

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 142/13

LES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX : Etude descriptive (A propos de 50 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/09/2013

PAR

M. CHADLI RIDA

Né le 23/03/1987 à Boudenib

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Métastases hépatiques – Cancers colorectaux – Chirurgie – Destruction locale –
Radiofréquence – Chimiothérapie

JURY

M. MAZAZ KHALID	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie générale	
M. AQODAD NOURDIN.....	} JUGES
Professeur d'Hépto-gastro-entérologie	
Mme. KAMAOUI IMANE	
Professeur de Radiologie	
M. AIT LAALIM SAID.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur de Chirurgie générale	



Sommaire

INTRODUCTION

RAPPELS

ANATOMIE HEPATIQUE :	----- 11
I. Anatomie morphologique:	----- 11
A. Aspect extérieur :	----- 11
B. Description:	----- 12
C. Moyens de fixité du foie	----- 15
II. Anatomie fonctionnelle :	----- 19
A. Division des pédicules glissoniens :	----- 19
B. Veines sus-hépatiques:	----- 23
C. Scissures	----- 25
D. Segmentation hépatique	----- 26
E. Éléments du pédicule hépatique :	----- 29
HISTOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES :	----- 31
I. Les carcinomes colorectaux à l'origine des métastases hépatiques :	----- 31
II. Les métastases hépatiques d'origine colorectale :	----- 34

MATERIELS ET METHODES

I. Période et lieu d'étude :	----- 37
II. Documents consultés :	----- 37
III. Critères d'inclusion :	----- 37
IV. Critères d'exclusion :	----- 37
V. Suivi des patients :	----- 38
VI. Analyse statistique :	----- 38

RESULTATS

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	40
I. Fréquence :	40
II. Age :	41
III. Sexe :	41
IV. L'origine géographique :	42
V. Facteurs de risque :	43
ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	45
I. Siège de la tumeur primitive :	45
II. Nombre et siège des métastases hépatiques :	47
III. Taille des métastases hépatiques :	47
IV. Microscope :	48
DIAGNOSTIC POSITIF DES MH :	49
I. Circonstances de découverte :	49
II. Etude clinique :	50
III. Le bilan biologique :	53
IV. Bilan radiologique :	54
V. Exploration per-opératoire :	57
BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :	58
I. Opérabilité :	58
II. Résécabilité :	58
TRAITEMENT DES MHCCR :	59
I. Résection chirurgicale :	59
II. La chimiothérapie :	61
III. Radiofréquence / Embolisation portale	62
Résultats :	63
I. Immédiat :	63
II. Au long court :	63

DISCUSSION

EPIDEMIOLOGIE :	66
I. Fréquence :	66
II. Age :	67
III. Sexe :	68
IV. Facteurs de risques :	68
ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	69
I. Aspect macroscopique des MH :	69
II. Aspect microscopique des MH :	72
III. Evaluation du parenchyme hépatique adjacent :	73
DIAGNOSTIC DES MHCCR :	75
I. Circonstances de découverte :	75
II. Manifestations cliniques :	76
III. Examens complémentaires :	78
A. Bilan biologique :	78
B. Bilan morphologique :	80
BILAN PRE THERAPEUTIQUE :	89
I. Bilan d'opérabilité :	89
II. Bilan de résécabilité :	90
A. Bilan d'extension :	90
B. Volumétrie et évaluation de la fonction hépatique	92
C. Les critères de résécabilité :	94
TRAITEMENT DES MHCCR :	98
I. But du traitement :	98
II. Moyens thérapeutiques :	99
A. La résection chirurgicale :	99
1. Les différents types d'hépatectomie :	99
2. Technique chirurgicale :	104
3. Technique d'hépatectomie :	113
4. Stratégie chirurgicale :	116

B. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques (TDLMH) :	119
C. La chimiothérapie : -----	123
1. La chimiothérapie systémique : -----	123
a. les protocoles de chimiothérapies : -----	123
b. Place de la chimiothérapie : -----	127
2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique : -----	128
3. Chimiothérapie intra-péritonéale : -----	128
4. Chimiothérapie intra-portale :-----	129
D. L'embolisation portale :-----	129
E. Autres moyens thérapeutiques-----	132
III. Les indications : -----	134
A. Métastases hépatiques d'emblée résécable :-----	134
B. Métastases non résécables d'emblée : -----	137
C. Métastases non résécables :-----	141
D. Résection simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques :-----	142
RESULTATS :-----	143
I. Immédiat : -----	143
A. Mortalité : -----	143
B. La morbidité : -----	143
II. Au long court : -----	145
A. Récidive des MH : -----	145
B. La survie : -----	147
SURVEILLANCE :-----	148
FACTEURS PRONOSTIQUES : -----	149

CONCLUSION

RESUME

REFERENCE

Abréviations

MH : Métastases hépatiques

CCR : cancer colo-rectal

MHCCR : Métastases hépatiques des cancers colorectaux

ATCD : Antécédents

RCH : rectocolite hémorragique

ETP : échographie trans pariétale

TDM : tomodensitométrie

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

GGT : gamma glutamyl transférase

PAL : phosphatase alcaline

TP : taux de prothrombine

PC : produit de contraste

TEP : tomographie par émission de positrons

EFR : Exploration fonctionnelle respiratoire

ECG : électrocardiogramme

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

CA 19-9 : Carbohydate Antigen 19-9

RH : Résection hépatique

TDLMH : Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques

RCC : Radiochimiothérapie concomitante

CT : Chimiothérapie

5FU : 5 fluoro-uracil

SRC : score du risque clinique

M : Métastaséctomie

S : Segmentectomie

BS : Bisegmentectomie

TS : Trisegmentectomie

HD : Hépatectomie droite

HG : Hépatectomie gauche

HDE : Hépatectomie droite élargie

HGE : Hépatectomie gauche élargie.



Introduction

Le cancer colorectal représente un grave problème de santé publique mondiale, c'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein.

Au Maroc, selon l'institut national d'hygiène (INO), il occupe la première place parmi les cancers digestifs (40,3%).

Le foie est le site métastatique le plus fréquent du cancer colorectal : 15 à 25 % des patients ont déjà des métastases hépatiques lors du diagnostic du cancer du côlon et 20 % en auront secondairement [1].

La résection chirurgicale constitue le seul traitement à visée curative des MH. Les patients non traités ont une survie de six à 12 mois et malgré l'efficacité des chimiothérapies récentes, éventuellement combinées à des biothérapies, la médiane de survie des patients traités par chimiothérapie exclusive est de 12 à 24 mois avec de rares cas de survie prolongée au-delà de cinq ans. Cela contraste avec des taux de survie bien meilleurs, atteignant 35 à 58% à cinq ans, après une chirurgie à visée curative [2].

La chirurgie des métastases hépatiques dans le cancer colorectal (MHCCR) doit donc toujours être envisagée et discutée en Réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans la majorité des cas, elle s'intègre dans un programme thérapeutique incluant de la chimiothérapie néo et /ou adjuvante. L'association à d'autres techniques comme la radiofréquence ou l'embolisation portale permet d'augmenter le nombre de patients candidats à la chirurgie [2]

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience de service de chirurgie viscérale « B » au CHU Hassan II – FES, en matière de prise en charge des MHCCR et de la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

Rappels

ANATOMIE HEPATIQUE :

L'anatomie morphologique « classique » du foie individualise deux lobes principaux (droit et gauche), et deux lobes accessoires (carré et caudé ou de Spiegel).

L'anatomie fonctionnelle, plus récemment décrite, est basée sur la distribution à l'intérieur du foie des pédicules portaux et des veines sus-hépatiques. Le foie est divisé en deux parties (foie droit et gauche). Chaque foie se divise en deux secteurs (antérieur et postérieur) ; chaque secteur se divise en deux segments, sauf le secteur postérieur gauche qui ne contient qu'un segment. Un segment supplémentaire entoure la veine cave. Il y a donc huit segments indépendants dans le foie [3].

I. Anatomie morphologique [3] :

C'est l'anatomie «classique», basée sur l'aspect extérieur du foie, tel qu'il apparaît à la laparotomie ou à la laparoscopie.

A. Aspect extérieur :

La forme générale du foie est classiquement comparée à celle de la moitié supérieure d'un ovoïde sectionné suivant son grand axe, à grosse extrémité droite et plus petite gauche, allongé transversalement sous le diaphragme. Il s'agit d'un viscère relativement plastique qui se moule sur la face inférieure de la coupole diaphragmatique droite et qui surplombe la région antropylorique, le premier duodénum et la tête du pancréas, l'angle colique droit et la partie droite du côlon transverse.

Il est lisse, de consistance souple, de coloration brun-rouge, constitué d'un parenchyme friable entouré d'une mince capsule fibreuse, la capsule de Glisson (tunica fibrosa). Il présente une extrême variabilité de volume, dimensions et poids. Son poids de 1400 à 1500g chez le cadavre (environ 1/50e du poids corporel) est en

fait plus élevé, de l'ordre de 2300 à 2500g, chez le vivant, chez qui il est gorgé de sang.

B. Description (Fig.1) :

1. Face supérieure :

La face supérieure ou diaphragmatique est convexe dans le sens antéropostérieur, moulée sur le diaphragme. Large dans sa partie droite, progressivement effilée vers la gauche, elle présente, à l'union de ses deux tiers droits et de son tiers gauche, l'insertion du ligament suspenseur ou falciforme, repli péritonéal sagittal qui relie le foie au diaphragme. Ce ligament se prolonge par le ligament rond, tendu entre le bord antérieur du foie et la paroi abdominale antérieure. Ce ligament sépare le foie en deux parties : les lobes droit et gauche.

2. Face inférieure :

La face inférieure ou viscérale est oblique en bas, en avant et vers la gauche. Elle est parcourue par trois sillons qui dessinent grossièrement la lettre H :

- Un sillon transversal correspondant au hile hépatique (porta hepatis), point de pénétration ou d'émergence des éléments du pédicule hépatique;
- Un sillon antéropostérieur droit (fossa vesicae felleae) correspondant au lit de la vésicule biliaire ou fossette cystique;
- Un sillon antéropostérieur gauche (fossa ligamentum teretis) qui contient dans sa moitié antérieure le ligament rond, puis la partie antérieure de la branche porte gauche et dans sa moitié postérieure le ligament d'Arantius

Ces trois sillons divisent la face inférieure du foie en quatre zones distinctes:

- Une partie droite correspondant seulement à la partie du lobe droit située à droite de la vésicule biliaire;

- Une partie centrale antérieure, le lobe carré (lobus quadratus), limité par le sillon ombilical à gauche, le lit vésiculaire à droite et le hile en arrière, appartenant au lobe droit;
- Une partie gauche correspondant au lobe gauche précédemment décrit;
- Une partie centrale postérieure, le lobe de Spigel ou lobe caudé (lobus caudatus), qui appartient, en fait, essentiellement à la partie postérieure du foie située entre la veine cave inférieure en arrière, le hile en avant, et le sillon d'Arantius sur la gauche.

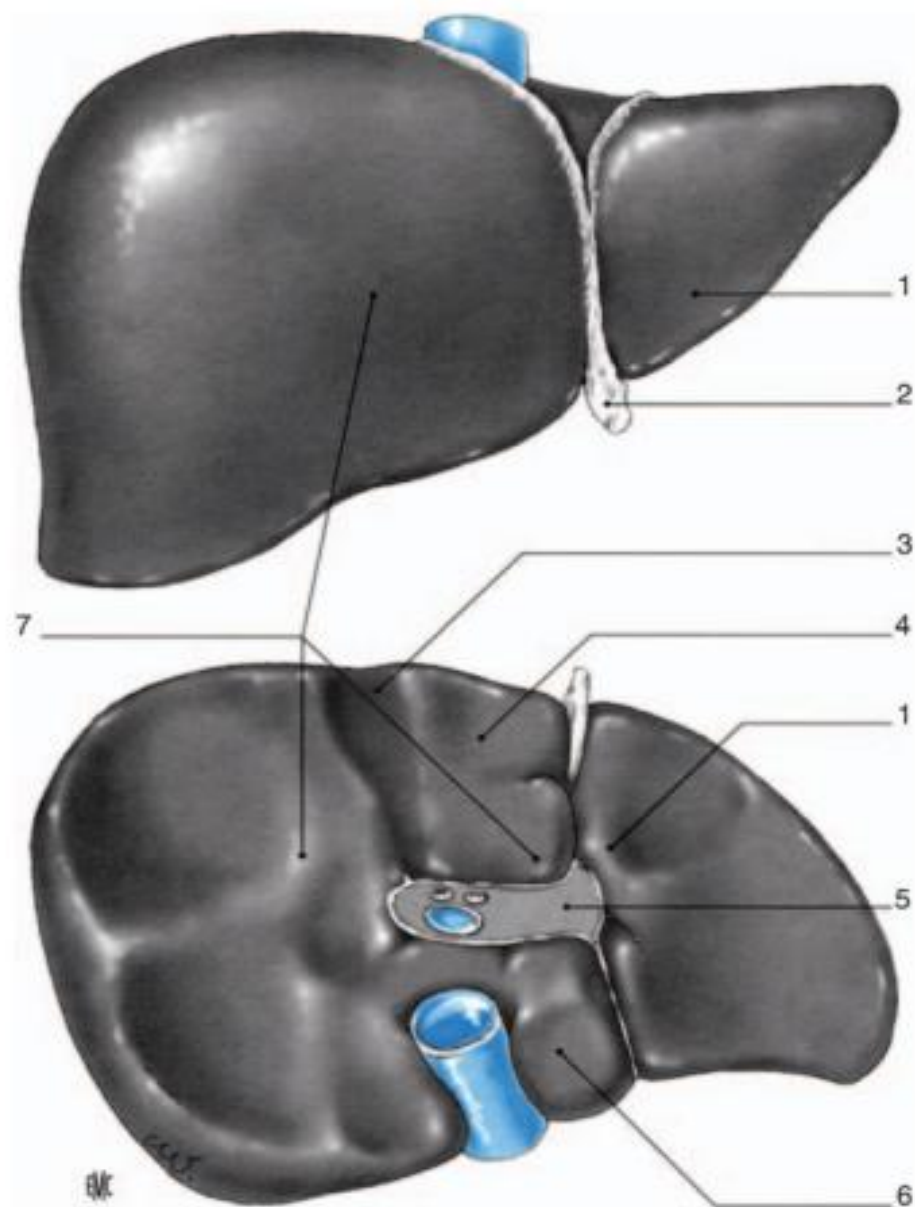


Figure 1 : Morphologie hépatique: vues antérieure et inférieure.

1. Lobe gauche; 2. Ligament rond; 3. Lit vésiculaire; 4. Lobe carré;
5. Hile; 6. Lobe de Spiegel; 7. Lobe droit

C. Moyens de fixité du foie (Fig.2)

a. Veine cave inférieure :

Le foie est uni à la veine cave inférieure par les courtes veines sus-hépatiques qui représentent son principal moyen de fixité.

b. Ligament phrénohépatique :

C'est une zone d'adhérence très lâche, de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme.

c. Ligaments péritonéaux

- Le ligament falciforme ou ligament suspenseur, triangulaire, constitué par deux feuillets péritonéaux qui proviennent de La réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique. Au niveau du bord antérieur du foie, le ligament falciforme contient le ligament rond, reliquat de la veine ombilicale.
- Le ligament coronaire qui comprend un feuillet antérosupérieur, réflexion du péritoine viscéral de la face supérieure du foie sur le diaphragme (à sa partie moyenne autour de la veine cave, il se poursuit par le ligament falciforme vers l'avant) et un feuillet inférieur, réflexion du péritoine viscéral de la face inférieure du foie sur le péritoine pariétal postérieur.
- Les deux extrémités latérales du ligament coronaire constituent les ligaments triangulaires droit et gauche, formés par la rencontre du feuillet antérosupérieur et inférieur du ligament coronaire correspondant.

d. Petit épiploon :

Il relie le foie à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum. Il présente un bord droit où ses deux feuillets péritonéaux antérieur et postérieur se réunissent, en enveloppant les éléments du pédicule hépatique. De même, au niveau du ligament d'Arantius, les deux feuillets se réfléchissent à nouveau en se prolongeant par le péritoine viscéral du foie à la face inférieure du lobe gauche et à la face antérieure du lobe de Spigel. Il présente par ailleurs un bord diaphragmatique, tendu du bord droit de l'œsophage à la face postérieure du lobe gauche et un bord gastroduodéal, du bord droit de l'œsophage le long de la petite courbure gastrique à la face postéro supérieure du premier duodénum. Le petit épiploon est constitué de trois parties :

- une partie supérieure proche de l'œsophage contenant des structures vasculaires et nerveuses à destination hépatique (pars condensata);
- une partie moyenne transparente (pars flaccida);
- une partie inférieure droite contenant le pédicule hépatique (pars vasculosa).

De cette anatomie descriptive «classique», certains points doivent être soulignés:

- sur la face supérieure, le foie paraît divisé en deux portions inégales par le ligament falciforme : le lobe gauche et le lobe droit beaucoup plus volumineux;
- sur la face inférieure :
 - le lobe gauche est isolé du reste du foie par la fissure du Ligament rond en avant et le sillon du canal d'Arantius en arrière ;
 - le lobe droit est divisé en deux parties séparées par l'insertion de la vésicule biliaire; le foie droit à droite, et le lobe carré (qui n'a pas de

limite marquée à la face supérieure du foie) situé à gauche du sillon de la vésicule biliaire et à droite de la fissure du ligament rond;

- le lobe de Spiegel (ou processus caudé) est en arrière du sillon du hile, à gauche de la veine cave, en arrière du sillon d'Arantius.

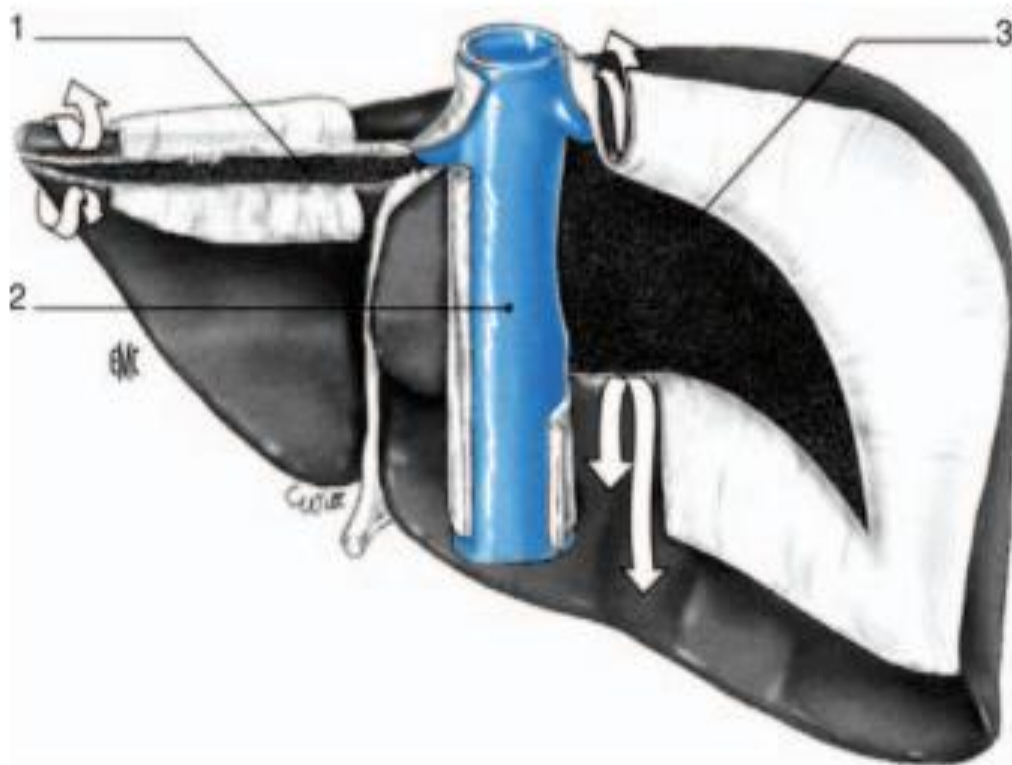


Figure 2 : Moyens de fixité du foie (vue postérieure) :

le ligament triangulaire gauche, le droit et la partie postérieure de la veine cave rétrohépatique sont rétropéritonéaux.

- 1. Ligament triangulaire gauche;
- 2. Veine cave inférieure;
- 3. Ligament triangulaire droit

II. Anatomie fonctionnelle [3] :

La chirurgie hépatique moderne est basée sur le concept de la division anatomique vasculaire du foie de Couinaud, Tung et Bismuth.

Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique avec leur canal Biliaire correspondant se divisent, au fur et à mesure de leur cheminement ensemble dans le parenchyme hépatique jusqu'au lobule. L'ensemble est entouré à l'intérieur du parenchyme hépatique par émanation fibreuse de la capsule de Glisson d'où le nom de « pédicule glissonien ». Les portions de foie, ainsi vascularisées, sont indépendantes les unes des autres, et sont séparées par les veines sus-hépatiques. Elles peuvent être traitées (enlevées) sans compromettre le fonctionnement du reste du parenchyme hépatique.

A. Division des pédicules glissoniens (Fig 3 et 4) :

Dans le hile du foie, le pédicule hépatique se divise en deux pédicules droit et gauche, séparant le foie en deux parties indépendantes : le foie droit et le foie gauche. Entre ces deux parties se situe la scissure portale médiane. Cette division se situe à la partie droite du hile. La portion du foie située en arrière du hile et le lobe de Spiegel sont à part, car ils reçoivent des afférences des pédicules glissoniens droit et gauche

Le pédicule glissonien droit est court et se divise rapidement, en pénétrant dans le parenchyme hépatique, en deux branches de second ordre, antérieur et postérieur, qui déterminent deux portions de foie, les secteurs antérieur et postérieur.

Ces deux branches sont séparées par la scissure portale droite dans laquelle chemine la veine sus-hépatique droite. Chacune de ces deux branches se divise à son tour en deux branches de troisième ordre, supérieure et inférieure, qui irriguent chacune une portion de foie appelée « segment ».

Le pédicule glissonien gauche est long, situé dans la partie gauche du hile en restant extra-hépatique. Il se recourbe vers l'avant, plus ou moins recouvert par un pont parenchymateux. Il se termine en cul-de-sac, prolongé par le ligament rond (le récessus de Rex) correspondant à la terminaison du reliquat de la veine ombilicale thrombosée.

Il se divise en trois branches : une postérieure, située au niveau du coude et deux antérieures de part et d'autre (droite et gauche) du récessus de Rex.

La scissure porte gauche divise le foie gauche en deux secteurs : supérieur et antérieur. Cette scissure porte gauche n'est pas la fissure ombilicale puisque cette fissure n'est pas une scissure porte. En effet, dans une scissure porte on trouve une veine sus-hépatique alors que dans la fissure ombilicale se trouve un pédicule portal. La scissure porte gauche se trouve en fait en arrière du ligament rond, dans le lobe gauche, à l'endroit où se trouve la veine sus hépatique gauche.

Ainsi, le secteur antérieur du foie gauche comprend la part du lobe droit située à gauche de la scissure porte principale (segment 4) ainsi que la partie antérieure du lobe gauche (segment 3).

Chaque pédicule glissonien de troisième ordre vascularise et draine la bile d'un territoire appelé segment qui reçoit une vascularisation portale et artérielle et qui est drainé par un canal biliaire. Ces segments hépatiques permettent une chirurgie d'exérèse anatomique.

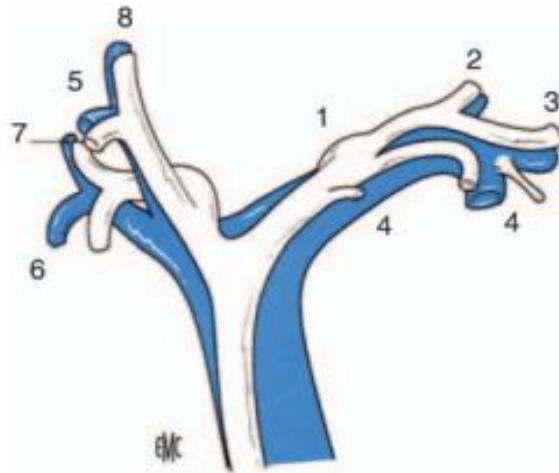


Figure 3 : Division des pédicules glissoniens au moment de la pénétration dans le parenchyme hépatique (seuls sont représentés les branches portes et les canaux biliaires).

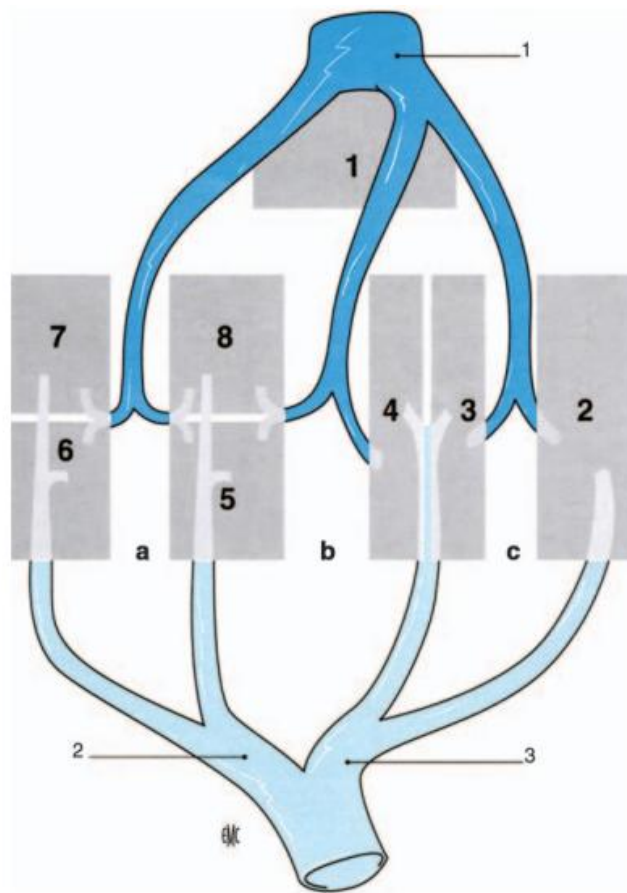


Figure 4 : Représentation schématique de l'anatomie fonctionnelle du foie.

Les trois veines sus-hépatiques principales situées chacune dans une scissure porte divisent le foie en quatre secteurs recevant chacun un pédicule portal. Les veines sus-hépatiques et les pédicules portaux sont intercalés comme les doigts des deux mains. 1. Veine cave inférieure et les trois veines sus hépatiques ; 2. Branche porte droite ; 3. Branche porte gauche ; a : scissure porte droite ; b : scissure porte médiane ; c scissure porte gauche.

B. Veines sus-hépatiques (Fig 5) :

Il existe trois veines sus-hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave : la veine sus-hépatique gauche, la veine sus-hépatique médiane et la veine sus-hépatique droite.

La veine sus-hépatique gauche est située entre les deux secteurs postérieur et antérieur du lobe gauche qu'elle draine. Elle est formée par la réunion de plusieurs veines. Le tronc est généralement court et postérieur, avec parfois une partie supérieure extraparenchymateuse. Elle adhère en arrière au ligament d'Arantius. Le plus souvent, elle rejoint le tronc de la veine sus-hépatique médiane pour former un court tronc commun. Ce tronc commun peut recevoir une veine diaphragmatique inférieure gauche.

La veine sus-hépatique médiane est formée par la jonction de deux branches droite et gauche à la partie moyenne du foie, dans le plan du hile. Elle chemine dans la scissure principale du foie qui sépare le foie droit du foie gauche dont elle reçoit une partie du sang.

La veine sus-hépatique droite est un très gros tronc veineux (parfois très court) qui se jette au bord droit de la veine cave. Elle draine les secteurs antérieur et postérieur du foie droit. En fait, il peut exister plusieurs veines sus-hépatiques droites dont l'abouchement est séparé au niveau de la veine cave. La veine supérieure a un tronc très court, large, formé par la réunion de plusieurs veines antérieures et postérieures et se jette dans la veine cave à un niveau inférieur à celui de la veine sus-hépatique médiane. Elle est constante. Une veine inférieure importante existe dans 20 % des cas environ, et draine la partie inférieure du foie droit. Elle peut avoir une grande importance lorsque l'on envisage une exérèse de la partie supérieure du foie droit. Elle peut être retrouvée, facilement, par échographie.

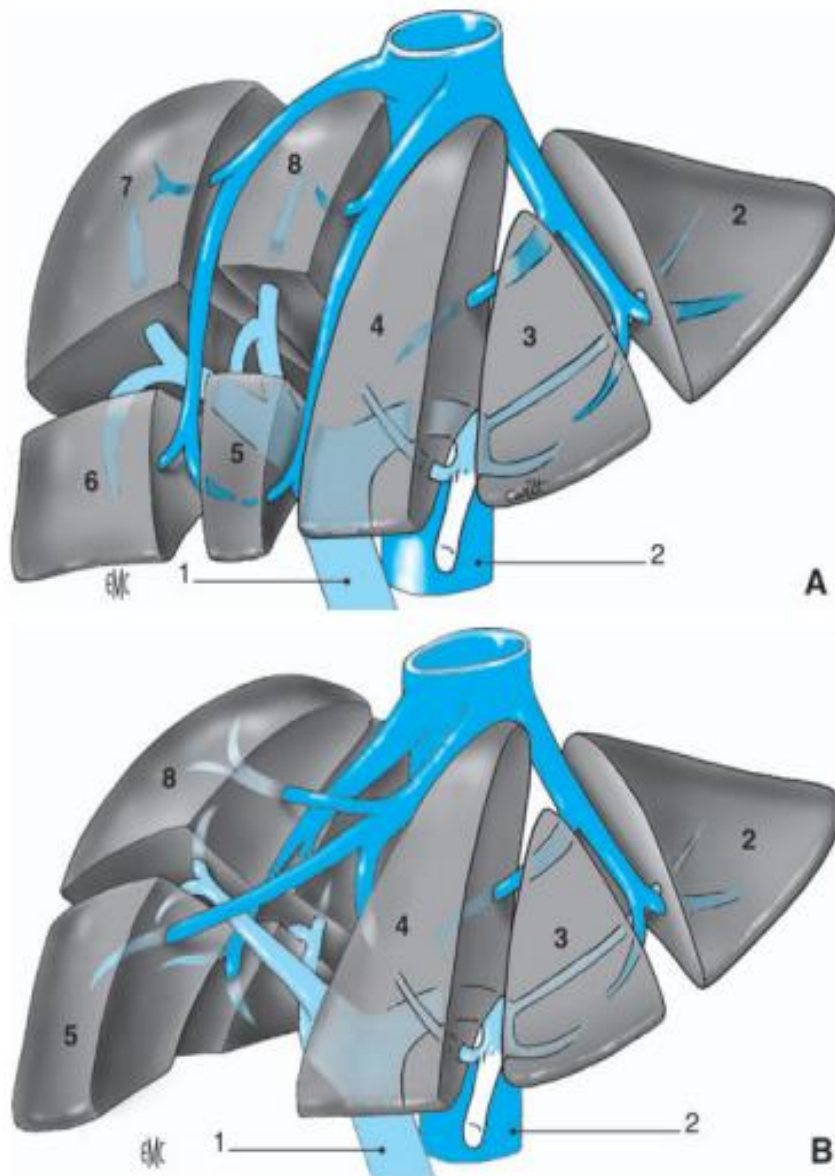


Figure 5 : Anatomie éclatée du foie. Noter les modifications de l'axe de la veine sus hépatique droite selon que le foie est disposé à plat (travaux d'anatomie) « ex vivo » ou figuré en position réelle « in vivo ». Les segments 6 et 7 deviennent alors réellement postérieurs et non pas postérolatéraux.

1. Veine cave inférieure ; 2. Veine porte.

a. Foie « ex vivo » :

b. Foie « in vivo »

C. Scissures (Fig 4 et Fig 5) :

Les scissures sont les frontières entre les différents territoires. Elles peuvent être sus hépatiques (situées entre deux territoires sus-hépatiques), et contiennent, alors, les pédicules glissoniens, ou portes (situés entre deux territoires portes) et contiennent les veines sus-hépatiques. Du fait de la vascularisation du foie, seules les scissures portes sont fondamentales pour la pénétration à l'intérieur du parenchyme.

La scissure sagittale ou médiane correspond au plan passant par la veine sus-hépatique médiane (ou sagittale). C'est un véritable plan séparant les éléments vasculaires et biliaires des deux pédicules glissoniens principaux droit et gauche. C'est-à-dire que c'est le plan de séparation entre le foie droit et gauche (ligne de passage des hépatectomies droite et gauche). Elle correspond à un plan imaginaire unissant le milieu du lit vésiculaire au bord gauche de la veine cave inférieure. Cette scissure forme un angle de 75° avec le plan horizontal.

La scissure porte droite correspond au plan passant par la veine sus-hépatique droite. Elle divise le foie droit en deux secteurs : le secteur antérieur (ou paramédian) et le secteur postérieur (ou postérolatéral). D'après Couinaud, difficilement repérable sur la surface du foie, ce plan passe entre le bord droit de la veine cave et un point situé à mi-distance du lit vésiculaire et du bord droit. En fait, selon Tung, elle suit une ligne parallèle au bord latéral du foie, le long de l'insertion du ligament triangulaire.

La scissure porte gauche correspond au trajet de la veine sus-hépatique gauche, et sépare le foie gauche en deux secteurs : le secteur antérieur (ou paramédian) gauche, à sa droite, constitué de la partie du lobe droit à gauche de la veine sus-hépatique médiane et de la partie antérieure du lobe gauche, et le secteur postérieur (ou latéral) gauche. La scissure gauche forme un plan de direction

presque transversale d'environ 45°, légèrement oblique en avant, tendu du bord gauche de la veine cave inférieure à la pointe du lobe gauche. Cette scissure porte gauche est, bien sur, distincte de la fissure ombilicale où chemine la branche porte gauche.

Le lobe caudé a des veines hépatiques indépendantes des trois veines sus hépatiques principales et qui se jettent directement dans la veine cave rétrohépatique.

D. Segmentation hépatique (Fig 6 – 10) :

La division des pédicules glissoniens et l'interposition des veines sus-hépatiques, que nous venons de voir, permettent un véritable « éclatement » du foie en huit portions indépendantes appelées segments :

- le segment 1 correspondant au lobe de Spiegel ;
- le segment 2 correspondant au secteur postérieur gauche ;
- les segments 3 et 4 constituant le secteur antérieur gauche, et siégeant l'un à gauche (segment 3) et l'autre à droite (segment 4) de la fissure ombilicale et du ligament rond ;
- le segment 5 correspondant à la partie inférieure et le segment 8 à la partie supérieure du secteur antérieur droit ;
- le segment 6 correspondant à la partie inférieure et le segment 7 à la partie supérieure du secteur postérieur droit.

Ainsi, le foie gauche est constitué des segments 4, 3 et 2, et le foie droit des segments 8, 7, 6 et 5. Le lobe carré correspond à la partie inférieurs (et antérieure) du segment 4. Le lobe caudé correspond à la partie latérale gauche du segment 1

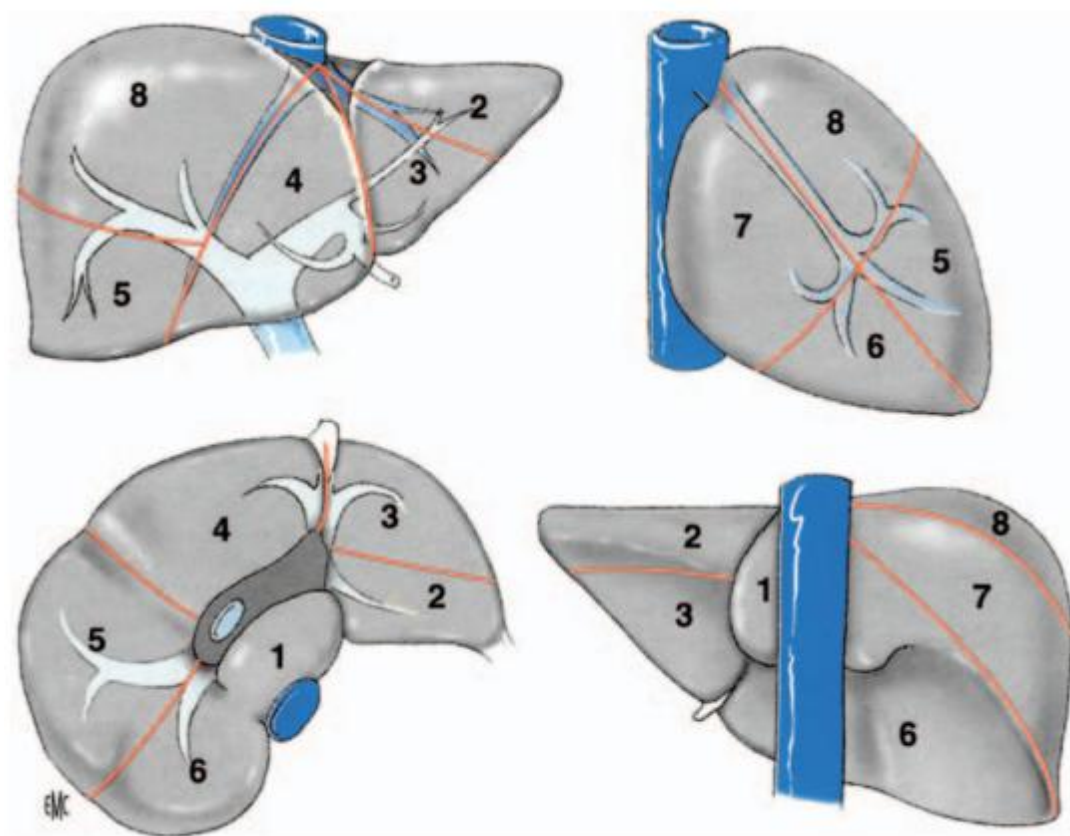


Figure 6 : Emplacements respectifs des huit segments hépatiques, à la surface du foie.



Figure 7. Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la partie haute du foie et montrant la place des segments par rapport aux veines sus-hépatiques.



Figure 8. Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la branche porte gauche (à droite on voit encore les segments 7 et 8 car la coupe se situe au-dessus du plan de la branche porte droite).



Figure 9. Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant dans le plan de la branche porte droite, correspondant à la jonction des segments supérieurs (7 et 8) et inférieurs (5 et 6) du foie droit.

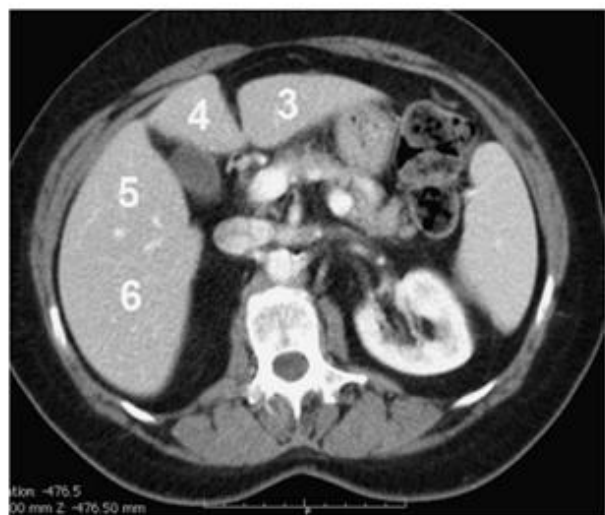


Figure 10. Scanner abdominal avec injection. Coupe horizontale passant par la vésicule et les segments inférieurs du foie.

E. Éléments du pédicule hépatique :

Le pédicule sous-hépatique, plus généralement appelé pédicule hépatique, est contenu dans la partie inférieure et droite du petit épiploon ou pars vasculosa. Il groupe les structures vasculaires qui apportent le sang au foie, la veine porte et la ou les artère(s) hépatique(s) et les voies biliaires extra-hépatiques. À ces trois éléments principaux, il faut ajouter des éléments «accessoires», les nerfs et les vaisseaux lymphatiques hépatiques [3].

La veine porte du foie est un des vaisseaux les plus importants du corps humain. D'une longueur d'environ 8 centimètres chez l'adulte, elle est située dans le cadran supérieur droit de l'abdomen prenant son origine derrière le pancréas. Chez la plupart des individus, elle se forme par l'union du tronc spléno-mésentérique (confluent de la veine splénique et de la veine mésentérique inférieure) et de la veine mésentérique supérieure. Elle se divise en deux branches gauche et droite qui pénètrent dans le foie par le hile hépatique. Ces deux branches engendrent beaucoup de ramifications et de plus petites branches, chacune des extrémités se terminant par une veinule portale. Chacune de ces veinules avancent dans le foie le long d'une artériole hépatique. En présence d'un canal biliaire, l'ensemble formé par les trois entités (veinule, artériole et canal) est appelé triade hépatique. C'est à ce niveau, que les réseaux veineux et artériels vont communiquer entre eux, grâce à de microscopiques vaisseaux appelés capillaires ou "sinusoïdes". La principale fonction des capillaires est de permettre au sang et aux cellules du tissu d'échanger nutriments et déchets [4].

Les artères hépatiques : La vascularisation artérielle hépatique est caractérisée par une extrême variabilité. Les variations de deux domaines anatomiques différents, mais très liés, sont à l'origine de la distribution artérielle :

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

Ces variations sont très importantes à connaître en raison de leur implication lors de l'étude de tous les examens morphologiques, en particulier des artériographies «tronc cœliaque/mésentérique supérieure» qui peuvent être demandées dans la préparation d'une chirurgie hépatique [3]

Voies biliaires extra-hépatiques :

Les deux canaux hépatiques, droit et gauche, forment la voie biliaire principale ou hépatocholédoque. La voie biliaire accessoire, vésicule et canal cystique, est un diverticule de la voie biliaire principale. Nous ne parlerons ici que de la partie haute de la voie biliaire principale qui est impliquée dans les hépatectomies.

HISTOLOGIE DES METASTASES HEPATIQUES :

I. Les carcinomes colorectaux à l'origine des métastases hépatiques :

Le carcinome colorectal est une tumeur cancéreuse primitive issue des cellules épithéliales du colon, ou du rectum. Dans un grand nombre de cas, il est une conséquence de la mutation génétique de cellules saines en cellules cancéreuses, l'aneuploïdie, qui touche à la structure et au nombre de chromosomes [5]. Les cellules du système intestinal sont soumises à une usure rapide qui nécessite leur remplacement tous les 4–8 jours. Mais le mécanisme de régénération de la paroi intestinale, qui concerne des centaines de millions de cellules, est fragile. Une surproduction de cellules peut engendrer des tumeurs bénignes de la muqueuse appelées polypes. La majorité des cancers primaires de l'intestin (90%) sont des adénocarcinomes qui se développent à partir de polypes adénomateux (ou adénomes).

Les adénomes naissent à partir de lésions de la muqueuse de l'intestin et se présentent soit comme des petits nodules filiformes qui recouvrent la paroi intestinale, soit comme un petit nodule appendu en battant de cloche. La tumeur maligne prend naissance dans la muqueuse de gros adénomes, puis envahie l'adénome pour s'étendre sur toute la paroi intestinale. Le risque de cancer colorectal croît donc avec la taille et le nombre d'adénomes. Ainsi, la détection et la résection des polypes avant un stade avancé sont indispensables pour limiter le risque de cancer primitif. L'élément de diagnostic le plus efficace est la coloscopie. L'examen est endoscopique et permet de réaliser un traitement immédiat dans le cas où un polype ou une tumeur seraient détectés.

D'autres moyens peuvent être utilisés selon la zone de recherche. Lors de sièges peu profonds (derniers centimètres du colon), le toucher rectal, la rectoscopie ou la sigmoïdoscopie accompagnés d'une biopsie sont pratiqués.

Les systèmes d'imagerie par IRM, échographie ou par radioscopie sont utilisés pour contrôler des zones moins accessibles de l'intestin. Pour un examen complet, une anesthésie générale est nécessaire afin de rendre possible une exploration en profondeur des intestins. La population la plus touchée par ce cancer est celle des plus de 50 ans (âge moyen de détection : environ 70 ans) avec une prédominance masculine (ratio proche de 1,5). Les sujets à risque sont les personnes ayant des antécédents familiaux de cancers colorectaux, d'adénomes colorectaux, des antécédents personnels de cancers colorectaux (risque multiplié par 3,6–6,6), des maladies inflammatoires du colon (pancolite, maladie de Crohn avant 30 ans). Chez les femmes atteintes d'un cancer du corps de l'utérus ou de l'ovaire, le risque est un peu plus élevé que dans la population générale. Le risque serait multiplié par deux pour les femmes ayant un cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 45 ans et en évolution depuis au moins 10 ans. Les sujets à très haut risques sont les personnes contractant les deux maladies génétiques suivantes : le syndrome de Lynch (ou syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polype) et la polypose adénomateuse familiale (moins de 1% des cancers colorectaux). Les cancers primitifs colorectaux ont la faculté de se propager à travers l'organisme, sous forme de métastases pour coloniser des organes autres que celui d'origine [6]. Ils se développent d'abord à travers la muqueuse intestinale, puis dans les couches musculaires de l'intestin. Sans intervention, ils finissent par perforer la paroi intestinale et par atteindre d'autres organes sous forme de métastases. Les métastases semblent investir certains sites de façon préférentielle, sites communément appelés «organes cibles». Les bilans d'extensions visent à contrôler (en plus de l'organe malade) la

prolifération des métastases dans ces organes cibles. Parmi eux, le foie apparaît comme étant un site privilégié d'essaimage pour des métastases d'origine colorectale.

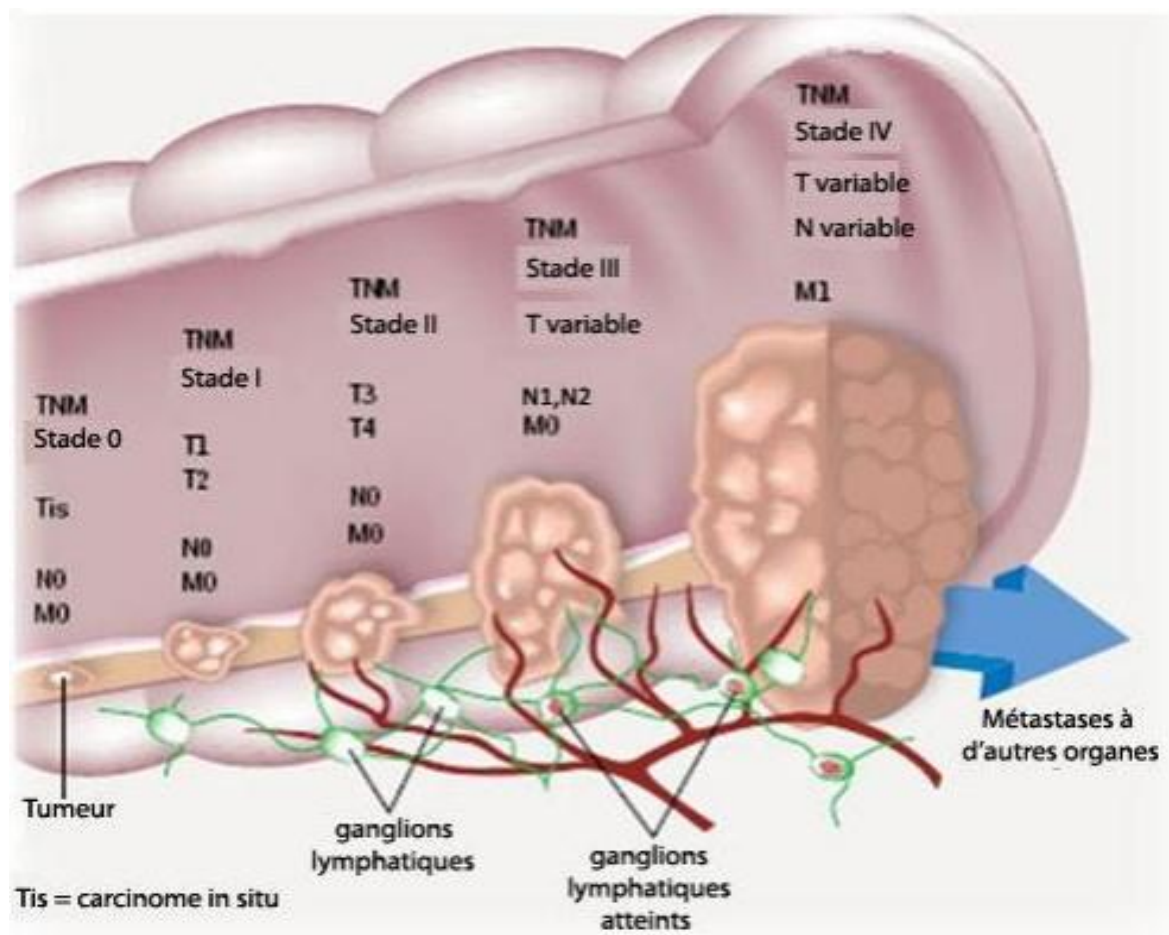


Figure 11 : Stades de développement d'un cancer colorectal [7]

II. Les métastases hépatiques d'origine colorectale :

Les cellules tumorales sont caractérisées par une instabilité de leur génome. Les anomalies chromosomiques , qu'il s'agisse de translocations, de duplications, d'amplifications ou de délétions confèrent aux cellules cancéreuses la possibilité de donner naissance à des cellules différentes de la cellule mère permettant ainsi l'émergence de clones cellulaires nouveaux dont certains auront de potentialités métastatiques. L'acquisition de ces potentialités métastatiques peut être la conséquence d'une dérégulation dans l'expression de certains proto-oncogènes et/ou de gènes suppresseurs du phénotype métastatique.

L'apparition de MHCCR est la conséquence d'un essaimage de cellules tumorales par voie portale à partir du cancer colorectal [8].

La mutation du gène APC (adenomatous polyposis coli), qui existe dans 60 à 80% des formes sporadiques de cancer colorectal, est responsable de la modification de l'expression de nombreux oncogènes dont certains sont directement impliqués dans l'apparition des métastases hépatiques [9]. Parmi ces oncogènes, le MMP-7 (matrilysin) est la protéine qui participe directement au processus d'invasion et à l'apparition de métastases [10].

Les cellules métastatiques ont une activité mitotique 5 à 14 fois plus intense que celle de la tumeur primitive. L'angiogenèse permet la formation de nouveaux vaisseaux, les cellules endothéliales capillaires activées par des facteurs angiogéniques sécrètent des protéases qui dissocient la membrane basale et leur permettent l'accès à la matrice extra-cellulaire. La plupart de ces cellules meurent et/ou ne développent pas une vascularisation qui va leur permettre de grossir au delà de 1mm.

Une métastase peut se détacher de la tumeur primitive à tout moment à condition qu'il existe au sein ou autour de la tumeur des vaisseaux sanguins (les

néo-vaisseaux) susceptibles de transporter ces cellules métastatiques potentielles vers d'autres lieux. De ce fait, la propagation tumorale au foie se fait par la voie portale.

La dissémination se fait en 3 étapes [11] :

- La phase d'échappement : au cours de laquelle les cellules cancéreuses quittent l'organe d'origine par voie lymphatique ou sanguine faisant intervenir des molécules d'adhésion cellulaires, des phénomènes de digestion enzymatique et des facteurs intervenant dans la mobilité cellulaire comme la laminine ou la fibronectine.
- La phase circulante : lors de laquelle les cellules métastatiques subissent des agressions mécaniques (50% meurent dans les 4 heures et 99,5% dans les 24 heures) et immunologiques liées essentiellement aux interactions avec les cellules NK (Natural Killer).
- La phase d'implantation intra-hépatique : arrivées dans le foie les cellules métastatiques s'implantent préférentiellement au contact des cellules endothéliales portales dont l'apport en éléments nutritifs est important, grâce à des structures d'attachement comme la laminine, la fibronectine ou des intégrines. La prolifération est alors sous la dépendance de facteurs d'angiogenèse (TGFb angiogenin, BFGF...) et de facteurs de croissance dont certains sont autocrines. Elle nécessite l'échappement aux systèmes de surveillance et de défense de l'hôte.



Matériels et méthodes

I. Période et lieu d'étude :

Nous avons étudié rétrospectivement les observations des patients présentant de métastases hépatiques d'un cancer colique ou rectal au service de chirurgie « B » au CHU HASSAN II – FES entre Janvier 2009 et Décembre 2012.

II. Documents consultés :

Les données démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, anatomopathologiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers des malades, des registres des interventions chirurgicales, d'anatomie pathologique, des consultations, de la base de données des tumeurs colorectales du service de chirurgie « B ».

III. Critères d'inclusion :

Ont été retenus tous les patients qui ont présenté un cancer colique ou rectal avec des métastases hépatiques hospitalisés entre janvier 2009 et décembre 2012.

Le délai d'apparition des lésions hépatiques a permis de distinguer les MH synchrones découvertes lors de l'évaluation ou du traitement initial du cancer primitif et les MH métachrones découvertes lors du suivi post-thérapeutique de la tumeur primitive.

IV. Critères d'exclusion :

Sont exclus de notre étude tous les patients qui ont présenté des lésions hépatiques suspectes et chez qui, les examens complémentaires (échographie hépatique ou IRM hépatique) ont permis d'éliminer la nature maligne de ces lésions (ex : kystes biliaires, angiomes, abcès hépatique, kyste hydatique...), ou chez qui

l'examen anatomopathologique après exérèse des lésions hépatiques est revenu en faveur d'un parenchyme hépatique indemne de prolifération tumorale.

V. Suivi des patients :

Le suivi des patients a été établi par :

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

VI. 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 du programme informatique SPSS.

Résultats

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I. Fréquence :

- Entre janvier 2009 et Décembre 2012, 270 patients porteurs d'adénocarcinomes colo-rectaux ont été opérés au service de chirurgie viscérale « B » au CHU Hassan II – FES.
- Cinquante patients (soit 18,5 %) ont présenté des MH diagnostiquées lors de la prise en charge initiale de la tumeur primitive ou lors du suivi.

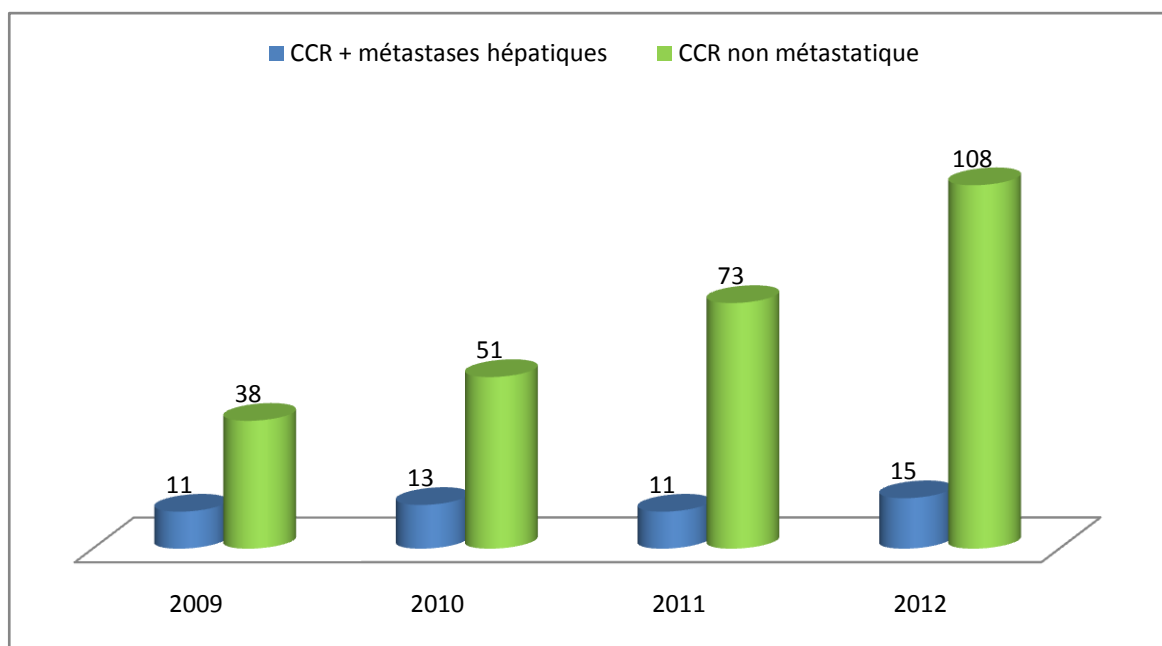


Diagramme I : fréquence des MH dans les CCR selon les années de prise en charge

Année d'hospitalisation	Nombre de patients porteurs de CCR	Nombre de patients porteurs de MHCCR	Pourcentage
2009	38	11	20%
2010	51	13	25,5%
2011	73	11	15%
2012	108	15	13,8%
Total	270	50	18,5%

Tableau I : fréquence des MH dans les CCR selon les années de prise en charge

II. Age :

La moyenne d'âge de nos patients porteurs de MHCCR au moment de l'intervention était de 58 ans. Avec des extrêmes de 16 ans et 90 ans.

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Age	50	16	90	57,90	13,64

Tableau 2 : répartition de nos malades selon l'âge

La moyenne d'âge des patients porteurs de CCR non métastatique au niveau du foie était de 58 ans, avec des extrêmes allant de 19 à 84 ans.

III. Sexe :

Nos patients porteurs de MHCCR se sont répartis en 32 hommes et 18 femmes, soit respectivement 64 % et 36 %. Avec un sexe ratio de 1,7.

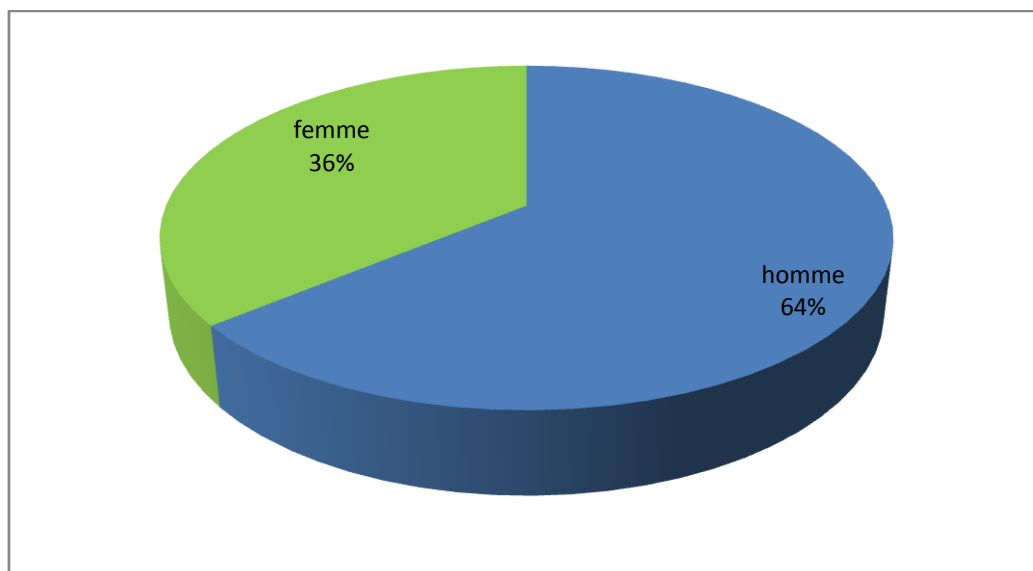


Diagramme 3 : répartition de nos malades selon le sexe

Les patients porteurs de CCR non métastatique au niveau du foie se sont répartis en 129 hommes et 91 femmes, soit respectivement 58,6 % et 41,4 %. Avec un sexe ratio de 1,4.

IV. L'origine géographique :

Vingt six patients étaient originaires de FES (soit 52 %)

Douze patients étaient originaires de la région à moins de 100 km de FES (soit 24 %),

Et 12 patients étaient originaires de la région à plus de 100km de FES (soit 24%).

	Fréquence	Pour cent
Fes	26	52,0
< 100 Km de Fes	12	24,0
> 100 Km de Fes	12	24,0
Total	50	100,0

Tableau 4 : répartition de nos malades selon l'origine géographique

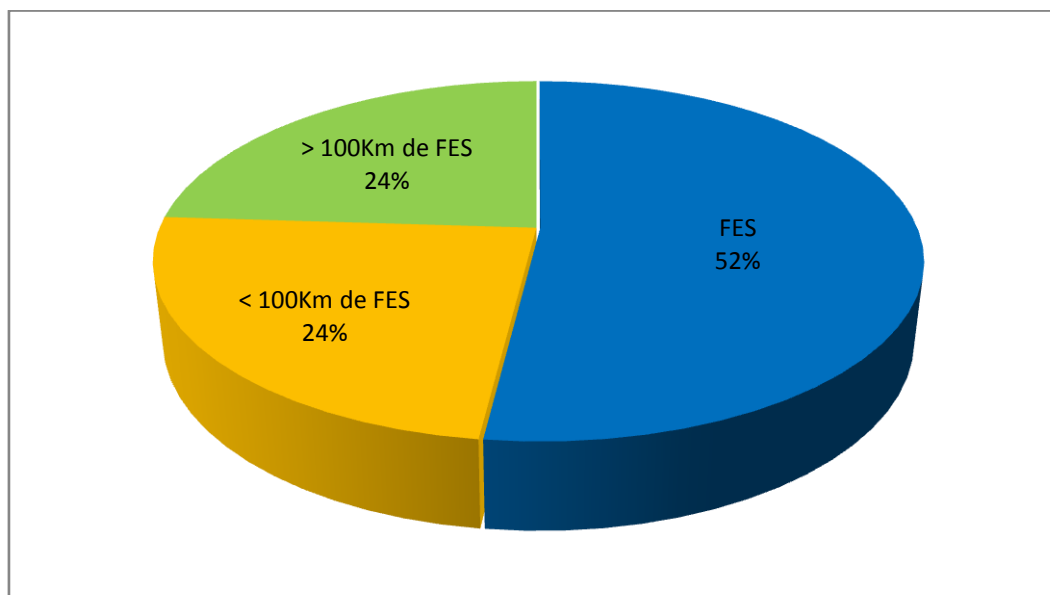


Diagramme 4 : répartition de nos malades selon l'origine géographique

V. Facteurs de risque :

Le statut histologique de la tumeur primitive était connu chez 206 patients

Dans notre série :

- Quinze de nos patients (48%) avaient un envahissement ganglionnaire (N+).
- Six patients (19%) avaient une extension pariétale T2.
- Dix-neuf patients (62%) avaient une extension pariétale T3,
- Six patients (19%) avaient une extension pariétale T4.

Facteurs du risque	CCR non métastatique au niveau du foie (n=175)	CCR réséqué + MH (n=31)	Total (n=206)	P
Envahissement ganglionnaire (N+)	113	15	128	<0,001
Extension pariétale T2	57	6	63	0,101
Extension pariétale T3	105	19	124	0,529
Extension pariétale T4	13	6	19	0,046

Tableau 5 : Répartition des malades selon l'extension pariétale et l'atteinte ganglionnaire

En conclusion :

- L'atteinte ganglionnaire était significativement corrélée à un risque accru de MH ($P < 0,001$).
- Et l'extension pariétale (T4) étaient aussi significativement corrélées à un risque accru de MH ($P=0,046$).
- Alors que l'extension pariétale (T3) et (T2) étaient non significativement corrélées à un risque accru de MH.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

I. Siège de la tumeur primitive :

Concernant la tumeur primitive :

- Vingt et un patients (42 %) avaient une tumeur colique, avec une localisation sigmoïdienne dans 62% (n=13/21) des cas.
- Vingt neuf patients (48 %) avaient une tumeur rectale, avec une localisation au niveau du bas rectum dans 55% des cas (n=16/29).
- La coloscopie a montré la présence d'une tumeur colorectale synchrone chez 3 patients et des polypes colo-rectaux chez 4 patients

Dans notre étude :

- la localisation rectale est plus fréquente que la localisation colique (20,4% versus 16,4%).
- Parmi les tumeurs rectales, La fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de bas rectum est la plus basse par rapport aux autres localisations :
 - La fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de bas rectum est de 19% (n=16/88).
 - La fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de moyen rectum est de 25% (n=5/20).
 - Et la fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de haut rectum est de 23% (n=8/34).
- Parmi les tumeurs coliques, la fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de colon descendant est plus basse par rapport aux autres localisations.
 - La fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de Sigmoïde est de 17% (n=13/75).

- La fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de ceacum est de colon ascendant est de 17 % (n=7/41).
- Et la fréquence de survenue des MH en cas de tumeur de colon descendant est de 8% (n=1 /12).

	porteurs de MHCCR selon le siège	porteurs de CCR non métastatique au niveau du foie selon le siège	Total	P
Tumeur colique				
coecum – ascendant	7	34	41	0,497
colon descendant	1	11	12	0,313
Sigmoïde	13	62	75	0,452
Total	21	107	128	
Tumeur rectale				
Haut rectum	8	26	34	0,277
Moyen rectum	5	15	20	0,303
Bas rectum	16	72	88	0,532
Total	29	113	142	
AU TOTAL				
Tumeur colique	21	107	128	0,245
Tumeur rectale	29	113	142	0,245
Total	50	220	270	

Tableau 6 : Fréquence de survenue des MH selon le siège de la tumeur

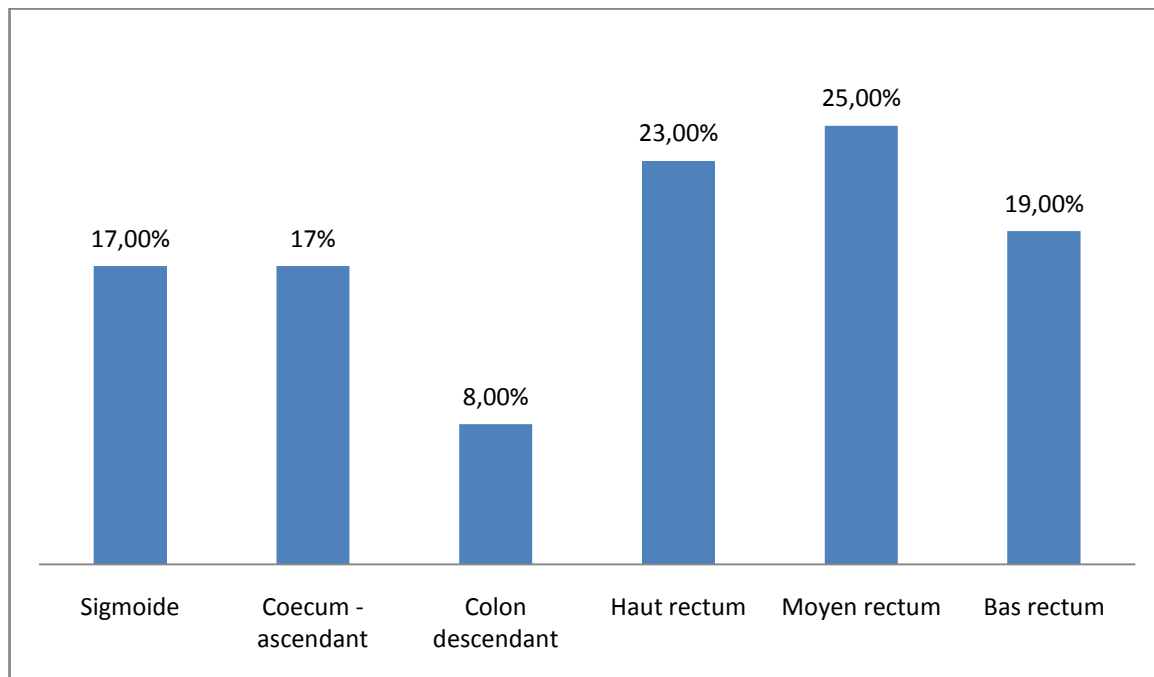


Diagramme 6 : Fréquence de survenue des MH selon le siège de la tumeur

II. Nombre et siège des métastases hépatiques :

Nombre des MH :

- Les métastases hépatiques étaient uniques dans 32 % des cas (n=16/50),
- Un nombre de métastases entre 2 et 3 a été retrouvé dans 34% des cas (n=17/50)
- Plus de 3 métastases ont été retrouvées dans 34% des cas (n=17/50)

Siège des MH :

- Le siège des MH au niveau du foie droit était observé dans 40 % des cas, alors qu'il était au niveau du foie gauche dans 8% des cas (P=0,046)
- Les MH étaient bilobaires dans 52 % des cas.

III. Taille des métastases hépatiques :

- Les métastases hépatiques étaient de taille ≤ 2 cm dans 46 % des cas.
- Les métastases de taille entre 2 et 5 cm ont représenté 46 % des cas.
- Les métastases de ≥ 5 cm ont été retrouvées dans 8% des cas.
- La taille médiane des MH était de 24 mm (10–78mm).

IV. Microscope :

Le statut histologique de la tumeur primitive était connu chez 206 patients

- dans notre étude : le taux de survenue des MH selon la différenciation histologique était presque le même (tableau 7).

Type histologique	Répartition des patients selon le type histologique de la tumeur primitive	Répartition des patients selon le type histologique des MHCCR	Pourcentage
ADK bien différencié	124	32	25,8%
ADK moyennement différencié	63	14	22,2%
ADK peu différencié	5	1	20%
dysplasie de haut grade	4	1	25%
ADK MUCINEUX	10	2	20%
Total	206	50	100,0

Tableau 7 : Fréquence de survenue des métastases hépatiques selon le type histologique de la tumeur primitive

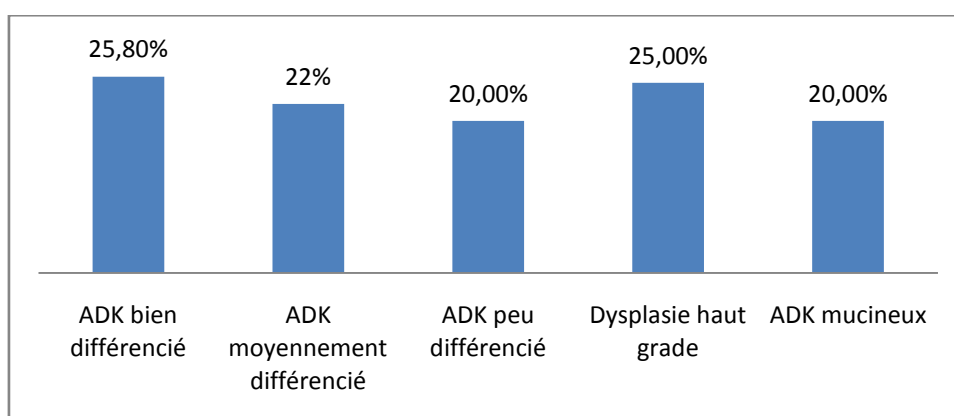


Diagramme 7 : Fréquence de survenue des métastases hépatiques selon le type histologique de la tumeur primitive

DIAGNOSTIC POSITIF DES MH :

I. Circonstances de découverte :

- Quatre vingt pour cent des MH étaient synchrones (n= 40)
- Vingt pour cent des MH étaient métachrones (n= 10), Découvertes après un délai moyen de 8 mois (extrêmes : 6 – 18 mois).

	Fréquence	Pour cent
synchrone	40	80,0
métachrone	10	20,0
Total	50	100,0

Tableau 8 : répartition de nos malades selon les circonstances de découverte

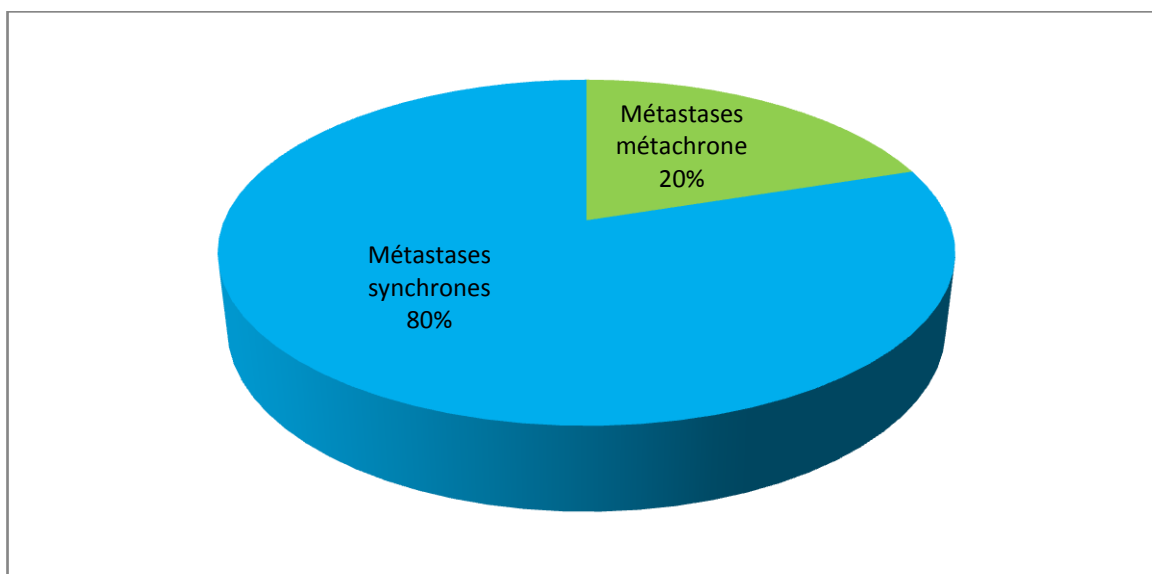


Diagramme 8 : répartition de nos malades selon les circonstances de découverte

A. Métastases hépatiques synchrones :

Parmi les 40 patients qui avaient des MH synchrones :

- Chez 37 patients, soit 92,5 % des cas, les MH ont été découvertes en pré-opératoire :
 - Par une TDM abdomino pelvienne ou TAP chez 30 patients
 - Et par une échographie hépatique chez 7 patients
- Chez 3 patients, soit 7,5% des cas, les MH ont été découvertes fortuitement au cours de l'exploration chirurgicale.

B. Métastases hépatiques métachrones :

Lors du suivi post thérapeutique de la tumeur primitive ; des métastases hépatiques métachrones ont été découvertes chez 10 patients :

- Par la réalisation d'une TAP au cours de la surveillance des CCR chez 9 patients, et par une échographie hépatique chez un patient
- Une élévation des marqueurs tumoraux a permis la découverte de MH métachrones chez 3 patients.

II. Etude clinique :

A. Antécédents :

1. ATCD personnels :

Dans notre étude on a retrouvé comme ATCD personnels :

- Des habitudes toxiques chez 5 patients (soit 10%),
- Une RCH chez un patient,
- Un patient était cholécystectomisé,
- Un patient était appendicectomisé,
- Un polype colorectal chez un patient,
- Une hépatite chronique C chez un patient

- Alors que 40 patients n'ont pas eu des ATCD personnels (soit 80 %)

	Fréquence	Pour cent
Sans ATCD personnels	40	80,0
Habitudes toxiques	5	10,0
RCH	1	2,0
Polype colorectal	1	2,0
Appendicectomie	1	2,0
Cholécystectomie	1	2,0
Hépatite chronique C	1	2,0
Total	50	100,0

Tableau 9 : répartition de nos malades selon les ATCD personnels

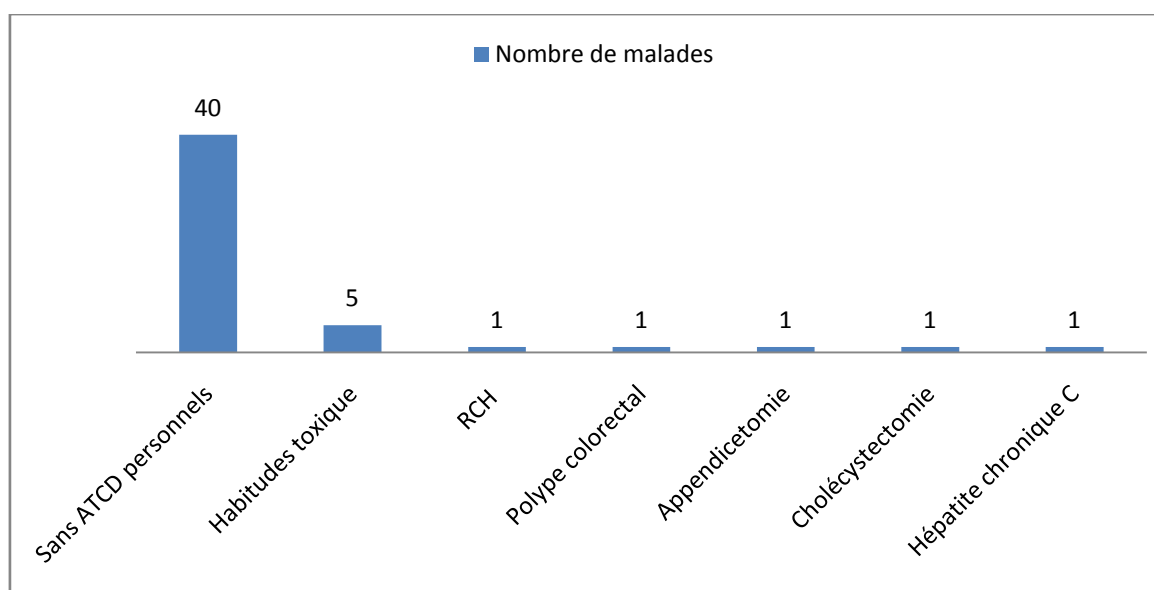


Diagramme 9 : répartition de nos malades selon les ATCD personnels

2. ATCD familiaux :

Deux de nos patients (soit 4%) ont rapporté la présence d'ATCD d'un cancer colo-rectal chez un parent au premier degré.

3. Comorbidité :

Six de nos patients étaient diabétiques soit 12 %, 5 patients étaient hypertendus (soit 10 %) et un seul patient avait une néphropathie associée (soit 2 %). Alors que 38 patients n'ont pas présenté de comorbidité (soit 76 %).

	Fréquence	Pour cent
Absence de comorbidité	38	76,0
Diabète	6	12,0
HTA	5	10,0
néphropathie	1	2,0
Total	50	100,0

Tableau 10 : répartition de nos malades selon la comorbidité

B. Signes fonctionnels :

Quarante quatre patients étaient asymptomatiques au niveau du foie (soit 88 %), et c'est soit au cours du bilan d'extension pré-thérapeutique du cancer primitif colorectal, ou lors de l'exploration per opératoire que le diagnostic de MH a été posé.

Les autres malades ont présenté des douleurs abdominales siégeant au niveau de l'hypochondre droit chez 2 patients, et au niveau du flanc droit chez 4 patients.

C. Examen clinique :

Aucun patient n'a présenté une masse hépatique ou hépatomégalie à l'examen clinique.

Un ictère cutanéomuqueux a été présent chez un seul patient.

III. Le bilan biologique :

A. Bilan hépatique :

- Une légère augmentation (deux fois la normale) du taux sérique des phosphatases alcalines (PAL), et de GGT a été découverte chez 2 patient, alors qu'une élévation importante (6 fois la normale) a été observée chez une seule patiente.
- Une augmentation des bilirubines n'était pas retrouvée chez aucun de nos patients.
- Une augmentation des transaminases a été retrouvée chez 2 patients (soit 4%) (importante chez un patient porteur d'hépatite C chronique et modérée chez l'autre qui n'avait pas d'hépatopathie associée).

B. Taux de prothrombine (TP) :

Le TP était supérieur à 70% chez tous nos patients.

C. Marqueurs tumoraux :

Le dosage sérique de l'ACE a été fait dans 84% des cas (42/50).

- Son taux a été normal dans 48 % des cas (n=20/42).
- Son taux a été élevé dans 52% des cas (n= 22/42) :
- Un taux supérieur à 200 ng/ml a été observé dans 12% des cas (n= 5/42), et inférieur à 200 ng/ml dans 40% des cas (n=17/42).

Le dosage sérique de la CA19-9 a été réalisé dans 80% des cas (n= 40/50), son taux a été normal dans 65 % des cas (n=26/40).

IV. Bilan radiologique :

A. TDM :

Une TDM TAP a été réalisée chez tous nos patients, Elle a détecté des MH chez 47 patients (soit 94%) en permettant de :

- Faire le diagnostic des MH chez 38 patients.
- Confirmer le diagnostic après une échographie hépatique chez 9 patients.

Le nombre et le siège des MH à la tomodensitométrie (TDM) sont présentés dans les diagrammes (11, 12)

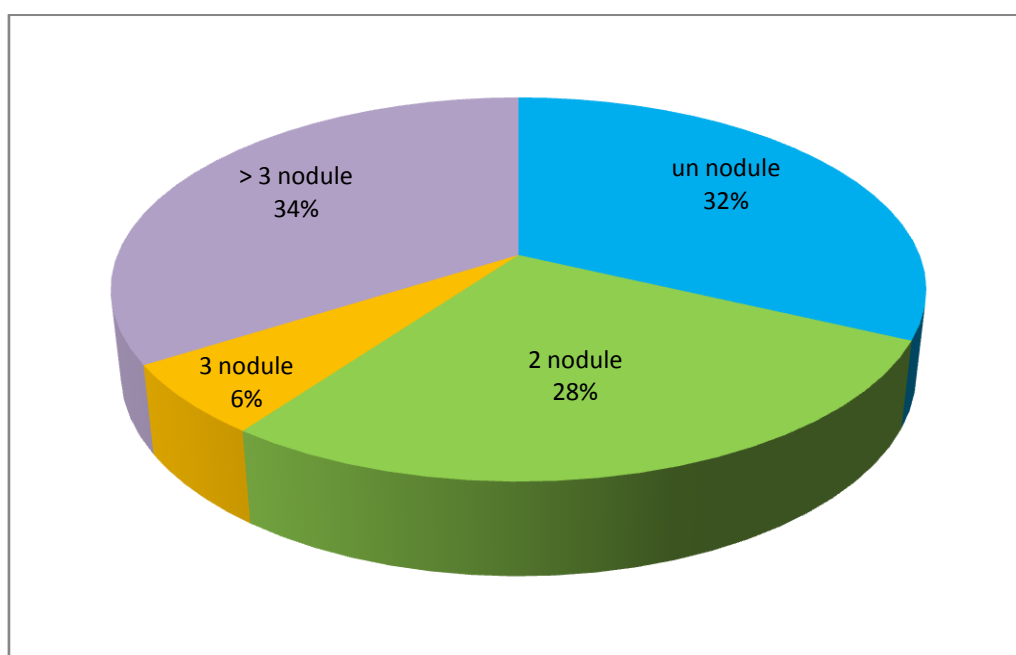


Diagramme 11 : le nombre de nodule hépatique à la TDM

	Fréquence	Pour cent
diffuses	13	26,0
Segment II	1	2,0
Segment IV	2	4,0
Segment V	2	4,0
Segment VI	5	10,0
Segment VII	6	12,0
Segment VIII	2	4,0
2 segments	14	28,0
3 segments	5	10,0
Total	50	100,0

Tableau 12 : Le siège des MH à la TDM

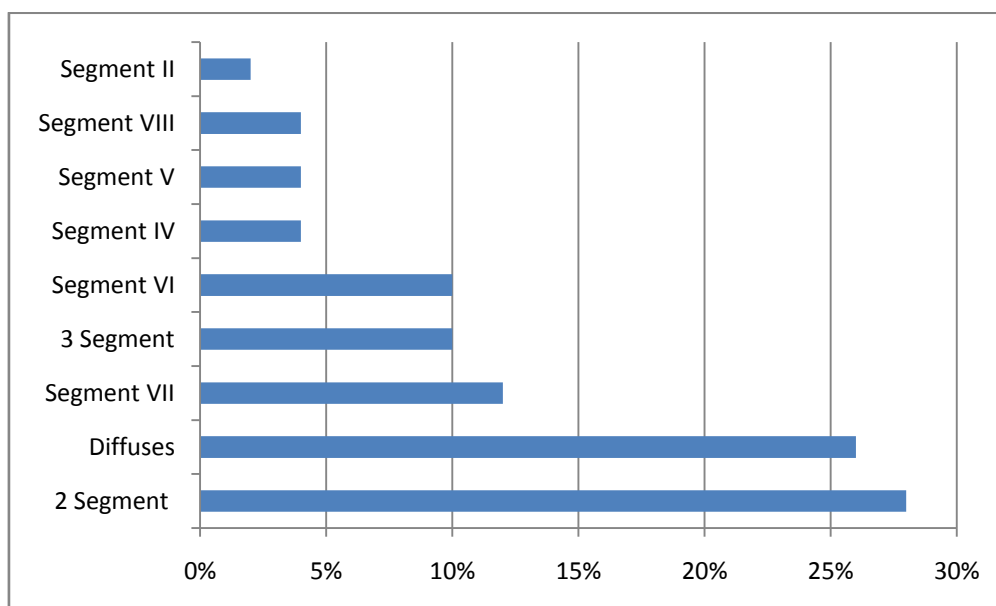


Diagramme 12 : Le siège des MH à la TDM

- Des métastases hépatiques diffuses on été retrouvées dans 26% des cas.
- L'atteinte de 2 segments a était retrouvée dans 28% des cas.
- Le segment VII a était atteint dans 12% des cas

B. Echographie hépatique :

Le bilan morphologique a comporté chez 11 de nos patients (soit 22 %) une échographie hépatique (tableau 13) qui a posé le diagnostic des MH chez 9 Patients soit dans 82 % des cas,

	Fréquence	Pour cent
MH hyperechogène	3	33,3
MH hyperéchogène avec halo hypoéchogène	3	33,3
MH hétérogène	2	22,2
MH kystique	1	11,1
Total	9	100,0

Tableau 13 : aspect échographique des MH

C. IRM :

Une IRM hépatique a été réalisée chez 10 patients (soit 20 %). L'indication de la réalisation d'IRM hépatique a était :

- La présence des métastases hépatiques infracentimétriques, qui étaient difficiles à caractériser sur la TDM.
- La présence des lésions hypodense qui ne prennent pas le produit de contraste.
- L'évaluation de l'extension des lésions au niveau hépatique.
- La présence des lésions hépatiques sur foie stéatosique.

Chez 9 patients (90% des cas) l'IRM a permis de confirmer le diagnostic des MH.

Chez un seul patient une IRM n'a pas pu confirmer le diagnostic d'une MH, et qui a laissé un doute sur la nature angiomateuse de la lésion.

V. Exploration per-opératoire :

- L'exploration per opératoire du foie a été faite manuellement par le chirurgien chez tous nos patients.
- Cette exploration a permis la découverte fortuite de MH chez 3 patients soit 6% des cas.
- Et la découverte d'autres lésions hépatiques non mentionnées au bilan morphologique pré-opératoire chez 6 patients.
- Une échographie per opératoire a été réalisée chez 2 patients. elle a permis de confirmer les résultats de bilan morphologique.

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

I. Opérabilité :

Nos 50 malades n'avaient pas de contre-indications anesthésique ou opératoire et aucun d'eux ne présentait une insuffisance hépato-cellulaire.

II. Résécabilité :

Dans 40% des cas (n=20/50) les MH étaient résécables :

- D'emblée dans 34% des cas (n=17/50)
- Après une chimiothérapie néoadjuvante dans 6% des cas (n=3/50)

- **Métastases synchrones :**

La résécabilité des MH synchrone était de 34% :

- D'emblée dans 24% des cas (n=12/50).
- Après une chimiothérapie néoadjuvante dans 6% des cas (n=3/50)

- **Métastases métachrones :**

La résécabilité des MH métachrone était de 10% (n=5/50),

- **Les raisons de non résécabilité des MH étaient :**

- La multiplicité des lésions hépatiques chez 10 patients,
- La non résécabilité de la tumeur primitive chez 13 patients,
- La présence à la fois des métastases hépatiques et pulmonaires chez 3 patients,
- La présence d'une carcinose péritonéale chez 2 patients,
- La présence des rapports avec les vaisseaux portes et sus hépatiques chez un patient.
- Un patient était perdu de vue après une chimiothérapie.

TRAITEMENT DES MHCCR :

I. Résection chirurgicale :

A. La voie d'abord :

La voie d'abord utilisée pour la résection hépatique a été :

- Une sous costale droite dans 50 % des cas (n= 10/20), elle a été réalisée :
 - Pour des MH métachrones chez 6 patients.
 - Pour des MH synchrones chez 4 patients, où l'abord sous costal droit a été associé à :
 - une laparotomie médiane élargie en sus et sous ombilical chez 2 patients.
 - une ceolioscopie chez 2 patients.
- La laparotomie médiane élargie en sus et sous ombilical a été réalisée dans 50 % des cas (n= 10/20) pour des MH synchrones.

	Métastase hépatique synchrone ou métachrone			Total
La voie d'abord		synchrone	métachrone	
	Sous costale droite	4	6	10
	Verticale mediane	10		10
	MH non opérées	25	5	30
Total		39	11	50

Tableau 14 : Voies d'abord des MH

B. La résection hépatique :

Dans notre série : La résection hépatique a consisté en :

- Seize métastasectomies soit 80 % des cas,
- Deux segmentectomies : une de Segment II, et l'autre de segment VI
- une bi-segmentectomie de segment V et VII.
- Une métastasectomie associée à une bisegmentectomie (Tableau 15).

Une résection simultanée de CCR et des métastases hépatiques synchrones a été réalisée dans 60% des cas (n=12/20), soit tous les patients avec des MH synchrones résécables.

Une seule patiente a bénéficié d'une résection hépatique en deux temps, devant la découverte en per-opératoire de : 2 métastases résécables de segment II et III, et 2 métastases non résécables de segment VII et centrohépatique :

- Au premier temps : une métastasectomie des lésions hépatiques résécables
- Au deuxième temps : une métastasectomie associée à une segmentectomie de segment VII, réalisées dans un délai de 5 mois.
- Entre les deux temps opératoire la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

	Fréquence	Pour cent
metastasectomie	16	80
segmentectomie	2	10
Bi segmentectomie	1	5
Métastasectomie + bisegmentectomie	1	5
Total des MHCCR	20	100,0

Tableau 15 : Types de résection hépatique réalisés pour nos malades

II. La chimiothérapie :

A. Radiochimiothérapie concomitante RCC :

Vingt et un patients soit tous les malades ayant un adénocarcinome de bas et moyen rectum ont bénéficié d'une RCC pré-opératoire suivie par un traitement chirurgical dans les délais protocolaires.

– Protocoles utilisés :

Radiothérapie pour la tumeur primitive : 23 séances, dose de 45 Gry

Chimiothérapie : à base de xéloda chez 7 patients, et à base de xelox (pour un CCR métastatique) chez 14 patients.

B. Une chimiothérapie adjuvante :

Après la résection des MH, 12 patients (soit 24 %) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante par voie systémique.

– Protocole utilisé : à base de XELOX (6 cures)

C. Une chimiothérapie péri-opératoire :

Huit patients (soit 16%) ont bénéficié d'une chimiothérapie péri-opératoire :

- Chez 5 patients les métastases hépatiques étaient résécables.
- Alors que chez 3 patients les métastases hépatiques étaient non résécable initialement devenant résécables après une chimiothérapie péri-opératoire.

– Protocole utilisé :

- FOLFOX ou XELOX
- On a eu recours à une chimiothérapie 2eme ligne par Xéliri chez 3 patients
- Et FOLFOX associé à l'Avastin chez 2 patients.

D. Une chimiothérapie systémique palliative :

Une chimiothérapie palliative a été indiquée chez 24 patients (soit 48%) devant la présence des MH diffuses ou non résécable.

- Protocole utilisé : à base de FOLFOX ouXELOX ,
- Associé à Avastin chez 2 patients
- Et l'irinotecan en monothérapie chez un patient

	Fréquence	Pour cent
Patients perdus de vue	6	12,0
Chimiothérapie adjuvante	12	24,0
Chimiothérapie péri-opératoire	8	16,0
Chimio exclusive à visé palliative	24	48,0
Total	50	100,0

Tableau 16 : répartition de nos malades selon le type de chimiothérapie reçu

III. Radiofréquence / Embolisation portale

Aucun patient dans notre série n'a bénéficié d'embolisation portale ou de radiofréquence.

Résultats :

I. Immédiat :

A. Mortalité :

- Nous avons eu un décès dans les suites post-opératoires immédiates due probablement à une embolie pulmonaire.
- Le taux de mortalité dans notre série est de 2%

B. Morbidité :

- Dans notre série, on a eu comme complications post-opératoire un hydropneumothorax par brèche diaphragmatique chez une seule patiente.
- Le taux de morbidité dans notre série est de 2%

II. Au long court :

C. Récidive :

Une récurrence des MH a survenue dans 30% des cas après la résection hépatique (n=6/20).

- Une récurrence de la tumeur primitive et des MH chez 2 patients, dans un délai moyen de 14 mois.
- Et une récurrence au niveau hépatique isolée chez 4 patients, après une durée moyenne de 7 mois (2-19 mois).
 - Un seul patient a pu bénéficier d'une deuxième résection hépatique par segmentectomie.
 - Les autres cas de récurrence ont été sous forme de métastases diffuses jugés non résécables, et ont été traités par une chimiothérapie systémique palliative.

D. Survie :

- Le recul moyen après la RH était de 9 Mois (extrêmes 1– 36 mois).
- Sept patients non opérés pour les MH sont décédés.
- Une patiente est décédée 16 mois après la RH à l'âge de 56 ans, et qui était opérée en un seul temps pour une tumeur ceacale avec une métastase hépatique unique de moins de 2 cm, ayant eu une chimiothérapie péri-opératoire.



Discussion

EPIDEMIOLOGIE :

I. Fréquence :

L'épidémiologie des métastases hépatiques de cancers colorectaux est difficile à apprécier sur les études intra-hospitalières du fait de biais de sélection évident.

Sur l'ensemble des MH, 50 à 80% ont pour origine, un cancer de l'appareil digestif. Sept fois sur dix, il s'agit de métastases d'un cancer du colon ou du rectum [12].

Entre 40 et 50% des patients avec un cancer colorectal développent au décours de leur maladie des métastases hépatiques. Lors du diagnostic du cancer colorectal, des métastases hépatiques (synchrones) sont présentes dans 15 à 20 % des cas [13].

Des métastases hépatiques métachrones apparaissent dans 25 à 50 % des cas dans les trois ans après la résection de la tumeur primitive colique ou rectale [14].

Dans notre série :

- La fréquence des MH dans les CCR est de 18,5 %,.
- Les métastases hépatiques synchrones représentent 14, 8% des cas.
- Les métastases hépatiques métachrones représentent 3,7% des cas.

Dans notre étude on remarque que le taux des MH synchrones était pratiquement équivalent à celui de la littérature (14,5 vs 15–20%).

Par contre on remarque que la fréquence des MHCCR d'une façon globale est beaucoup plus basse que les données de la littérature (18,5 vs 40–50%), de même

que les MH métachrones (3,7% vs 25–50% dans la littérature). Ceci est due au fait que plus de 50% de nos patients avaient un recul de moins de 2 ans.

II. Age :

Il n'ya pas de corrélation entre l'apparition des MH et l'âge des patients. Dans le rapport du congrès de chirurgie de 1992, en analyse multivariée, il n'existait aucune différence statistiquement significative pour l'âge des malades [11 ,16].

Dans notre série, La moyenne d'âge des patients porteurs des MHCCR était de 58 ans. Avec des extrêmes de 16 ans et 90 ans. De même que chez les patients porteurs de CCR sans MH la moyenne d'âge était de 58 ans, et donc il n'y a pas de corrélation entre l'apparition des MH et l'âge des patients, ce qui rejoint les données de la littérature.

Série	Age moyen	Nombre de patients
Wong et al [57]	64	170
Fong et al [58]	61	1001
Shaheen et al [56]	60	662
Ueno et al [55]	60,2	85
Bramhall et al [59]	62	212
Notre série	58	50

Tableau I : Tableau comparatif de moyenne d'âge de survenue des MHCCR entre les différentes séries

III. Sexe :

La prédominance masculine observée dans plusieurs séries (tableau II), y compris la notre, est rattachée à la tumeur primitive colo rectale. Il n'y a pas de relation entre l'apparition des MHCCR et le sexe des patients.

Série	Femme (%)	Homme (%)	Nombre de patients
Wong et al	38,00	62,00	170
Fong et al	42,00	58,00	1001
Shaheen et al	39,00	61,00	662
Ueno et al	31,77	68,23	85
Notre série	36	64	50

Tableau II : tableau comparatif de la prédominance du sexe entre les études.

IV. Facteurs de risques :

Le risque de survenue de MH étant corrélé à l'extension pariétale du CCR, à l'atteinte des organes de voisinage, à la taille du cancer primitif et à l'existence d'une atteinte ganglionnaire. En analyse multivariée, seules l'atteinte ganglionnaire et l'extension pariétale étaient significativement corrélées à un risque accru de MH [15].

Les mêmes résultats étaient observés dans notre série :

- L'atteinte ganglionnaire était significativement corrélée à un risque accru de MH ($P < 0,001$).
- Et l'extension pariétale (T4) étaient aussi significativement corrélées à un risque accru de MH ($P=0,046$).
- Alors que l'extension pariétale (T3) et (T2) étaient non significativement corrélées à un risque accru de MH.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

I. Aspect macroscopique des MH :

Au terme de nombre, siège et taille des MH, nous avons réalisé une comparaison entre les caractéristiques des lésions métastatiques de notre série avec celles rapportées dans la littérature (Tableau III, IV et V)

Séries		Minagawa et al [60] (%)	Iwatsuki et al [62] (%)	Gayowski et al [61] (%)	Notre série (%)
Distribution des MH	Unilobaires	68,00	65,57	60,78	48
	Bilobaires	32,00	34,43	39,22	52
Nombre des MH	Uniques	46,80	69,50	44,60	32
	Entre 2-3	30,65	--	35,78	34
	> 3 (%)	22,55	30,50	19,60	34

Tableau III : tableau comparatif de siège et nombre des MH de notre série et d'autres études.

Séries		Minagawa et al (%)	Iwatsuki et al (%)	Notre série (%)
Taille des MH	< 2cm	23,00	5,00	46
	Entre 2-5cm	48,00	50,66	46
	> 5cm	29,00	44,34	8

Tableau IV : tableau comparatif de taille des MH de notre série et d'autres études.

Séries	Fong et al n=1001	Shaheen et al n=662	Ueno et al n=85	Notre série n=50
Taille moyenne des MH	42 mm	45 mm	39 mm	24 mm

Tableau V : tableau comparatif de la taille moyenne des MH de notre série et d'autres études.

Les caractéristiques des MH dans notre série se distinguent par rapport à la littérature par une augmentation de la fréquence des :

- MH ayant une taille inférieure à 2 cm.
- Localisations bilobaires des MH.
- MH multiples (nombre > 3)

Macroscopiquement, Les MH se présentent le plus souvent comme des nodules arrondies ou polycycliques ombiliqués, de couleur gris beige et de consistance ferme (figure 12). Elles sont généralement plus dures que le parenchyme hépatique adjacent normal. Cependant, les plus volumineuses sont souvent nécrosées en leur centre qui devient alors friable. Cette nécrose centro-tumorale explique le caractère souvent ombiliqué des MH sous capsulaires. Enfin, les MH se calcifient exceptionnellement, en dehors de certaines circonstances thérapeutiques [11].



Figure 12 : Aspect macroscopique d'une métastase hépatique

II. Aspect microscopique des MH :

L'aspect histologique des MH dépend du type histologique de la tumeur primitive. Lorsque la tumeur primitive n'est pas connue, le diagnostic étiologique et différentiel avec un cancer primitif du foie peut être difficile. Quand les caractères de différenciation de la tumeur primitive sont conservés, il est possible de distinguer un adénocarcinome d'un carcinome épidermoïde, ou d'une autre variété histologique. La MH d'un adénocarcinome doit faire évoquer par ordre décroissant un cancer de l'appareil digestif (à l'exception, bien sûr, de l'oesophage et du canal anal), un cancer du sein, du rein, de la prostate et plus rarement un cancer de l'ovaire, de l'endomètre ou des bronches. Un aspect Lieberkühnien ou colloïde doit plutôt faire évoquer un cancer digestif. Lorsque l'aspect de la métastase est peu ou pas différencié, il est nécessaire de recourir à des colorations spéciales. Ainsi, une mucosécrétion doit être recherchée par le bleu alcian. Sa positivité permet de confirmer l'origine adénocarcinomateuse de la métastase.

Les MH ont, par ailleurs, un aspect vasculaire mixte souvent artériel prédominant avec un drainage veineux altéré. Les micrométastases (<200µ) n'ont pas de vascularisation artérielle propre.

Dans notre série :

- L'adénocarcinome bien différencié était le plus fréquent chez les patients porteurs de CCR ainsi que chez nos patients porteurs de MHCCR, mais en terme de pourcentage ou de valeur absolue, le taux de survenue des MH selon le degré de différenciation histologique est presque le même.

III. Evaluation du parenchyme hépatique adjacent :

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

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

Plusieurs études ont montré l'hépatotoxicité hépatique de l'oxaliplatine, responsable d'un Syndrome d'Obstruction sévère des Sinusoïdes, retrouvé dans plus de 2/3 des cas après chimiothérapie néoadjuvante [18]. L'Irinotécan et le 5-FU sont, quant à eux, responsables de stéato-hépatite, pouvant entraîner une augmentation du saignement per-opératoire. Ces lésions, spécifiques sont toutefois relativement rares et en pratique courante peu retrouvées sur les résultats histologiques des pièces opératoires. En pratique courante, on constate fréquemment une stéatose hépatique, plus ou moins prononcée, évaluée en termes de pourcentage d'hépatocytes concernés. Le rôle pathogène de cette stéatose est à l'inverse plus difficile à mettre en évidence. Dans notre série une seule patiente avait une stéatose hépatique associée.

A l'inverse, selon les connaissances actuelles, le Bevacizumab ne semble pas présenter d'hépatotoxicité et pourrait même avoir un rôle protecteur [19].

Plusieurs études portent actuellement sur l'évaluation des conséquences cliniques de ces anomalies histologiques. Elles sont discordantes mais les résultats de ces études doivent rendre l'oncologue prudent en présence de lésions hépatotoxiques retrouvées sur la pièce d'exérèse hépatique [18, 20]. Plusieurs équipes chirurgicales dont l'équipe de l'Hôpital Beaujon prennent en compte cette notion de toxicité hépatique chimio-induite dans leur stratégie globale. Une embolisation portale « préventive » est dans ce cas réalisée avant une hépatectomie majeure quelque soit le volume du foie restant chez les patients de plus de 65 ans. Une ponction biopsie hépatique est alors réalisée le jour de l'embolisation portale pour obtenir des renseignements sur la qualité du foie restant supposé « sain ».

Dans l'état actuel des connaissances, il n'est pas recommandé de réaliser plus de 6 cures de chimiothérapies néoadjuvante si la ou les lésions semblent accessibles à un traitement chirurgical à l'issue de ces 6 cures. La morbidité chimio-induite semble en effet s'accroître au fur et à mesure des cures préopératoires [21].

Dans l'étude EORTC 40983, la mortalité était de 1%, sans différence significative entre les patients ayant bénéficié ou non de 6 cures de Folfox 4 comme chimiothérapie néoadjuvante. La morbidité était par contre plus élevée (25% contre 16%, $p = 0,04$) chez les patients ayant reçu cette chimiothérapie néoadjuvante [22].

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

DIAGNOSTIC DES MHCCR :

I. Circonstances de découverte :

Les MH n'ont pas de symptomatologie spécifique. Leur recherche doit être systématique lors de la découverte du CCR. Ces MHCCR peuvent être découvertes :

Au cours du bilan d'extension initial (échographie, TDM, IRM, Pet scanner...) du cancer du côlon ou du rectum effectué avant leur exérèse, ou durant l'exploration chirurgicale manuelle et ou échographique du foie lors de la résection de la tumeur primitive. Ces métastases sont dites synchrones.

Au cours du bilan de surveillance (Examen clinique, marqueurs tumoraux, échographie, TDM) après résection de la tumeur primitive, dans un délai allant de quelques mois (6mois) à plusieurs années. Elles sont dites métachrones.

MH inaugurales, découvertes avant de poser le diagnostic de la tumeur primitive.

Dans notre série :

- 80 % des métastases hépatiques étaient synchrones (n= 40/50)
- Et 20 % étaient métachrones (n= 10/50), découvertes après un délai moyen de 8 mois (extrêmes : 6 – 18 mois).

Série	MH synchrones (%)	MH métachrones (%)	Nombre de patients
Wong et al	49,40	50,60	170
Fong et al	28,67	71,33	1001
Shaheen et al	33,40	66,60	662
Ueno et al	30,58	69,42	85
Notre série	80	20	50

Tableau VI : Tableau comparatif de la fréquence de survenue des MH entre les différentes séries.

Notre étude se distingue de la littérature par un pourcentage des MH métachrones beaucoup plus bas que celui de la littérature (tableau VI). Ceci est due au fait que plus de 50% de nos patient ont un recul de moins de 2 ans.

II. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques des MH sont rarement révélatrices et peu spécifiques. Elles s'observent surtout dans les formes avancées. Le signe fonctionnel le plus retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit, très évocatrice si le malade est connu porteur d'un CCR. Les autres signes sont non spécifiques à type de troubles digestifs mineurs, fièvre isolée ou une altération de l'état général.

Parfois, la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus-hépatiques, veine cave inférieure) par la métastase ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère cholestatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari.

Outre ces signes, l'examen clinique –bien que le plus souvent pauvre– recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme et sensible avec un thrill à la palpation ou un souffle à l'auscultation ou bien un foie à surface nodulaire observé dans les localisations superficielles, multiples et/ou évoluées.

Dans notre série :

Quarante quatre patients étaient asymptomatiques au niveau du foie (88 %). Les autres malades ont présenté des douleurs abdominales siégeant au niveau de l'hypochondre droit chez 2 patients, et au niveau du flanc droit chez 4 patients.

Un ictère cutanéomuqueux a été présent chez un seul patient.

III. Examens complémentaires :

A. Bilan biologique :

1. Bilan hépatique :

Les dosages sanguins les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PAL), des transaminases (ASAT, ALAT), de la bilirubine, de la gamma glutamyl-transférase (GGT) et de la lactico-déshydrogénase (LDH). Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolysse et/ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de MH. Les enzymes qui ont une valeur prédictive positive plus élevée sont les PAL et la GGT. Dans plusieurs études, il a été démontré que le dosage de la PAL permet de suspecter précocement les MH métachrones [23]. Les transaminases sont normales ou peu élevées, la bilirubine et le taux de prothrombine sont normaux [24]

Dans notre série :

- Une légère augmentation (deux fois la normale) du taux sérique des phosphatases alcalines (PAL), et de GGT a été découverte chez 2 patients, alors qu'une élévation importante (6 fois la normale) a été observée chez une seule patiente.
- Une augmentation de la bilirubine n'était pas retrouvée chez aucun de nos patients.
- Une augmentation de transaminase a été retrouvée chez 2 patients (soit 4%) (importante chez un patient porteur d'hépatite C chronique et modérée chez l'autre qui n'avait pas d'hépatopathie associée).

2. les marqueurs tumoraux :

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est le seul marqueur qui présente un intérêt dans la prise en charge des patients suspects de MHCCR. L'ACE est plus sensible pour détecter les métastases hépatiques et ganglionnaires rétros péritonéaux que les récives locales, pulmonaires ou péritonéales [25]. Cependant plusieurs études montrent que l'ACE a probablement une signification pronostique mais que son taux ne change pas l'indication thérapeutique lors du bilan initial. Son dosage semble utile au suivi de la réponse thérapeutique lorsqu'il existe des métastases hépatiques [26].

Dans notre série :

Le dosage sérique de l'ACE a été fait dans 84% des cas (42/50).

Son taux a été normal dans 48 % des cas (n=20/42) ; ce qui rejoint les données de l'étude de Shaheen et al (Tableau VII)

Un taux supérieur à 200 ng/ml a été observé dans 12% des cas (n= 5/42) et inférieur à 200 ng/ml dans 40% des cas (n=17/42).

Série	Taux d'ACE normal (%)	Taux d'ACE élevé (%)
Ueno et al	25,88	74,12
Wong et al	38,30	61,70
Shaheen et al	42,00	58,00
Notre étude	48	52

Tableau VII : Tableau comparatif du taux de l'ACE entre les séries.

D'après notre étude et les données de la littérature ; le dosage de l'ACE ne semble pas utile pour poser le diagnostic des MH, mais il garde un grand intérêt pour le suivi de la réponse thérapeutique.

B. Bilan morphologique :

1. L'échographie trans-pariétale (ETP) :

L'ETP est l'examen de première intention, Elle peut être normale (10% des cas) [24]. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95% [27]. Sa sensibilité dépend de la taille des MH, elle est de 94% pour les lésions supérieures à 2 cm et de 56% pour les lésions de taille inférieure [28].

Les MH ont le plus souvent un aspect de lésions arrondies ou polylobées, à contours flous, échogènes, avasculaires avec un halo périphérique hypoéchogène. Le centre peut être liquidien en cas de nécrose ou de sécrétion mucoïde réalisant le classique aspect en «cocarde». Beaucoup plus rarement, les lésions sont anéchogènes voire hyperéchogènes (figure 13).

Cet examen permet en outre, de préciser les connexions des métastases avec les structures vasculo-biliaires et de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale.

Les avantages de l'échographie : simplicité, innocuité, faible coût, accessibilité et reproductibilité, en font l'examen de première intention dans le dépistage ou le bilan de lésions secondaires hépatiques. L'examen peut cependant être rendu difficile par l'obésité, la stéatose, les gaz digestifs ou un foie haut situé et surtout son interprétation dépend de l'opérateur.

L'utilisation de produit de contraste échographique permet encore d'augmenter le rendement de l'échographie. Dans une étude multicentrique, les résultats de l'échographie «de contraste» étaient supérieurs à ceux de

l'échographie classique réalisée par des opérateurs entraînés [29,30]. Les sensibilité et spécificité sans produit de contraste étaient respectivement de 71 et 60% contre 87 et 80%, avec produit de contraste [31].

L'échodoppler peut être utile pour préciser les rapports des lésions détectées avec les vaisseaux intra-hépatiques et la veine cave en préopératoire.

Dans notre série le bilan morphologique a comporté une échographie hépatique chez 11 de nos patients (soit 22 %), elle a permis de poser le diagnostic des MH dans 82% des cas (n=9/11), alors que 2 patients (soit 18 %) avaient une échographie hépatique normale avec découverte des métastases hépatiques à la TDM de taille moins de 10 mm.

2. La tomodensitométrie (TDM) :

La TDM est actuellement la modalité d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de MH. La technologie hélicoïdale en a amélioré la performance et la réalisation d'acquisition multiphasique a permis une meilleure caractérisation des lésions avec une sensibilité et une spécificité diagnostic de 80 à 90% [9]. En particulier la majorité des lésions de plus de 1cm sont détectées par cette technique d'imagerie. Cependant, les petites lésions infra centimétriques sont difficiles à caractériser [32].

L'utilisation de PC iodés injectés par voie intra-veineuse est indispensable pour la réalisation d'une exploration correcte du parenchyme hépatique. Le contraste entre les lésions hépatiques et le reste du parenchyme hépatique dépendra de la dose totale injectée, du débit d'injection et du temps d'acquisition.

Les métastases apparaissent sous la forme de lésions nodulaires ou polycycliques, iso ou hypodenses avec une prise de contraste périphérique précoce

et transitoire après injection intraveineuse de produit de contraste (figure 14). Les lésions peuvent parfois être hyperdenses en cas d'hémorragie ou de calcification.

Les coupes réalisées au temps portal sont les plus performantes pour la détection des lésions hépatiques. Afin de mieux caractériser les lésions détectées, des acquisitions sont réalisées à différents temps vasculaires (temps artériel, temps portal, temps tardif) et/ou un complément d'exploration par échographie dirigée sont recommandés. Ce qui permet ainsi de bien limiter la lésion hépatique en précisant ses rapports avec les structures vasculaires. Elle permet également de juger la résécabilité de la lésion en mesurant le volume hépatique restant si une résection large est prévue [33].

Le porto-scaner est actuellement la méthode de référence pour dénombrer les MH, car sa sensibilité est augmentée, supérieure à 90%. La vascularisation des lésions hépatiques est essentiellement artérielle. Le but du porto-scaner est d'obtenir un rehaussement hépatique portal exclusif, faisant apparaître les lésions nodulaires sous forme de lacunes hypodenses. Sa réalisation nécessite un cathétérisme de l'artère mésentérique supérieure et l'acquisition des images lors du retour veineux [34].

Les inconvénients du porto-scaner sont de 2 ordres : d'une part, la ponction de l'artère fémorale peut être responsable d'une morbidité, le malade doit être immobilisé pendant 24h ; d'autre part, la technique entraîne une création de nombreux artefacts dus aux troubles de perfusion, qui sont à l'origine de faux positifs, la fréquence atteignant 42% dans certaines études [35]. Ce qui fait que, le scanner reste l'examen de première intention.

Dans notre série Une TDM TAP a été réalisée chez tous nos patients, Elle a détecté des MH chez 47 patients (soit 94%) en permettant de :

- Faire le diagnostic des MH chez 38 patients.
- Confirmer le diagnostic après une échographie hépatique chez 9 patients



Figure 13 [24] : Aspect échographique d'une métastase hépatique d'un adénocarcinome colique



Figure 14 : [Service de radiologie, CHU Hassan II-Fes] : Aspect scannographique des métastases hépatiques diffuses d'un adénocarcinome colique

3. Imagerie par résonnance magnétique IRM (figure 15) :

L'IRM hépatique avec injection de produit de contraste est l'examen préopératoire le plus sensible pour la détection et caractérisation des lésions hépatiques secondaires [36,37].

Il s'agit d'une technique non irradiante, les PC utilisés sont peu néphrotoxiques et moins allergisants que les PC iodés. Récemment, les acquisitions tridimensionnelles ont permis de réaliser une véritable cartographie volumique du foie et des vaisseaux [38].

L'IRM avec ou sans injection de gadolinium n'est pas supérieure à la TDM en mode hélicoïdal pour la détection des métastases hépatiques, sa sensibilité varie entre 66 et 83% [36]. Elle est indiquée si la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un PC iodé : allergie, insuffisance rénale), ou lorsque la TDM est insuffisante pour la caractérisation des lésions hépatiques détectées. Et elle est intéressante en cas de stéatose hépatique [39].

Dans notre série une IRM hépatique a été réalisée dans 20% des cas (n=10/50). Elle a permis de faire le diagnostic des MH chez 9 patients (soit 90% des cas).

L'indication de la réalisation d'IRM hépatique a était :

- La présence des métastases hépatique infracentimétrique, qui étaient difficiles à caractériser sur la TDM.
- La présence des lésions hypodense qui ne prennent pas le produit de contraste.
- L'évaluation de l'extension des lésions au niveau hépatique.
- La présence de lésions hépatiques sur foie stéatosique.

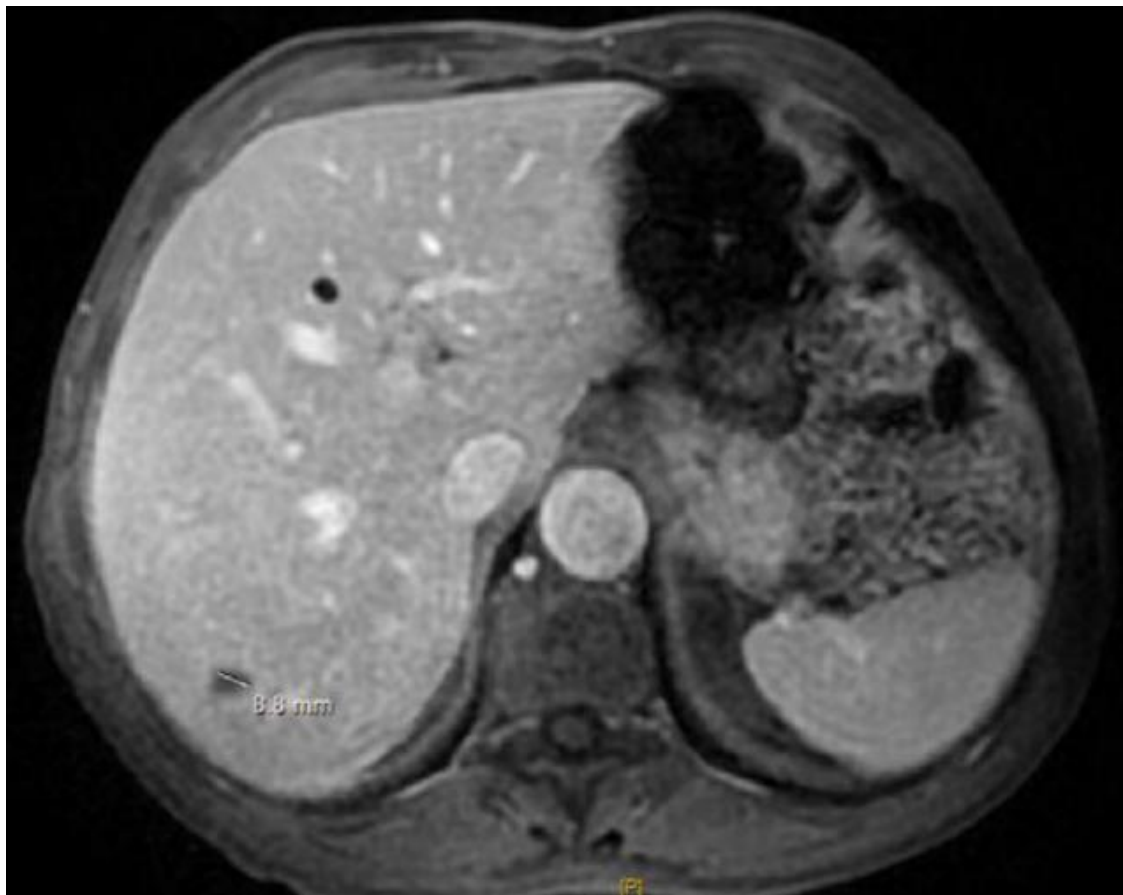


Figure 15 : [Service de radiologie, CHU Hassan II-Fes] : IRM hépatique mettant en évidence une MH du segment VII.

4. La tomographie par émission de positrons (TEP) :

La TEP se différencie des autres méthodes d'imagerie fonctionnelle, elle repose sur le principe général de la scintigraphie qui consiste à injecter des traceurs radio-actifs émetteurs de photons (67 gallium, 201 thalium, MTC MIBI), le plus utilisé récemment est le [F-8]-Fluoro-2-désoxyglucose (FDG).

La méta-analyse de Wiering et al publiée en 2005 a évalué les performances de la TEP et de la TDM dans le bilan des MH chez des patients atteints de CCR [41].

Les sensibilités et spécificités étaient respectivement de 88 et 96% pour la TEP et de 82,7 et 84,1% pour la TDM. Donc la TEP est performante pour le bilan des MHCCR, ainsi que pour les lésions extra-hépatiques. C'est un examen qui surtout a intérêt important dans la détection des récives locales de la tumeur primitive [41]. La TEP apparaît de plus en plus prometteuse pour le suivi après le traitement par radiofréquence des MH [42].

Cependant, même si la TEP semble être un examen performant dans l'imagerie diagnostique des MHCCR, il n'est pas utilisé de manière systématique, du fait de son coût, de sa disponibilité limitée et des faux positifs.

5. Laparoscopie et écholaparoscopie :

Compte-tenu de la supériorité de l'exploration chirurgicale sur le bilan pré opératoire pour estimer la résécabilité, il était logique d'évaluer la laparoscopie enrichie de l'écholaparoscopie, procédure moins invasive que la laparotomie. Plusieurs études étudient la faisabilité et l'apport de l'exploration coelioscopique dans le diagnostic et donc en partie dans l'appréciation de la résécabilité.

Cette procédure est, dans des mains expertes, le plus souvent techniquement faisable, sa morbidité est faible (1,2 %-4 % [43]). Elle est rapportée comme très sensible (80-94 %), très spécifique (90 %) [44]. Elle évite les laparotomies inutiles, et semble utile pour détecter une carcinose péritonéale, des petites métastases infracentimétriques, une cirrhose méconnue (rare). Elle réduit le temps d'hospitalisation et les coûts en cas d'irrécabilité.

Donc dans des mains expertes, l'exploration laparoscopique avec écholaparoscopie peut être proposée dans le bilan de résécabilité notamment en cas de forte suspicion préopératoire d'irrécabilité (évaluation du futur foie restant, suspicion de carcinose), évitant ainsi des laparotomies inutiles [45].

6. L'échographie per-opératoire :

L'échographie peropératoire est aujourd'hui indispensable en chirurgie hépatique car d'une part, elle complète le bilan lésionnel en repérant les lésions hépatiques méconnues en préopératoire car de petite taille ou se développant sur foie cirrhotique et d'autre part, elle permet de délimiter un territoire d'exérèse en donnant une cartographie précise des pédicules vasculaires en précisant leur rapport à la lésion et leur éventuel envahissement par un thrombus tumoral.

Elle guide l'exérèse carcinologique des lésions hépatiques mais permet également le staging des lésions biliopancréatiques [131].

Plusieurs études ont montré que l'échographie per-opératoire avait une sensibilité (95–99%) et une spécificité (95–100%) significativement supérieures à celles de l'échographie et de la TDM préopératoires [70]. Pourtant, l'utilisation systématique de l'échographie per-opératoire lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée [71].

Dans notre série : une échographie per opératoire a été réalisée chez 2 patients. Elle a permis de confirmer les résultats de bilan morphologique.

7. Autres :

a. la biopsie hépatique percutanée échoguidée ou guidée par écholaparoscopie

La confirmation histologique n'est indiquée que si la métastase est découverte avant la tumeur primitive ou lorsque le contexte et/ou l'imagerie ; en particulier l'IRM avec injection de gadolinium ; ne suffisent pas à la caractérisation d'une lésion hépatique. La réalisation de biopsie hépatique dans un contexte

néoplasique nécessite cependant des précautions particulières : utiliser des aiguilles coaxiales, éviter les ponctions répétées et la biopsie des tumeurs sous capsulaires sans interposition de parenchyme sain [40]. Même si le risque de dissémination tumorale sur le trajet de ponction est minime ($<1\%$), il mérite d'être signalé.

b. La radio-immunodétection au moyen d'anticorps monoclonaux :

Son principe est de diriger un isotope gamma-émetteur sur les cellules tumorales au moyen d'un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène tumoral.

Les résultats pour les MH sont décevants car bien que la spécificité soit souvent supérieure à 90%, la sensibilité est faible de l'ordre de 50 à 70% [11].

c. L'artériographie :

Elle peut être suivie d'une embolisation tumorale. C'est son principal intérêt.

En effet d'un point de vue strictement diagnostique, les autres examens morphologiques ont un meilleur rapport coût efficacité, sont moins invasifs et donnent des informations plus complètes.

BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

Lorsque le diagnostic des MHCCR est posé, le choix du traitement dépend du bilan d'extension ainsi que le bilan d'opérabilité du malade.

I. Bilan d'opérabilité :

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

La réalisation d'une chirurgie hépatique nécessite une prise en charge anesthésique de qualité, comprenant une prise en charge préopératoire spécifique. Les modifications hémodynamiques peropératoires sont fréquentes. Elles peuvent faire suite au clampage du pédicule hépatique ou de la veine cave en cas d'exclusion hépatique complète. Elles peuvent également être liées à une hémorragie peropératoire parfois importante nécessitant une prise en charge anticipée.

Le bilan d'opérabilité comprend :

- Un interrogatoire et un examen clinique rigoureux.
- La recherche d'une dénutrition qui peut bénéficier d'une prise en charge spécifique (compléments alimentaires, immunonutrition entérale, nutrition parentérale...)
- Bilan cardiaque comprenant ECG et échographie cardiaque.
- Bilan respiratoire : Radiographie thoracique et EFR
- Bilan rénale : urée , créatinine

Dans notre série nos 50 malades n'avaient pas de contre-indication anesthésique ou opératoire et aucun d'eux ne présentait une insuffisance hépatocellulaire.

II. Bilan de résécabilité :

A. Bilan d'extension :

Pour les patients dont l'état de santé général ne contre-indique pas une prise en charge thérapeutique, il est indispensable de faire une cartographie précise des lésions hépatiques afin de statuer sur les possibilités de prise en charge. Les modalités de traitement reposent actuellement sur la résécabilité des lésions. Il est important de ne pas sous-estimer, ni surestimer l'extension hépatique.

Les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux sont :

- l'examen clinique et l'évaluation de l'état général du patient qui conditionne la poursuite du bilan
- une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection d'un produit de contraste iodé (éventuellement précisée par une échographie hépatique). Des risques importants à l'utilisation d'un produit de contraste iodé (allergie, insuffisance rénale) doivent faire remplacer la TDM du foie par une IRM avec injection de gadolinium
- le dosage de l'ACE qui est utile au suivi de la réponse thérapeutique.

Les autres examens ne sont à effectuer qu'en cas de signe d'appel clinique ou si la tomodensitométrie standard paraît insuffisante pour décider d'une stratégie thérapeutique et préparer sa réalisation :

- IRM avec injection de gadolinium si la TDM est insuffisante pour caractériser les lésions détectées.
- Evaluation prévisionnelle du volume de foie restant si une résection large est envisagée.
- TEP avant résection de métastases hépatiques chez les patients à haut risque de dissémination extra-hépatique et si la réalisation de la TEP ne retarde pas la mise en œuvre du traitement [135].

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'un bilan d'extension avant la résection de leurs MH. Ce bilan a comporté :

- Une radiographie pulmonaire qui a décelé des métastases pulmonaires chez 2 patients (soit 4 %)
- Ainsi qu'une TDM TAP qui a été réalisée chez tous les patients, et qui a permis de mettre en évidence la présence des rapports avec les vaisseaux porte et sus-hépatiques chez 2 patients, et la présence d'autres localisations secondaires chez 7 patients, permettant ainsi d'éviter une chirurgie inutile.

B. Volumétrie et évaluation de la fonction hépatique

1. Volumétrie hépatique :

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

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

- Si le résultat est supérieur à 40%, la volumétrie ne contre-indique pas le geste chirurgical.
- Si le résultat est inférieur à 25%, le geste ne peut pas être réalisé d'emblée du fait du risque élevé d'insuffisance hépatique post-opératoire

L'équipe de Lille a, quant à elle, étudié la morbidité et la mortalité de 31 hépatectomies droites élargies en fonction des volumétries préopératoires [48]. Les valeurs de 20% et 25% ne sont pas discriminatives dans leur étude en termes de morbidité ni de mortalité. A l'inverse, ils ont montré qu'un volume de foie restant inférieur à 0,5% du poids du corps est un facteur de risque significatif de morbidité accrue.

Dans notre série 3 volumétries ont été réalisées :

- Des valeurs inférieures à 25 % ont été retrouvées chez 2 patients
- Une valeur supérieure à 35% a été retrouvée chez une patiente

2. Evaluation de la fonction hépatique :

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

La classification de Pugh–Child est alors très utile pour apprécier la “ réserve fonctionnelle ” hépatique (tableau VIII) :

	1 point	2 point	3 point
Encéphalopathie	Absente	confusion	coma
Ascite	Absente	discrète	modérée
Taux de prothrombine	> 50 %	40 à 50 %	< 40 %
Bilirubine	< 35 umol/L	30–50 umol/L	> 50 umol/L
Lbumine	> 35 g/L	28–35 g/L	< 28 g/L

Tableau VIII : Classification de Pugh–Child. Pour chaque malade, un score est établi en additionnant les points : La classe A correspond aux malades ayant un score de 5 ou 6, la classe B aux malades ayant un score de 7, 8 ou 9, et la classe C aux malades ayant un score de 10 à 15.

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

Cette clairance est évaluée par l'administration intraveineuse de vert d'indocyanine (habituellement 0.5 mg/kg). Des mesures sanguines sont réalisées 5,

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

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

C. Les critères de résécabilité :

Le bilan de résécabilité est basé sur le principe de la résection R0. Il n'y pas de place pour une chirurgie de cytoréduction lors de la prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale, à l'inverse des lésions secondaires de tumeurs endocrines, voire gynécologiques.

Scheele et al ont ainsi mis en évidence une absence de différence significative entre les patients non opérés de leurs lésions hépatiques et les patients opérés avec une exérèse partielle [49].

Dans le thésaurus de la fédération francophone de cancérologie digestive, les critères de résécabilité et d'opérabilité retenus sont :

- le terrain du patient : compatible avec une anesthésie générale et une résection hépatique
- des critères techniques : s'assurer de la possibilité de laisser en place un volume résiduel de foie sain entre 25 et 40 %
- des critères carcinologiques : vérifier l'absence de localisation tumorale extra-hépatique non résécable en totalité (en pré et en per-opératoire)
- des critères anatomiques : connaître l'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques) afin de laisser, après la chirurgie, un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire
- la chimiosensibilité en cas de traitement pré-opératoire : s'assurer de l'absence de progression sous chimiothérapie [48, 49, 50,51].

Au terme de cette évaluation technique, on peut définir 2 niveaux de difficulté (figure 16) :

RESECABILITE DE CLASSE I : résécabilité évidente
par une hépatectomie classique (hépatectomie conventionnelle de 4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel).
RESECABILITE DE CLASSE II : résécabilité possible
par une hépatectomie complexe ou très large requérant une procédure difficile et/ou risquée.

MHCCR étaient opérées à visée curative dans 6,3% des cas quand il s'agissait de métastases synchrones et 16,9% des cas pour les métastases métachrones [52].

Dans l'étude américaine [53], Environ 20% des métastases hépatiques étaient réséqués.

Dans notre série : Les MHCCR étaient opérées à visée curative dans 40 % (n=20/50) :

- Dans 30 % des cas; il s'agissait de MH synchrones :
- D'emblée résécables dans 24% des cas (n=12/50).
- Résécables après une chimiothérapie néoadjuvante dans 6% des cas (n=3/50)
- Et dans 10% des cas pour les MH métachrones.
- Sachant que certains malades porteurs des MH non résécables n'ont pas été hospitalisés dans le service de chirurgie « B » (non inclus dans notre étude), et ont été adressés en oncologie pour une chimiothérapie exclusive.
- Les raisons de non résécabilité pour les autres (n=30/50) étaient :
 - La multiplicité des lésions hépatiques dans 33% des cas (n=10/30).
 - La non résécabilité de la tumeur primitive dans 37% des cas (n=11/30).
 - La présence à la fois des métastases hépatiques et pulmonaires dans 10% des cas (n=3/30).
 - La présence d'une carcinose péritonéale dans 13% des cas (n=4/30).
 - La présence des rapports avec les vaisseaux portes et sus hépatiques dans 7% des cas (n=2/30).

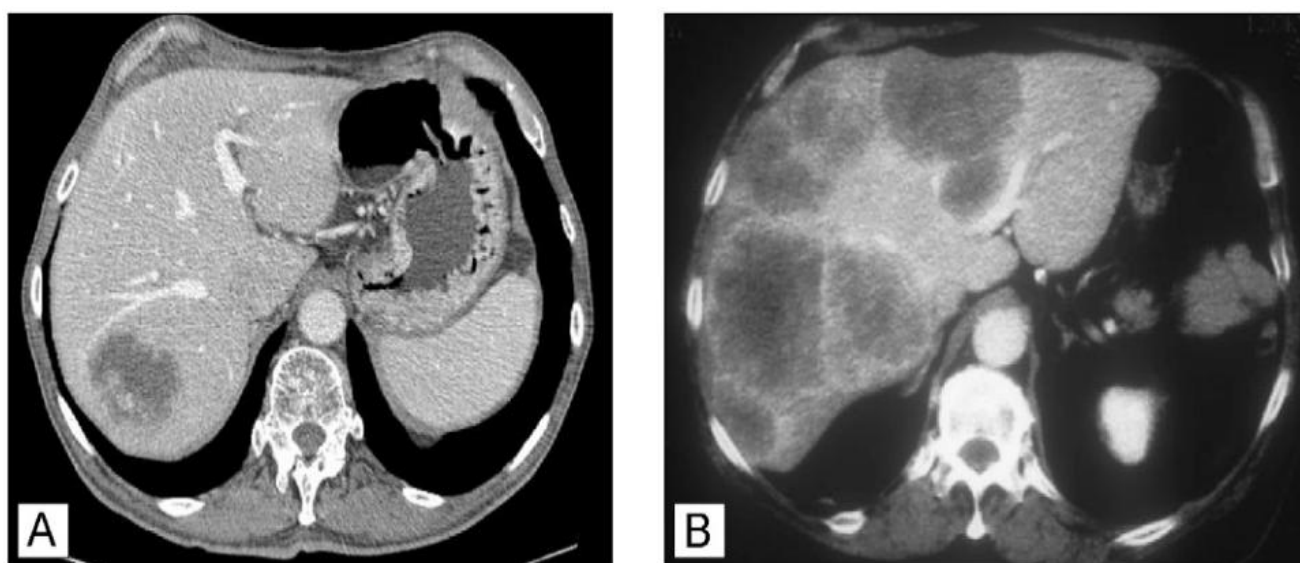


Figure 16 [54] : Métastase hépatique unique du secteur postéro-latéral du foie droit résécable d'emblée (classe I) (A).

Métastases multiples volumineuses et bilobaires potentiellement résécables (classe II) (B).

TRAITEMENT DES MHCCR :

La résection chirurgicale des MHCCR représente le seul traitement curatif avec une survie prolongée chez plus de 50% des patients.

Chez les patients porteurs d'une atteinte hépatique diffuse, l'ablation des métastases par radiofréquence peut être associée à la résection chirurgicale. L'utilisation de l'embolisation portale et de la chimiothérapie permettent également d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement curatif.

Le traitement moderne des MHCCR ne s'envisage que dans le cadre d'une approche multidisciplinaire au sein d'une unité de concertation multidisciplinaire, afin d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'un traitement à visée curative.

I. But du traitement :

Le traitement des MHCCR a pour but de :

- Réséquer les métastases
- Réduire la taille tumorale
- Améliorer la résécabilité
- Améliorer la survie et la qualité de cette survie

Afin d'éviter des complications post opératoires ; l'exérèse des lésions doit être complète en respectant certaines règles :

- La chirurgie des métastases hépatiques n'est indiquée que si une résection complète (R0) est possible.
- Une conservation de parenchyme fonctionnel correspondant à au moins 30 % de la masse hépatique.

- Une limitation des déperditions sanguines.
- Le respect d'une marge de sécurité d'au moins 1 cm.
- Le respect des pédicules glissoniens destinés aux segments réséqués.

II. Moyens thérapeutiques :

A. La résection chirurgicale :

1. Les différents types d'hépatectomie (figure 17) :

- Les hépatectomies anatomique (typiques) :

Elles sont définies par une exérèse limitée par un plan de scissure anatomique.

On parle donc d'hépatectomie droite ou gauche, de sectoriectomy, et de segmentectomy.

Les hépatectomies anatomiques ont l'avantage de réaliser l'exérèse de tout le tissu de drainage de la lésion. Elles sont plus satisfaisantes sur un plan carcinologique. De plus, elles ne laissent pas en place de tissu hépatique dont la vascularisation pourrait être mise en défaut par une tumorectomie non anatomique [63,64].

- Les hépatectomies non anatomiques (atypiques) :

Elles consistent en une exérèse ne correspondant pas à une partie anatomique du foie. Le plan de section ne passe pas par une scissure anatomique ; on parle donc de tumorectomie ou métastasectomy.

Une hépatectomie non anatomique est possible pour une petite lésion, et à distance des pédicules glissoniens et du drainage veineux sus-hépatique.

Ce type d'hépatectomie a l'avantage de l'épargne parenchymateuse. Elle permet de réaliser plusieurs tumorectomies, y compris pour des lésions bilobaires ou controlatérales d'une exérèse.

L'inconvénient de ce type de geste est de ne pas réaliser l'exérèse du pédicule glissonien ni des vaisseaux de drainage sus-hépatique de la lésion, dont l'envahissement n'est pas évaluable par le bilan préopératoire. Une exérèse non-anatomique n'est donc pas recommandée lorsque la lésion est volumineuse du fait du risque d'envahissement de ces structures [63,64].

En pratique aucune étude n'a montré de réels bénéfices en terme de survie globale d'un type d'exérèse par rapport à un autre type. Il est donc recommandé de réaliser une exérèse non anatomique en vue d'une épargne parenchymateuse lorsque la situation de la ou des lésions le permet (lésions superficielles, de petites tailles, à distance suffisante du territoire de drainage du parenchyme hépatique laissée en place) [65, 66] (figure 18).

Dans notre série, la résection hépatique a consisté en :

- Hépatectomie non anatomique dans 80% des cas : métastasectomie chez 16 patients.
- Hépatectomie anatomique dans 15% des cas (n=3/50) : Deux segmentectomies, et une bi-segmentectomie,
- Une métastasectomie associée à une bisegmentectomie dans 5% des cas (n=1/50).

Une comparaison entre notre conduite chirurgicale avec celle des autres séries est montrée dans le tableau IX.

Séries	M	S	BS	TS	HD	HG	HDE	HGE
Minagawa et al [60]	137	6	42	2	18	16	10	4
Shaheen et al [56]	243	41	72	58	108	31	101	8
Fong et al [58]	132	111	186	335	188	49	–	–
Notre série	16	2	2					

Tableau IX : Tableau comparative entre les techniques chirurgicales

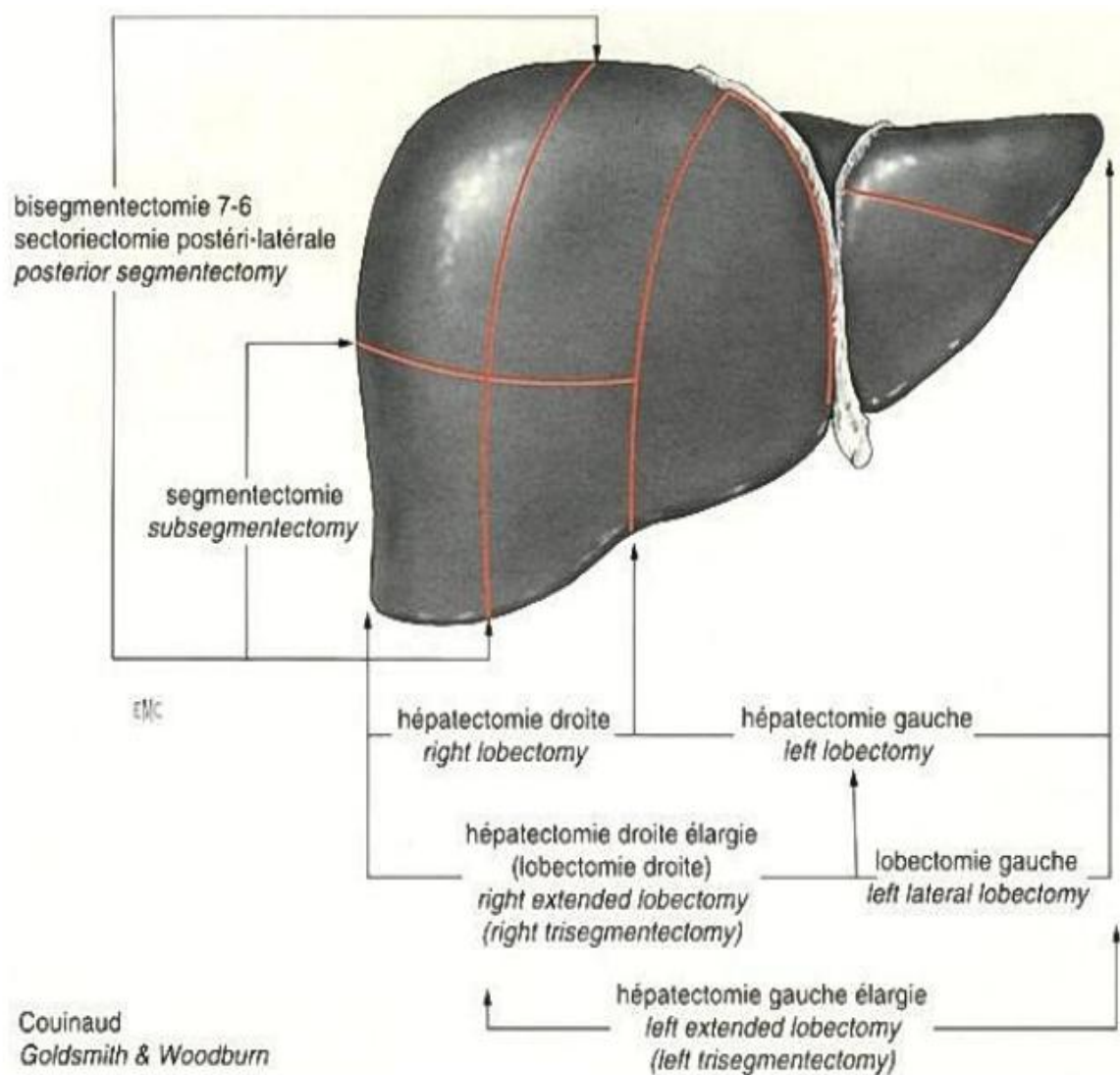


Figure 17 : Correspondance entre les classifications anatomiques de Couinaud et de Goldsmith et Woodburn.

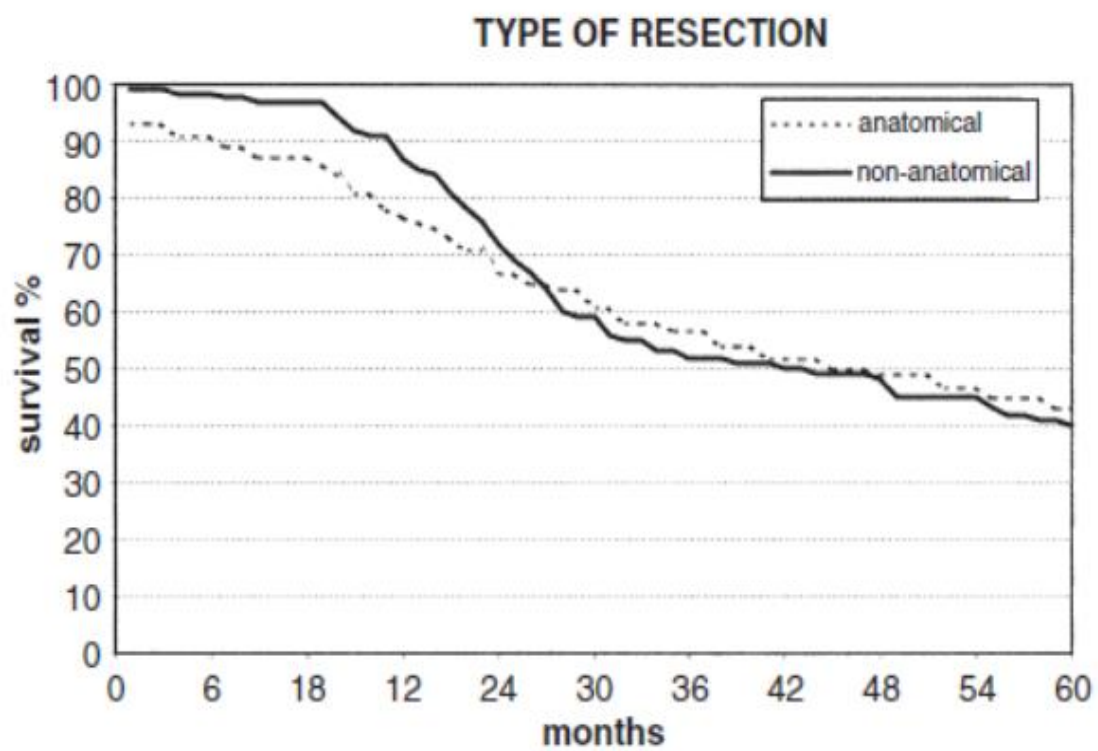


Figure 18 : comparaison des survies globales après résection anatomique et non-anatomique [65,66].

2. Technique chirurgicale [67,68,69] :

a. Voies d'abord :

L'installation du patient est la même quelle que soit la voie d'abord abdominale réalisée. Le patient est installé en décubitus dorsal, les bras en croix à la disposition de l'équipe anesthésique, ou le bras droit le long du corps. Un billot adapté est placé sous le malade (figure 19).

Les voies d'abord utilisées sont :

- L'incision sous costale droite :

Elle est la plus utilisée pour explorer le foie. Cette incision peut être prolongée sur quelques centimètres en avant du sternum. Elle peut être associée à une sternotomie partielle droite sur 2 espaces, L'incision d'Hasegawa donne un excellent jour sur la veine cave inférieure supra-hépatique. Elle associe une sous costale droite à une sternotomie partielle droite sur 2 espaces [64].

- Une incision bi-sous-costale (figure 20) :

Elle est préférentiellement utilisée. Un trait de refend médian peut être ajouté pour offrir un meilleur accès aux segments supérieurs du foie (segments IV postérieur, VII, VIII). En cas de résection simultanée de la tumeur colique gauche ou rectale et des métastases hépatiques synchrones, une laparotomie médiane sur laquelle est branchée une incision sous-costale droite peut être utilisée [65].

- Incision médiane (figure 20) :

Une incision médiane peut être utilisée pour réaliser une hépatectomie, même portant sur le foie droit [65].

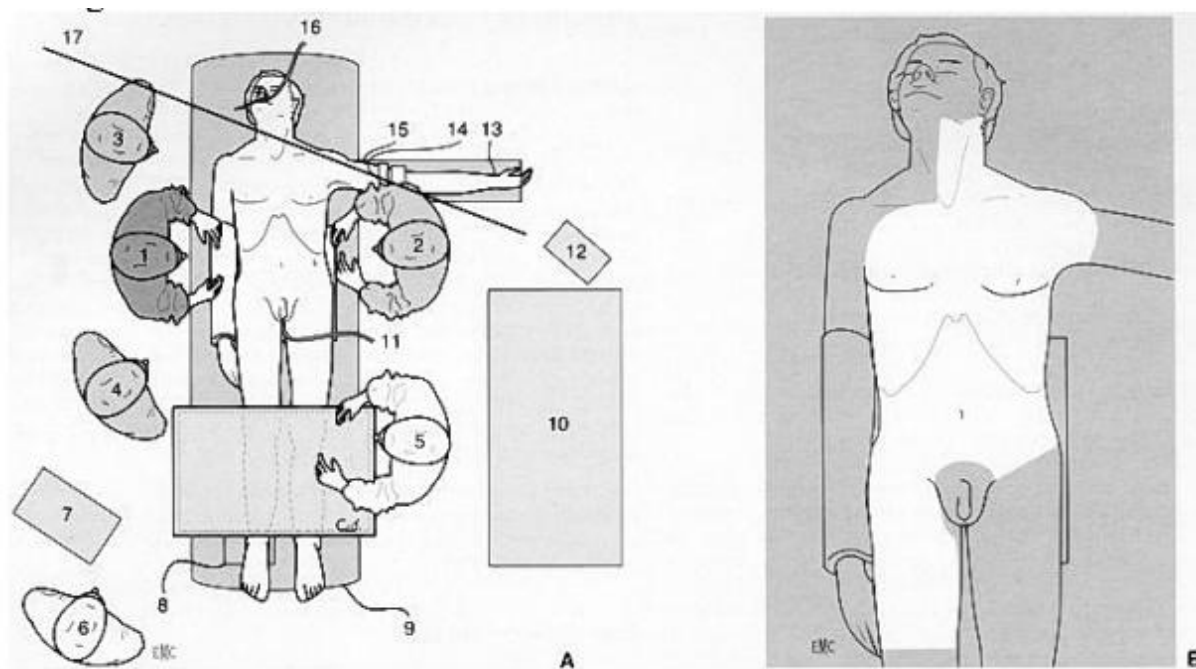


Figure 19 [68] : Installation du malade.

A. Installation de la salle d'opération.

1. Opérateur ; 2. premier aide ; 3. deuxième aide ; 4. troisième aide ; 5. instrumentiste ; 6. panseuse circulante ; 7. échographe ; 8. bistouri électrique et coagulateur à argon ; 9. matelas chauffant ;
10. table d'instruments ; 11. sonde urinaire ; 12. dissecteur ultrasonique ; 13. contrôle de pression artérielle sanglante ; 14. contrôle de tension artérielle ; 15. contrôle de température centrale ;
16. intubation et aspiration gastrique ; 17. séparation zone opératoire/zone anesthésique.

B. Limites du champ opératoire pour une hépatectomie majeure.

- La cœlioscopie (figure 21) :

Le développement des résections hépatiques par voie cœlioscopique reste limité et seuls certains groupes ont fait le choix d'en évaluer les possibilités et les résultats. Si les expériences initiales ont surtout concerné des lésions bénignes, des résections pour tumeurs malignes sont actuellement réalisées. Les premières expériences rapportées montrent la faisabilité et la sécurité des exérèses cœlioscopiques réalisées chez des patients sélectionnés sur la taille et la topographie favorables de leurs lésions (segments antérieurs et latéraux, taille < 5cm, à distance du hile et de la veine cave). Il s'agit le plus souvent des résections limitées (< 3 segments) mais des hépatectomies majeures sont également réalisables. La lobectomie gauche est la plus reproductible des résections hépatiques cœlioscopiques. Les avantages sont ceux de toute intervention cœlioscopique (préservation pariétale et retour plus précoce aux activités antérieures) [66].

- AUTRES :

L'incision de Makuuchi ou incision en J (Figure 20) : est 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 [65].

L'incision de « Makuuchi modifié » le L (Figure 20) : Récemment, Vauthey a proposé une incision de type Maakuchi modifiée. L'incision médiane est poursuivie jusqu'à l'ombilic, puis oblique perpendiculairement dans le flanc droit, en « L ». Les avantages théoriques de cette incision seraient que la branche horizontale serait parallèle à la distribution métamérique des dermatomes, permettant ainsi de préserver la vascularisation et l'innervation de la paroi [65].

Dans notre série la voie d'abord utilisée pour la résection hépatique a été :

- Une sous costale droite dans 50 % des cas (n= 10/20), elle a été réalisée :
 - Pour des MH métachrones chez 6 patients.
 - Pour des MH synchrones chez 4 patients, où l'abord sous costal droit a été associé à :
 - une laparotomie médiane élargie en sus et sous ombilical chez 2 patients.
 - une ceolioscopie chez 2 patients.
- La laparotomie médiane élargie en sus et sous ombilical a été réalisée dans 50 % des cas (n= 10/20) pour des MH synchrones.

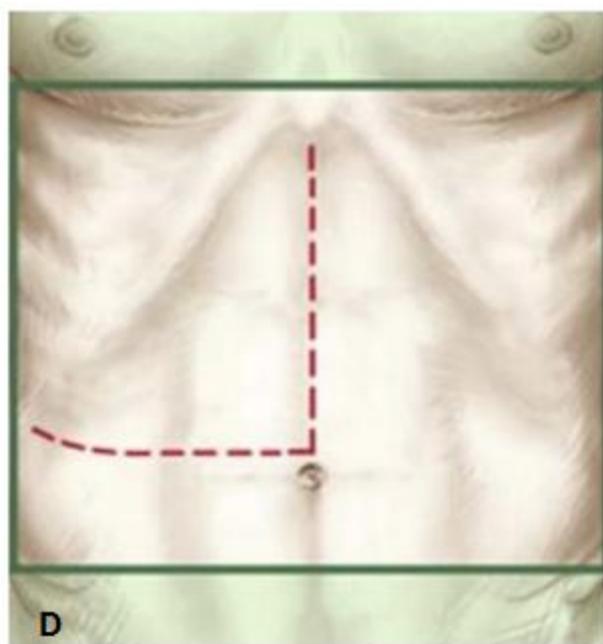
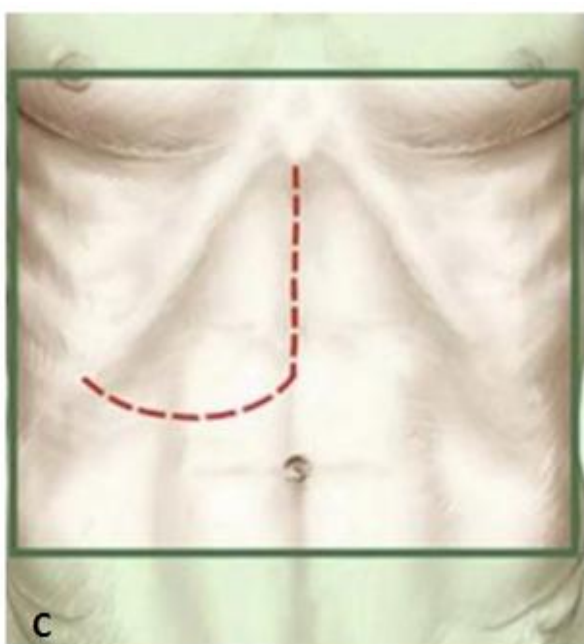
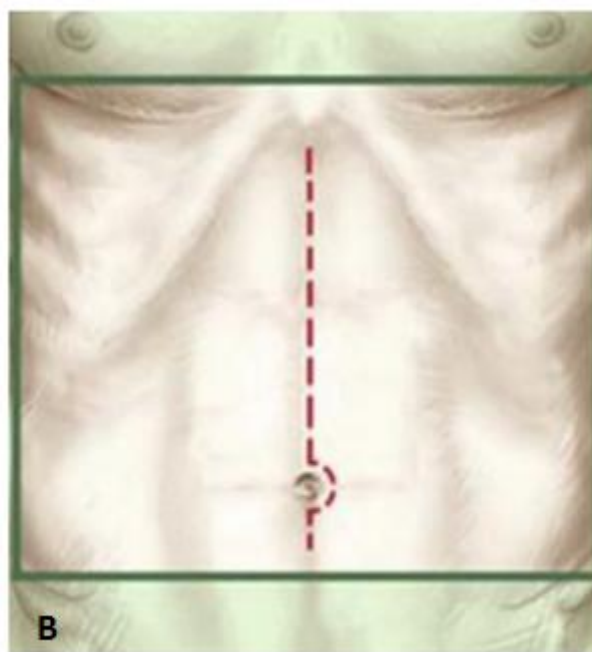


Figure 20 : Les voies d'abord des MH [65] :

A : Incision bisous-costale et trait de refend médian.

B : incision médiane.

C : incision de makuuchi en J.

D : incision de « Makuuchi modifié » le L .

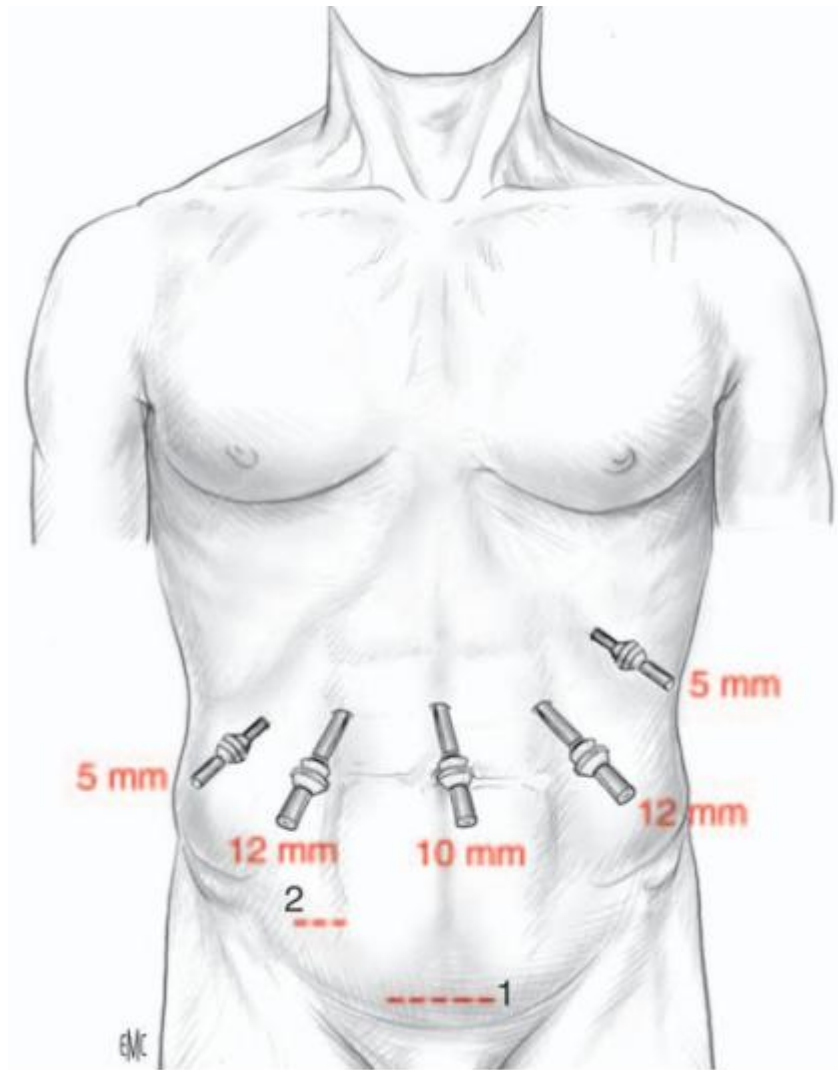


Figure 21 [66] : Les sites des trocars pour l'abord cœlioscopique

Un trocart de 10 mm en sus-ombilical (caméra), deux trocars de 12 mm en transrectal droit et gauche respectivement (opérateurs), deux trocars de 5mm dans le flanc droit et en sous-costal gauche respectivement (rétracteurs, aspirateurs ou opérateurs). À noter, en pointillé, l'emplacement futur de l'incision d'extraction de la pièce opératoire : transverse sus-pubienne ou sur une ancienne cicatrice d'appendicectomie.

b. Exploration abdominale et échographie hépatique per-opératoire :

À l'étage sous-mésocolique, l'ensemble du grêle est déroulé à la recherche de nodule de carcinomatose. Le cadre colique est palpé avec contrôle éventuel de la zone anastomotique en cas de résection colique préalable. Les mésos et le rétropéritoine sont également inspectés à la recherche d'adénopathies métastatiques ou de nodules de carcinose.

À l'étage sus-mésocolique, des adénopathies du pédicule hépatique, de la région Duodéno-pancréatique et du tronc cœliaque sont recherchées. Une manœuvre de Kocher est réalisée afin d'explorer correctement la région interaortocave et le pédicule mésentérique supérieur. Les coupes diaphragmatiques sont explorées minutieusement.

Au niveau du parenchyme hépatique, une première appréciation du

nombre, de la situation et de la taille des métastases est effectuée par la palpation, complétée par une échographie per opératoire qui fournit au chirurgien des informations supplémentaires sur la structure interne du foie, permettant ainsi d'identifier parfaitement les rapports vasculaires et biliaires des métastases (figure 22-25), et de détecter des MH qui ont passé inaperçues au bilan morphologique. Pourtant l'utilisation systématique de l'échographie per-opératoire lors d'une résection colorectale n'a jamais été recommandée [71].

Les lésions suspectes sont biopsiées pour examen anatomopathologique extemporané. Lorsque le parenchyme hépatique n'apparaît pas macroscopiquement sain ou lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée (>= trois segments), une biopsie du foie non tumoral est réalisée pour examen extemporané afin d'apprécier la qualité du parenchyme hépatique (stéatose, fibrose, cirrhose).

Dans notre série :

- L'exploration per opératoire du foie a été faite manuellement par le chirurgien chez tous nos patients.
- Cette exploration a permis la découverte fortuite de MH chez 3 patients, et la découverte des lésions hépatiques non mentionnées au bilan morphologique chez 6 patients.
- Une échographie per opératoire a été réalisée chez 2 patients. Elle a permis de confirmer les résultats de bilan morphologique.
- L'exploration peropératoire a permis de changer le statut de résécabilité chez 2 patients (Tableau X).

Série	Nombre de patients	Résection effective (%)
Gibbs et al [92]	159	61
Jarnagin et al [97]	534	78
Figueras et al [100]	259	91
Notre série	50	91

Tableau X : Evolution de la résécabilité des MH après exploration peropératoire.

Résection effective (RE) : rapport patients réséqués/patients estimés résécables sur les données du bilan préopératoire

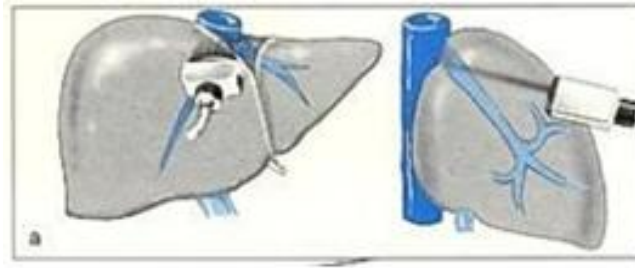


Figure 22 [68] : Exploration échographique des veines sus-hépatiques



Figure 23 [68] : Exploration échographique du pédicule glissonien gauche

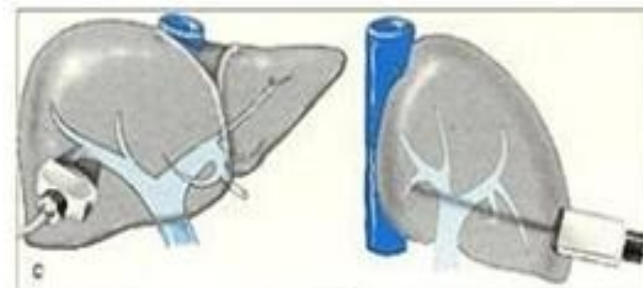


Figure 24 [68] : Exploration échographique du pédicule glissonien droit

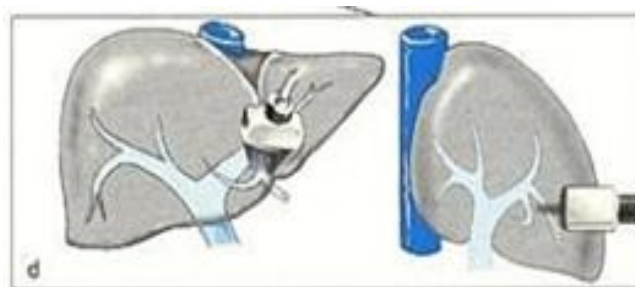


Figure 25 [68] : Exploration échographique du pédicule hépatique

3. Technique d'hépatectomie :

a. Clampage vasculaire (Figure 26) :

– Clampage pédiculaire :

Le pédicule hépatique est clampé en masse en excluant la voie biliaire principale, selon Pringle à l'aide d'un clamp vasculaire. Ce clampage en masse permet d'appliquer le clamp sur des tissus cellulo-adipeux qui protègent les éléments vasculaires des lésions traumatiques d'un clampage direct. Le clampage peut être continu ou intermittent.

Les clampages intermittents sont réalisés de façon préférentielle en cas de nécessité de clampage dont la durée est évaluée à plus de 30 minutes . Il consiste en un déclampage de 5min toutes les 15 à 20min. Il est mieux toléré que le clampage continu [72].

– Clampage sélectif hilaire ou supra-hilaire :

Il consiste à clamber seulement les éléments veineux et artériels hépatiques de la partie à réséquer. Ce type de clampage a l'avantage de limiter le saignement portal et artériel et de préserver le parenchyme qui va rester.

– Clampage intra-hépatique :

Il consiste à une occlusion veineuse par un catheter à ballonnet sous repérage échographique de la branche portale du segment à résequer. Cette technique est indiquée en cas de segmentectomie ou bisegmentectomie.

– Exclusion vasculaire :

Elle associe le clampage pédiculaire et le clampage de la veine cave inférieure. L'exclusion vasculaire complète du foie est exceptionnellement utilisée et réservée à des métastases volumineuses ou qui ont une relation étroite avec la veine cave inférieure [72].

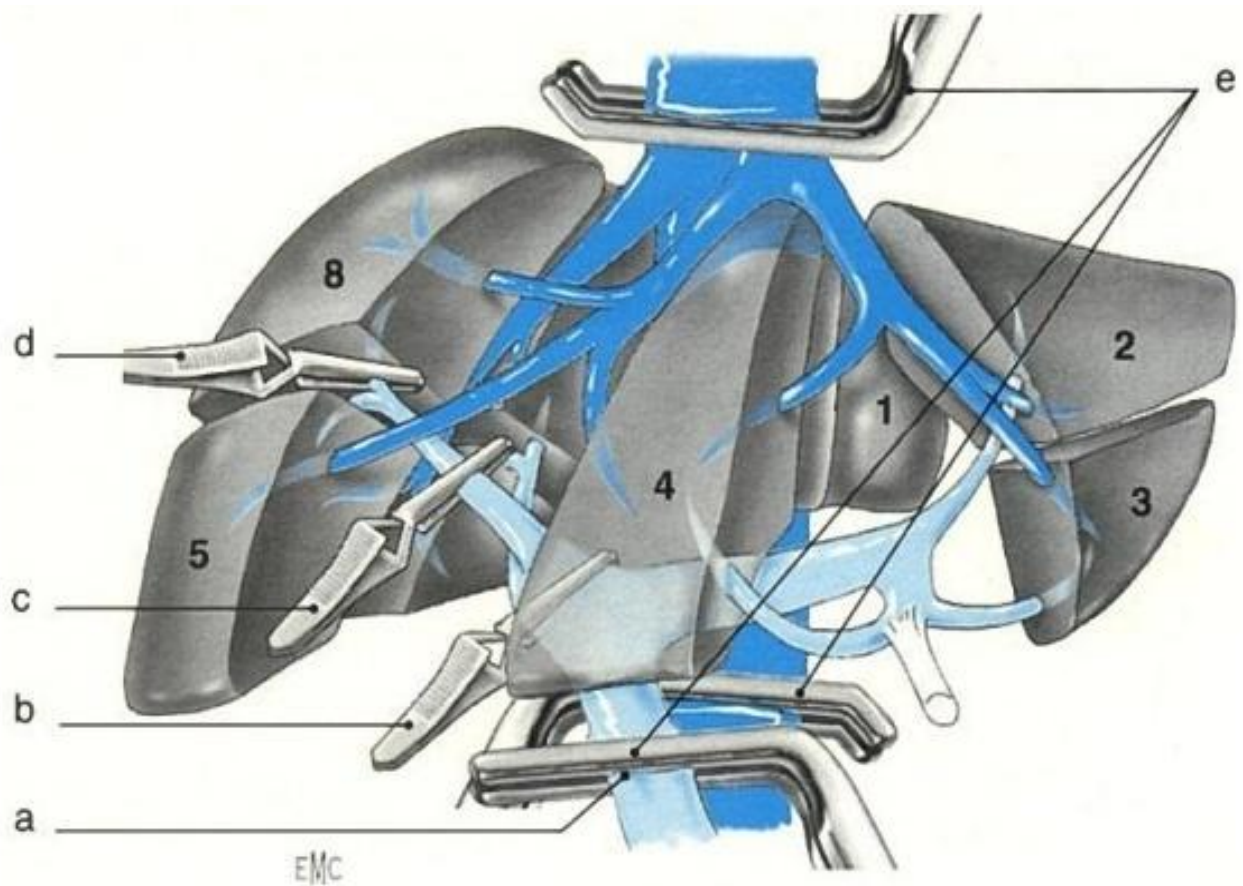


Figure 26 : Différentes modalités de clampage de la circulation artérioportale et cave.

- a. Clampage pédiculaire ou manoeuvre de Pringle
- b. Clampage sélectif
- c. Clampage suprahépatique
- d. Clampage intrahépatique
- e. Exclusion vasculaire totale (clampage pédiculaire cave sous-hépatique et cave sus-hépatique)

b. Section parenchymateuse :

La section parenchymateuse est réalisée à la pince hémostatique fine (Kellyclase) ou à l'aide d'un bistouri ultrasonique. Les pédicules accessoires sont soit électrocoagulés à la pince bipolaire, soit liés à l'aide d'un fil résorbable 2/0 ou 3/0, soit clipés au fur et à mesure à l'aide de clips résorbables (Absolock).

c. Traitement de la tranche d'hépatectomie :

L'hémostase est complétée à l'aide de ligatures serties fines de monofil non résorbable 5/0. Le coagulateur à argon est également utilisé 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.

Le traitement de la tranche hépatique reste un sujet de controverse. Des études expérimentales ont rapporté des effets biologiques convaincants sur les propriétés hémostatiques et biliostatiques de certaines « colles » ou « compresses » appliquées sur la tranche afin de diminuer les complications hémorragiques et biliaires postopératoires. Mais les études cliniques, très hétérogènes, ont donné lieu à des résultats contradictoires ne permettant pas actuellement de recommandation sur leur usage systématique [133].

4. Stratégie chirurgicale :

a. Hépatectomie en 1 temps :

L'objectif est de réaliser l'exérèse de l'ensemble des lésions hépatiques au cours de la même intervention. Elle ne se conçoit que si l'exérèse permet de laisser plus de 25% de foie sain, ou plus de 40% de foie si celui-ci a une fonction hépatique modérément altérée. L'exérèse doit être totale avec des marges idéalement supérieures à 1 cm.

b. Hépatectomie en 2 temps :

Cette stratégie décrite par Adam et al [73] Consiste à réséquer le plus grand nombre possible de métastases dans un premier temps, puis à réséquer les métastases restantes dans un deuxième temps après obtention d'une régénération hépatique. Dans cette stratégie on peut avoir recours à une embolisation portale, qui permet une diminution du volume des lésions hépatiques et une augmentation de la régénération parenchymateuse. Les patients entre les deux temps opératoires reçoivent une chimiothérapie.

La stratégie en 2 temps la plus fréquemment utilisée est l'exérèse d'une ou plusieurs lésions métastatiques du foie gauche associée à une embolisation portale droite sans craindre une progression des lésions (figure 27).

Un nouveau bilan d'imagerie, souvent complété par une volumétrie hépatique, est réalisé peu avant le second geste afin de s'assurer que la régénération hépatique du futur foie restant est suffisante.

Dans notre série : Une seule patiente a bénéficié d'une résection hépatique en deux temps, devant la découverte en per-opératoire de : 2 métastases résécables de segment II et III, et 2 métastases non résécables de segment VII et centrohépatique :

- Au premier temps opératoire : une métastasectomie des lésions hépatiques résécables.
- Au deuxième temps : une métastasectomie associée à une segmentectomie de segment VII, réalisées dans un délai de 5 mois.
- Entre les deux temps opératoire la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

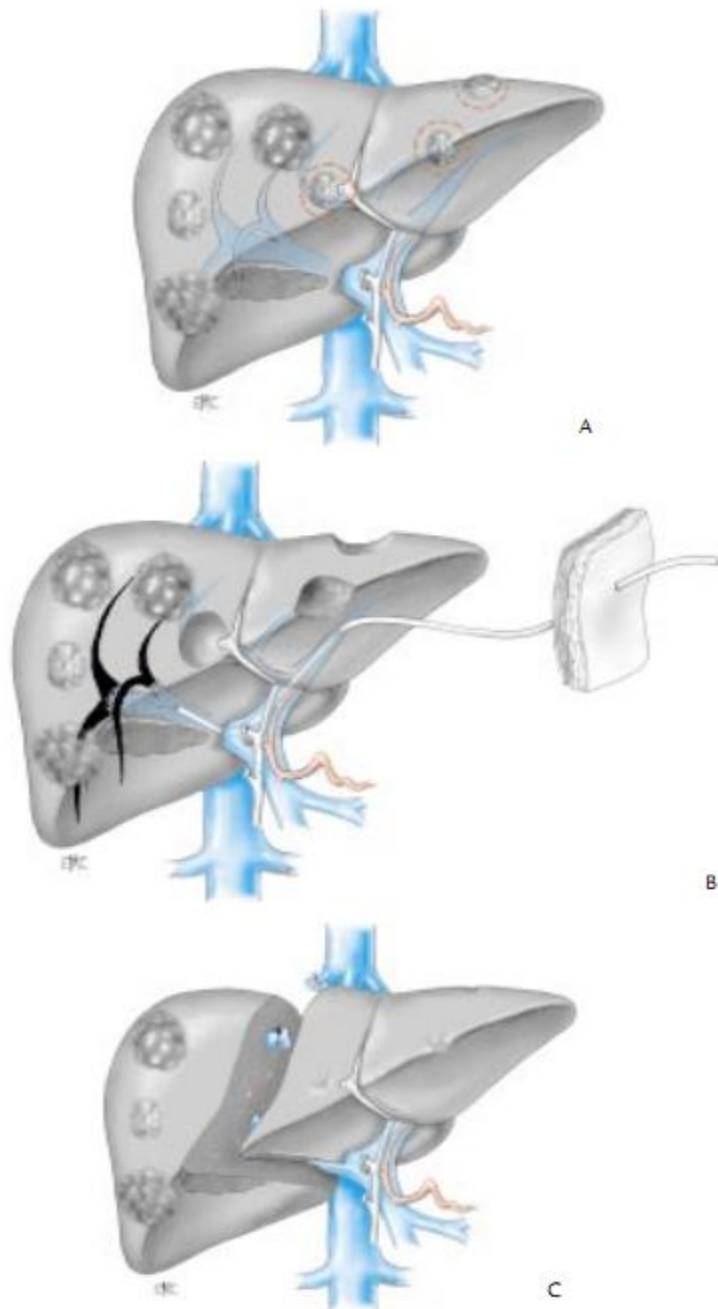


Figure 27 [67] : Stratégie de l'hépatectomie en deux temps incluant une embolisation portale.

A. Résection des métastases du foie gauche.

B. Embolisation portale droite.

C. Hépatectomie droite après obtention d'une hypertrophie compensatrice suffisante.

B. Les traitements par destruction locale des métastases hépatiques

(TDLMH) :

Les TDLMH se sont récemment développés notamment grâce au progrès de l'imagerie qui est indispensable à leur guidage. Ces TDLMH procurent de grands espoirs parmi lesquels, celui de pouvoir détruire des tumeurs non résécables que ce soit de façon isolée ou en association avec la chirurgie, ou celui de diminuer la lourdeur des gestes

Aujourd'hui, la faisabilité et la tolérance de ces techniques sont tout juste démontrées, l'efficacité locale de chaque technique est en cours d'évaluation et seul de petites séries sont publiées, aucune étude n'a comparé de façon rigoureuse ces différentes techniques. Il n'existe aucune donnée sur le bénéfice de survie que pourrait procurer les TDLMH. De plus, l'évolution technologique rapide, qui augmente les performances des systèmes utilisés, rend rapidement obsolètes des résultats même récents. En pratique, les TDLMH conduisent à se poser de nombreuses questions dont très peu trouvent des réponses dans les faibles données scientifiques actuellement disponibles. De ce fait, seul des recommandations concernant les modalités de TDLMH et leurs faisabilités peuvent être formulées. En conséquence, il est impératif de réaliser le plus possible des TDLMH dans le cadre d'essais cliniques afin de répondre aux nombreuses questions que l'arrivée de ces techniques a fait naître.

1. Destruction par radiofréquence :

La radiofréquence (RF) a démontré sa supériorité par rapport aux autres techniques de destruction tumorale comme la cryothérapie ou l'alcoolisation et reste actuellement la seule technique utilisée dans le traitement des MHCCR. Son principe repose sur l'utilisation de l'énergie thermique pour détruire les cellules tumorales.

Les limites de la technique sont la taille supérieure à 3 cm et le nombre supérieure à 3, la localisation au niveau du dôme hépatique et le voisinage de gros vaisseaux et voies biliaires sont également considérée comme contre indication à la réalisation de cette technique. Des nodules supérieurs à 4 cm peuvent néanmoins être détruits par applications multiples de l'électrode dans la tumeur. Une méta-analyse montre que la radiofréquence permet d'obtenir des résultats intéressant avec des taux de survie à trois ans de 37 à 58 % [74].

La RF ne doit pas être une alternative à la résection en cas de métastase résécable, c'est un traitement complémentaire à la chirurgie dans le cadre d'une approche thérapeutique curative [75],

La RF peut être réalisée par voie percutané, par laparoscopie ou par chirurgie ouverte. La RF par chirurgie ouverte est plus invasive, mais ses résultats sont supérieurs car elle permet un meilleur contrôle des facteurs limitant, tels qu'une mauvaise localisation ou une taille tumorale importante [76,77]. L'association d'une RF lors de l'hépatectomie est généralement bien tolérée et n'augmente pas la morbi-mortalité du geste [76].

Après radiofréquence par voie chirurgicale, le taux de récurrence locale au niveau du site de RF est inférieur à 10 %. Le principal facteur de risque étant la taille de la métastase, ainsi le récurrence est évaluée à 50 % lorsque la

métastase est supérieure à 5 cm contre 4 % si elle est inférieure à 3 cm) [77,78].

Comme toute intervention invasive, la RF présente des effets secondaires comme la douleur, le saignement au point de ponction, et la fièvre isolée et transitoire, ou des complications plus graves, et parmi elles, celles qui résultent d'une erreur technique : abcès hépatique en amont d'une anastomose bilio-digestive, lésion d'un calcul biliaire principal, plaie d'un organe adjacent, brûlures cutanées par malposition des plaques conductrices, troubles du rythme en absence de monitoring, essaimage d'un nodule tumoral sous capsulaire.

2. La cryothérapie :

L'apparition de la cryothérapie est antérieure à celle de la radiofréquence. Le traitement est réalisé en refroidissant les tissus biologiques, ce qui conduit à la destruction des structures cellulaires par déshydratation [79].

L'argon ou de l'azote, est insérée dans la masse tumorale par une crysonde sous guidage échographique

La procédure est généralement réalisée après une laparotomie mais les approches laparoscopique et percutanée sont aussi pratiquées [80].

D'un point de vue méthodologique et technique, la cryothérapie connaît les mêmes contraintes que les radiofréquences, compte tenu de son caractère invasif pour l'organe. Les résultats cliniques [81] associent la cryothérapie à des taux de complications élevés, jusqu'à 40,7% contre 3,3% pour la radiofréquence, et un taux de récurrence tumorale de 13,6% contre 2,2% en cas de RF. Au sein des techniques émergentes, la cryothérapie est pour toutes ces raisons beaucoup moins utilisée .

3. Photo– destruction par laser :

Elle est décrite pour la première fois dans le traitement des tumeurs hépatiques en 1989 [82]. Le LASER Nd–YAG avec une longueur d'onde de 1 064 μm est le plus utilisé, Il détruit les tissus par conversion de l'énergie en chaleur.

La technique reste limitée par la profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus, par rapport aux traitements par RF ou par cryothérapie.

4. Destruction thermique par les micro–ondes (MCT) :

Le principe est proche de la radiofréquence puisqu'un échauffement est obtenu par agitation ionique au contact d'électrodes très fines. La taille maximale de destruction en un seul impact est d'environ 1,2 cm après un temps d'exposition de 30 à 60 secondes [83,84], ou de 2,6 cm après 300 sec d'exposition. La petite taille de destruction unitaire rend très souvent nécessaire la réalisation d'impacts multiples pour couvrir la totalité du volume cible.

A ce jour, lorsqu'un traitement est envisageable, la chirurgie reste privilégiée à la MCT. La technique demeure invasive pour l'organe et l'élargissement des volumes de nécroses nécessitera également l'implantation d'électrodes supplémentaires.

C. La chimiothérapie :

1. La chimiothérapie systémique :

a. les protocoles de chimiothérapies :

Basées initialement sur le 5 FU, les protocoles de chimiothérapies se sont enrichis de nouvelles molécules ces dernières années, telles l'irinotecan, l'oxaliplatine, et plus récemment des thérapeutiques dites ciblées telles que le bevacizumab et le cetuximab.

a.1. Le 5-FluoroUracile et le 5-FluoroUracile - Acide folinique :

Initialement administré en bolus, le 5-FU a vu son efficacité augmenter par sa prescription en perfusion lente et l'association avec l'acide folinique.

Actuellement, plusieurs schémas d'administration de l'association 5-FU - acide

folinique sont utilisés (LV5FU2, FUFOL type Mayo Clinic). En France, le schéma LV5FU2 est de loin le plus répandu.

Une étude randomisée sur 448 patients a montré que le schéma LV5FU2 était supérieur au schéma FUFOL en terme de tolérance et de réponse tumorale, respectivement 32,6% et 14,4% ($p=0,0004$). La survie sans progression était de 27,6 semaines contre 22 semaines ($p=0,0012$). La survie moyenne restant cependant identique dans les 2 cas. Le schéma FUFOL, principalement utilisée aux Etats-Unis, reste cependant une option thérapeutique en France et dans les pays européens.

a.2. L'irinotecan :

Il 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'irinotecan permettait une amélioration de la survie qui est respectivement de 9,2 mois contre 6,5 mois, et de la qualité de vie [85].

L'efficacité respective de l'irinotecan et de l'association 5-FU – acide folinique, leur mécanisme d'action distinct et l'absence de résistance croisée ont conduit à combiner ces deux traitements. Dans des études qui ont démontré la supériorité de protocole FOLFIRI qui associe l'irinotecan et le 5FU –acide folinique en première ligne, sur le schéma classique en terme de réponse tumorale, de survie moyenne, ainsi que la survie sans progression [86,87]

a.3. L'oxaliplatine :

L'oxaliplatine a d'abord été utilisé seul avant d'être associé au 5FU–acide folinique. L'association oxaliplatine–5FU–acide folinique a montré un taux de réponse tumorale et une survie sans progression supérieurs à l'oxaliplatine seul ou au 5FU–acide folinique seul. Il existe ainsi plusieurs protocoles selon la posologie et la modalité d'administration du 5FU–acide folinique.

Le plus utilisé, en France, est le protocole FOLFOX qui associe l'oxaliplatine et

Le 5FU–acide folinique. Cette association en première ligne de chimiothérapie permet un taux de réponse de 45% et une survie moyenne de 19,5 mois. L'efficacité de cette association a fait que le protocole FOLFOX est actuellement recommandé aussi bien en première qu'en deuxième ligne de chimiothérapie.

Tournigand a montré que la combinaison des protocoles FOLFOX et FOLFIRI en première et en deuxième ligne de chimiothérapie permettait un taux de réponse objective d'environ 55% quelque soit leur ordre d'administration [88].

a.4. Autres chimiothérapies :

- **Le raltitrexed :**

L'efficacité du raltitrexed semble être inférieure à celle de l'association 5FU-acide folinique. C'est notamment ce qu'évoquent les résultats de l'étude de Ducreux où le taux de réponse et la survie sans récurrence sont inférieurs avec le raltitrexed comparativement au couple 5FU-acide folinique [89]. La fréquence des complications avec le raltitrexed apparaît par ailleurs plus élevée dans cette étude comparativement au 5FU-acide folinique.

- **Les dérivés oraux du 5FU :**

Récemment, de nouvelles molécules ont été mises au point afin de remplacer les perfusions de 5FU par une administration orale. La principale de ces molécules est la capécitabine (Xéroda), pro-drogue orale du 5-FU, dont Van Cutsem a montré que l'efficacité était comparable à celle de l'association 5-FU-acide folinique type FUFOL avec un taux de réponse et une survie sans récurrence respectivement de 18,9% et 5,2 mois contre 15% et 4,7 mois [90].

a.5. Les thérapies ciblées (bevacizumab, cetuximab) :

- **Association de l'irinotecan au bevacizumab :**

Une étude a montré que l'association d'un anticorps monoclonal anti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le bevacizumab (Avastin) avec le protocole à base d'irinotecan et de 5-FU (protocole IFL) selon le schéma FUFOL, comparativement au schéma 5-FU-acide folinique seul, Cette association est à l'origine d'une amélioration significative du taux de réponse qui est respectivement de 45% et de 35% ($p=0,029$). La survie sans progression est respectivement de 10,6 mois et de 6,2 mois ($p<0,01$). La survie moyenne est respectivement de 20,3 mois et de 15,6 mois ($p=0,03$) [91].

L'association bevacizumab – FOLFIRI semble donc prometteuse mais aucune donnée ne permet actuellement de l'évaluer par rapport au schéma FOLFIRI seul.

- **Association de l'irinotecan au cetuximab :**

L'association du cetuximab, anticorps anti EGF (Epidermal Growth Factor), à l'irinotecan a montré un taux de réponse de 25%, une survie sans récurrence de 4,1 mois et une survie moyenne de 8,6 mois en troisième ligne de chimiothérapie après progression sous des protocoles à base d'irinotecan et d'oxaliplatine.

- **Association de l'oxaliplatine aux thérapies ciblées :**

L'association du FOLFOX au bevacizumab ou au cetuximab sont prometteuses mais leur efficacité restent à évaluer. L'association du FOLFOX au bevacizumab a montré une amélioration de la survie en deuxième ligne de chimiothérapie par rapport au FOLFOX seul, avec respectivement 12,5 mois et 10,7 mois ($p=0,02$) [92].

b. Place de la chimiothérapie :

- La chimiothérapie est utilisée dans 3 situations différentes :
- La chimiothérapie palliative :

Elle est administrée chez des patients dont les métastases ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical. Son intérêt est prouvé dans l'amélioration de la qualité de vie, le retard de l'apparition des symptômes et la prolongation de la survie. Elle est indiquée dès le diagnostic des métastases chez les patients non ictériques dont l'état général est satisfaisant (stade 0 à 2 OMS). Chez certains patients jugés initialement inopérables, des taux de réponse importants ont fait naître le concept de la chimiothérapie d'induction dont le but est de faire diminuer suffisamment le volume des métastases hépatiques pour les rendre résécables.

- La chimiothérapie néo-adjuvante :

Elle est administrée avant résection des métastases soit à titre systématique, soit lorsque la résécabilité initiale n'est pas évidente chirurgicalement et/ou lorsqu'il existe plusieurs critères carcinologiques péjoratifs. Elle est réalisée avant le geste chirurgical afin de contrôler l'évolutivité tumorale et de faciliter la chirurgie en diminuant le volume tumoral.

- La chimiothérapie adjuvante :

Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas [136], même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées. La chimiothérapie post-opératoire a donc pour objectif de traiter la maladie microscopique potentielle résiduelle à la chirurgie pour prévenir ou retarder la survenue de récurrences.

Dans l'étude de Reddy et al ; la survie globale était supérieure chez les

patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire par rapport à une résection hépatique seule. [134]

2. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique :

L'intérêt théorique de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique est double. D'une part, une plus forte concentration de chimiothérapie intra-tumorale et d'autre part, un moindre passage systémique. Les buts sont une meilleure efficacité et des effets secondaires moins importants. On privilégie les molécules à fort taux d'extraction hépatique comme l'oxaliplatine ou le 5-fluoro-2-déoxyuridine.

Les cures rapprochées et régulières nécessitent un système à demeure permettant d'éviter des cathétérismes itératifs de l'artère hépatique. Ainsi, un cathéter intra-artériel hépatique est implanté soit chirurgicalement par laparotomie soit par voie percutanée.

Le bénéfice de la combinaison d'une chimiothérapie intra-artérielle et d'une chimiothérapie systémique dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux est bien établi dans la littérature, Ce bénéfice est établi en terme de survie et de réponse tumorale dans le cadre d'un traitement palliatif et également en terme de survie globale ou sans récurrence dans le cadre d'un traitement adjuvant [93,94].

3. Chimiothérapie intra-péritonéale :

C'est une modalité de chimiothérapie rarement utilisée. Le but initial de la chimiothérapie intra-péritonéale est de diminuer le risque de localisation péritonéale après traitement d'un cancer colorectal. Plus de 9% du 5FU administré par voie intra-péritonéale gagne le système porte dont 60% à 80% sont extraits

par le foie. L'intérêt de cette chimiothérapie serait donc de diminuer non seulement le taux de récurrence péritonéale, mais également de prévenir la survenue de MH.

4. Chimiothérapie intra-portale :

Contrairement à la chimiothérapie intra-artérielle, qui a essentiellement un intérêt palliatif, la chimiothérapie intra-portale a pour but de stériliser les MH infracliniques dont la vascularisation est principalement portale. Deux techniques sont actuellement utilisées. La première est la repeméabilisation de la veine ombilicale jusqu'à la branche gauche de la veine porte par l'intermédiaire d'un cathéter. La seconde est l'introduction d'un cathéter par le tronc gastrocolique de Henlé dans la veine mésentérique supérieure. En cas d'impossibilité technique, on peut également cathétériser la veine colique supérieure gauche ou la veine mésentérique inférieure, voire une veine jéjunale [95].

D. L'embolisation portale :

C'est une technique qui consiste à induire une atrophie préalable des segments que l'on souhaite réséquer. Cette atrophie est provoquée par une interruption de la vascularisation portale et s'accompagne d'une hypertrophie compensatrice du foie résiduel (Figure 28) [96].

L'obstruction portale peut être provoquée par une embolisation endoluminale à l'aide de colles biologiques, de colles acryliques ou d'alcool ou par ligature [97].

L'embolisation peut se faire par un cathétérisme d'une veine iléocolique, ce qui nécessite un abord chirurgical de la dernière anse. Elle peut également se faire, et c'est aujourd'hui la technique la plus répandue, par voie transcutanée transhépatique en ponctionnant sous contrôle échographique une branche portale.

La ponction peut se faire par une anesthésie locale ou sédation et la procédure dure entre 45 et 90 minutes. L'abord peut être :

- Homolatéral au territoire embolisé, l'injection se faisant à contre-courant après avoir obstrué transitoirement l'origine de la branche par un ballonnet,
- Ou controlatéral, l'injection se faisant en flux libre. Cette manœuvre peut être délicate lorsque la circulation portale est ralentie ou risque d'embolisation par reflux des territoires que l'on souhaite préserver.

Un scanner volumétrique est réalisé avant l'embolisation portale et juste avant la chirurgie afin de vérifier la bonne hypertrophie du foie. Les méthodes chirurgicales peuvent être utilisées dans le temps de la chirurgie de tumeur primitive pour préparer la future hépatectomie, Il est également utilisée lors d'une chirurgie hépatique en deux temps qui s'avère nécessaire pour pouvoir traiter des métastases bilatérales non résécables en un seul temps opératoire. Dans tous les autres cas, la voie d'abord percutanée est préférable.

La faisabilité de la technique est proche de 100% dans les équipes spécialisées, et sa morbidité est minime [100].



Figure 28 : Métastases hépatique synchrone du foie droit et cancer du colon droit :
a : avant embolisation portale droite ; b : cancer du colon droit avec stent colique ;
c : embolisation portale droite ; d : un mois et demi après embolisation portale ; e :
deux ans après résection.

E. Autres moyens thérapeutiques

1. La chimio-embolisation :

Il s'agit de réaliser une embolisation artérielle couplée à l'injection d'agents cytotoxiques afin d'interrompre le flux sanguin tumoral et entraîner une nécrose. Le plus souvent, il est réalisé une chimio-embolisation lipiodolée associant l'injection :

- d'agents cytotoxiques (cisplatine ou doxorubicine)
- de Lipiodol® : produit de contraste radiologique huileux servant de vecteur au cytotoxique injecté
- de fragments de spongel pour l'embolisation.

L'effet anti-tumoral est souvent important mais incomplet nécessitant de réaliser plusieurs séances.

Les contre-indications de ce traitement sont une fonction hépatique altérée, un shunt artério-veineux et un flux portal inadéquat.

Cette technique est plus souvent utilisée dans le cadre des lésions primitives hépatiques

2. L'alcoolisation :

Consiste en une injection intra-tumorale d'alcool absolu par voie chirurgicale ou percutanée.

Elle a une efficacité démontrée sur le carcinome hépato-cellulaire, mais aucune étude n'a montré un bénéfice en terme de survie dans les MHCCR.

3. La radiothérapie conventionnelle :

Par voie externe n'a pas d'intérêt dans le traitement des MH en dehors d'un effet antalgique. Pour avoir une action anti-tumorale, elle nécessiterait des doses qui induisent systématiquement une hépatite radique, associant fibrose biliaire et nécrose hépatique. Il en est de même pour la radiothérapie

interstitielle à l'iridium qui fait appel à des techniques sophistiquées sans offrir plus d'avantages.

4. La ligature de l'artère hépatique et désartérialisation :

La suppression de la vascularisation artérielle diminue de 90% l'apport sanguin dans les cellules tumorales et de 35% dans le parenchyme sain et favoriserait donc la nécrose tumorale. La ligature chirurgicale de l'artère hépatique est relativement bien tolérée si le tronc porte est perméable et le foie est non cirrhotique. Le bénéfice en terme de survie dans les MHCCR est nul, cela est également le cas lorsqu'une chimiothérapie est associée.

5. La ligature portale :

La ligature chirurgicale porte habituellement sur la branche droite de la veine porte qui est abordée en disséquant le bord postérieur droit du pédicule [98].

Mais la ligature semble être moins efficace que l'embolisation [99].

III. Les indications :

A. Métastases hépatiques d'emblée résécable :

Dans le cas des MH d'emblée résécables (figure 29) une chimiothérapie péri-opératoire est à discuter, par le 5FU-acide folinique associé à oxaliplatine [101]. Cependant, une chirurgie hépatique première sans chimiothérapie pré-opératoire est à discuter quand les métastases sont infra-centimétriques et localisées dans un segment difficile à repérer et à réséquer.

En pratique, on peut proposer les attitudes suivantes, résumées dans le tableau XI, fondées à la fois sur les deux niveaux de difficultés techniques et sur quatre stades d'extension :

- Niveaux de difficulté technique :

Classe I : hépatectomie classique

Classe II : hépatectomie complexe

- Stadification carcinologique :

Métastases ganglionnaires découvertes en per opératoire :

- Np + ganglions pédiculaires envahis
- Np – ganglions pédiculaires négatifs

Métastases viscérales :

- M1 Métastase(s) hépatique(s) isolée(s) sans autre site
- M2 Métastases hépatiques + métastase intra abdominale :

M2a métastase intra abdominale isolée résécable

M2b métastases intra abdominales multiples ou non résécables

M3 Métastases hépatiques + métastase(s) extra abdominale(s) :

- M3a métastase(s) pulmonaire(s) résécable(s)
- M3b métastase(s) pulmonaire(s) non résécable(s) ou non pulmonaire(s)

M4 Métastases hépatiques + métastases multi-site (extra et intra abdominale)

Le tableau suivant résume les indications de la chirurgie d'emblée, basées sur l'évaluation du rapport risque/bénéfice :

- **OUI** : résection recommandée .
- **A discuter** : résection à discuter (selon terrain et expertise), à réaliser dans le cadre d'essais cliniques.
- **NON** : résection non recommandée.

classe	M1 (M Hépatique isolée)		M2 (M intra abdominale associée)		M3 (M extra abdominale associée)		M4 (M2+M3)	
			M2 a (isolée,résécable)	M2 b	M3 a (pulmonaire(s) résécable(s)	M3 b		
	Np-	Np +	Np-	Np +	Np+ ou -	Np-	Np +	Np+ ou -
I	OUI	A discuter	OUI	A discuter	NON	OUI	A discuter	NON
II	OUI	NON	A discuter	NON	NON	A discuter	NON	NON

TABLEAU XI : Les recommandations sur les indications de la [135].

Dans notre série 17 patients avaient des métastases hépatiques d'emblée résécables :

- Douze patients ont bénéficié d'une chirurgie hépatique première, suivie d'une chimiothérapie adjuvante,
- Alors que 5 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie péri-opératoire.



Figure 29 : Exemples concrets de MH facilement résécable

B. Métastases non résécables d'emblée :

Cette situation est relativement difficile à appréhender en raison de la difficulté de différencier des métastases potentiellement résécables et des métastases strictement non résécables. Cette différence peut être très subjective car elle dépend de l'expertise de l'équipe qui prend en charge le patient.

Cependant, la non résécabilité définitive est le plus souvent établie lorsque tous les segments du foie sont atteints par une ou plusieurs métastases, et devant l'étendue de l'atteinte extrahépatique :

1. Patients présentant une métastase unique volumineuse dont la résection laisserait en place un volume de parenchyme fonctionnel insuffisant (Figure 30) :

Pour ces métastases initialement non résécables, deux alternatives peuvent être proposées, voire combinées. Obtenir une fonte tumorale par chimiothérapie néoadjuvante systémique ou locorégionale ou obtenir une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral par embolisation portale.

Après obtention d'une fonte tumorale, ces patients peuvent être opérés. La survie obtenue était comparable à celle des patients présentant des lésions résécables d'emblée [102–105].

Lorsqu'une résection première ne peut être envisagée en raison d'un volume insuffisant du futur foie restant, une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral peut être obtenue par une embolisation portale préopératoire.

L'hypertrophie compensatrice induite est évaluée 5 à 6 semaines après la procédure par un scanner 3D. Lorsque l'hypertrophie obtenue est suffisante

et permet de prévoir un volume fonctionnel résiduel équivalant à au moins 30 % de la masse hépatique totale, l'hépatectomie est réalisée.

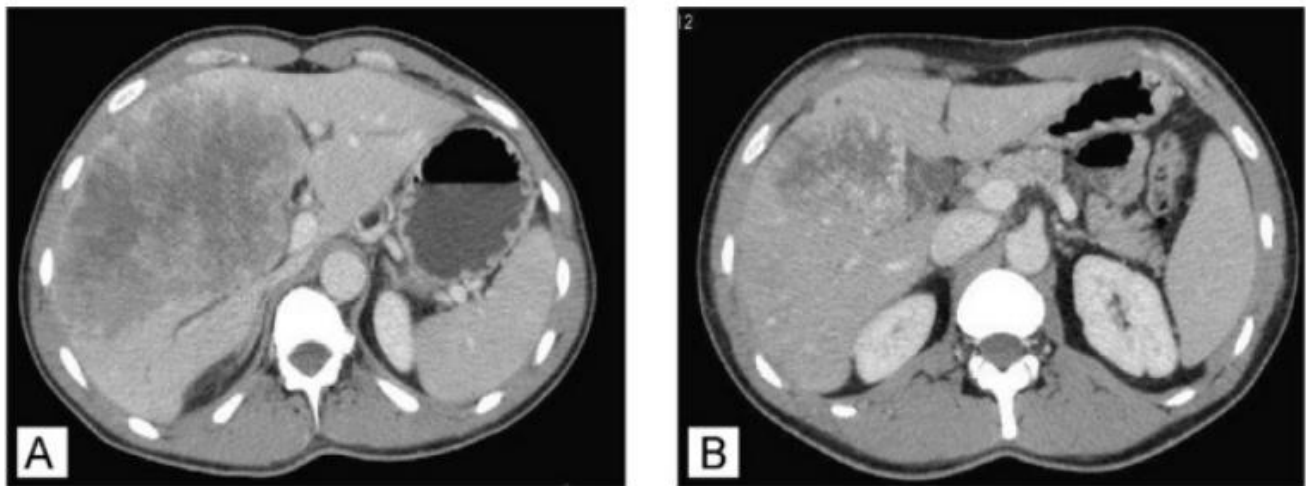


Figure 30 : Métastase hépatique unique très volumineuse du foie droit infiltrant le segment IV (A). Réponse objective obtenue après six cures de FOLFOX-cétuximab (B) rendant la résection hépatique possible [65].

2. Patients présentant des métastases bilobaires :

Pour ces patients, plusieurs stratégies peuvent être proposées.

- Hépatectomie en deux temps incluant une embolisation portale :

Cette stratégie consiste dans un premier temps à réaliser la résection ou la destruction des lésions métastatiques situées dans le futur foie restant puis à emboliser le foie tumoral résiduel, le plus souvent il s'agit du foie droit. Enfin l'hépatectomie droite est réalisée, elle peut être plus élargie au segment IV après obtention d'une hypertrophie suffisante. Cette approche permet d'étendre les indications chirurgicales curatives à environ 27 % des patients avec des métastases hépatiques bilobaires [106].

- Hépatectomie en deux temps sans embolisation portale :

Cette stratégie décrite par Adam et al consiste à réséquer le plus grand nombre possible de métastases dans un premier temps, puis à réséquer les métastases restantes dans un deuxième temps après obtention d'une régénération hépatique.

Les patients entre les deux temps opératoires reçoivent une chimiothérapie. La survie observée pour les 13 patients opérés dans cette série a été de 35 % à 3 ans [107].

- Hépatectomie associant une résection et une destruction tumorale par traitement local :

Dans cette stratégie, les métastases les plus volumineuses d'un lobe sont réséquées et les métastases de petite taille situées dans le lobe restant sont détruites localement par radiofréquence ou cryothérapie.

- Hépatectomie en un ou deux temps après chimiothérapie néoadjuvante :

Le but est d'obtenir une fonte tumorale autorisant l'exérèse des métastases hépatiques en un ou deux temps. Là encore, l'obtention d'une résection curative permet d'observer des taux de survie comparables aux patients d'emblée résécables.

Dans notre série :

Quatre patients avaient des métastases hépatiques non résécable initialement :

- Devenant résécables après une chimiothérapie d'induction chez 3 patients.
- Alors qu'un traitement curatif était jugé non réalisable. Après chimiothérapie chez un patient.

Une seule patiente a bénéficié d'une résection hépatique en deux temps.

C. Métastases non résécables :

La chimiothérapie exclusive constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie. Alors que les taux de réponse objective n'étaient que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association de 5FU et d'acide folinique, l'apport de nouvelles molécules comme l'oxaliplatine ou l'irinotécan a permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans.

L'émergence des biothérapies telles que les inhibiteurs des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) (Cetuximab) ou les inhibiteurs de l'angiogénèse (Bevacizumab) sont susceptibles d'améliorer encore ces résultats.

Cependant, le taux de survie à 5 ans des patients uniquement traités par chimiothérapie reste inférieur à 1%. Ainsi la chirurgie est une perspective recherchée en cas de réponse à la chimiothérapie car elle seule ouvre la possibilité d'une survie prolongée.

Dans notre série : une chimiothérapie palliative a été indiquée chez 24 patients (soit 48%) devant la présence des MH diffuses et non résécables.

D. Résection simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques :

Chez les malades avec des métastases hépatiques synchrones d'emblée résécables découvertes en pré-opératoire, la résection de la tumeur colorectale avec les métastases est justifiée car c'est le seul traitement qui permet la guérison avec 25% à 38% de survie à 5ans. De plus elle n'augmente pas la mortalité et la morbidité péri-opératoire [108,109].

Lorsque les MH ne sont retirables qu'au prix d'une hépatectomie complexe ou risquée, ou lorsque la situation oncologique n'est pas claire, on a le choix entre une chirurgie première sur le primitif, suivie de chimiothérapie systémique de type FOLFOX ou FOLFIRI. une chimiothérapie première d'induction, suivie en cas de réponse, d'une résection du primitif et des MH en un seul temps ou en deux temps peut être proposée [110].

Dans notre série : une résection simultanée de CCR et des métastases hépatiques synchrones a été réalisée dans 60% des cas (n=12/20).

RESULTATS :

I. Immédiat :

A. Mortalité :

La mortalité opératoire des résections hépatiques pour MHCCR est inférieure à 1% dans la majorité des séries récentes [111,112,113]. Pour les hépatectomies majeures, elle reste inférieure à 5% dans les centres spécialisés [111,112].

- Dans notre série, nous avons eu un décès dans les suites post-opératoires immédiates due probablement à une embolie pulmonaire.
- Le taux de mortalité dans notre série est de 2%

B. La morbidité :

La morbidité de la chirurgie des MHCCR a largement diminué ces dernières années atteignant 20% grâce à une meilleure sélection des malades, aux progrès des techniques chirurgicales [113] et à une meilleure prise en charge péri-opératoire anesthésique et réanimatoire. Elle est principalement marquée par les fistules biliaires, les abcès intra-abdominaux, l'insuffisance hépatique et les complications pulmonaires (épanchement pleuraux et pneumopathies).

Le bilan biologique de surveillance comporte des tests hépatiques (transaminases, bilirubine, GGT, PAL), un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin et une numération formule sanguine avec plaquettes. Il doit être effectué toutes les 12 heures au cours des premières 24 à 48 heures.

La mise en route d'une prophylaxie thrombo-embolique dépend du risque thrombotique et du retentissement prévu de l'hépatectomie sur la fonction hépato-cellulaire.

Une échographie abdominale post-opératoire (j+4) recherche la présence d'une collection péri-hépatique. Si celle-ci est retrouvée il est parfois possible de l'évacuer par la mobilisation prudente du drain. En cas d'ascite post-opératoire, un des drains est conservé jusqu'au contrôle de cette ascite. En absence de drainage efficace, une ponction évacuatrice de l'ascite doit être faite impérativement avant que n'apparaisse un suintement sur l'incision abdominale qui expose au double risque d'éviscération et d'infection du liquide d'ascite. Des prélèvements bactériologiques sont effectués régulièrement une à deux fois par semaine sur le drain.

- Dans notre série, le taux de morbidité dans notre série est de 2%.
- On a eu comme complications post-opératoire un hydropneumothorax par brèche diaphragmatique chez une seule patiente.

Série	Hépatectomie mineure (%)	Hépatectomie majeure (%)	Complications Postopératoires (%)	Mortalité postopératoire (%)
Wong et al	43,00	57,00	17,00	3,00
Fong et al	42,85	57,15	3,30	2,80
Sheehan et al	54,00	46,00	2,26	5,00
Ueno et al	52,94	47,06	9,41	3,52
Notre série	100	-----	2	2

Tableau XII : Tableau comparatif entre le taux de mortalité et morbidité postopératoire et le type de résection chirurgicale.

II. Au long court :

A. Récidive des MH :

La résection des MHCCR est suivie d'une récidive tumorale dans un maximum de deux tiers des cas, et environ la moitié de ces récidives se trouve dans le foie [114, 115, 116, 117].

Lorsque la récidive se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [118, 119, 120]. Dans une étude sur les secondes hépatectomies chez 94 patients présentant des récidives hépatiques, 38% des patients étaient encore en vie à 5 ans après la chirurgie [114].

Une évaluation récente des troisièmes hépatectomies a permis d'établir des résultats analogues [118] : la mortalité opératoire est aussi faible et le bénéfice de survie à 5 ans (32%) comparable à celui des hépatectomies préalables. Il convient donc de proposer une hépatectomie itérative chez tous les patients pour lesquels la résection est potentiellement curative.

- Les facteurs prédictifs de récidive :

Bien qu'il s'agisse d'un traitement à visée curative, le taux de récidive reste important et certains auteurs ont cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs de la récidive.

Dans l'étude de Fong et al, les facteurs retrouvés étaient :

- un intervalle libre entre le diagnostic initial et la récidive métastatique inférieur à 12 mois
- un taux d'ACE supérieur à 200 ng/ml
- un nombre de lésions supérieur à 3

- la taille de la plus volumineuse lésion de plus de 5cm
- une évolution synchrone hépatique et extra-hépatique.

Dans notre série la récurrence des MH a survenue dans 30% des cas après la résection hépatique (n=6/20).

- Une récurrence de la tumeur primitive et des MH chez 2 patients dans un délai moyen de 14 mois.
- Et une récurrence des métastases hépatiques après la résection des MH chez 4 patients, après une durée moyenne de 7 Mois (2-19 mois).
 - Un seul patient a pu bénéficier d'une deuxième résection hépatique par segmentectomie.
 - Les autres cas de récurrence ont été sous formes de métastases diffuses jugés non résécables, et ont été traités par une chimiothérapie systémique palliative.

Dans notre étude les patients ayant présenté une récurrence des MH, avaient comme facteurs prédictif de récurrence :

- un intervalle libre entre le diagnostic initial et la récurrence métastatique inférieur à 12 mois chez 5 malades
- un nombre de lésions supérieur à 3 chez 2 patients
- une évolution synchrone hépatique et extra-hépatique chez 1 patient.

B. La survie :

Les grandes séries rapportant l'expérience des années 1960 à 1990 font état de taux de survies à cinq ans de 33 à 36% pour des patients opérés à visée curative [121,122]. Quatre séries plus récentes uni et multi centriques, incluant un grand nombre de patients pris en charge depuis 1990 sont concordantes et montrent un taux de survie à 5 ans de 58 % [123, 112, 124,125] après réséction complète des métastases hépatiques. Cette amélioration de la survie globale repose en grande partie sur le progrès des CT adjuvantes.

Avec un taux de survie à cinq ans qui varie de 30% jusqu'à 76% chez des patients sélectionnés, la possibilité de guérison commence à s'entrevoir chez des patients atteints de MHCCR même aux stades avancés. Un travail récent a permis de définir un délai de dix-ans au-delà duquel les survivants peuvent être considérés comme guéris [126]. Dans cette série de 612 patients opérés avant l'ère de la CT moderne, avec un suivi supérieur à dix ans, un seul des 102 survivants à dix ans est décédé suite à son cancer, alors que 34 % des survivants à cinq ans succombaient à leur tumeur. Une guérison définie comme la survie sans récurrence a été rapporté par Adam et al chez 16% de leur 184 patients après chirurgie des MHCCR rendues résécables par la chimiothérapie [127].

Dans notre série :

- Le recul moyen après la RH était de 9 Mois (extrêmes 1 – 36 mois).
- 7 patients non opérés pour les MH sont décédés.
- Une patiente est décédée 16 mois après la RH à l'âge de 56 ans, et qui était opérée pour tumeur ceacale avec une métastases hépatique de < 2 cm, le geste réalisé a consisté à une hémicolectomie associée à une métastasectomie.

SURVEILLANCE :

Après la résection des MHCCR, la surveillance rejoint le problème de la détection des MH. L'existence d'une image post-opératoire peut compliquer

l'interprétation des examens ultérieurs et justifie la réalisation d'une échographie post-opératoire immédiate de façon à bien différencier les modifications post-opératoires de la survenue de récurrence sur la tranche de section hépatique. Meilleure serait la surveillance post-opératoire par le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et la TDM voire même l'IRM hépatique et le Pet-scan. Cette surveillance doit se faire tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois.

FACTEURS PRONOSTIQUES :

Dans l'étude de Fong et al et a partir des critères suivants, Ils ont défini un score de risque clinique (SRC) :

- L'intervalle libre < 12 mois
- Nombre de lésions > 1
- ACE > 200 ng/ml
- le statut ganglionnaire initial
- Et la taille de la plus volumineuse lésion > 5cm.

Chaque critère compte pour un point

Le score est donc compris entre 0 et 5.

Dans leur étude, le taux de survie actuariel à 5 ans était de 60 % pour les patients avec un score de 0 alors qu'il était de 14 % pour les patients avec un score de 5 points .Leur conclusion était que les patients avec un SRC compris entre 0 et 2 devaient bénéficier d'une chirurgie hépatique car ils ont un pronostic favorable, les patients avec un SRC de 3 ou 4 pourraient bénéficier d'un traitement chirurgical mais probablement associé à un traitement adjuvant et les patients avec un SRC de 5 ne pourraient pas bénéficier d'une résection sans traitement adjuvant complémentaire ou en dehors d'essais thérapeutiques [128].

Les marges chirurgicales semblent être également un facteur pronostique de récurrence locale et de survie. L'étude de Cady retrouve une augmentation de risque lorsque les marges macroscopiques sont inférieures à 1cm [130]. Les marges microscopiques apparaissent comme un important déterminant de la survie à long terme [131, 129]. Dans l'étude de Altendorf-Hofmann et Scheele, la médiane de survie était de 14 mois en cas de résection R1 ou R2 contre 44 mois pour les résections R0 [129].

CONCLUSION

La survenue des MH est fréquente dans l'histoire des CCR, mais la prise en charge de ces métastases a bénéficié des progrès considérables dans les domaines de la chirurgie hépato-biliaire et de l'anesthésie-réanimation mais aussi de la radiologie, de l'oncologie et du développement de diverses innovations technologiques (procédés de destruction locale).

La chirurgie s'intègre néanmoins aujourd'hui dans une prise en charge multidisciplinaire, qui est discutée au sein d'une Unité de Concertation Pluridisciplinaire Oncologique ; pour décider de la place de la chirurgie et des autres outils thérapeutiques. Jusqu'à présent, l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques constitue la seule option thérapeutique à visée curative permettant d'obtenir des taux de survie significativement supérieurs à ceux obtenus par les autres traitements (survie de 25 à 58% à 5 ans après résection complète).

Cependant, seule une minorité des malades porteurs de MHCCR peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Après résection hépatique, une récurrence est observée dans deux tiers des cas.

Des progrès ont été réalisés au cours des dernières années pour permettre d'une part, d'augmenter le nombre de patients pouvant bénéficier d'une chirurgie curative et d'autre part, de diminuer le risque de récurrence après résection hépatique. Il s'agit essentiellement de la chimiothérapie pré-opératoire par la réduction tumorale qu'elle entraîne et de nouvelles techniques chirurgicales comme l'embolisation portale et la destruction locale par radiofréquence ou cryothérapie qui permettent maintenant, dans un certain nombre de cas, de rendre résécables des métastases hépatiques qui initialement ne l'étaient pas. De nouveaux protocoles de chimiothérapie ont été développés pour diminuer le risque de récurrence après résection hépatique.



RESUME

Résumé

Objectifs : les progrès de la chirurgie, de la chimiothérapie, d'embolisation portale et des TDLMH ont permis d'améliorer considérablement la prise en charge des patients atteints de métastases hépatique d'origine colo-rectale.

L'objectif de ce travail est de rapporter l'expérience de service de chirurgie viscérale « B » de CHU Hassan II – FES en matière de prise en charge des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux et de la mettre en perspective par rapport aux données récentes de la littérature.

Matériels et méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les observations de 50 patients ayant présenté des métastases hépatiques d'adénocarcinomes colo-rectaux entre Janvier 2009 et Décembre 2012. Les données démographique, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies puis analysées.

Résultats : Dans notre série, la fréquence des métastases hépatiques dans les adénocarcinomes colo-rectaux a été de 18,5 %. Le taux de résécabilité était de 40 %. On note une prédominance masculine (64%) avec un âge moyen de 58 ans. L'échographie hépatique a été réalisée chez 22% des cas, ayant permis le diagnostic des métastases hépatiques dans 82% cas. La TDM aussi a permis de poser le diagnostic dans 94% des cas. Le type de résection hépatique réalisée a été : 18 métastasectomies, 2 segmentectomies, une bi-segmentectomie, et une métastasectomie associée à une bisegmentectomie. Les taux de mortalité et de morbidité étaient de 2 %. Quatre malades ont eu une récurrence hépatique dont un seul patient a pu bénéficier d'une seconde résection hépatique.

Discussion : La prise en charge multidisciplinaire des métastases hépatiques est devenue indispensable. La résection chirurgicale est le seul traitement des métastases hépatiques pouvant permettre une survie à long terme acceptable. Cependant, seule une minorité des malades porteurs de métastases hépatiques des cancers colorectaux peut bénéficier d'une chirurgie à visée curative. Le défi actuel consiste à mettre au point des stratégies innovantes combinant la résection à d'autres techniques de destruction tumorale telles que la radiofréquence, l'embolisation portale et l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie afin de rendre résécables des métastases hépatiques qui ne l'étaient pas initialement.

ملخص

الأهداف :

عرف التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم في السنوات الأخيرة تطورا ملحوظا نتيجة للتحسن الذي عرفته الجراحة، المعالجة الكيميائية، الانضمام البابي و تقنيات الإلتلاف الموضعي. هدفنا من هذا العمل هو نقل تجربة المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس فيما يخص التكفل بالنقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم.

الأدوات و الطرق :

لقد درسنا استرجاعيا ملفات 50 مريضا عانوا من النقائل الكبدية لسرطان القولون و المستقيم ما بين يناير 2009 و دجنبر 2012 في قسم الجراحة الباطنية "ب" في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. المعطيات الديموغرافية، السريرية، القيسيرية و العلاجية تم جمعها ثم تحليلها.

النتائج :

في سلسلتنا، شيعية النقائل الكبدية في سرطان القولون و المستقيم هي 18,5%. نسبة المرضى الذين استفادوا من قطع كبدي هي 40%. لاحظنا أن غالبية المرضى ذكور 64% و معدل السن كان هو 58 سنة. 22% من المرضى استفادوا من التصوير بالصدى و الذي مكن من تشخيص النقائل الكبدية عند 82 % من الحالات. كما مكن التصوير المقطعي من تشخيص المرض عند 94% من المرضى . نوع القطع الكبدي المنجز كان كالتالي : قطع النقائل (18 حالة)، بعض القطع (2 حالات)، ثنائي بعض القطع (حالة واحدة)، قطع نقائل مع ثنائي بعض القطع (حالة واحدة). معدل الوفيات و المراضة كان بنسبة 2%. 4 مرضى كان لهم العود الكبدي، منهم مريض واحد استفاد من قطع مكرر.

مناقشة :

التكفل بالنقائل الكبدية بشكل شامل أصبح ضروريا. القطع الجراحي لهاته النقائل يعتبر العلاج الوحيد الذي يضمن للمريض حياة مقبولة على المستوى البعيد، لكن فقط فئة قليلة من المرضى هي التي تحضى من جراحة يتوخى منها الشفاء. الرهان الحالي يكمن في الولوج إلى استراتيجيات حديثة توفق بين الجراحة و بعض تقنيات الإلتلاف الموضعي كالأسعة المتواترة أو الانضمام البابي بالإضافة إلى استعمال بروتوكولات جديدة للعلاج الكيميائي مما يسمح بعلاج شافي للنقائل الكبدية التي كانت تعتبر من قبل غير قابلة للقطع

Abstract

Object :

The therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancer has been in progression, through the development of surgical techniques, chemotherapy, and portal vein embolization and local destruction methods.

The objective of this study was to report the experience of the visceral surgery departments "B" in the CHU Hassan II – FES concerning the management of patients with colorectal cancer liver metastases and to compared with recent data from literature.

Patients and method :

We retrospectively studied the observations of 50 patients with liver metastases of colorectal cancers between January 2009 and December 2012. Demographic, clinical, paraclinical and therapeutic data were collected and analysed.

Results :

In our series, the frequency of the MHCCR was of 18,5 %, The resectability rate was 40 %. The average age of our patients was 58 years with a prevalence of the male sex (64%). Liver ultrasound was performed in 22% of cases, which led to the diagnosis of liver metastases in 82% of cases. . CT also has the diagnosis in 94% of cases. The type of liver resection performed was : 18 metastasectomies, 2 segmentectomies, one bi-segmentectomy, and one metastasectomy associated with bisegmentectomy. Mortality and morbidity rates were 2%. Four patients had hepatic recurrence only one patient was given a second liver resection

Discussion :

The multidisciplinary therapeutic approach of hepatic metastases is necessary.

Surgical resection remains the only treatment that can ensure long-term survival and cure in some patients. However, only a minority of patients can benefit from a curative surgery. The challenge now, is to develop innovative strategies combining resection to other treatments such as radiofrequency, portal vein embolization and the use of new chemotherapy protocols in order to treat, with curative intent, the liver tumors initially considered as non-resectable.



Référence

- [1] Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
J chir 2003, 140, N°2 77-89.
- [2] Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques –
EM|consulte. Presse Med 2012 ; 41 (1) 58-67 _Mircea Chirica, Mahaut Leconte,
Olivier Oberlin, Bertrand Dousset.
- [3] D. Castaing, L.-A. Veilhan. Anatomie du foie et des voies biliaires. Encycl Méd
Chir, Techniques chirurgicales – Appareil digestif, 2006, 40 – 760.
- [4] Bouchet A., Cuilleret J. Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle
Lyon: SIMEP (1983).
- [5] Rajagopalan et al. 2003. The significance of unstable chromosomes in colorectal
cancer. Nature Rev. Cancer.2003, 695-701.
- [6] Kanter et al. Novel findings in Swedish patients with MYH-associated polyposis:
mutation detection and clinical characterization. Clin Gastroenterol Hepatol.
2006; 4:499-506.
- [7] Association canadienne du cancer colorectal. Les divers stades du cancer
colorectal.
- [8] Koch M, Kienle P, Hinz U, Antolovic D, Schmidt J, Herfarth C. Detection of
hematogenous tumor cell dissemination predicts tumor relapse in patients
undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. Ann Surg 2005;
241;199-205.
- [9] Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodell A, Willeke F, Benner A. Detection of
hematogenous tumor cell dissemination predicts in patients undergoing
surgical resection of colorectal liver metastases. Ann Surg 2000; 232: 66-72.
- [10] Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. oncogenic betacatenin and
MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer.
Gastroenterology 2002; 122: 60 71.

- [11] Penna C, Nordlinger B, conduit à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. Encycl Méd Chir, Gastroentérologie, 1996, 9-068-A-15.
- [12] A.Zentar, H, Elkaoui, A. Elhjouji, A. Fahssi, A. Ait Ali, K. Sair, I.M. Janati. Prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux. J médical Ibn Sina. Vol IV, N°2, Juin 2008.
- [13] Fong Y, Kemeny N, Paty P, et al. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. Semin Surg Oncol 1996;12:219—52.
- [14] Steele GJ, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma: biologic perspectives. Ann Surg 1989;210:127—38.
- [15] Lacaine F. Métastases hépatiques. Traité d'hépatologie : 7-038-A-30, 1996
- [16] Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hoffmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg. 1995, 19 : 59 –71.
- [17] J.BELGHIT et D.SEBBAG – Bulletin SFCP 07-2005
- [18] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2004;15: 460-6.
- [19] Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2009;35: 515-20.
- [20] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol. 2006;24: 2065-72.

- [21] Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243: 1–7.
- [22] Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 2385–90.
- [23] Sales JP, Gayral F. les résections des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Presse médicale* 1998 ; 27 : 133–139.
- [24] Latournerie M., Guillygomarc'h A., Bardou-jacquet E., Brissot P., Raoul J.-L. Métastases hépatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-0404, 2012.
- [25] Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? critères de qualité et résultats attendus. *Gastro-enterol Clin Biol* 2003 ;27 :B25–B40.
- [26] Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002;224: 748–56.
- [27] : Keh O O, Edward L. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* (2007) 16, 7–14.
- [28] : Tubiana JM, Deutch JP, Taboury J et al. Imagerie des métastases hépatiques des cancers Colorectaux. *Diagnostic et résécabilité*. Paris 1992, 60–75.
- [29] Albrecht T, Blomley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E, et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003;227:361–70.

- [30] Chami L, Lassau N, Bidault S, Girard E, Chebil M, Roche A, Elias D. Détection des lésions hépatiques malignes en échographie de contraste. Feuillet de radiologie 2009 ; 49, n°5 :331–340.
- [31] Schmidt J, Strotzer M, Fraunhofer S, Boedeker H, Zirngibl H. Intraoperative ultrasonography versus helical computed tomography and computed tomography with arteriography in diagnosing colorectal liver metastases: lesion-by-lesion analysis. World J Surg 2000; 24: 43–8.
- [32] Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. Cancer Imaging 2006;6:33–42.
- [33] Abdelmoumene A, Chevallier P, Denys A, et al. Detection of liver metastases under 2cm : comparaison of different acquisition protocols in four row multidetector-CT (MDCT). Eur Radiol 2005; 15:1881–7.
- [34] Vullierme MP, Abdelouafi A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Menu Y. Comparaison du scanner et du porto-scanner, tous deux en mode hélicoïdal, pour l'étude des métastases hépatiques. Gastroenterol Clin Biol, 1997, 21, 254–258.
- [35] Peterson MS, Baron RL, Dodd III GD, Zajko AJ, Oliver III JH, Miler WJ, et al. hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP : imaging-pathologic correlation. Radiology 1992; 185: 149–55.
- [36] Kech O O, Edward L, Radiological staging of colorectal liver metastases. Surgical Oncology (2007) 16; 7–14.
- [37] Ward J. New MR techniques for the detection of liver metastases. Cancer Imaging 2006;6:33–42.
- [38] Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? critères de qualité et résultats attendus. Gastro-enterol Clin Biol 2003 ;27 :B25–B40

- [39] Beziat C, Pilleul F, Yzebe D, Lombard-Bohas C, Mercier C, Valette PJ. Détection de métastases hépatiques du cancer colorectal sous chimiothérapie. *Journal Radiologie* 2004 ; 85 : 305-11.
- [40] Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluoro-18-desoxyglucosepositron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104: 2658-70.
- [41] Metrard G, Morel O, Girault S, Soulie P, Guerin-Meyer V, Lorimier G, Jeanguillaume C, Berthelot C, Parot-Schinkel E, Le jeune J-J, Gamelin E. Evaluation de la TEP au 18F-FDG dans l'exploration de la récidence des carcinomes colorectaux. *Médecine Nucléaire* 2009 ; 33 : 547-552.
- [42] Travaini LI, Trifiro G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, et al. Role of [18F] FDG PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases : Preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1316-22.
- [43] Adamek HE, Maier M, Benz C, Huber T, Schilling D, Riemann JF. [Severe complications in diagnostic laparoscopy. 9 years experience in 747 examinations]. *Med Klin* 1996;91:694-7
- [44] Paul MA, Mulder LS, Cuesta MA, Sikkenk AC, Lyesen GK, Meijer S. Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:1660-3.
- [45] Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée? *Gastroenterol. Clin. Biol* 2003 ; 27 : B41-B61
- [46] Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio $>$ or $=0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. 2007;204: 22-33.

- [47] Scheele J, Stangl R, Altendorf–Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990;77: 1241–6.
- [48] Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008;8: 120.
- [49] Karoui M, Penna C, Amin–Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243: 1–7.
- [50] Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16: 2385–90.
- [51] Osteaux M, Op De Beeck B, Hoorens A, Dujardin M, Goes E. [Radiological differential diagnosis of focal liver lesions with anatomo–pathological correlations]. *J Radiol*. 2002;83: 269–91.
- [52] Faivre J, Bouvier AM, Bonithon–Kopp C. Epidemiology and screening of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002;16: 187–99
- [53] Ruaul MCB. Alimentation et cancérogénèse colorectale : éléments pour une prévention primaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1998:S 12 – S 20.
- [54] Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. *Journal of hepato–biliary–pancreatic surgery*. 2002;9: 607–13.
- [55] 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

- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Yuman Fong, MD, Joseph Fortner, MD, Ruth L. Sun, BA, Murray F. Brennan, MD, and Leslie H. Blumgart, MD, FRCS. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *ANNALS OF SURGERY* Vol. 230, 3, 309–321.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.

- [62] 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.
- [63] Lafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir. J Radiol 2007 ; 88 :1020–35.
- [64] Castaing D, Adam R, Azoulay D. Chirurgie du foie et de l'hypertension portale. Paris : Masson, techniques chirurgicales–digestif, 2006.
- [65] Belli G, D'Agostino A, Ciciliano F, Fantini C, Russolillo N, Belli A. Liver resection for hepatic metastases: 15 years of experience. Journal of hepato–biliary–pancreatic surgery. 2002;9: 607–13.
- [66] Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. Am J Surg. 2001;181: 153–9.
- [67] Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Traitements chirurgicaux des métastases hépatiques. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales–Appareil digestif, 40–784, 2002, 7p.
- [68] Bismuth H. Les hépatectomies. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales–Appareil digestif, 40–762, 40– 764, 1997.
- [69] Bismuth H, Castaing D, Boire D. Conduite générale des hépatectomies. Encycl Méd Chir, Techniques chirurgicales– Appareil digestif, 1997, 40–761.
- [70] Fioole B, De Haas R, Wicherts D, Elias S, Scheffers J, Hillegersberg R, Van Leeuwen M, Borel Rinkes I. Additional value of contrast enhanced

intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *European Journal of Radiology* 2008; 67: 169–176.

- [71] Lazorthes F, Navarro F, Ychou M, Delpero JR, Rougier P. therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27(suppl 2): B7.
- [72] Castaing D. Les clampages vasculaires en chirurgie hépatique. *J Chir (Paris)* 2002 ;139 :77–84.
- [73] Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004;240: 1052–61; discussion 61–4
- [74] McKay A, Dixon E, Taylor M. Current role of radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2006; 93(10):1192–201.
- [75] Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastro-intest Surg* 2007;11(8):1057–77.
- [76] Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(9):1059–69.
- [77] Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242(2):158–71.
- [78] Curley SA, Izzo F, Abdalla E, Vauthey JN. Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23(1-2):165–82.
- [79] Ravikumar et al. 1989. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1989;61(4):242–248.

- [80] Schuder G et al. 1998, Heniford BT et al. 1998. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol* 1998;68(4):149–520.
- [81] Pearson et al. 2002 Long-term follow up and prognostic factors for cryotherapy of malignant liver tumors. *Surgery* 2002; 136(4):770–774.
- [82] Steger AC, Lees WR, Walmsley K, Bown SG. Interstitial laser hyperthermia: a new approach to local destruction of tumours. *Bmj* 1989;299(6695):362–365.
- [83] Matsukawa T, Yamashita Y, Arakawa A, Nishiharu T, Urata J, Murakami R, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy in liver tumors. A 3-year experience. *Acta Radiol* 1997;38(3):410–415.
- [84] Sato M, Watanabe Y, Kashu Y, Nakata T, Hamada Y, Kawachi K. Sequential percutaneous microwave coagulation therapy for liver tumor. *Am J Surg* 1998;175(4):322–324.
- [85] Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1413–1418.
- [86] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, 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.
- [87] Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, 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.

- [88] Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–237.
- [89] Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P, et al. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology* 2006;70(3):222–230.
- [90] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19(21):4097–4106.
- [91] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335–2342.
- [92] Mitchell EP et al. High-dose bevacizumab in combination with FOLFOX-4 improves survival in patients with previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E3200. *Proc Gastrointest Symp* 2005.
- [93] Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1499–1505.
- [94] Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, Stockman J, Blumgart L, Sperber D, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and

dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3303–3309.

- [95] Rougier P, Lasser P, Elias D. Chimiothérapie des métastases hépatiques d'origine colorectale (systématique et locorégionale en traitement palliatif ou adjuvant). Monographies de l'AFC : traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux 1992 : 119–140.
- [96] Castaing D, Adam R, Azoulay D, Wicherts DA. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 240–250.
- [97] Heinrich SD, Jochum W, Graf R, Clavien PA. Portal vein ligation and partial hepatectomy differentially influence growth of intrahepatic metastasis and liver regeneration in mice. *Journal of hepatology* 2006; 1–8.
- [98] Farges O, Denys A. Embolisation portale avant hépatectomie. Techniques, indications, résultats. *Ann Chir* 2001 ; 126 : 836–44.
- [99] Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. Portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrintest Surg* 2002; 6: 905–13.
- [100] Azoulay D et al. Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 480–486.
- [101] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16

- [102] Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509—22.
- [103] Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non resectable colorectal liver metastases (CELIM–study). *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl.8):viii 168.
- [104] Selzner N, Kadry Z, Michel J.–M. et Clavien P.–A. Downstaging des métastases hépatiques d'origine colorectale et des carcinomes hépatocellulaires par chimiothérapie sélective intra–artérielle hépatique ;2002 .*Revue Médicale Suisse* : revue.medhyg.ch/article.php3?sid=22202.
- [105] Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non–resectable colorectal liver metastases (CELIM–study). *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl.8):viii 168.
- [106] René A, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases : methods of improving resectability. *Surg Clin N Am* 2004; 84: 659–671.
- [107] Malka D. Metastatic colorectal cancer : which treatment in the first–line setting ? *Hepato–Gastro et Oncologie digestive* 2010; vol 17, n° special.
- [108] Robert CG, Augenstein V, Reuter N, McMasters K. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 842–852.
- [109] Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bège T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *The Journal of Cancer Surgery* 2007;33: 735– 740.

- [110] Elias D. Cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ? *Annales de chirurgie* 2002 ; 127 :665–666.
- [111] Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004;239(5):722–30 [discussion 730–2].
- [112] Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetch-otimetha W, Rangsiri R, Schulick RD et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759–66.
- [113] Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938–46.
- [114] Thelen A, Jonas S, Benckert C, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33: 324–8.
- [115] Sugihara H, Hojo K, Moriya Y, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80:1032–5.
- [116] Huguot C, Bona S, Nordlinger B, et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171:398–402.
- [117] Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer treat Res* 1994; 69:57–61.
- [118] Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association française de chirurgie. Cancer* 1996; (77)7: 1254–1262.

- [119] Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238: 871–84.
- [120] Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006 ; 93 :1–7.
- [121] Scheele J, Stang R, Altendorf-hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995 ; 19 (1) : 59–71.
- [122] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer : analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999 ; 230 (0) : 309 – 18.
- [123] Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239 (6) : 818–25.
- [124] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241 (5) : 715–22.
- [125] Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM et al. Five year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004 ; 240 (3) : 438–47.
- [126] Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25 (29) : 4575–80.

- [127] Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B et al. patients with initially unresectable colorectal liver metastases / is there a possibility of cure ? J Clin Oncol 2009 ; 27 (11) : 1829–35.
- [128] FONG Y., FORTNER J., SUN R.L., BRENNAN M.F., BLUMGART L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg, 1999, vol. 230, n° 3, 309–318; discussion 318–321.
- [129] Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am, 2003, vol. 12, n° 1, 165–192, xi.
- [130] CADY B., JENKINS R.L., STEELE G.D., JR., LEWIS W.D., STONE M.D., MCDERMOTT W.V., JESSUP J.M., BOTHE A., LALOR P., LOVETT E.J., LAVIN P, LINEHAN D.C. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg, 1998, vol. 227, n° 4, 566–571.
- [131] PAWLIK T.M., SCHULICK R.D., CHOTI M.A. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. Oncologist, 2008, vol. 13, n° 1, 51–64.
- [132] Virginie Pannegeon, Philippe Mognol, Yasuhiko Sugawara, Jacques Belghiti, Échographie peropératoire en chirurgie hépatique, Encycl Méd Chir, radiologie et imagerie médicale, 2002 , 33–512–A–20.
- [133] L. Schwarz, J. Lubrano, M. Scotté, Treatment of the liver cross section following hepatectomy, Journal of Visceral Surgery, Volume 148, Issue 5, October 2011, Pages e336–e345.
- [134] Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2009; 16(7):1809–19.

[135] Fédération française de cancérologie digestive FFCD. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux (www.ffcd.fr); le label méthodologique de l'ANAES 2002.

[136] S BENOIST, B NORDLINGER, Métastases hépatiques des cancers coliques : la prise en charge multidisciplinaire est indispensable, e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2004, 3 (2) : 8-11.