survie sans récurrence était d'environ 10,4 mois en considérant les perdues de vue. La survie globale des patients traités par chirurgie était

de l'ordre de 42,6 mois versus 28 mois pour ceux traités seulement par chimiothérapie. La survie globale est prolongée chez les patients ayant bénéficiés d'une résection hépatique par rapport à ceux traités par chimiothérapie seule, fort d'un impact pronostic favorable de la chirurgie des métastases. Par ailleurs, cette médiane reste inférieure à celle rapportée dans la série de creasy. Plusieurs facteurs semblent contribuer à cette différence : l'hétérogénéité des lignes des traitements inclus, le faible recours à des thérapies anti-EGFR faute d'un statut RAS indéterminée chez beaucoup de malades, ainsi que pour les schémas de trichimiothérapie dont on connaît l'impact sur la réponse objective et en l'occurrence sur la résecabilité ultérieure.

B. Les facteurs pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques classiques :

→ Facteurs liés au patient :

L'âge en soi-même ne constitue plus une contre-indication à la chirurgie hépatique. C'est plutôt l'âge physiologique qui est à considérer, les comorbidités associées peuvent être évaluées dans le cadre d'une consultation oncogériatrique devant guider dans la sélection des malades âgés candidats à la chirurgie. [164-165]. Dans notre série, l'âge n'a pas été une contre-indication à la résection chirurgicale. Par contre, 3 patients n'ont pu être opérés du fait de leurs comorbidités.

→ **Facteurs liés à la tumeur :**

- L'envahissement ganglionnaire de la tumeur primitive :

Sur le curage de la tumeur colique et/ou rectale primitive celui-ci apparaît comme un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale et la survie sans récurrence. Comme le montrent les travaux de Fong et al. Par contre, dans l'étude de Tsai et al, ce facteur ne ressortait pas en analyse univariée comme statistiquement significatif sur la survie sans maladie à 5 ans ni sur la survie globale à 5ans. [18-166]

Dans notre étude, l'envahissement ganglionnaire sur le curage de la tumeur primitive était présent chez 58,02% mais compte tenu d'un suivi inférieur à 5 ans et les perdus de vue, nous n'avons pas relevé de lien entre l'envahissement ganglionnaire et la survie sans récurrence ou la survie globale.

- Nombre de métastases hépatiques

Dans les études de Tsai et al il en ressort qu'un nombre de métastases supérieur à 3 est corrélé de façon significative à une mauvaise survie sans maladie à 5 ans, sans pour autant influencer la survie globale à 5 ans. Par contre, selon une analyse d'une série issue de la cohorte LiverMetSurvey, une survie prolongée peut être obtenue chez certains patients résectionnés de 10 métastases hépatiques ou plus, sous condition que cette résection soit macroscopiquement complète. [167]

→ **Résécabilité d'emblée des lésions**

La résécabilité d'emblée des métastases hépatiques apparaît comme étant un bon facteur sur la survie globale et la survie sans récurrence. La possibilité d'une résection est jugée meilleure du fait d'un envahissement tumoral hépatique moins important. La stratégie de résection en deux temps est associée à une survie péjorative. Puisque cette attitude sous-entend un envahissement métastatique bilobaire pour lequel le pronostic est défavorable.

→ Influence de la marge de résection

Haas et al ont rapporté en 2008 des taux de survie globale similaires après résection R1 ou R0, malgré un taux de récurrence locale plus important en cas de résection R1. Une résection R0 doit être favorisée autant que possible, mais la présomption de réaliser une hépatectomie R1 ne doit pas être contre-indiquée le geste chirurgical. [70]

Dans notre série, la marge de résection R0 était de 68,2% et R1 était de 31,8%. On ne note pas de différence en termes de survie globale entre les patients R0 et R1.

→ Facteur lié au marqueur tumoral :

Le dosage de l'ACE est recommandé dans le dépistage, le traitement et la surveillance [168]. Ainsi plusieurs études ont démontré que son augmentation était un facteur pronostique défavorable. Cependant, aucune valeur seuil n'est clairement définie. [18-169]

→ La rapidité et la profondeur de la réponse au traitement systémique.

→ La réponse complète histologique.

2. Les nouveaux facteurs pronostiques :

La récente analyse de l'ensemble du génome humain a révélé l'existence d'un certain nombre d'altérations génétiques et épigénétiques impliquées dans la transformation cancéreuse et identifiées dans le cancer colorectal. Celles-ci incluent : l'instabilité chromosomique (CIS), l'instabilité microsatellitaire (MSI), l'inactivation du gène *hMYH* (*human MutY homolog*) impliqué dans la réparation de l'ADN et la méthylation des îlots CpG. [170]

→ Instabilité microsatellite :

Les tumeurs MSI sporadiques sont plus fréquemment rencontrées (10 à 20% des patients atteints de CCR) que les tumeurs résultant de mutations de la lignée germinale héréditaire (syndrome de Lynch: 0,8 à 5%) [171].

L'instabilité génomique est divisée en deux groupes génotypiques, MSI-haut (MSI-H) et MSI-bas (MSI-L), selon l'analyse immunohistochimique de l'expression de la protéine MMR ou la quantification des marqueurs de microsatellite dans la tumeur. Les CRC MSI-H sont également associés à un risque réduit de récurrence à distance, ce qui se traduit par une amélioration du pronostic à long terme du cancer colorectal de stade II et III par rapport aux tumeurs microsatellites stables (MSS) [171].

→ **Statut KRAS :**

Les tumeurs avec KRAS mutant ont tendance à ne pas répondre au traitement anti-EGFR [172] celles-ci surviennent chez environ 30 à 50% des patients atteints de CCR métastatique et sont rattachés à un risque majeur de récurrence et de décès par rapport aux patients présentant des tumeurs caractérisées par le statut KRAS de type sauvage. Yaeger et al ont rapporté dans une étude portant sur 918 patients atteints de CCR métastatique que le statut wtKRAS était lié à une survie améliorée après résection chirurgicale par rapport aux patients porteurs de tumeurs KRAS mutantes (81 mois contre 47 mois, respectivement). [173] Collectivement, les données des études démontrent l'importance du statut mutationnel de KRAS sur la survie sans progression et la survenue de l'exploitation chez les patients.

→ **Statut BRAF :**

Conceptuellement, l'activation de BRAF suit celle de KRAS, ce qui suggère que des mutations fonctionnelles dans chacun de ces gènes pourraient avoir des implications phénotypiques et thérapeutiques similaires. Cependant, chez les patients porteurs de mutations BRAF et, par conséquent, le statut mutationnel de BRAF n'exclut pas le traitement par des agents biologiques classiques. La mutation BRAF a également été systématiquement identifiée comme un marqueur de mauvais pronostic. Celle-ci est associée à une augmentation de la mortalité par cancer chez les patients atteints de mCRC non résectable, ainsi que chez les patients subissant une résection hépatique à visée curative.

→ La télomérase :

La télomérase est composée d'une transcriptase inverse spécifique au télomère (hTERT), avec une matrice interne d'ARN, et de fonctions pour allonger les télomères. [174]

La télomérase est généralement présente uniquement dans les cellules immortalisées (c'est-à-dire les cellules de la lignée germinale et les cellules cancéreuses) et son acquisition dans les cellules malignes a été prouvée comme un signe distinctif du cancer. [175]

Dans des échantillons de tumeurs de patients atteints de CCR de stade I-IV après résection, une expression élevée de hTERT était corrélée à une survie globale plus médiocre que les patients présentant une faible expression de hTERT (37 mois ou plus). [174]

Des résultats similaires ont été obtenus dans plusieurs études distinctes, corroborant ainsi l'hypothèse selon laquelle une expression élevée de hTERT (ou une activité de la télomérase) serait corrélée à une survie sans récurrence et à une survie globale plus graves. [176]

→ Cellules tumorales circulantes :

Les cellules tumorales circulantes et cellules tumorales disséminées, pouvant être mesurées dans le sang et la moelle osseuse, respectivement, sont cliniquement prédictives d'un pronostic péjoratif. Tout comme le montre l'étude de Koerkamp et al, leur présence de CTC dans des échantillons sanguins était corrélée à une survie sans progression plus sévère et à la survie globale comparativement aux patients sans CTC détectables. [177] Ces données émergentes sur les CTC sont encourageantes mais nécessitent plus de solidité pour une utilisation systématique. Actuellement, des essais cliniques devraient mieux définir la place des CTC chez les patients atteints de CCR métastatique.

→ Circulation d'ADN tumoral :

L'ADN tumoral circulant (ADNc) est un biomarqueur récemment reconnu et pouvant avoir des implications cliniques. Tels que le montre Tie et al l'ADNc a été identifié chez 92% des patients atteints d'une maladie métastatique. Ceci suggère alors qu'il pourrait permettre une prédiction plus pertinente de la réponse (ou de la résistance) au traitement par rapport aux marqueurs cliniques et pathologiques existants tels que l'ACE [178-179].

Dans un futur proche, on pourra probablement obtenir des signatures moléculaires prédictives de la réponse et/ou de la toxicité induite par tel ou tel traitement.



CONCLUSION

Le cancer colorectal est le premier des cancers digestifs. Environ 40-50% des patients ayant un CCR développeront des métastases hépatiques (MH) au cours de l'évolution de leur maladie et 25% se présentent avec des MH au moment du diagnostic. Malgré les progrès considérables de la chimiothérapie, la résection chirurgicale reste la pierre angulaire du traitement et la seule chance de survie prolongée voire de guérison. Ainsi le traitement ne peut se concevoir qu'après discussion en RCP dès le diagnostic.

Le traitement des métastases hépatiques résécables d'emblée associe actuellement une chimiothérapie de type FOLFOX péri opératoire à une chirurgie de résection hépatique anatomique ou non anatomique. En cas de métastases non résécables d'emblée, en fonction du statut RAS, une thérapie ciblée de type anti-angiogénique ou anti EGFR est utilisée en association à la chimiothérapie préopératoire afin d'en augmenter l'efficacité.

La possibilité de combiner des traitements locaux efficaces avec des traitements systémiques a été prouvée et doit être accessible à tous les patients qui peuvent en bénéficier. A ce titre les destructions locales par radiofréquences ou radiothérapie stéréotaxique, les traitements intra-artériels hépatiques méritent d'être développés pour renforcer l'action des traitements systémiques et des autres traitements locaux. Les essais thérapeutiques actuels, en particulier menés par la FFCD, Unicancer-GI et l'intergroupe PRODIGE permettront de mieux préciser les indications des CIAH et des chimio-embolisations.

Le nombre croissant de voies identifiées qui contribuent à la tumorigenèse du CCR a permis de discerner des marqueurs biologiques présumés et des cibles thérapeutiques. À leur tour, les nouveaux marqueurs, associés aux caractéristiques cliniques et pathologiques, ont permis une approche plus individualisée des patients atteints de mCRC. En dépit de cette base solide, une meilleure compréhension des voies moléculaires variées et complexes impliquées dans la tumorigenèse du CCR est nécessaire, ce qui peut ensuite faciliter l'affinement d'un traitement individualisé pour les patients atteints de maladie métastatique.

Dans notre étude descriptive rétrospective portant sur 120 patients, nous avons mis en lumière l'expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Dans notre contexte, nos résultats montrent une maladie d'emblée agressive.



RÉSUMÉS

Résumé

Titre: Prise en charge médico-chirurgicale des métastases hépatiques du cancer colorectal. Expérience de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à propos de 120 cas.

Auteur : Salma ICHOU

Mot clé: Cancer colorectal, Métastases hépatiques, Chirurgie, Chimiothérapie, Immunohistochimie-Biologie moléculaire

Objectif: Notre étude rétrospective met en lumière notre expérience et de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Matériels et méthodes: Notre série porte sur 120 patients diagnostiqués de métastases hépatiques de cancers colorectaux jugés résécables et potentiellement résécables étalée entre Janvier 2015 et Décembre 2020. Les données épidémiologiques, démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies et analysées.

Résultats: La fréquence était de 45,6%. Nous remarquons une moyenne d'âge plus jeune de nos patients. Prédominance des hommes avec une fréquence de 65,9%. Les MH étaient synchrones dans 79,2% des cas et métachrones dans 20,8% des cas. L'ACE était élevé chez 65,8% des patients. A la TDM le nombre de lésions était entre 2 et 3 dans 59,3% des cas, la taille entre 2 et 5 cm dans 86,7% des cas et les lésions étaient bilobaires dans 55,8% des cas. La résécabilité secondaire des MH après chimiothérapie, était de l'ordre de 55%. La résécabilité R0 des MH était de 68,2% des cas. La mortalité et la morbidité étaient respectivement de 1,5 et 13,7%. La récurrence hépatique concernait 15% de nos patients réséqués. La survie sans récurrence d'environ 10,4 mois et une survie globale moyenne de 42,6 mois pour les patients traités par chirurgie contre 28 mois seulement pour les patients traités par chimiothérapie seule.

Discussion: Le traitement permet à environ 30% des patients non résécables d'emblée de subir une résection chirurgicale. Pour élargir ce taux il est primordial d'établir une stratégie d'équipe tout en intégrant les thérapeutiques locales.

Abstract

Title : Medical and surgical management of liver metastases from colorectal cancer. Experience of the Mohammed V Military Hospital about 120 cases.

Author : Salma ICHOU

Key words : Colorectal cancer, liver metastases, surgery, Chemotherapy, Immunohistochemistry- Molecular Biology

Object: Our retrospective study aims to shed light on our experience and compare our results with those found in the literature.

Method: Our series concerns 120 patients diagnosed with liver metastases from colorectal cancers deemed to be resectable and potentially resectable between January 2015 and December 2020. Epidemiological, demographic, clinical, paraclinical, therapeutic and progressive data were collected and analyzed.

Results: The frequency was 45.6%. We report a younger average age of our patients and the male sex largely predominated with a frequency of 65.9%. Liver metastases were synchronous in 79.2% of cases and metachronous in 20.8% of cases with a mean time to onset of 8 months. CEA was elevated in 65.8% of patients. TAP CT showed that the number of lesions was between 2 and 3 in 59.3% of cases, a size between 2 and 5 cm in 86.7% of cases and the lesions were bilobar in 55.8% of cases. The secondary resectability of resectable and potentially resectable metastases after chemotherapy was in the order of 55%. R0 resectability was obtained in 68.2% of patients. Mortality and morbidity were 1.5 and 13.7%, respectively. Tumor recurrence concerned 15% of our resected patients. There is a recurrence-free survival of approximately 10.4 months and an average overall survival of 42.6 months for patients treated by surgery compared with only 28 months for patients treated with chemotherapy only.

Discussion: The treatment is multidisciplinary and allows approximately 30% of unresectable patients to undergo surgical resection. To increase this rate, it is essential to integrate local therapies.

ملخص

العنوان: الإدارة الطبية الجراحية لانبثاث الكبد لسرطان القولون والمستقيم. تجربة مستشفىالعسكري للتعليم محمد الخامس حوالي 120 حالة.

من طرف: يشو سلمى

الكلمات الأساسية: سرطان القولون والمستقيم؛ الانبثاث الكبدي؛ جراحة؛ علاج كيميائي؛ البيولوجيا الجزيئية - الكيمياء النسيجية المناعية

الأهداف: تهدف دراستنا الاسترجاعية إلى إلقاء الضوء على تجربة أقسام جراحة الأحشاء والأورام في مستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط ومقارنة نتائجنا مع تلك الموجودة في الأدبيات.

المواد والأساليب: تتناول سلسلتنا 120 مريضاً تم تشخيص إصابتهم بنقائل الكبد من سرطانات القولون والمستقيم التي تعتبر قابلة للاستئصال ويمكن استئصالها ، وانتشرت الدراسة بين يناير 2015 وديسمبر 2020. وقد تم جمع وتحليل البيانات الوبائية والديموغرافية والسريرية والتطورية والعلاجية.

النتائج: كان التردد 45.6%. نحن نلاحظ متوسط عمر مرضانا أصغر سنًا. غلبة الرجال بنسبة 65.9%. كان الانبثاث مترامناً في 79.2% من الحالات ومتزامناً في 20.8% من الحالات. تم رفع مستوى الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في 65.8% من المرضى. كان عدد الآفات في التصوير المقطعي المحوسب بين 2 و 3 في 59.3% من الحالات ، والحجم بين 2 و 5 سم في 86.7% من الحالات والآفات كانت بيلوبار في 55.8% من الحالات. كانت قابلية الاستئصال الثانوية للانبثاث بعد العلاج الكيميائي في حدود 55%. كانت قابلية R0 لاستئصال الانبثاث 68.2% من الحالات. كانت الوفيات والمرضات 1.5 و 13.7% على التوالي. أثر تكرار الكبد على 15% من مرضانا المستأصلين. البقاء على قيد الحياة بدون تكرار ما يقرب من 10.4 شهراً ومتوسط بقاء إجمالي يبلغ 42.6 شهراً للمرضى الذين عولجوا بالجراحة مقارنة بـ 28 شهراً فقط للمرضى الذين عولجوا بالعلاج الكيميائي وحده.

مناقشة: إن علاج النقائل الكبدية تسمح إستراتيجية جراحة الأورام لما يقرب من 30% من المرضى وهو العلاج الوحيد الذي يسمح بالبقاء لفترات طويلة. لزيادة هذا المعدل ، من الضروري وضع استراتيجية جماعية لتطوير علاج للأمراض الكبيرة والميكروسكوبية مع دمج العلاجات المحلية.



ANNEXE

Fiche D'exploitation des métastases hépatiques d'origine colorectale :

- Identité :** Nom :
- Âge :
- Sexe : F : 1/ M : 2
- Origine géographique : U : 1/ R : 2

- Antécédents :**
- Aucun : 0
- Diabète : 1, HTA : 2, Cardiaque : 3
- Personnels : CCR : 4 / Gynécologique : 5 / Urologie : 6/ Colite inflammatoire : 7
- Familiaux : CCR : 8 / PAF : 9/ Sd de LYNCH : 10
- Toxique : Tabagisme : 11/ Alcool : 12
- Autres: 13

- Tumeur Primitive :**
- Symptômes initiaux :
 - Douleur Abdominale : 1
 - Anémie : 2
 - Trouble de transit : 3
 - Masse Abdominale : 4
 - Saignement digestif : 5
 - Sd Rectale : 6
 - Occlusion : 7

- **Localisation :**
 - Colon droit: 1
 - Colon gauche: 2
 - Rectum : 3
- **Traitement initial :** - Résection chirurgicale
 - En urgence : 1
 - Programmé : 2
 - Type de résection :

→ Type histologique, Statut MSI, Anomalie moléculaire (RAS, BRAF) :

- Métastases Hépatiques :**
- Délai d'apparition : Synchrones : 1 / Métachrones : 2
Si métachrone, circonstance de découverte : suivi : 1 / signe clinique : 2
- Signes Cliniques : - Abs : 1
 - Douleur Hypocondre Dt : 2
 - Ictère Cutanéomuqueux: 3
- Examen Clinique : - Normal : 1
 - Sensibilité de l'Hypocondre droit: 2

- Hépatomégalie: 3

- Ictère: 4

- Bilan hépatique au moment du diagnostic de MHCCR :
 - ASAT/ALAT : N ou Élevé
 - Bili D : N ou E
 - Bili T : N ou E
 - GGT : N ou E
 - PAL : N ou E

- ACE au moment du diagnostic de MHCCR :

- Bilan morphologique au moment du diagnostic :

→ Echographie abdominale : Non faite : 1/Faite et normale : 2/anormale : 3

Nombre : Unique : 1 / 2 nodules : 2 / >3 nodules : 3

Taille : < 2cm : 1 / T entre 2-5 cm : 2 / T > 5cm : 3

Siège : segment 1 : 1 /sgmt 2 : 2 /sgmt 3 : 3 /sgmt 4 : 4/ sgmt 5 : 5/sgmt 6 : 6/sgmt 7 : 7/sgmt 8 : 8/

→ Tomodensitométrie : Non faite : 1 /Faite et normale : 2 /anormale : 3

Nombre : Unique : 1/ 2 nodules : 2/ >3 nodules : 3

Taille : < 2cm : 1/ T entre 2-5 cm: 2 / T > 5cm : 3

Siège : segment 1 : 1/sgmt 2 : 2/sgmt 3 : 3/sgmt 4 : 4 / sgmt 5 : 5/sgmt 6 : 6/sgmt7 : 7/sgmt8 : 8

→ IRM hépatique : Non faite : 1 /Faite et normale : 2 /anormale : 3

Nombre : Unique: 1/ 2 nodules: 2/ >3 nodules : 3

Taille : < 2cm : 1 / T entre 2-5 cm: 2 / T>5cm :3

Siège : segment 1 :1 /sgmt 2 :2 /sgmt 3 :3 /sgmt 4 :4 / sgmt 5 :5 / sgmt 6 :6/sgmT 7 :7/sgmt 8 :8

- Envahissement des ganglions pédiculaires : Non: 1 / Oui: 2
- Envahissement vasculaire et/ ou biliaire: Non:0/ Oui:1
- Autre site métastatique : absent : 0/ poumon : 1/ péritoine : 2 / os : 3/

Autre :

- PET-SCAN : Oui : 1 / Non : 2
- Autre imagerie:
- Résécabilité initiale des MHCCR:
 - D'emblée résécables : 1/ Potentiellement résécables : 2
- Chimiothérapie périopératoire: Non faite : 1 / Faite : 2
 - Type de chimiothérapie :
- Chimiothérapie adjuvante: Faite : 1/ Non faite : 2
- Traitement Associé : Oui : 1/ Non : 2
 - Type de traitement associé
- Effets secondaires de la chimiothérapie :

- Toxicité hématologique : Oui :1 / Non :2	- Anorexie : Oui :1 / Non :2
- Toxicité hépatique : Oui :1 / Non :2	- Alopécie : Oui :1 / Non :2
- Nausée : Oui :1 / Non :2	- Vomissement : Oui :1 / Non :2
- Mucite : Oui :1 / Non :2	- Constipation : Oui :1 / Non :2
- Diarrhée : Oui :1 / Non :2	- Neuropathie : Oui :1 / Non :2
- Syndrome Main-pied : Oui :1 / Non :2	- Autre toxicité :
- Autre traitement préopératoire:
- Résécabilité secondaire : oui: 1 / non: 2
- Traitement chirurgical: Stratégie combinée : 1 /Stratégie séquentielle: 2 / Stratégie inversée: 3
- Type d'incision : Incision sous costale : 1/ Laparotomie médiane : 2 / Abord coelioscopique : 3
- Résection hépatique était :
- Mortalité post-opératoire : oui : 1 / non : 2
- Morbidité post-opératoire :
 - complication majeure : hémorragique : 1/ infectieuse : 2 / biliaire : 3/insuffisance hépatocellulaire : 4
 - Complication mineure :
- Résultats anatomopathologiques : R0:1 / R1: 2
- Survie :
 - Survie sans récidence.
 - Survie globale



RÉFÉRENCES

- [1] Boyle P, Langman JS. Epidemiology- ABC of colorectal cancer. *Br MedJ*. 2000;321(7264):805–08.
- [2] Slattery ML, Patter JD, Samowitz W, Schaffer D, Leppert M. « Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colorectal cancer » *Cancer Epidemiolo Biomarkers Prev*. 1999;8(6):513–8.
- [3] REGISTRE DES CANCERS de la Région du Grand Casablanca pour la période 2008 - 2012. Edition 2016
- [4] F Coussy, F Bonin, P Azorin, Z Tariq, K Driouch. Biologie des métastases et mécanismes moléculaires de leur formation. *Bulletin du Cancer* 106 (1), 24-36
- [5] M Tsurusaki, K Sofue and T Murakami. Current evidence for the diagnostic value of gadoxetic acidenhanced magnetic resonance imaging for liver metastasis. *Hepato Res* . 2016 Aug;46(9):853-61
- [6] Chirica M, Leconte M, Oberlin O, Dousset B. Surgical treatment of liver metastasis in patients with colorectal cancer. *Presse Med*. 2012 Jan;41(1):58-67.
- [7] F Legou et al. L'IRM hépatique dans la prise en charge des lésions secondaires hépatiques. - *IRM en Pratique*, 2017 - Elsevier
- [8] L. Ricca, E. Vibert. Traitement des métastases hépatiques de cancer du côlon et du rectum. *EMC-Gastro-entérologie 1 Volume 9* avril 2014
- [9] C. Fenioux, C. Tournigand, A. Luciani, A. Laurent, E. Kempf. Métastases hépatiques. *Traité de médecine AKOS*, 2019-07-01, Volume 14, Numéro 3, Pages 1-12, Copyright © 2019 Elsevier Masson SAS.

- [10] F C-LChow , K Siu-Ho Chok. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol* . 2019 Feb 27;11(2):150-172.
- [11] G. Launoy. Épidémiologie du cancer colorectal, *Gastroentérologie*, 2019-04-01, Volume 36, Numéro 1, 2018 Elsevier Masson SAS
- [12] Registre_Cancer_Rabat_2009-2012
- [13] F E Imad , H Drissi , N Tawfiq , K Bendahhou , N T Jouti , A Benider , D Radallah . Influence of socio-economic factors and education level on colorectal cancer in the Moroccan population. *Pan Afr Med J*. 2019 Dec 23;34:209.
- [14] I Essadi, Y Sbitti, M Fetohi, Kh Alaoui Slimani, M Essadi, E Tazi, M Ichou, H Errihani . Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer: Medico-Surgical Strategies .*Gastroenterology Research* . 2011;4(3):122-124
- [15] Penna C, Nordlinger B. Conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Encycl Méd Chir, Gastroentérologie*, 1996, 9-068-A-15.
- [16] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995, 19 : 59 -71
- [17] S L Wong , PB Mangu, M A Choti, TS Crocenzi, et al, American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer . *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):493-508
- [18] Y Fong , J Fortner, R L Sun, M F Brennan, L H Blumgart. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 318-21.

- [19] Shaheen Zakaria, MD, John H. Donohue, MD, Florencia G. Que, MD, Michael B. Farnell, MD, Cathy D. Schleck, BS, Duane M. Ilstrup, MS, and David M. Nagorney, MD. Hepatic Resection for Colorectal Metastases Value for Risk Scoring Systems? *Ann Surg* 2007;246: 183–191.
- [20] Hideki Ueno, MD, Hidetaka Mochizuki, MD, Kazuo Hatsuse, MD, Kazuo Hase, MD, and Tetsuhisa Yamamoto, MD. Indicators for Treatment Strategies of Colorectal Liver Metastases. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 231, No. 1, 59–66. 187
- [21] SR Bramhall, U Gur, C Coldham, BK Gunson, AD Mayer, P McMaster, D Candinas, JAC Buckels, DF Mirza. Liver resection for colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2003; 85: 334–339.
- [22] R Kumar , T J Price , C Beeke , K Jain , G Patel , R Padbury et al . Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor *Clin Colorectal Cancer*. 2014 Jun;13(2):87-93.
- [23] F Ghiringhelli , A Hennequin , A Drouillard , C Lepage , J Faivre , A-M Bouvier. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: a French population-based study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):854-8.
- [24] M S Belhamidi , M Sinaa , A Kaoukabi, Hi Krimou, M Menfaa, Farid Sakit et al. Epidemiological and pathological profile of colorectal cancer: about 36 cases. *Pan African Medical Journal*. 2018;30:159.
- [25] Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244 32.

- [26] Robert Scott Bresalier. Colorectal Cancer. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Eleventh Edition. Elsevier. 2021; 127, 2108-2152.e4
- [27] Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;**14**(2):89.
- [28] Flourie B, Moussta D, Nancey S Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin *Gastroenterol clin biol* 2003; 27: 1S104-1S111
- [29] Mazard T, Boonsirikamchai P, Overman MJ, et al. Comparison of early radiological predictors of outcome in patients with colorectal cancer with unresectable hepatic metastases treated with bevacizumab. *Gut* 2017;0:1–8.
- [30] S. Stintzing et al. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *European Journal of Cancer* 84 (2017) 69-80.
- [31] S. Stintzing et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *European Journal of Cancer* 79 (2017) 50-60.
- [32] Pocard M, Gallot D, Derycke Y, Malafosse M. Adénocarcinome colorectal chez le sujet de moins de 40 ans. *Gastroenterol clin biol.* 1997;21(12):955–59.
- [33] Masami Minagawa, MD, Masatoshi Makuuchi, MD, Guido Torzilli, MD, Tadatoshi Takayama, MD, Seiji Kawasaki, MD, Tomoo Kosuge, MD, Junji Yamamoto, MD, and Hiroshi Imamura, MD. Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *ANNALS OF SURGERY* Vol.231, No. 4, 487–499.

- [34] Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, FACS, Igor Dvorchik, PhD, Juan R Madariaga, MD, FACS, J Wallis Marsh, MD, FACS, Forrest Dodson, MD, Andrew C Bonham, MD, David A Geller, MD, Timothy J Gayowski, MD, FACS, John J Fung, MD, PhD, FACS, and Thomas E Starzl, MD, PhD, FACS. Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: A Proposal of a Prognostic Scoring System. *J Am Coll Surg.* 1999 September ; 189(3): 291–299.
- [35] Timothy J. Gayowski, MD, Shunzaburo Iwatsuki, MD, PhD, Juan R. Madariaga, MD, Rick Selby, MD, Satoru Todo, MD, William Irish, MSc, and Thomas E. Starzl, MD, PhD. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery.* 1994 October; 116(4): 703–711.
- [36] N. Ammar-Khodja M.-A. Allard et R. Adam. Métastases hépatiques. *Hépatologie*, 2021-06-01, Volume 36, Numéro 3, Pages 1-21, 2020 Elsevier Masson SAS
- [37] J H Lee , S-W Lee. The Roles of Carcinoembryonic Antigen in Liver Metastasis and Therapeutic Approaches. *Gastroenterol Res Pract* . 2017;2017:7521987.
- [38] G Bonfanti , L Bombelli, F Bozzetti, R Doci, L Gennari, D Koukouras. The role of CEA and liver function tests in the detection of hepatic metastases from colo-rectal cancer. *HPB Surg.* 1990;3(1):29-36; discussion 36-7.
- [39] J Stikma , D C Grootendorst , P W G van der Linden .CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2014 Dec;13(4):239-44.

- [40] VKH Wong, HZ Malik, ZZR Hamady, A Al-Mukhtar, D Gomez, KR Prasad, GJ Toogood and JPA Lodge. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 222 – 225
- [41] Rees M., Tekkis P.P., Welsh F.K.S., O'Rourke T., John T.G.: Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: pp. 125-135.
- [42] Konopke R., Kersting S., Distler M., Dietrich J., Gastmeier J., Heller A., et. al.: Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int* 2009; 29: pp. 89-102.
- [43] A. Luciani, G. Jourdan, E. Itti, J. Tran Van Nhieu, M. Djabbari, B. Zegai, M. Karoui, M.-C. Anglade et A. Rahmouni. Imagerie des métastases hépatiques, *Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive*, 2007-01-01, Volume 25, Numéro 3, Pages 1-18, 2007 Elsevier
- [44] Ultrasound of the liver, biliary tract, and pancreas. In book: *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract* (pp.204-231.e3). January 2012
- [45] Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., and Thoeni R.F.: Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: pp. 748-756
- [46] Kruskal, J. B., Thomas, P., Nasser, I., Cay, O., & Kane, R. A. (2000). Hepatic Colon Cancer Metastases in Mice: Dynamic in Vivo Correlation with Hypoechoic Rims Visible at US. *Radiology*, 215(3), 852–857.[doi:10.1148/radiology.215.3.r00jn16852](https://doi.org/10.1148/radiology.215.3.r00jn16852)

- [47] G. Manceau et al. Cancer du côlon : épidémiologie, diagnostic, bilan d'extension, traitement chirurgical et suivi. Gastro-entérologie - 9-068-A-10-EM consulte.
- [48] Ko Y, Kim J, Park JK, et al. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. PLoS One 2017;12(12):e0189797.
- [49] MC Niekel et al. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. 2010 Dec;257(3):674-84.
- [50] Kim Sivesgaard, Lars P Larsen, Michael Sorensen, Stine Kramer, Sven Schlander, Nerijus Amanavicius, Arindam Bharadwaz, Dennis Tønner Nielsen, Frank Viborg Mortensen, Erik Morre Pedersen. Diagnostic accuracy of CE-CT, MRI and FDG PET/CT for detecting colorectal cancer liver metastases in patients considered eligible for hepatic resection and/or local ablation. Eur Radiol 2018 Nov;28(11):4735-4747. doi: 10.1007/s00330-018-5469-0. Epub 2018 May 7
- [51] Bastiaan Wiering M.D., Paul F. M. Krabbe Ph.D., Gerrit J. Jager Ph.D., Wim J. G. Oyen Ph.D., Theo J. M. Ruers Ph.D. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. 2005 <https://doi.org/10.1002/cncr.21569>
- [52] Moulton CA, et al: Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311: pp. 1863-1869.

- [53] Ruers TJ, et al: Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50: pp. 1036-1041
- [54] F. Legou, Bilan d'imagerie initial de métastases hépatiques de cancer colorectal. *Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle - Vol. 95 - N° 5 - p. 506-513 –EMC*
- [55] L. Schwarz, E. Vibert, A. Sa Cunha: Échographie peropératoire du foie, Intraoperative ultrasonography of the liver. July 2015 *Journal de Chirurgie Viscerale* DOI:10.1016/j.jchirv.2015.06.003
- [56] TNCD 2021, Cancer colorectal métastatique (Dernière mise à jour le 22/02/2021)
- [57] E. Girard, R. Lapointe, M. Chirica: Le problème complexe des métastases hépatiques synchrones E. Girard, R. Lapointe, M. Chirica, *Cancérologie colorectale*, 2020
- [58] D Martin , D Roulin, Y Takamune, N Demartines, N Halkic : Bilan préopératoire de l'hépatectomie majeure. 2016
- [59] Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Indication for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Shindan to Chiryō* 1986;74:1225–30.
- [60] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240:1052-61).
- [61] J. Péron , P. Rousset , G. Passot. Stratégie onco chirurgical de prise en charge des métastases d'origine colorectale. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif 1 Volume 7 > n°2 > mai 2012.*

- [62] S Manfredi, FFCD: Traité de cancérologie digestive. Lavoisier. 2019
- [63] P-C Chu et al. Mutant KRAS promotes liver metastasis of colorectal cancer, in part, by upregulating the MEK-Sp1-DNMT1-miR-137-YB-1-IGF-IR signaling pathway. *Oncogene*. 2018 Jun;37(25):3440-3455.
- [64] Z Li, Y Chen, D Wang, G Wang, L He, J Suo. Detection of KRAS Mutations and Their Associations with Clinicopathological Features and Survival in Chinese Colorectal Cancer Patients. *J Int Med Res*. 2012;40(4):1589-98.
- [65] G. M. Nash et al. KRAS Mutation Correlates With Accelerated Metastatic Progression in Patients With Colorectal Liver Metastases . *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):572-8.
- [66] F. Passiglia et al. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:150-7.
- [67] F Tosi et al. Effect of KRAS and BRAF Mutations on Survival of Metastatic Colorectal Cancer After Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Sep;16(3):e153-e163.
- [68] A Muratore 1, D Ribero, G Zimmitti, A Mellano, S Langella, L Capussotti: Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010 May;17(5):1324-9.
- [69] Vikas Dudeja, Yuman Fong. Chapter 53: The Liver
- [70] De Haas et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?. *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):626-37.
- [71] Castaing, D., Cotta, F. P., & Salloum, C. (2011). Conduite générale des hépatectomies par laparotomie. *EMC - Techniques Chirurgicales - Appareil Digestif*, 6(2), 1–19.

- [72] E. Girard, R. Lapointe, M. Chirica: Le problème complexe des métastases hépatiques synchrones.
- [73] Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two stage hepatectomy for unresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 994–1005.
- [74] Pulitano C., Arru M., Bellio L., Rossini S., Ferla G., and Aldrighetti L. A risk score for predicting perioperative blood transfusion in liver surgery. *Br J Surg* 2007; 94: pp. 860-865 .
- [75] Castaing, D.; Salloum :Techniques des hépatectomies par laparotomie, Techniques chirurgicales - Appareil digestif. January 1, 2011. Volume 28, Issue 1. Pages 1-16. © 2011.
- [76] Gaujoux S, Goéré D. Voies d’abord des hépatectomies. *Journal de Chirurgie Viscérale* 2011; 148: 477-485.
- [77] T. Guilbaud. Highlights, limitations and future challenges of laparoscopic resection for colorectal liver metastases . *Journal of visceral surgery* - Vol. 156 - N° 4 - p. 329-337
- [78] SM Xie et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Apr 18;8(1):6364.
- [79] Fretlandaa, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2017.
- [80] Kawai T., Goumard C., Jeune F., Savier E., Vaillant J.C., and Scatton O.: Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant chemotherapy without delay: a propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018; 32: pp. 3273-3281

- [81] Bismuth H., Castaing D.: Échographie per-opératoire du foie et des voies biliaires. 1985. Flammarion Médecine-Sciences Paris
- [82] L. Schwarz. Échographie peropératoire du foie. July 2015. Journal de Chirurgie Viscérale 152(4) .
- [83] S. Ethgen¹ , E. Boleslawski² , M. Fleyfel¹ , F.R. Pruvot² , G. Lebuffe: Anesthésie pour chirurgie hépatique. Le Congrès des Médecins. Les Essentiels © 2013. Sfar.
- [84] Tung T.T., Quang N.D.: L'hépatectomie réglée par ligature vasculaire intra-parenchymateuse. Presse Med 1965; 73: pp. 3015-3017
- [85] Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. janv 2003;7(1):109-115; discussion 116-117
- [86] SK Reddy. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol.
- [87] Martin 2nd RC, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg 2009;208:842–50 [discussion 850–2].
- [88] Bolton J.S., Fuhrman G.M.: Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg 2000; 231: pp. 743-751.
- [89] Mentha G, Maino PA, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg 2006;93:872-8

- [90] J.-B. Bachet · F. Cauchy · E. Cotte · A. Brouquet: *Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum*. © Lavoisier SAS 2015
- [91] T. de Baere, F. Deschamps: Treatment of hepatic and pulmonary metastases with radiofrequency. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2014-07-01, Volume 95, Numéro 7, Pages 683-688, 2014
- [92] Stoltz, A., Gagnière, J., Dupré, A., & Rivoire, M. (2014). Destruction locorégionale des métastases hépatiques d'origine colorectale. Place de la radiofréquence. *Journal de Chirurgie Viscérale*, 151, S34–S46. doi:10.1016/j.jchirv.2013.10.005
- [93] Evrard S, Rivoire M, Arnaud J, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *Br J Surg*. 2012;99(4):558-565
- [94] Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontieres meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015;25(12):3438-3454
- [95] J Wong , A Cooper. Local Ablation for Solid Tumor Liver Metastases: Techniques and Treatment Efficacy. *Cancer Control*. 2016 Jan;23(1):30-5.
- [96] Konopke R., Roth J., Volk A., Pistorius S., Folprecht G., Zöphel K., et. al.: Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; 21: pp. 83-91.
- [97] De Baere, T., & Deschamps, F. (2014). Nouvelles techniques d'ablation tumorale en cancérologie (micro-onde, électroporation). *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 95(7-8), 665–671. doi:10.1016/j.jradio.2014.03.008

- [98] Ryan T Groeschl et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multi institutional analysis. *Ann Surg*. 2014 Jun;259(6):1195-200.
- [99] O Seror :Les nouveaux traitements ablatifs des tumeurs du foie. 2017
- [100] C. Toso, H. Pinto Marques, A. Andres et al., “Liver transplanta- tion for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved,” *Liver Transplantation*, vol. 23, no. 8, pp. 1073– 1076, 2017
- [101] S. Dueland, “Oslo University Hospital, Oslo. A randomized controlled clinical trial to evaluate the bene t and e cacy of liver transplantation as treatment for selected patients with liver metastases from colorectal carcinoma,” (2011, 2017 Oct 10), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479608>
- [102] R.Adam: Curative potential of liver transplantation in patients with de nitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: a prospective multicentric randomized trial,” (2015, 2017 Oct 10), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597348>.
- [103] C G Moertel 1, T R Fleming, J S Macdonald, D G Haller, J A Laurie, P J Goodman, J S Ungerleider, W A Emerson, D C Tormey, J H Glick, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990 Feb 8;322(6):352-8.
- [104] M. Boisdron-Celle PharmD-Ph, Responsable du département de biopathologie du cancer E. Gamelin Pr, MD, PhD et A. Morel Pr-PhD: Suivi thérapeutique du 5-fluorouracile (5-FU) *Biologie médicale*, 2017-01-01, Volume 12, Numéro 2, Pages 1-7, Copyright © 2017 Elsevier Masson SAS
- [105] S Marsoni: Fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *IMPACT Investigators Lancet* 1995 Jun 17;345(8964):1582-3.

- [106] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355 (9209) : 1041-1047.
- [107] Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23 (22) : 4856-4865.
- [108] Tournigand C, De Gramont A. Reflexion on a good strategy of use of oxaliplatin with 5-fluorouracil and its derivatives in patients with advanced colorectal cancer. *Bull Cancer* 2006;93(Suppl. 1):S11–115
- [109] S Giacchetti , B Perpoint, R Zidani, N Le Bail, R Faggiuolo, C Focan, P Chollet, J F Llory, Y Letourneau, B Coudert, F Bertheaut-Cvitkovic, D Larregain-Fournier, A Le Rol, S Walter, R Adam, J L Misset, F Lévi: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):136-47. doi:10.1200/JCO.2000.18.1.136.
- [110] Yu Guo, Bing-Hong Xiong, Tao Zhang, Yong Cheng & Li Ma: XELOX vs. FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest* 2016;34(2):94-104. doi: 10.3109/07357907.2015.1104689. Epub 2016 Feb 11.
- [111] Karen L. Sherman, David M. Mahvi. *Liver Metastases. Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition).* 2014, Pages 778-793.e3
- [112] Société Marocaine de Cancérologie: *Manuel de cancérologie, connaissances fondamentales et pratiques. Volume II.* 2017

- [113] H Hurwitz , L Fehrenbacher, W Novotny, T Cartwright, J Hainsworth, W Heim, J Berlin, A Baron, S Griffing, E Holmgren, N Ferrara, G Fyfe, B Rogers, R Ross, F Kabbinavar: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-42. doi: 10.1056/NEJMoa032691.
- [114] Saltz LB, et. al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized Phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: pp. 2013-2019.
- [115] Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and b evacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618, Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: a phase II randomized study - Prodig 14 - ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. *J Clin Oncol*.2016;34:abstr 3512
- [116] Van Cutsem E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408–1417
- [117] Dominik P. Modest, Uwe M. Martens, Jorge Riera-Knorrenschild et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol* 2019;37:3401-3411
- [118] B Nordlinger et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* . 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.

- [119] Van Cutsem E et al . ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-1422
- [120] Nordlinger B et al :Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-1215 [PMID: 24120480 DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9])
- [121] Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *Br J Cancer* 2010;103:1542–7.
- [122] Nash GM. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002;9:954–60.
- [123] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:2065-2072.
- [124] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243:1-7.)
- [125] Lam VW, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HC, Richardson AJ. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1292- 1301 [PMID: 21922338 DOI: 10.1245/s10434-011-2061-0]

- [126] Kanat O. Current treatment options for patients with initially unresectable isolated colorectal liver metastases. *World J Clin Oncol* 2016; 7: 9-14 [PMID: 26862487 DOI: 10.5306/wjco.v7.i1.9]
- [127] Falcone A, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676 [PMID: 17470860 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928]
- [128] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3: e170278 [PMID: 28542671 DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0278]
- [129] Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1931-1938 [PMID: 23569301 DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308]
- [130] Peeters M, Tabernero J, Douillard JY, Siena S, Davison C, Braun S, Sidhu R, Öhrling K. Resection rates and survival in patients with wild-type KRAS/NRAS metastatic colorectal cancer and liver metastases: data from the PRIME study. In: Eggermont AMM, editors. Abstract book for Markers in cancer: a joint meeting by ASCO, EORTC and NCI; 2013 Nov 7-9. Brussels, Belgium. *Eur J Cancer* 2013; 49 suppl 4: S17-18

- [131] Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouché O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-4911 [PMID: 18794541 DOI: 10.1200/JCO.2008.17.3781]
- [132] Kemeny NE, Jarnagin WR, Capanu M, Fong Y, Gewirtz AN, Dematteo RP, D'Angelica MI. Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 884-889 [PMID: 21189384 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5977]
- [133] Turan N, Benekli M, Koca D, Ustaalioglu BO, Dane F, Ozdemir N, Ulas A, Oztop I, Gumus M, Ozturk MA, Berk V, Kucukoner M, Uner A, Balakan O, Helvacı K, Ozkan S, Yilmaz U, Buyukberber S; Anatolian Society of Medical Oncology. Adjuvant systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected liver metastases from colorectal cancer. *Oncology* 2013; 84: 14-21 [PMID: 23076023 DOI: 10.1159/000342429]
- [134] Guimbaud R. Quelle est la place de la chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante et palliative dans la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003 ;27 (suppl2):B63-79
- [135] Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, Weeks JC, Sigurdson ER, Herndon JE 2nd, Zhang C, Mayer RJ. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol.* 2006 Mar 20;24(9):1395-403 .

- [136] P Rougier 1, A Laplanche, M Huguier, J M Hay, J M Ollivier, J Escat, R Salmon, M Julien, J C Rouillet Audy, D Gallot, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992 Jul;10(7):1112-8. doi: 10.1200/JCO.1992.10.7.1112.
- [137] M-A Allard, D Malka: Place of hepatic intra-arterial chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J Visc Surg* 2014 Apr;151 Suppl 1:S21-4. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2013.12.003. Epub 2014 Mar 11.
- [138] Martin, Robert C. G., Jonathan Joshi, Ken Robbins, Dana Tomalty, Ryan O'Hara, and Cliff Tatum. "Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry." *Journal of Oncology* 2009 (2009): 539795.
- [139] Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32:1387–5.)
- [140] Rougier P, Lasser P, Elias D. Chimiothérapie des métastases hépatiques d'origine colorectale (systémique et locorégionale en traitement palliatif ou adjuvant). *Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux.* 1992 : 119-140.
- [141] Elias, Dominique, Jean-Francois Ouellet, Thierry De Baère, Philippe Lasser, and Alain Roche. "Preoperative Selective Portal Vein Embolization before Hepatectomy for Liver Metastases: LongTerm Results and Impact on Survival." *Surgery* 131, no. 3 (March 2002): 294–99.

- [142] Aussilhou, Béatrice, Safi Dokmak, Sandrine Faivre, Valérie Paradis, Valérie Vilgrain, and Jacques Belghiti. “Preoperative Liver Hypertrophy Induced by Portal Flow Occlusion before Major Hepatic Resection for Colorectal Metastases Can Be Impaired by Bevacizumab.” *Annals of Surgical Oncology* 16, no. 6 (June 2009): 1553–59. doi:10.1245/s10434-009-0447-z.
- [143] De Baere, T., J. M. Robinson, F. Deschamps, P. Rao, C. Teriitheau, D. Goere, and D. Elias. “Preoperative Portal Vein Embolization Tailored to Prepare the Liver for Complex Resections: Initial Experience.” *Cardiovascular and Interventional Radiology* 33, no. 5 (October 2010): 976–82. doi:10.1007/s00270-009-9785-2.
- [144] Siddharth A Padia , R Lewandowski , G Johnson, D Sze, T Ward , R Gaba , M Baerlocher, V Gates, ARiaz, D Brown, N Siddiqi , T Walker, J Silberzweig, J Mitchell, Boris Nikolic, R Salem: Radioembolization of Hepatic Malignancies: Background, Quality Improvement Guidelines, and Future Directions, *J Vasc Interv Radiol* 2017 Jan;28(1):1-15.
- [145] Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:3687-94.)
- [146] Guy A. van Hazel et al: SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016
- [147] Colbert, L. E., Cloyd, J. M., Koay, E. J., Crane, C. H., & Vauthey, J.-N. (2017). Proton beam radiation as salvage therapy for bilateral colorectal liver metastases not amenable to second-stage hepatectomy. *Surgery*, 161(6), 1543–1548. doi:10.1016/j.surg.2016.11.034

- [148] Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45
- [149] Vigano L, Capussotti L, Barosso E et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2786-96
- [150] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS-wild type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *Lancet Oncol* 2014; 15:1065-75.
- [151] Venook AP, Donna Niedzwiecki D, Heinz-Josef Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
- [152] White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2008, 97:601-4
- [153] Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Apr 20;27(12):1948-55
- [154] Thierry André et al Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.

- [155] Thomas A. Aloia, Jean-Nicolas Vauthey. Hepatic metastasis from colorectal cancer. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Chapter 92. 2017
- [156] Jarnagin WR: Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236: pp. 397-406. discussion 406–407
- [157] Zimmitti G, et. al.: Greater complexity of liver surgery is not associated with an increased incidence of liver-related complications except for bile leak: an experience with 2,628 consecutive resections. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: pp. 57-64. discussion 64–55
- [158] Chan KM, Wu TH, Cheng CH, Lee WC, Chiang JM, Chen JS, Wang JY. Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World J Surg Oncol*. 2014 May 21; 12():155.
- [159] Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. Lee H, Choi SH, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Heo JS, Choi DW, Jung KU, Chun HK *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 21; 21(7):2124-30.
- [160] Petrowsky H, et. al.: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235: pp. 863-871.
- [161] B Lintoiu-Ursut, A Tulin, S Constantinoiu. Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis -Review article-. *J Med Life* v.8(Spec Issue); 2015 PMC4564049
- [162] Park MS, Yi NJ, Son SY, You T, Suh SW, Choi YR et al. Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. *Ann Surg Treat Res*. 2014 Jul; 87(1):14-21.

- [163] Creasy JM, Sadot E , Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2018 ; 25: 431–438
- [164] Aldrighetti L., Arru M., Catena M., Finazzi R., and Ferla G.: Liver resections in over-75-year-old patients: surgical hazard or current practice? *J Surg Oncol* 2006; 93: pp. 186-193
- [165] Cook E.J., Welsh F.K., Chandrakumaran K., John T.G., and Rees M.: Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter? *Colorectal Dis* 2012; 14: pp. 1210-1216
- [166] Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, Liang J-T, Chen T-P, Lai H-S, et al. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):786-94.
- [167] MA Allard et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer* volume 117, pages 604–611 (2017)
- [168] Locker G.Y., Hamilton S., Harris J., Jessup J.M., Kemeny N., Macdonald J.S., et al: ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: pp. 5313-5327.
- [169] Schindl M., Wigmore S.J., Currie E.J., Laengle F., and Garden O.J.: Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation. *Arch Surg* 2005; 140: pp. 183-189
- [170] Migliore L., Migheli F., Spisni R., and Coppedè F.: Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: pp. 792362

- [171] Colle R, Cohen R. Épidémiologie des tumeurs MSI : fréquence des tumeurs MSI en fonction de la localisation du cancer et de son stade. *Bull Cancer* (2018)
- [172] C. Tan, X. Du, KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer, *World J. Gastroenterol.* 18 (37) (2012) 5171-5180
- [173] R. Yaeger, E. Cowell, J.F. Chou, A.N. Gewirtz, L. Borsu, E. Vakiani, et al., RAS mutations affect patterns of metastatic spread and increase propensity for brain metastasis in colorectal cancer, *Cancer* 121 (8) (2015) 1195-1203.
- [174] R. Bertorelle, M. Briarava, E. Rampazzo, L. Biasini, M. Agostini, I. Maretto, et al., Telomerase is an independent prognostic marker of overall survival in patients with colorectal cancer, *Br. J. Cancer* 108 (2) (2013) 278-284.
- [175] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, *Cell* 144 (5) (2011) 646-674.
- [176] R. Bertorelle, E. Rampazzo, S. Pucciarelli, D. Nitti, A. De Rossi, Telomeres, telomerase and colorectal cancer, *World J. Gastroenterol.* 20 (8) (2014) 1940-1950.
- [177] B. Groot Koerkamp, N.N. Rahbari, M.W. Buchler, M. Koch, J. Weitz, Circulating tumor cells and prognosis of patients with resectable colorectal liver metastases or widespread metastatic colorectal cancer: a meta-analysis, *Ann. Surg. Oncol.* 20 (7) (2013) 2156-2165.
- [178] J. Tie, I. Kinde, Y. Wang, H.L. Wong, J. Roebert, M. Christie, et al., Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer, *Ann. Oncol.* 26 (8) (2015) 1715e1722.
- [179] C. Bettegowda, M. Sausen, R.J. Leary, I. Kinde, Y. Wang, N. Agrawal, et al., Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies, *Sci. Transl. Med.* 6 (224) (2014), 224ra24.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة

سنة : 2021
رقم: 359

الإدارة الطبية الجراحية لانبثاث الكبد
لسرطان القولون والمستقيم:
تجربة المستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس
بصدد 120 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سلمى يشو

المزداة في 27 يونيو 1993 بالرباط

لنيل شهادة

دكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان القولون والمستقيم؛ الانبثاث الكبدي؛ جراحة؛ علاج كيميائي؛
البيولوجيا الجزيئية - الكيمياء النسيجية المناعية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حسن الريحاني أستاذ في علم الأورام الطبية
مشرف	السيد عبد المنعم أيت علي أستاذ في الجراحة العامة
عضو	السيد رشيد الطنز أستاذ في علم الأورام الطبية
عضو	السيد أحمد بنكيران أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي
عضو	السيد حسن صيفات أستاذ في العلاج بالأشعة