

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement
le 09 octobre 2015 à Poitiers
par **Mr Jérôme Danion**

Histoire naturelle de la récurrence après hépatectomie en deux temps pour métastases
hépatiques de cancers colorectaux : étude rétrospective bicentrique.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean Pierre Richer

Membres :

- Monsieur le Professeur Michel Carretier
- Monsieur le Professeur Olivier Scatton
- Monsieur le Professeur David Tougeron
- Monsieur le Docteur Riccardo Gauzolino

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Riccardo Gauzolino

Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOUARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens
Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Richer

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Pour la confiance et la rigueur que vous m'inspirez
En m'ayant aidé et soutenu durant ces six premières années.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect

Et de mon engagement dévoué.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Michel Carretier

Vous avez accepté de nous former à notre métier.

Et pour cela vous avez su offrir votre temps,

Votre énergie et votre confiance.

Pour ce que nous sommes devenus.

Soyez assuré de mes profonds remerciements et ma plus vive gratitude.

Monsieur le Professeur Olivier Scatton

Vous êtes une rencontre d'importance dans mon parcours.

Grâce à votre rigueur, votre talent et vos idées

Vous m'avez fait avancer à grands pas dans ma formation.

Il est temps pour moi d'arrêter de dribbler dans la surface.

Je serai honoré de travailler de nouveau à vos côtés.

Veillez croire en ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur David Tougeron

Vous incarnez une rigueur qui appelle à être imitée.

Pour avoir accepté de participer à mon jury,

En espérant pouvoir partager des projets de recherche.

Veillez croire en mes vifs remerciements.

Monsieur le Docteur Riccardo Gauzolino

Cher Riccardo, tu as accepté de m'accompagner dans mon travail

Malgré le délai limité et les difficultés rencontrées.

Pour ton raffinement et ton amour de la chirurgie hépatique,

Que je serai honoré de partager.

Sois assuré de ma sincère amitié.

A mes maîtres,

Monsieur le Professeur Jean-Louis Kraimps

Vous êtes un exemple de rigueur et de passion.
Vous êtes également un visionnaire.
Pour m'avoir fait découvrir la chirurgie endocrinienne,
En appréciant travailler à vos côtés,
Veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Faure

Il est des maîtres qui aiment enseigner,
Et rendre l'apprentissage clair et limpide.
Pour ta motivation, ton pragmatisme et tes conseils avisés
Dont j'ai profité et resterai preneur
Sois assuré de mes vifs remerciements et de ma profonde gratitude.

Au Docteur Jamil Hajj Chahine

Très cher Jamil, tu as été mon premier maître.
Tu m'as appris tant de choses,
Qui m'ont tant servi et me serviront longtemps.
Je te dois beaucoup, grâce à ton talent,
Ta patience relative, ta gentillesse et ton savoir.
Ne change pas mon ami.

Au Docteur Guillaume Deleplanque

Vous êtes pour moi un chirurgien exemplaire.
Passer un semestre à vos côtés au début de ma formation,
M'a beaucoup aidé grâce à votre juste conception de notre métier.
Pour ce que vous représentez sur le plan humain et médical,
Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux Docteur Bernard Laroye et Eric Thomas

Je n'oublierai jamais le plaisir d'avoir travaillé à vos côtés.
Pour avoir incarné le compagnonnage.
Pour ma première paire de lunettes loupes.
Merci.

Aux Docteurs Hervé Niéto et Celestin Baroan.

Malgré les petites différences entre nos spécialités,
J'ai passé dans votre service un semestre mémorable.
J'y ai appris beaucoup de chirurgie.
Mais aussi et surtout à devenir un chirurgien, un Prince du Sang.

Au Docteur Eric Savier

Une rencontre inattendue, début d'une expérience enrichissante.
Pour ta patience, ton investissement et tes avis honnêtes.
Avec l'espérance de pouvoir continuer à collaborer.
Soit assuré, cher Eric, de toute mon amitié.

A mes amis

A Louis Chambelland, nous avons commencé une première aventure avec le GDJ, puis une autre avec la médecine que nous avons continué à Poitiers. En espérant trouver plus de temps pour nous retrouver.

A Romain Belmonte, qui a réussi à me doubler au dernier moment, mais tant pis, je me vengerai à DOTA. Vivement ton retour vieux !

A Jacques Tomasi, grâce à qui j'ai passé une année de Master 2 des plus plaisante. Ton envol et ton épanouissement au pays Breton me confortent dans l'amitié qui peut nous unir. A toi le Corse.

A ma chère Marie-Laure Blanleuil, Régis Amichaud et Anthony David, mes amis, co-internes, anciens chefs, futurs co-chefs ou anciens coloc'... Bref tant de choses vécues ensembles, et tant de chose à vivre au travail et ailleurs ! Je suis ravi d'avoir passé et surtout de finir cet internat avec vous. Maintenant la question c'est : est-ce qu'il coupe sa viande ?

A Thomas Kerforne, mon anesthésiste réanimateur préféré, mais aussi et surtout chercheur, mais surtout ami avec qui il est possible de tout entrevoir et de tout entreprendre, mais plutôt en deux roux.

A Benjamin Roussel grâce à qui j'ai appris la subtile activité du « croquage ».

A tous mes amis d'Angers dont certains on pu venir me soutenir aujourd'hui.

A mes co-internes

Hélène, Claire, Carine, Jérémie, Simon, Mathias et Alexis. Un dernier semestre, passé à vos cotés. Merci pour votre énergie, votre compréhension et votre soutien dans cette période délicate.

Pierre-Yves, Marion, Cynthia avec qui l'on s'est souvent croisé, mais nul doute que nous auront l'occasion de se retrouver.

A Maryse et Coco, les secrétaires qui m'ont corrigé mes premiers courrier, rendu mille services et à qui j'ose encore en demander. Je souhaite de pouvoir travailler toute ma carrière avec des collègues de votre rare qualité.

Aux panseurs et panseuses, Coralie, Carl, Gèneviève, Béatrice et les plus jeunes. J'ai grandi avec vous, et j'espère encore profiter longtemps de la motivation et la compétence qui vous anime.

Aux infirmiers et infirmières du service avec qui j'apprécie travailler, désolé d'avoir perdu un tout petit peu de ma patience ces temps-ci.

Au sol mouillé ...

A ma famille

A mes parents qui m'ont tout donné pour réussir

A mes frangins adorés qui portent au loin toute l'affection que j'ai pour eux

A mes grands-parents, ceux qui restent là pour moi, et ceux qui restent par la pensée

Je dédie cette thèse à mon grand-père. Je te dois le début de ma curiosité pour la compréhension du vivant et la dissection, même si ton métier n'était pas chirurgien. Tu es parti lorsque je choisissais mon premier stage, la chirurgie cardiaque qui t'avait bien servi, je continuerai avec le foie qui lui ne t'avait miraculeusement pas laissé tomber

A ma cher marraine qui a également choisi d'être médecin, et a su m'apporter son soutien depuis le début et en étant là aujourd'hui

A mon cher parrain qui me fait également le plaisir d'être présent pour moi aujourd'hui comme il l'a été depuis toujours

A ma filleule qui prend le relai pour des études à Angers dans les conditions optimales dont j'ai pu profiter.

A toi Gaëlle, mon amour, mon équilibre et ma force. Tu es celle en qui j'espère et en qui je crois. Et je n'ai qu'une hâte, c'est enfin de vivre ensemble pour toujours.

Liste des abréviations

OS : Overall Survival – Survie Globale

DFS : Disease Free Survival – Survie sans maladie

5FU : 5-fluorouracile

EGFR : Epidermal Growth Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

ALPPS : Associated Liver Partition and Portal ligature for Staged hepatectomy

CRS : Clinical Risk Score

ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

SGBD : Système Gestion de Base de Donnée

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

ISGLS : International Study Group for Liver Surgery

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES ABREVIATIONS	8
INTRODUCTION	11
EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS COLORECTAUX	11
ELEMENTS D'ETUDE	11
TRAITEMENTS PROPOSES : HISTOIRE, TECHNIQUES ET INDICATIONS	13
PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE	13
FORMATION DES METASTASES HEPATIQUES	13
CHIMIOTHERAPIE	14
RESECTION	15
THERMO ABLATION	21
RECIDIVE APRES RESECTION DES METASTASES	22
RESECTION ITERATIVE	23
SYNTHESE	24
METHODE	25
POPULATION	25
INDICATIONS DE LA RESECTION DES MH ET TECHNIQUES	25
TECHNIQUE CHIRURGICALE	26
SOINS POST-OPERATOIRES	26
FACTEURS ETUDIEES	26
VARIABLES EPIDEMIOLOGIQUES	26
VARIABLES TRAITEMENTS	27
BASE DE DONNEES	28
ORGANISATION DE LA BASE DE DONNEE	28
STATISTIQUES	29
RESULTATS	30
POPULATION	30
RECIDIVES	36

DISCUSSION	40
FACTEURS ASSOCIES A LA RECIDIVE	40
FACTEURS ASSOCIES A LA SURVIE	41
FAIBLESSES DE L'ETUDE	43
PERSPECTIVES	43
CONCLUSION	44
REFERENCES	45
RESUME	56
OBJECTIF	56
PATIENTS ET METHODES	56
RESULTATS	56
CONCLUSION	56
SERMENT	57

Introduction

Epidémiologie des cancers colorectaux

Le cancer colorectal représente une des principales causes de décès dans le monde. Il se place parmi les 3 cancers les plus diagnostiqués en Europe avec 342 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants. Malgré les progrès de sa prise en charge, il reste en France la 2^{ème} cause de mortalité chez l'homme après le cancer du poumon et la 3^{ème} chez la femme derrière le cancer du poumon et du sein¹. Dans une étude de registre française de 1975 à 2000, la présentation des nouveaux cas de cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones était de 14,7% dont les $\frac{3}{4}$ restent confinées au foie. L'apparition de localisations métachrones est retrouvée dans 12,8%-18% des cas à 5 ans²⁻⁴, avec une atteinte hépatique dans 60% des cas. Environ la moitié des patients qui récidivent développent des métastases principalement au niveau hépatique qui est le premier site des localisations secondaires, avant le péritoine, le poumon, les ganglions extra-régionaux et plus rarement les os³ ou l'encéphale⁵. La prise en charge précoce grâce au dépistage et l'amélioration des traitements en cas de maladie avancée ont permis une amélioration de la survie relative en Europe au cours des dernières années⁶.

Eléments d'étude

Afin d'évaluer l'efficacité des traitements proposés, plusieurs paramètres de suivi sont utilisés dans les études cliniques. Le plus utilisé et fidèle est la survie globale qui correspond à la durée entre le diagnostic, le début d'un traitement ou la randomisation dans le cadre d'un essai thérapeutique, et le décès ou le dernier suivi d'un patient. Elle s'exprime en survie globale médiane, ou en survie globale à 5 ans. Il s'agit d'un reflet précis de la survie, mais nécessite un long suivi. Les progrès de la prise en charge multidisciplinaire des cancers colorectaux avancés permettent une survie globale de plus en plus longue. Dans l'étude CAIRO3, concernant des patients avec cancer colorectal avancé et métastases sans projet de résection, la médiane de survie globale depuis le dernier cycle de chimiothérapie avant randomisation dans l'essai était de 22,4 et 25,9 mois⁷. Or il s'agit de patients avec un pronostic des plus défavorables.

Si l'on veut valider les nombreuses avancées thérapeutiques à plus courte échéance, il apparaît nécessaire de substituer d'autres critères permettant d'estimer la survie globale. Afin d'obtenir plus rapidement une idée de l'efficacité des traitements entrepris, notamment dans les essais cliniques de chimiothérapie, certains auteurs proposent la survie sans rechute (Relapse Free Survival – RFS) ou la survie sans progression (Progression Free Survival – PFS) à 3 ans comme alternative, devant une bonne corrélation avec la survie globale^{8,9}. Ces données s'appuient principalement sur des essais randomisés de phase III. Plus récemment, devant l'amélioration de la

survie des patients en situation métastatiques avec l'utilisation de chimiothérapie de deuxième ou troisième ligne et devant la multitude de présentations possibles, il apparaît que d'autres critères peuvent se substituer de manière plus efficaces à la survie globale en situation de maladie avancée suivant le type de traitement évalué. Sont ainsi décrits le « temps jusqu'à progression » (Time To Progression – TTP) qui s'affranchit des patients décédés d'autre cause avant rechute par rapport à la RFS ; la « survie sans rechute locale » (Local Relapse Free Survival – L-RFS) permettant d'évaluer au mieux un traitement sur le primitif ; la « survie sans rechute métastatique » (Metastatic Relapse Free Survival – M-RFS) qui observe le contrôle général de la maladie.

L'attitude agressive en cas de rechute vis à vis des sites métastatiques notamment hépatique¹⁰, mais aussi pulmonaire^{11,12} et même cérébrale^{13,14} est peu ou mal évaluée par la simple survie sans progression. La définition du délai durant lequel un patient en rechute reste résecable apparaît comme un critère plus robuste que la DFS dans une étude récente¹⁵. Deux autres critères de substitution peuvent ainsi également proposer une alternative intéressante à la survie globale. Il s'agit de la « survie après progression » (Post Progression Survival - PPS)¹⁶ et de la « durée de résecabilité » (Time to Surgical Failure - TSF)¹⁵. Ces critères sont illustrés dans la Figure 1.

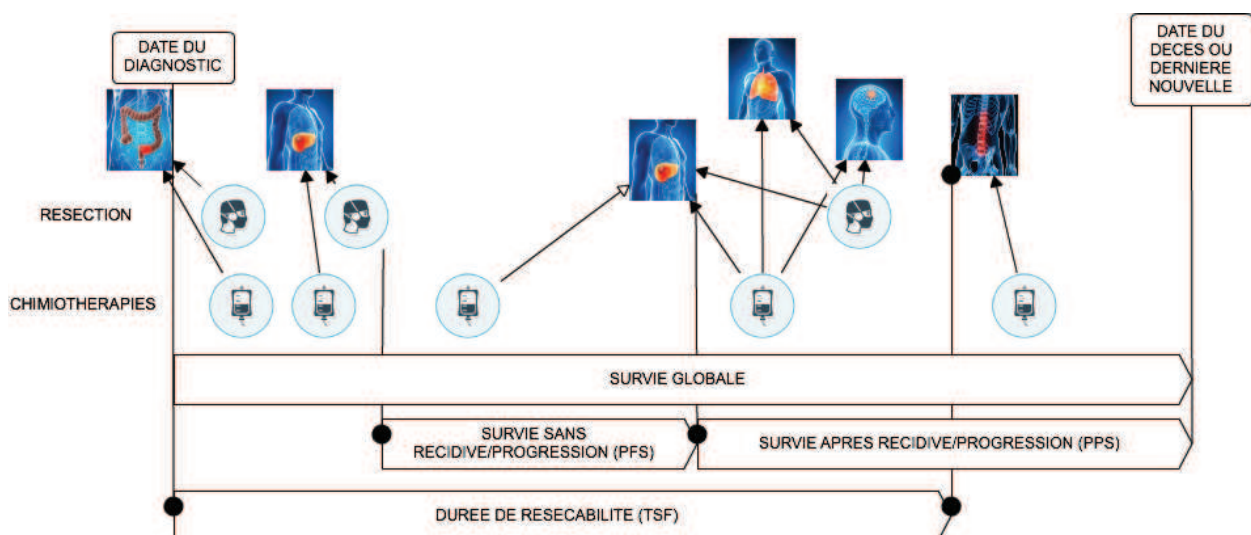


Figure 1 Représentation de la survie globale, survie sans progression, après progression et durée de résecabilité depuis le diagnostic.

Traitements proposés : histoire, techniques et indications

Prise en charge multidisciplinaire

La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux, et des cancers en général, relève d'une équipe pluridisciplinaire composée au minimum de chirurgiens colorectaux, d'oncologues, de radiothérapeutes, de radiologues diagnosticiens et interventionnels, d'anatomopathologistes et dans le cas de localisations secondaires de chirurgiens hépatiques et thoraciques¹⁷. Le recours à une discussion multidisciplinaire peut entraîner un changement de stratégie par rapport à la stratégie initiale proposée par le clinicien référent. Elle est rapportée jusqu'à un tiers des cas pour une équipe spécialisée dans la prise en charge des cancers digestifs¹⁸. Le bénéfice pour le patient n'est obtenu qu'avec la participation de chacune des spécialités, en coordination, afin de proposer le meilleur traitement au cours de l'évolution de la maladie¹⁸. Cette prise en charge est au mieux réalisée par la même équipe^{19,20}. Elle peut cependant également s'organiser par un système de centres de recours pour la gestion des patients relevant d'une chirurgie hépatique, sans effets délétères sur la prise en charge^{21,22}. Une solution intéressante adoptée dans la région est la proche collaboration des équipes « locales » avec une équipe spécialisée grâce à des réunions hebdomadaires en visioconférence, permettant une homogénéisation des pratiques et une accélération des décisions. Il s'agit également d'éviter l'effet néfaste sur l'accès à la résection des patients dont le diagnostic est fait dans un hôpital dont l'équipe pluridisciplinaire n'est pas ou peu dotée de chirurgiens hépatiques²³.

Formation des métastases hépatiques

La présence de localisations secondaires hépatiques signe une maladie métastatique, stade IV dans la classification internationale UICC (Union for International Cancer Control). L'apparition de métastases visibles, appelées macro métastases, est l'aboutissement d'une cascade d'étapes. Une étape clé est la migration par voie portale de cellules tumorales, dont un petit nombre va adhérer aux cellules endothéliales sinusoïdales hépatiques²⁴. Il s'agit du début de la formation de micro métastases, dont certaines n'auront aucune traduction clinique, quand d'autres vont se développer peu à peu grâce à des facteurs de prolifération pour former des macro métastases²⁵. Peu de réponses existent à l'heure actuelle permettant d'identifier les déterminants du passage de l'état de micro à macro métastases. Il apparaît que le système immunitaire joue un rôle important, et que l'échec de celui-ci est un des facteurs permettant le développement du site métastatique²⁶. La présence de macro métastases signe donc également vraisemblablement la présence de micro métastases. Celles-ci restent non détectables à l'heure actuelle par les techniques d'imagerie, et sont l'objet de recherches, associées aux cellules tumorales circulantes^{27,28}.

Chimiothérapie

La présence d'une maladie dont plusieurs sites métastatiques ne sont potentiellement pas –encore- découverts encourage l'utilisation d'une thérapie systémique. La chimiothérapie est donc la réponse de choix, permettant une action sur les métastases visibles et mesurables, qui constitueront des cibles, mais aussi sur la maladie occulte.

Les molécules couramment utilisées comme cytotoxiques en oncologie digestive en général et colorectale en particulier sont le 5-fluorouracile (5-FU) et sa forme prodrogue orale la capécitabine comme antimétabolites et pierre angulaire de nombreux protocoles²⁹; l'irinotécan comme inhibiteur de la topoisomérase ; l'oxaliplatine comme agent alkylant. De nouvelles molécules dites thérapies ciblées sont couramment ajoutées. Il peut s'agir d'anticorps monoclonaux anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) comme le cetuximab et le panitumumab ou anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) avec le bevacizumab. Ou bien encore d'une fraction d'immunoglobuline avec une action anti-VEGF comme l'aflibercept.

L'administration de ces molécules s'effectue soit en monothérapie comme les antimétabolites, soit en duo comme l'oxaliplatine associé au 5FU (FOLFOX) et l'irinotécan associé également au 5FU (FOLFIRI). L'administration d'un triplet de molécules associant oxaliplatine, irinotécan et fluorouracile (FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI) permet également un bénéfice de survie au prix d'une morbidité plus élevée³⁰. Les thérapies ciblées sont administrées classiquement conjointement à une chimiothérapie cytotoxique.

Les traitements sont divisés en lignes de chimiothérapie, correspondant à un nombre défini de cures d'un même schéma thérapeutique. Une évaluation clinique, biologique et radiologique, est effectuée régulièrement avant, durant et après un traitement par chimiothérapie, afin de définir soit une réponse partielle ou complète, soit une stabilisation, soit une progression de la maladie.

Les effets secondaires sont multiples, certains sont communs aux chimiothérapies et d'autres spécifiques pour chaque molécule. Gradés de 1 à 4 ils peuvent imposer un espacement des cures, une diminution de dose voire un arrêt définitif de la molécule en cas d'événement grave ou d'effets cumulatifs. Ces événements peuvent avoir un impact sur la survie sans rechute³¹ ou la survie globale³².

La tolérance au traitement peut s'appréhender grâce à des paramètres mesurables . Il s'agit de la dose intensité qui est la fraction de la dose reçue par le patient sur la dose théorique à administrer pendant la cure. Cette dose est calculée grâce à la surface corporelle et varie selon les molécules. L'intensité dans le temps s'obtient en divisant la durée prédite de la cure de chimiothérapie par la durée effective réalisée. La dose intensité relative correspond au produit des intensité de dose et de temps ramené à une échelle sur 100³³. Une ligne de chimiothérapie avec une dose intensité relative

inférieure à 80 peut être considérée comme sub-optimale, versus une dose intensité relative supérieure ou égal à 80 correspondant à un traitement optimal.

L'administration de ces traitements suit les règles dictées par le thésaurus national de cancérologie digestive³⁴. Les indications de poursuite de la chimiothérapie sont régulièrement rediscutées en réunion multidisciplinaire, notamment en cas de bonne réponse pouvant poser une indication chirurgicale chez un patient initialement non résecable.

Résection

La résection chirurgicale en marge saine des métastases hépatiques des cancers colorectaux constitue à ce jour la seule technique permettant d'obtenir, en combinaison avec la chimiothérapie, une amélioration survie globale à 5 ans. Elle est estimée à 10%² dans une étude de registre, jusqu'à 42-58% pour les études les plus récentes³⁵⁻³⁷ dans des centres experts. Ces résultats encourageants sont obtenus grâce à une proportion de patients considérés en rémission après résection des métastases hépatiques.

Cependant, seule une fraction des patients entre dans les critères de résecabilité et ont donc accès à la chirurgie. Les patients atteints de métastases détectées de façon synchrones sont moins enclins à avoir accès à la résection, 14-26%^{23,30,38}. Chez les patients qui présentent une évolution secondaire hépatique durant leur suivi, la résection est plus accessible aux alentours de 60%³⁸. Comme pour la majorité des prises en charge chirurgicales, un bilan d'opérabilité est nécessaire, et de nombreux facteurs entrent en jeu comme l'âge, les antécédents médicaux et chirurgicaux ou le score OMS sur le plan purement anesthésique, la localisation et les variations anatomiques sur le plan technique, mais aussi et surtout le statut global « oncologique » de la maladie afin de proposer in fine la résection chirurgicale³⁹.

Histoire et rationnel de la résection des métastases hépatiques

L'adoption progressive de l'attitude chirurgicale envers les métastases hépatiques remonte au début des années 80^{40,41}. Bien que contemporaine de l'engouement pour l'evidence-based medicine^{42,43}, aucun essai prospectif randomisé comparant résection versus absence de résection chez des patients avec métastases de cancer colorectal confinées au foie n'a vu le jour. Les données permettant aujourd'hui de proposer cette chirurgie s'appuient sur l'expérience initiale de quelques centres experts rapportant des survies intéressantes chez des malades métastatiques très sélectionnés⁴⁴. Les chimiothérapies d'alors se résumaient aux monothérapies à base de 5-FU avec un bénéfice prouvé encore modeste⁴⁵. Les survies annoncées pour les patients réséqués en marge saine étaient prometteuses de 25-52% à 5 ans^{41,46} malgré une morbi-mortalité encore marquée. Progressivement les indications se sont élargies, et conjointement aux progrès de la chimiothérapie, les résultats se sont encore améliorés³⁶. Actuellement on peut estimer la survie globale à 5 ans à 38% pour une médiane à 3,6 ans dans une méta-analyse récente⁴⁷. La résection hépatique

représente pour beaucoup d'auteurs aujourd'hui un objectif à atteindre, même en cas de maladie extra hépatique si celle-ci est résécable, notamment au niveau pulmonaire⁴⁸.

Objectifs de la résection des métastases hépatiques

Les préceptes qui régissent la résection des métastases hépatiques ont évolué depuis les 25 dernières années. Auparavant, la contre-indication à la résection, outre la présence d'une localisation extrahépatique, était dominée par un volume tumoral hépatique considéré comme trop important⁴⁹. Actuellement, l'objectif de la résection est d'obtenir des marges saines, d'au minimum 1 mm, en laissant un parenchyme hépatique fonctionnel suffisant. La définition d'un parenchyme hépatique fonctionnel correspond à au moins 2 segments du foie correctement perfusé au niveau portal et artériel (inflow) et drainé au niveau des veines hépatiques (outflow) ainsi que biliaire⁵⁰. Afin d'éviter l'insuffisance hépatique post-opératoire, ce volume doit être supérieur ou égal à 20% du foie initial en cas de foie sain⁵¹, 30% en cas de foie post-chimiothérapie⁵² et 40% en cas de foie pathologique. Les métastases hépatiques résécables sont divisées en deux sous-classes. Une résécabilité de classe I est définie par une résection évidente réalisable par une hépatectomie de 4 segments ou moins, laissant au minimum 40 % de parenchyme fonctionnel. La classe II concerne les résections répondant à une procédure complexe et/ou risquée nécessitant des techniques particulières de modulation du parenchyme hépatique.

Techniques

Occlusion portale

C'est en 1990 que Makuuchi et al propose une technique d'occlusion portale dans les résections étendues qu'imposent les cholangiocarcinomes péri-hilaires⁵³. Le rationnel de cette technique repose sur des observations plus anciennes, constatant l'hypertrophie compensatrice du foie en cas de thrombose portale⁵⁴. Avec l'extension progressive des indications chirurgicales pour métastases hépatiques, l'équipe de Paul Brousse propose l'utilisation de l'occlusion portale par embolisation radiologique afin de réséquer des patients qui auraient eu un volume de foie restant trop faible⁵⁵. En cas d'embolisation portale sans résection la survie paraît drastiquement amoindrie⁵⁶. Certains auteurs y voient un effet délétère lié à l'artérialisation du foie, pouvant stimuler la progression tumorale⁵⁷. Le bénéfice à rendre résécable un patient par l'utilisation de technique d'occlusion portale apparaît cependant bien supérieur au risque théorique et encore non prouvé dans la littérature d'échec de résection lié à une croissance tumorale excessive qui serait le seul fait de la modulation du parenchyme hépatique⁵⁸. De plus, le geste de résection *per se* semble également être un facteur de prolifération tumorale dans un modèle murin⁵⁹. Cependant un geste de résection en laissant du tissu tumoral ne se conçoit qu'en cas d'hépatectomie en deux temps, et dans ce cas une chimiothérapie d'intervalle semble éviter cet effet potentiellement néfaste^{60,61}.

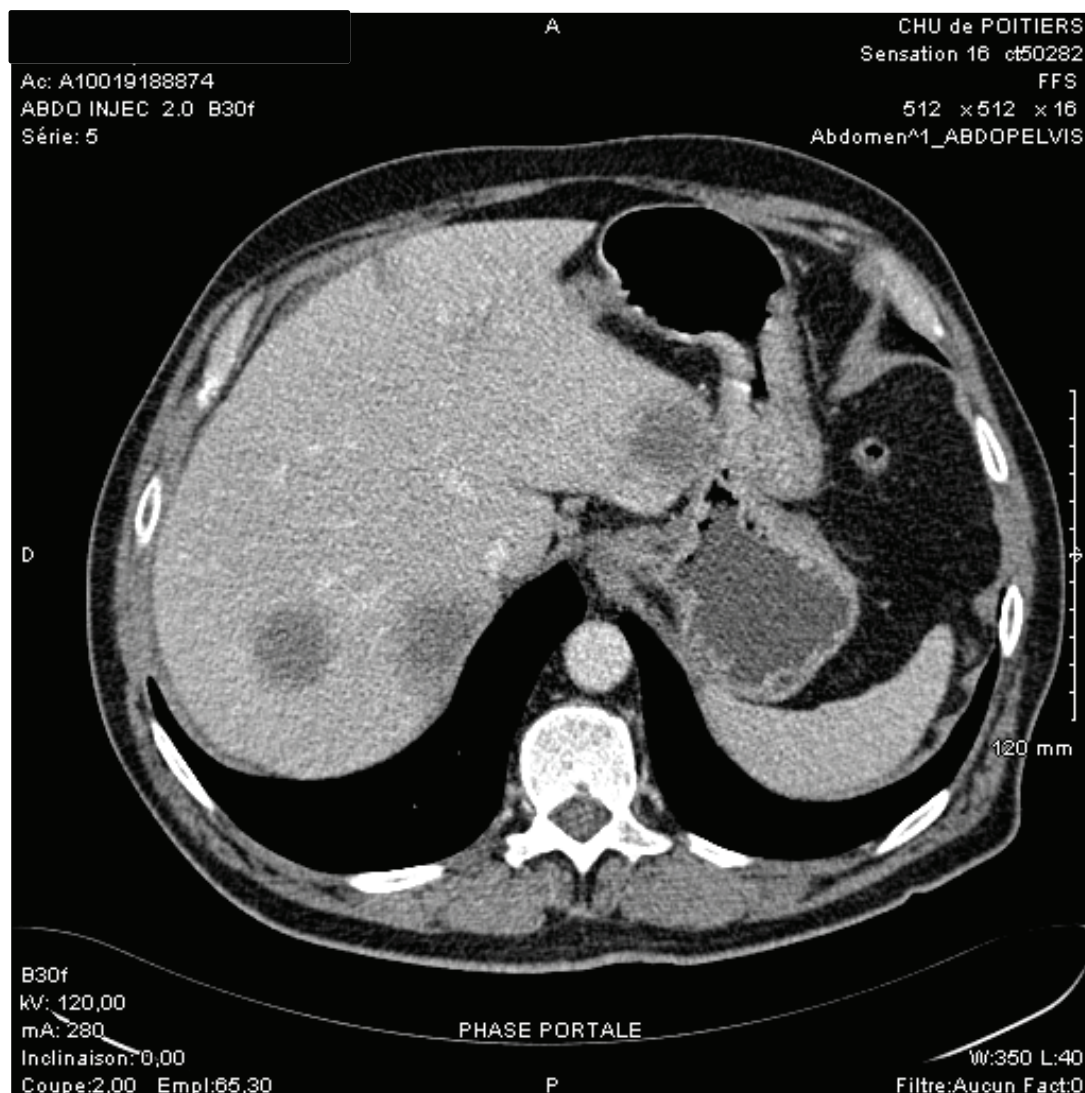


Figure 2 Coupe tomodensitométrique de métastases hépatiques bilobaires, avec un lobe gauche de petite taille ayant nécessité une résection en deux temps.

Résection en deux temps

Parmi les différentes présentations possibles des métastases hépatiques, les formes bilobaires, c'est-à-dire localisées de part et d'autre de la scissure ombilicale, représentent un challenge thérapeutique. En effet, elles sont caractérisées par une atteinte disséminée dans plusieurs segments au niveau des deux lobes hépatiques, et dont la résection est à risque de laisser un futur foie restant insuffisant. Afin de garder une possibilité de résection, Adam et al propose en 2000 une stratégie de résection en deux temps⁶². Il s'agit de planifier un futur foie restant optimal, au sein duquel il n'existe que quelques métastases traitables par résection atypique ou thermo ablation. Lors d'une première intervention, ce futur foie restant est nettoyé de

ses métastases. Il est possible d'associer également lors de ce premier geste la résection du primitif⁶³. Comme le volume du foie restant n'est pas suffisant, une occlusion portale par embolisation radiologique ou par ligature lors du premier temps chirurgical est réalisée au niveau du tronc porte du foie non traité. Après une durée suffisante pour permettre l'hypertrophie du futur foie restant, le reste du parenchyme hépatique, dans lequel persiste toujours des métastases, est réséqué dans un deuxième temps. Classiquement, la durée entre les deux temps est d'environ deux mois. Les résultats de cette technique sont prometteurs, avec une survie à 5 ans après résection à 32-64 % dont 8-20% de patients sans récurrences dans une revue récente⁶⁴. Comparée à une stratégie en un temps, plusieurs auteurs ne retrouvent pas de différence significative en terme de survie sans récurrence et survie globale par rapport aux patients ayant eu une stratégie en deux temps. Ces constatations étaient significatives tant en cas de résection complète⁶⁵, qu'en analyse en intention de traiter avec également les échecs de résection⁶⁶. La morbidité associée à cette technique est estimée entre 20 et 57% et la mortalité entre 0 et 7%. Dans le sous-groupe des patients résécables secondairement, ayant nécessité une hépatectomie en deux temps, ce qui correspond à une population à fort risque parmi les patients réséqués, une revue récente retrouve une morbidité à 20-59%, une mortalité à 0-7% pour une survie globale à 5 ans à 32-64%⁶⁴. Dans une méta-analyse concernant 2470 patients réséqués de métastases hépatiques, les complications post-opératoires sont étroitement corrélées aux résultats oncologiques à long-terme⁶⁷. Indépendamment des complications, la transfusion péri-opératoire, initialement associée à un facteur de sepsis sans lien « encore » clairement établi avec les résultats oncologiques dans une étude de 2003⁶⁸, apparaît aujourd'hui comme ayant un impact négatif sur la survie sans récurrence et la survie globale⁶⁹. Cependant, si l'on compare le saignement per opératoire et la morbi-mortalité d'une stratégie en deux temps versus une stratégie de résection majeure en un temps, il n'apparaît pas de différence significative dans plusieurs études^{70,71}. L'amélioration des techniques⁷² et les outils modernes permettent en effet de minimiser les pertes sanguines per-opératoires et de diminuer le taux de transfusion, même en l'absence de clampage du pédicule hépatique⁷³. Finalement, le principal écueil de cette technique reste une proportion non négligeable de patients, environ un sur quatre, qui ne peuvent aller jusqu'au deuxième temps^{74,75}. La raison principale de non réalisation du programme chirurgical complet est une progression tumorale durant l'intervalle entre les deux temps⁶⁴ ou une hypertrophie insuffisante.

Associated Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy : ALPPS

Devant une proportion importante de patients évincés d'un projet de résection en deux temps, une solution permettant d'accélérer l'hypertrophie est proposée par plusieurs auteurs⁷⁶. Elle est baptisée ALPPS pour Associated Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy, par Schnitzbauer et al⁷⁷ dans une étude portant sur 25 patients. Il s'agit, lors du premier temps, d'associer au nettoyage du futur foie restant, une hépatotomie et la ligature portale du futur foie réséqué. Ces deux gestes permettant une hypertrophie plus rapide du futur foie restant, le deuxième temps

est possible 7 à 10 jours après la première intervention. L'objectif de diminuer l'intervalle entre les deux temps est d'augmenter le taux de réalisation final de la séquence. Un intervalle raccourci permettrait de diminuer le taux de progression à l'origine de l'abandon du deuxième temps. Les résultats préliminaires sont certes encourageants. La faisabilité, c'est-à-dire la réalisation effective des deux temps, est rapportée à des taux supérieurs à 95%⁷⁸. Cette différence par rapport à une stratégie en deux temps classique n'apparaît cependant pas significative dans une analyse par score de propension récente⁷⁹. Le « prix » à payer reste une morbi-mortalité supérieure. La mortalité dans une étude franco-belge récente est décrite à trois mois à 13% avec une morbidité majeure à 40% et cumulée à 80%⁸⁰. Cette mortalité est également retrouvée élevée à 11% dans la méta-analyse de Schadde⁸¹. L'engouement important pour cette technique tient dans le fait que si la résection chirurgicale des métastases hépatiques bilobaires reste un projet ambitieux, il s'agit également de la seule solution permettant une survie prolongée. Ainsi toute solution permettant d'améliorer le taux de résécabilité est très attendue par la communauté des chirurgiens hépato-biliaires. Il est donc probable que les chiffres importants de morbi-mortalité soient aussi liés à l'inclusion de patients à fort risque chirurgical et oncologique pour lesquels la technique ALPPS, dont les indications restent encore peu définies, constituait le seul espoir de résection. Il apparaît après quelques années de suivi que la récurrence chez ces patients est très présente⁸², témoin d'une maladie cancéreuse agressive. L'avenir de cette technique nécessite une meilleure maîtrise de la morbi-mortalité^{83,84}, grâce à l'amélioration de la technique⁸⁵, ainsi qu'un raffinement des indications comme proposé dans les résultats préliminaires du registre international des ALPPS en la réservant à des patients avec un âge inférieur à 60 ans⁸⁶.

Place de la chimiothérapie par rapport à la résection

En adjuvant

Après la résection d'un primitif colorectal de stade III, la chimiothérapie adjuvante permet d'améliorer la survie en prévenant la récurrence notamment hépatique. Le délai d'initiation de la chimiothérapie après résection semble avoir un impact important sur la survie à long-terme dans le cadre du cancer rectal⁸⁷. Une autre étude récente ne retrouve, en revanche, pas d'association significative entre un délai d'initiation d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine supérieur à 8 semaines, et la survie à 5 ans pour des cancers coliques⁸⁸.

En néo adjuvant à la résection hépatique

Pour le sous-groupe de patients avec métastases de classe 1 et un score prédictif de récurrence nommé Clinical Risk Score (CRS) bas c'est-à-dire inférieur à 2, Ayez et al ne retrouve pas de bénéfice significatif en la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante⁸⁹. Ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude issue du registre LiverMetSurvey dans laquelle la chimiothérapie néoadjuvante, en cas de localisation unique résécable d'emblée, n'apporte pas d'amélioration de la survie⁹⁰. Ce bénéfice

est en revanche retrouvé en cas de score CRS élevé, avec une meilleure DFS et OS pour les patients dans l'étude d'Ayez. Un essai de phase III est actuellement en cours afin de valider la réalisation de 6 cycles de FOLFOX en néo-adjuvant en cas de CRS entre 3 et 5⁹¹. Concernant les thérapies ciblées, leur administration est possible en néo adjuvant. Cependant dans une étude randomisée de 2014, l'adjonction de cetuximab à un doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) en péri-opératoire de métastases hépatiques résécables de classe 1 et 2 était corrélée à une diminution significative de la survie sans récurrence⁹².

En « downsizing »

Il s'agit du fait de rendre résécables des patients initialement non accessibles à la résection. Parmi les patients initialement non résécables, une faible proportion⁹³ peut, grâce à la chimiothérapie, accéder secondairement à la résécabilité, avec des résultats et une morbi-mortalité acceptables⁹⁴. La proportion des patients rendus résécables par la chimiothérapie est de 16%⁹³, avec un bénéfice certain de l'utilisation de thérapies ciblées en néo-adjuvant tant au sein d'essais contrôlés randomisés⁹⁵, que d'études rétrospectives multicentriques⁹⁶. Ces résultats sont tempérés par une récurrence plus fréquente⁹⁷ et plus précoce⁹⁸, associés à une survie réduite. Les facteurs de bon pronostic chez ces patients sont un nombre de métastases inférieur à 4 et une courte durée de chimiothérapie permettant d'accéder à la résection⁹⁹, ce qui correspond aux profils de maladies les moins agressifs biologiquement et les meilleurs répondeurs.

En chimiothérapie d'intervalle

La chimiothérapie d'intervalle est administrée entre deux temps d'une résection en deux temps. Dans une étude de l'équipe de Capussoti, il n'est pas trouvé ni de bénéfice ni de préjudice en la réalisation d'une chimiothérapie entre les deux temps opératoires¹⁰⁰. Il s'agissait cependant d'une étude rétrospective, et le choix d'une chimiothérapie d'intervalle était fortement dicté par une maladie moins bien contrôlée en pré-opératoire. Dans une étude récente, Faitot et al propose un score prédictif du parachèvement et des résultats d'une stratégie de résection en deux temps¹⁰¹. Ce score, basé sur des données péri opératoires du premier temps permet de distinguer les patients à risques, qui bénéficient d'une chimiothérapie d'intervalle.

Un aspect à prendre en compte lors de la résection de patients ayant reçu une chimiothérapie est la dégradation de la qualité du parenchyme. Plusieurs mécanismes sont en jeu et diffèrent selon les molécules utilisées. Classiquement, l'oxaliplatine est à l'origine de lésions d'obstructions sinusoidales¹⁰². Elle peut être suspectée en cas de splénomégalie^{103,104} ou de score APRI (Aspartate to Platelets Ratio Index) élevé¹⁰⁵. Les conséquences sont une diminution de la régénération qui peut compromettre la réalisation d'une hépatectomie en deux temps et une augmentation des complications post-opératoires¹⁰⁶, avec un risque majoré d'insuffisance

hépatique¹⁰⁷. Ce risque pousse certains auteurs à privilégier l'épargne parenchymateuse grâce au traitement des métastases par thermo ablation.

Thermo ablation

La thermo ablation correspond à la destruction des métastases directement au sein du parenchyme hépatique grâce à l'application de sonde générant une énergie soit par radiofréquence soit par micro-ondes. Son utilisation en alternative à la résection représente pour certains auteurs une perte de chance en terme de rechute¹⁰⁸ et de survie globale¹⁰⁹. Cependant cette technique est souvent considérée comme un deuxième choix après la résection, et est donc en pratique souvent effectuée chez des patients considérés de facto comme non résécables initialement par des techniques conventionnelles. D'autres équipes paraissent plus enthousiastes¹¹⁰ et pour celles-ci la thermo ablation peut constituer une alternative dans certains cas, afin d'éviter des stratégies plus complexes comme les hépatectomies en deux temps¹¹¹. Son utilisation permet en effet une plus grande épargne parenchymateuse en s'affranchissant d'une partie des complications liées à la résection¹¹², avec de façon notable, moins de saignement et, probablement, moins de transfusion dont on connaît l'impact négatif sur la récurrence. Certains auteurs retrouvent un taux de récurrence plus important sans impact sur la survie globale^{113,114}. En revanche il ne faut pas conclure à l'innocuité de ces traitements, avec une morbi-mortalité allant des dommages thermiques comme les fistules digestives ou sténoses biliaires aux complications mécaniques comme l'hémorragie et la fistule biliaire ou les complications septiques estimée entre 0 et 30 %¹¹⁵.

Finalement la place des traitements par ablation apparaît comme un complément lors d'une résection chirurgicale¹¹⁶, comme traitement de première intention en cas d'irrésécabilité par des techniques classiques, avec des résultats plus intéressants en cas de tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm¹¹⁴. Il faut néanmoins noter que peu de données solides issues d'essais randomisés viennent supporter ces recommandations¹¹⁷. Un autre désavantage théorique d'un traitement ablatif versus la résection est l'absence d'histologie fiable des métastases. Or la réponse histologique constitue un facteur pronostic important de rechute¹¹⁸ et entre, à ce titre, dans la discussion de l'ajustement thérapeutique après résection. Soit concernant la décision d'une chimiothérapie adjuvante, soit en cas de rechute en orientant l'utilisation d'une chimiothérapie ayant réalisé une réponse histologique significative, soit même dans les rares cas décrits d'un profil de mutation différent de la tumeur primitive¹¹⁹, en proposant une thérapie ciblée adaptée.

Récidive après résection des métastases

La rechute après résection de métastases hépatiques concerne 40 à 70 % des patients¹²⁰⁻¹²². Elle est également observée après résection pulmonaire chez des patients initialement exempts de métastases hépatiques¹²³. Chez ces patients, que ce soit en cas de récidive intra hépatique ou extra hépatique, la survie semble altérée¹²⁴. Les critères influençant la récidive dans la littérature sont nombreux. Certains de ces critères sont utilisés dans un score d'évaluation de la survie après résection¹²⁵. Le Clinical Score Risk (CRS) ou score de Fong est coté de 0 à 5 suivant 5 critères : le statut ganglionnaire du primitif, un délai d'apparition des métastases hépatiques inférieur à 12 mois, une ACE supérieur à 200, un nombre de lésions > 1 et une taille > 5cm. Un autre point débattu comme facteur de récidive concerne les marges de résection¹²⁶.

La distribution bilobaire ressort également comme facteur de récidive¹²⁷. Cependant dans une étude de 2012 à propos de la récidive après résection R0 chez 170 patients, il n'existait pas de différence significative en terme de survie sans récidive entre les patients avec distribution bilobaires ou non¹²⁸. Dans cette étude, la moitié des patients bilobaires avaient une résection en deux temps, sans influence sur la morbi-mortalité ni sur le type de récidive entre les deux groupes. Dans le sous-groupe des patients bilobaires, plusieurs études retrouvent un rôle important des marges R0 vs R1 dans la survie sans rechute et la survie globale après résection¹²⁹. Ces données sont mises en défaut par d'autres auteurs^{126,130,131}. L'effet négatif de la résection R1 n'est pas retrouvé de manière significative en terme de survie globale ni de survie sans récidive. Ces résultats sont probablement expliqués par l'efficacité des chimiothérapies modernes. Cette efficacité constitue en elle-même un facteur de récidive précoce en cas de non réponse avant résection hépatique ou l'absence de réalisation d'une chimiothérapie adjuvante à la résection¹³². Pour certaines équipes une résection planifiée R1 n'est donc pas une contre-indication à la résection^{133,134}, de même que la réalisation per-op d'un examen extemporané afin de s'assurer d'une marge R0 ne semble pas non plus une option améliorant la survie¹³⁵. Il apparaît en revanche qu'une marge R1 peut avoir un impact négatif en cas d'absence de chimiothérapie adjuvante¹³⁶. Mais pour d'autres auteurs, il s'agit finalement plutôt d'un facteur de résection itérative sans effet sur la survie¹³⁷.

Résection itérative

Lorsque la récurrence reste confinée au foie, une seconde résection est possible suivant les mêmes critères que la première intervention, avec un bénéfice en terme de survie pour le patient que ce soit sur les premières séries historiques^{10,138} mais aussi sur des séries plus récentes^{122,132,139}. Le taux de résection après récurrence confinée au foie est estimé de 27 à 48%^{121,140}. Ces résections itératives ne semblent pas s'accompagner de surmorbidity ou de surmortalité par rapport aux premières résections¹⁴¹⁻¹⁴⁴. Dans une méta-analyse récente, Luo et al confirme le bénéfice d'une deuxième hépatectomie, notamment en présence de critères de bon pronostic que sont un délai d'apparition supérieur à un an après la dernière résection curative, une distribution des métastases à la rechute unique ou unilobaire, une taille inférieure à 5 cm, une résection R0 et surtout l'absence de localisation extra hépatique lors de la seconde résection¹⁴⁵. Dans l'analyse des facteurs liés à la survie après deuxième hépatectomie, les données de la première hépatectomie et notamment la distribution des métastases, la taille et le type de résection n'étaient pas significatifs. Le caractère R0 et la distribution non bilobaires en tant que critères nécessaires à une résection itérative n'étaient pas retrouvés comme significatifs dans une étude de 2012 portant sur 195 patients, et non incluse dans la méta analyse précédente¹⁴⁶. Le bénéfice d'une deuxième hépatectomie, bien que présent, n'apparaît pas aussi marqué qu'après une première hépatectomie¹⁴⁷, probablement devant une utilisation plus fréquente de la thermo ablation et un effet plus marqué des localisations multiples.

Synthèse

La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux exige une parfaite collaboration entre plusieurs spécialités, capables de proposer des traitements avec des approches différentes. Les indications, les résultats et les échecs ont évolué de façon importante sur les vingt dernières années. Devant la multitude de présentations et d'évolutions possibles de la maladie cancéreuse métastatique, il est primordial d'identifier au mieux les patients qui bénéficient au mieux d'un traitement ou de l'autre ou de leur combinaison. Le profil d'évolution reste encore inconnu. Le fort taux de récurrence après prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques bilobaires demande réflexion¹⁴⁸. Il incite à vouloir identifier de façon précise les profils cliniques, biologiques et anatomopathologiques, afin d'affiner les indications chirurgicales. A l'heure où la rechute après résection n'est pas forcément synonyme d'une démarche palliative, l'objectif de ce travail est d'étudier la récurrence chez les patients avec métastases hépatiques bilobaires réséquées en deux temps. Le critère principal de jugement était la survie globale après résection. Les critères secondaires étaient la survie sans récurrence et la durée de résectabilité. Les facteurs étudiés étaient les caractéristiques liées au patient, à la maladie, aux traitements entrepris et à la résection en deux temps, ainsi que les sites et les types de récurrence.

Méthode

Population

L'étude portait sur les patients réséqués de métastases hépatiques bilobaires par hépatectomie en 2 temps classiques ou ALLPS, sur la période de 2005 à 2014, au sein du CHU de Poitiers (centre numéro 1) et de l'hôpital Saint-Antoine à Paris (centre numéro 2). Pour le centre numéro 1, tous les patients ayant eu un séjour avec un codage CCAM de chirurgie hépatique (HLFA*, HLFC*) et un codage CIM-10 correspondant à C787 pour « Tumeur maligne secondaire du foie et des voies biliaires intrahépatiques » durant la période 2005-2015 ont été inclus. Les dossiers ont ensuite été revus afin d'isoler ceux ayant bien eu une prise en charge chirurgicale complète des lésions. Les patients avec un échec de prise en charge, une mortalité opératoire à 30 jours, ou un nombre insuffisant de données étaient recensés mais non inclus dans l'étude. Pour le centre numéro 2, les patients faisaient partie d'un travail ayant déjà fait l'objet d'un travail de comparaison avec les résections en 1 temps⁶⁶. Les données ont été ensuite colligées à partir des dossiers médicaux, des conclusions des réunions de concertations pluridisciplinaires, et du dossier patient informatisé. Pour les patients du centre numéro 2, les dossiers ont été ressortis afin de renseigner le suivi des patients et de compléter les données péri-opératoires.

La date du diagnostic correspondait à la première preuve histologique en cas de tumeur primitive sans localisation secondaire ou à la première imagerie pathologique en cas de tumeur avec localisation secondaire. Les métastases hépatiques diagnostiquées au moment du diagnostic du primitif ou dans le mois après le diagnostic initial étaient considérées comme synchrones. Les métastases métachrones étaient classées en métachrones précoces détectées durant la première année après le diagnostic, et métachrones tardives au-delà d'un an après le diagnostic selon les dernières recommandations¹⁷.

Indications de la résection des MH et techniques

L'indication et la séquence thérapeutique envisagées étaient validées après discussion en réunion multidisciplinaire associant chirurgiens, oncologues et radiologues. Les points débattus incluaient les modalités de durée et d'administration de chimiothérapie pré-opératoire, de la réalisation ou non d'une chimiothérapie d'intervalles et de la nécessité d'une embolisation portale. La présence de localisations extra hépatiques résécables ne constituait pas une contre-indication formelle.

Technique chirurgicale

La voie d'abord fréquemment utilisée était une laparotomie selon Makuuchi. L'échographie per-opératoire était utilisée de façon quasi-systématique afin d'explorer en totalité le parenchyme hépatique à la recherche d'éventuelles nouvelles lésions, de confirmer les données préopératoires et de valider ainsi la séquence thérapeutique proposée. La résection était effectuée avec ou sans clampage et le choix de la technique de transsection dépendait des habitudes du chirurgien. La thermo ablation par radiofréquence était utilisée en cas de nécessité.

Soins post-opératoires

La surveillance et les soins post-opératoires étaient classiques après hépatectomie, avec lever et réalimentation précoce, surveillance biologique du bilan hépatique à J1, J3 et J5 puis selon évolution clinique. Il n'existait pas de programme ERAS dédié à la chirurgie hépato biliaire.

Facteurs étudiés

Variables épidémiologiques

Les variables relevées concernaient le patient comme le sexe et l'âge au diagnostic, la tumeur primitive avec le type colique ou rectal, le stade T4 et/ou N+. Le suivi médical rapproché dont bénéficient ces patients permet de renseigner à chaque date de consultation et d'imagerie le statut global de la maladie et spécifique pour chaque site métastatique : stable, en progression ou en rémission. Les récurrences pour chaque patient étaient relevées avec la date du diagnostic, le site de la récurrence, le caractère symptomatique ou non, la réalisation d'un traitement local, curatif ou non et le type de technique utilisée. Les différents sites répertoriés étaient le foie, le poumon, le péritoine, l'encéphale, la récurrence locale, les ganglions abdominaux, les ganglions médiastinaux, l'os ou un site atypique (rein etc.). Quatre groupes distincts étaient définis : les récurrences hépatiques isolées réséquées, les récurrences extrahépatiques réséquées, les récurrences extrahépatiques et/ou hépatiques non réséquées, et enfin les récurrences non réséquées apparues avec au moins deux autres sites métastatiques. Ce choix s'appuie sur des problématiques rencontrées en pratique clinique. On distingue les patients pour lesquels la récurrence peut rentrer dans un programme de résection. Le management reste relativement simple en cas de rechute isolée hépatique et se complexifie en cas d'atteinte d'un site extra hépatique site également résécable. Le choix thérapeutique en cas de rechute systémique avec au moins trois sites atteints s'oriente plutôt d'emblée vers une chimiothérapie palliative sans optique néoadjuvante. Pour chaque patient, étaient définis trois durées de suivi. La survie globale (OS) était calculée entre la date du deuxième temps de résection et la date du décès ou du dernier suivi. La survie sans progression (PFS) était obtenue entre la date de résection complète des métastases hépatiques et la date de la première

récidive hépatique ou extra hépatique documentée. La durée de résécabilité (TSF) correspondait au délai entre le début du diagnostic des métastases hépatiques jusqu'à la première documentation de récidive non traitable de façon curative.

Variables traitements

Chimiothérapie

Les chimiothérapies reçues avant, pendant, et après la prise en charge chirurgicale étaient recensées, avec le type de molécules proposées, le nombre de cycle, les dates de début et de fin de cure, les éventuelles réductions de dose, les arrêts en cours pour toxicité ou complication. Pour chaque cycle, l'efficacité était renseignée. Elle correspondait à l'obtention ou non du contrôle de la maladie par une stabilité ou une réponse des lésions cibles suivant les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), et l'absence d'apparition de nouvelle lésion ou la progression des lésions déjà existantes. En cas d'absence de données évolutives entre les dates de début et de fin de chimiothérapie, celles-ci étaient documentées par le premier suivi, après la fin du traitement.

Chirurgie

Les données concernant la résection incluaient le type de séquence proposée, 2 temps classique ou ALLPS; le recours à la thermoablation, les transfusions. Les complications post-opératoires étaient reportées selon le type et le grade, selon Dindo-Clavien. En cas de complications spécifiques des hépatectomies, celles-ci étaient gradées selon la classification proposée par Ishii et al¹⁴⁹. Les marges rapportées par l'anatomopathologiste étaient considérées comme R1 si elles étaient inférieures à 1 mm.

Base de données

Pour les besoins de l'étude, une base de données anonymisée a été réalisée, grâce au logiciel Filemaker (FileMaker, Inc., Santa Clara, Etats-Unis). Il s'agit d'un logiciel système de gestion de base de données (SGBD). Les informations issues de chaque dossier sont séparées en plusieurs tables, relatives aux données du patient et de la tumeur, aux données des chimiothérapies, des résections, et des récurrences. Ces informations précises et détaillées servent de support à une multitude de variables calculées secondairement, permettant de classer et d'ordonner les datas. La généralisation de ce type de logiciel permet de gérer une masse importante de données. Plusieurs équipes utilisent des SGBD en pratique clinique courante, avec comme triple objectif, une amélioration de la qualité des soins, grâce à un suivi possible en temps réel de la morbi-mortalité, une meilleure efficacité dans le renseignement des données administratives et médicales indispensables comme le compte rendu d'hospitalisation, et enfin un support indispensable à la recherche clinique grâce à la constitution d'un puissant registre¹⁵⁰⁻¹⁵².

Organisation de la base de donnée

L'organisation des données au sein d'une base « classique » se conçoit sous la forme d'un tableau. Chaque ligne de ce tableau représente une observation ou un patient, et chaque colonne définit une variable. Le recoupement entre lignes et colonnes correspond à une cellule contenant une seule et unique donnée sous forme d'un nombre, d'une date ou d'une chaîne de caractères. Plusieurs logiciels permettent cette gestion, parmi eux, le logiciel Excel est un tableur très répandu. La collecte des données au sein d'un tableur montre ses limites lorsque plusieurs valeurs peuvent correspondre à une même cellule. Dans le cadre du suivi après résection, il paraît intéressant de pouvoir par exemple renseigner les multiples récurrences, pouvant varier de un à n.

Un logiciel SGBD type Access ou Filemaker permet d'intégrer ces cas de figure. Le principe est de diviser les données en plusieurs tableaux ou tables rassemblant un ensemble de colonnes ou rubriques et de lignes ou enregistrements. La première étape nécessite donc d'anticiper le nombre potentiel de données, leur redondance et l'intérêt ou nom de séparer une partie des données au sein d'une table différente. L'étape suivante est la création de liens entre ces différentes tables. A cette fin, plusieurs rubriques auront pour unique fonction les relations entre les enregistrements. Il s'agit de rubriques « clé ». Par convention et par commodité au sein de chaque table, une rubrique sert à contenir la clé, qui se doit d'être unique, soit par incrémentation automatique, soit par obtention d'une chaîne aléatoire et unique de caractères. Par la suite, lors de la création d'un enregistrement au sein d'une table différente mais dont les données sont liées à une observation de la table d'origine, une autre rubrique est renseignée, dénommée clé distante ou étrangère, avec pour valeur la clé de la table d'origine. La Figure 3 représente quelques-unes des principales tables et les liens de rubriques clés au sein de la base de donnée. Chaque enregistrement de « récurrence »

ne peut donc être lié qu'à un seul enregistrement « patient », en revanche un enregistrement « patient » pourra faire référence à plusieurs enregistrements « récidive ».

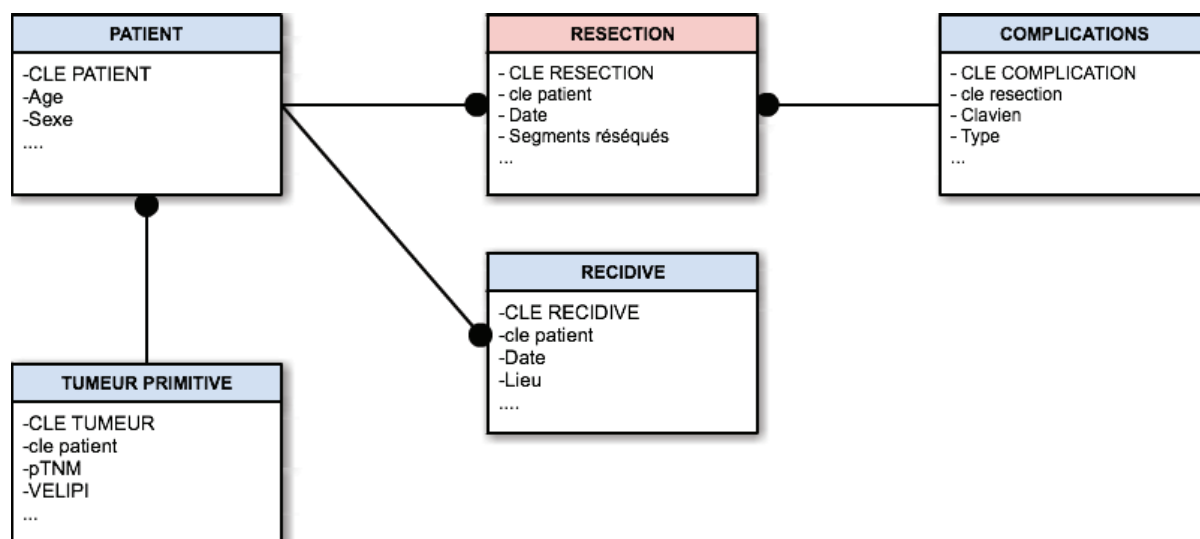


Figure 3 Exemple d'organisation simple d'une base de données

Le bénéfice d'une telle organisation est la possibilité de créer des occurrences et tables, et des calculs qui peuvent en découler. Chaque table peut être dupliquée et liée aux autres ou à elle-même suivant d'autres rubriques. Il devient aisé de calculer secondairement automatiquement des variables d'intérêt. L'avantage d'un calcul est la mise à jour dynamique en fonction de l'avancement de la complétion de la base. Cette méthode permet également de déterminer rapidement les données manquantes et de s'affranchir des risques d'erreur de calcul ou d'oubli de données.

Statistiques

Les périodes de suivi et de survie globale ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier¹⁵³, avec étude des facteurs selon le test du Log-Rank. Les courbes de représentation de survie étaient limitées à une durée de 5 ans. Les facteurs influençant la survie globale étaient analysés par régression selon le modèle de Cox. Les facteurs quantitatifs étaient exprimés par la médiane suivie des valeurs extrêmes et testés par le test U de Mann et Withney. Les facteurs qualitatifs étaient exprimés en fréquence suivie du pourcentage au sein de la population d'étude, et testés par le test du chi-deux. L'analyse statistique fut effectuée grâce aux logiciels SPSS 22 (International Business Machines, Corp., New York, Etats-Unis) et Prism 6 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, Etats-Unis).

Résultats

Population

Le nombre total de sujets inclus in fine était de 32 patients. La médiane de suivi depuis la résection était de 25 (3-103) mois. Nous avons 12 décès durant la période de suivi. La survie à 12 mois était de $90\pm 5\%$, à 24 mois de $75\pm 5\%$, et à 36 mois de $47\pm 10\%$. Une récurrence après résection en deux temps était documentée chez 29 (90%) patients. La médiane de survie sans récurrence était de 5 mois. La moyenne d'âge au diagnostic était de 57 ± 9 ans. Il y avait 12 femmes pour 20 hommes. Concernant la tumeur primitive, il y avait 8 tumeurs du rectum soit 25% de l'effectif. Le taux de tumeur au stade local T4 était de 37,5 %. Les métastases étaient synchrones dans 23 (71,9%) cas, métachrones précoces c'est-à-dire dans l'année suivant le diagnostic pour 7 (21,9%) cas et métachrones tardives dans 2 (6,2%) cas (Figure 4).

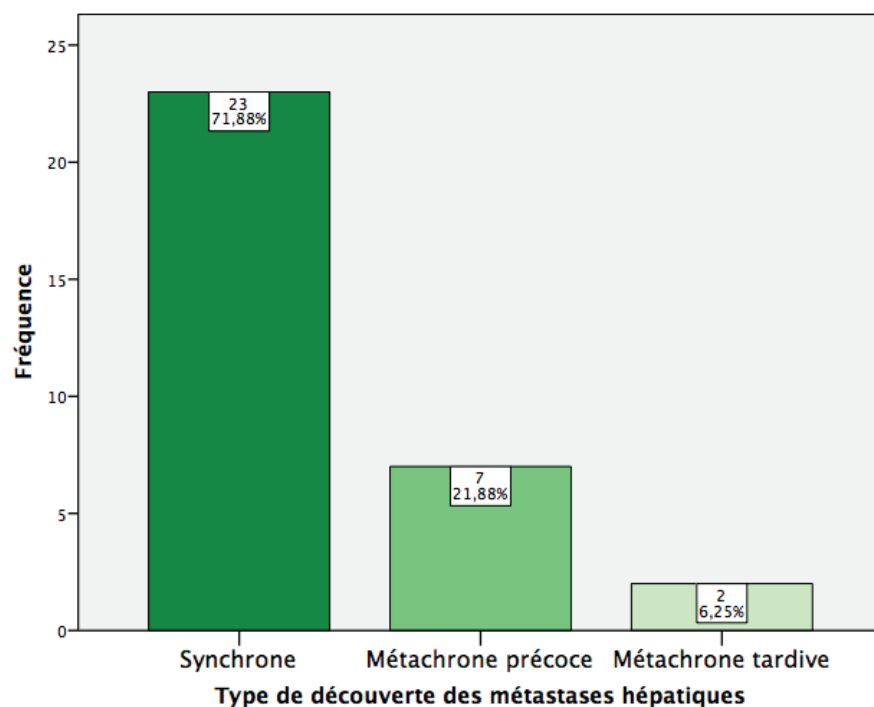


Figure 4 Distribution des délais d'apparition des métastases hépatiques.

Le nombre total de métastases hépatiques recensées durant la prise en charge chirurgicale en deux temps était supérieur à 7 chez 10 (31,3%) patients. L'atteinte des segments 1 et 4 concernait 8 (25%) patients. Concernant les chimiothérapies, la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante était retrouvée chez 27 (84,4%) patients. Le nombre de cycles était supérieur à 12 chez pour le quart de l'effectif, avec utilisation d'une thérapie ciblée dans 13 (40,6%) cas et réalisation d'une chimiothérapie d'intervalle dans 6 (18,8%) cas. Le premier temps de résection hépatique était combiné à celle du primitif chez 6 (18,8%) patients. Une procédure de type ALPPS concernait 9 (28,1%) patients, le recours à la thermo ablation 13 (40,6%) résections, avec des marges considérées R1 sur 18 (56,3%) comptes rendus. Les suites post-opératoires étaient classées Clavien 3 ou plus dans 13 (40,6%) cas, marquées par une insuffisance hépatique dans 5 (15,9%) cas et une fistule biliaire dans 8 (25%) cas. La résection itérative de récurrence concernait 11 (34,4%) patients.

Les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1 avec calcul du *hazard ratio* pour la survie globale par régression de Cox univariée. L'insuffisance hépatique post-opératoire apparaissait comme de risque significativement associé à une diminution de la survie globale ($p=0,016$). La courbe de survie globale selon la présence d'une insuffisance hépatique post-opératoire est présentée dans la Figure 5 avec test du Log Rank significatif ($p=0,007$). Ce test n'était pas significatif en comparant l'effet de l'insuffisance hépatique sur la survie sans récurrence ($p=0,763$) présentée dans la Figure 6, ou sur la durée de résécabilité ($p=0,761$). Au sein du groupe des patients décédés, la distribution de la survie globale suivant la présence d'une insuffisance hépatique n'était pas différente ($p=0,282$). La résection itérative après résection en deux temps, quel que soit le site concerné, était un facteur de bon pronostic sur la survie globale ($p=0,031$). La courbe de survie globale suivant la présence d'une résection itérative après résection en deux temps est présentée dans la Figure 7. Devant un nombre insuffisant d'événements décès, l'analyse multivariée n'a pu être réalisée.

Tableau 1 Caractéristiques principales de la population d'étude.
Régression de Cox sur la survie globale après résection.

	Effectif (%) n=32	Hazard Ratio (p) {IC95}
Patient		
Age, médiane (valeurs extrêmes)	57 (36-75)	1,079 (p=0,036) {1,005-1,158}
Primitif		
Rectum, n (%)	8 (25)	1,425 (p=0,648) {0,312-6,51}
Stade T4, n (%)	12 (37,5)	1,107 (p=0,863) {0,349-3,513}
Statut N1-2, n (%)	24 (75)	0,666 (p=0,507) {0,2-2,216}
Métastases		
Synchrones, n (%)	23 (71,9)	2,709 (p=0,115) {0,786-9,342}
Métachrones précoces, n (%)	7 (21,9)	0,482 (p=0,282) {0,128-1,82}
Métachrones tardives, n (%)	2 (6,2)	0,222 (p=0,171) {0,026-1,914}
Nombre sup à 7, n (%)	10 (31,3)	0,858 (p=0,803) {0,257-2,865}
Atteinte segments 1 ou 4, n (%)	8 (25)	0,724 (p=0,6) {0,216-2,42}
Chimiothérapie néo adjuvante, n (%)	27 (84,4)	0,709 (p=0,659) {0,154-3,269}
Nombre de cycles sup à 12, n (%)	8 (25)	3,423 (p=0,24) {0,439-26,687}
Biothérapie, n (%)	13 (40,6)	0,597 (p=0,372) {0,192-1,855}
Chimio d'intervalle, n (%)	6 (18,8)	4,181 (p=0,174) {0,531-32,903}
Résection		
Résection du primitif combinée, n (%)	6 (18,8)	1,685 (p=0,503) {0,366-7,76}
ALPPS, n (%)	9 (28,1)	1,595 (p=0,552) {0,342-7,433}
Thermo ablation, n (%)	13 (40,6)	0,322 (p=0,056) {0,101-1,027}
Résection R1, n (%)	18 (56,3)	1,098 (p=0,88) {0,326-3,703}
Clavien supérieur à 3, n (%)	13 (40,6)	0,613 (p=0,398) {0,197-1,907}
Complication biliaire, n (%)	8 (25)	0,573 (p=0,365) {0,172-1,912}
Insuffisance hépatique, n (%)	5 (15,4)	0,167 (p=0,016) {0,039-0,721}
Résection itérative, n (%)	11 (34,4)	5,518 (p=0,031) {1,171-26,013}

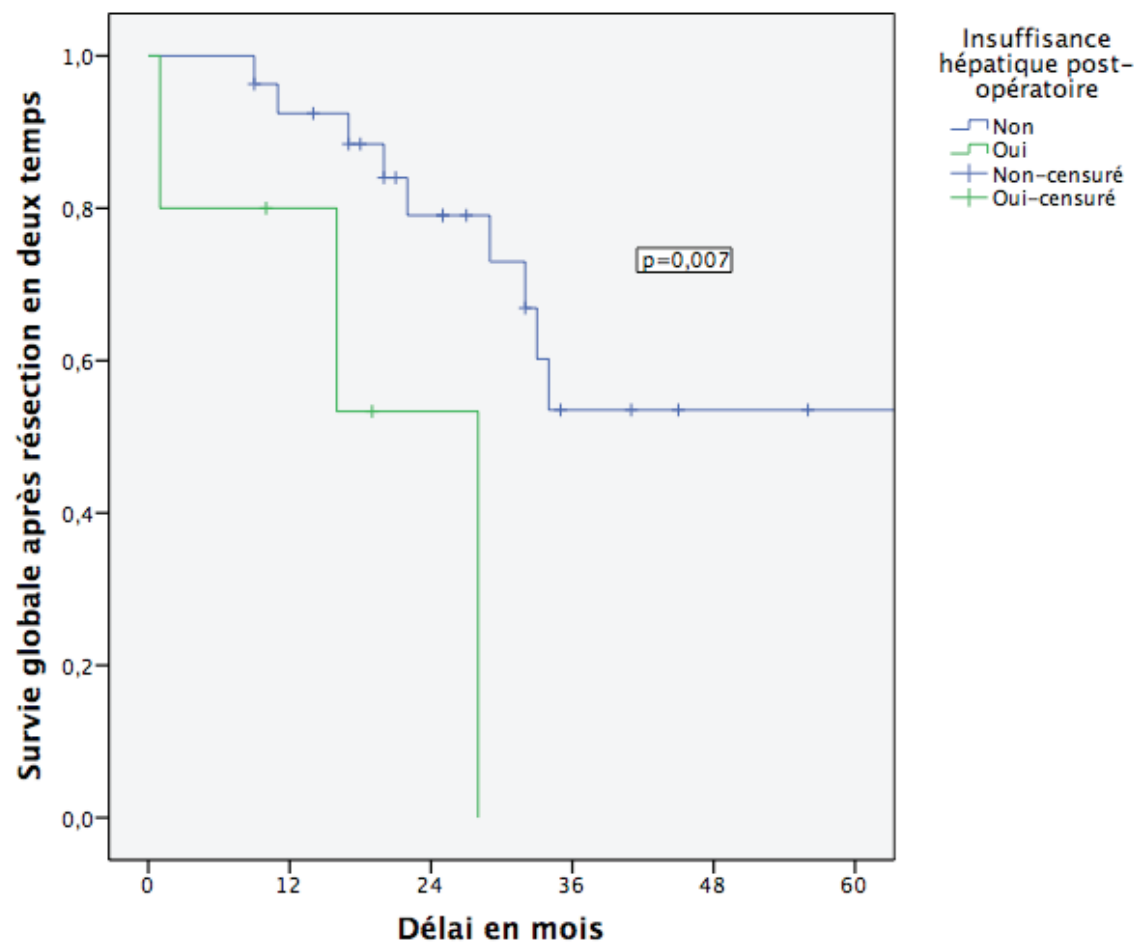
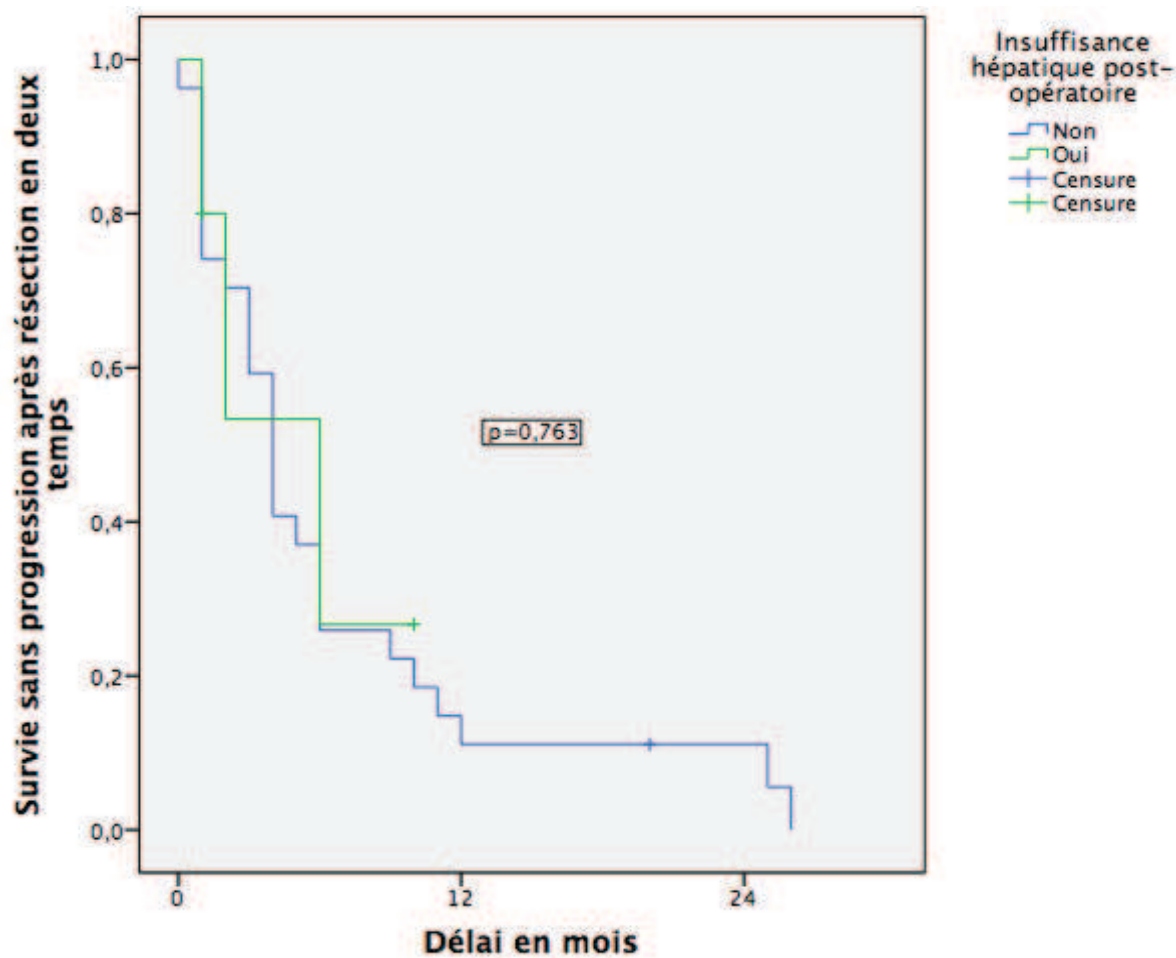
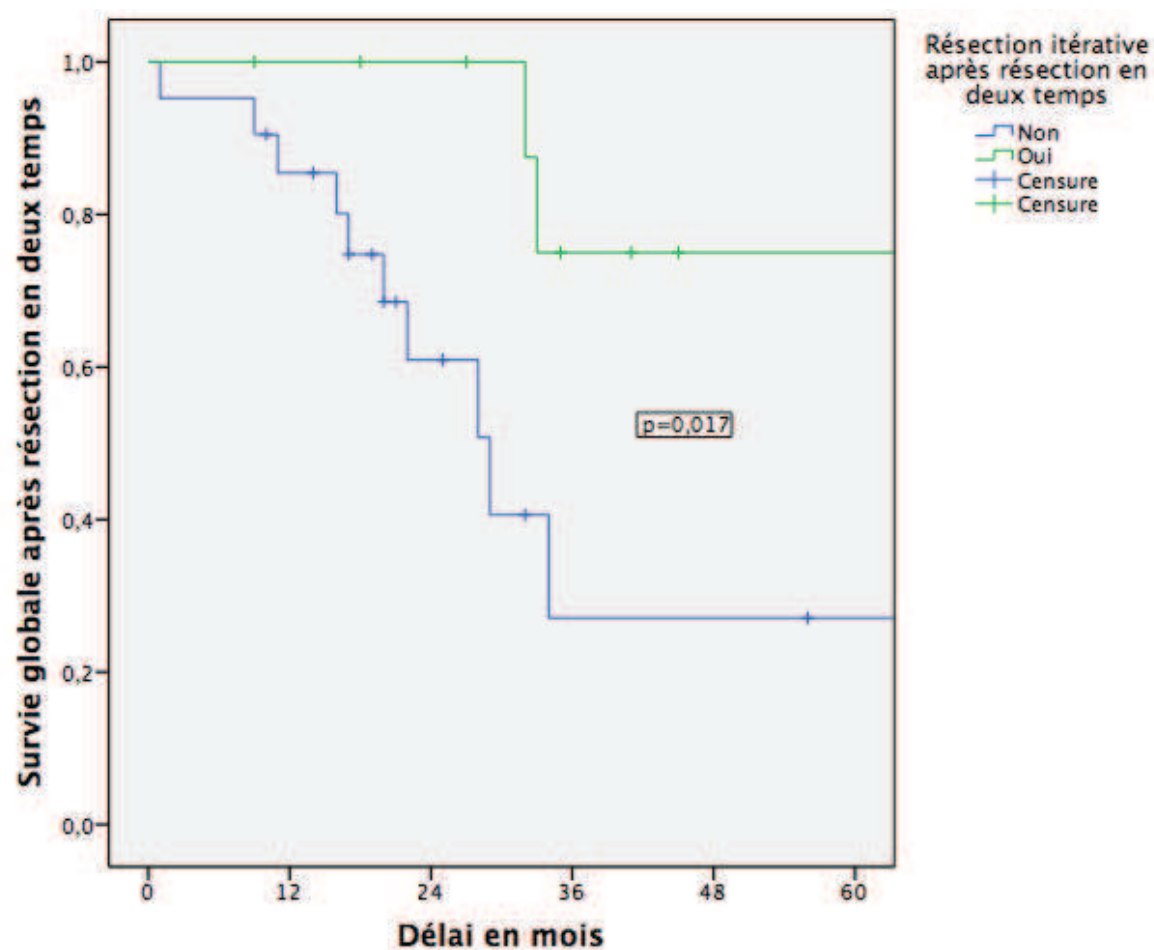


Figure 5 Survie globale après résection en deux temps selon la présence d'une insuffisance hépatique post-opératoire. Test du Log Rank.



Délai en mois	0	6	12	18	24
Nombre à risque	32	12	4	3	2

Figure 6 Survie sans récurrence après résection en deux temps selon la présence d'une insuffisance hépatique post-opératoire. Test du Log Rank.



Délai en mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Nombre à risque	32	31	27	23	17	12	7	6	5	5	4

Figure 7 Survie globale après résection en deux temps selon la présence d'une résection itérative. Test du Log Rank.

Récidives

Le suivi des patients a permis de renseigner 415 évolutions depuis la résection en deux temps. Parmi celles-ci, 331 concernaient une récurrence, et 98 correspondaient à une nouvelle apparition de récurrence. Ces nouvelles progressions après résection en deux temps sont réparties en 34 récurrences hépatiques, 25 récurrences pulmonaires, 16 carcinomes péritonéaux, 10 récurrences ganglionnaires abdominales, 7 récurrences ganglionnaires médiastinales, 5 atteintes osseuses et 2 cérébrales. Parmi ces récurrences, 15 ont fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale dont 8 (23%) résections hépatiques, 3 (20%) péritonéales, 3 (14%) pulmonaires et 1 (50%) cérébrale. Il n'y avait pas de traitement local par radiofréquence. Une seule résection de carcinome a été complétée de chimio-hyperthermie intrapéritonéale. Les délais de survenue des récurrences suivant les sites concernés sont présentés dans la Figure 8. Le délai d'apparition médian, toutes apparitions confondues, était de 9 (0-46) mois. Le délai d'apparition des métastases hépatiques isolées résectionnée était de 6 (1-13) mois. Comparé aux autres évolutions hépatiques et extra-hépatiques, la différence était significative ($p=0,014$). En revanche, en isolant le sous-groupe des récurrences hépatiques uniquement, il n'y avait pas de différence significative entre la réalisation d'une résection effective et le délai d'apparition ($p=0,686$).

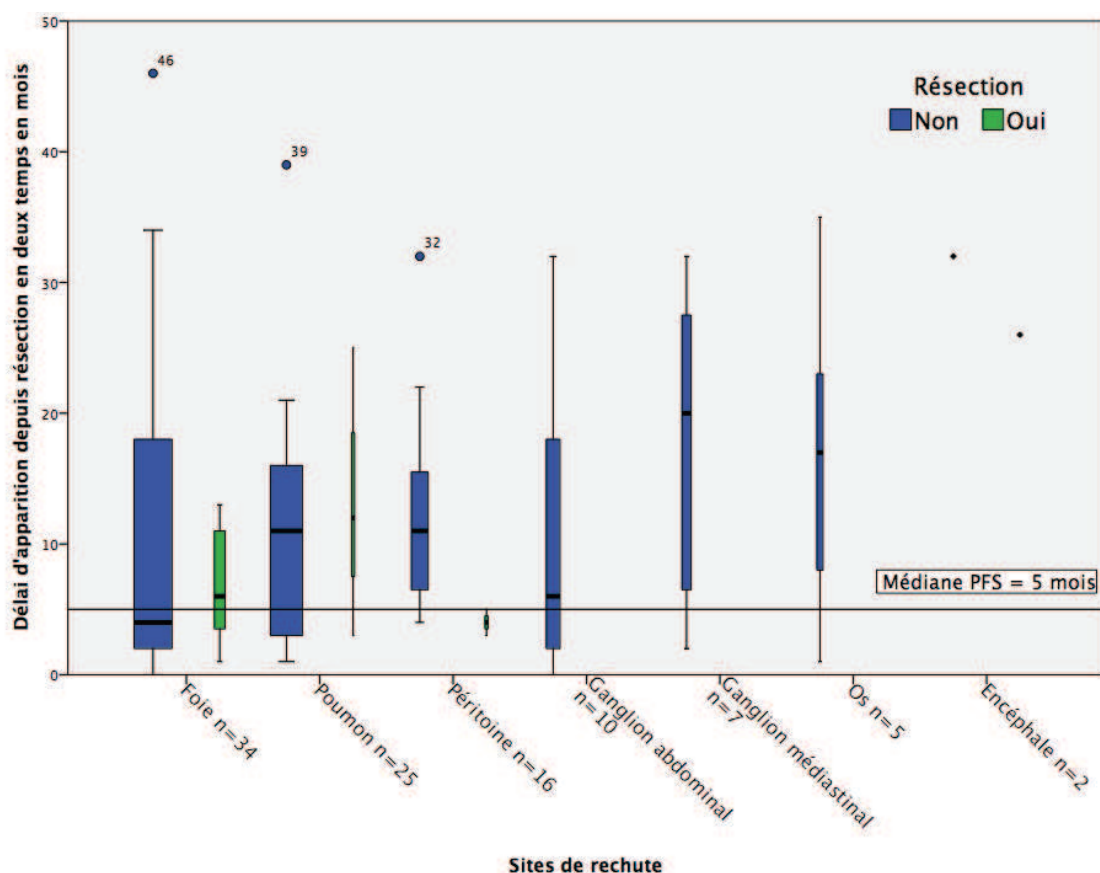
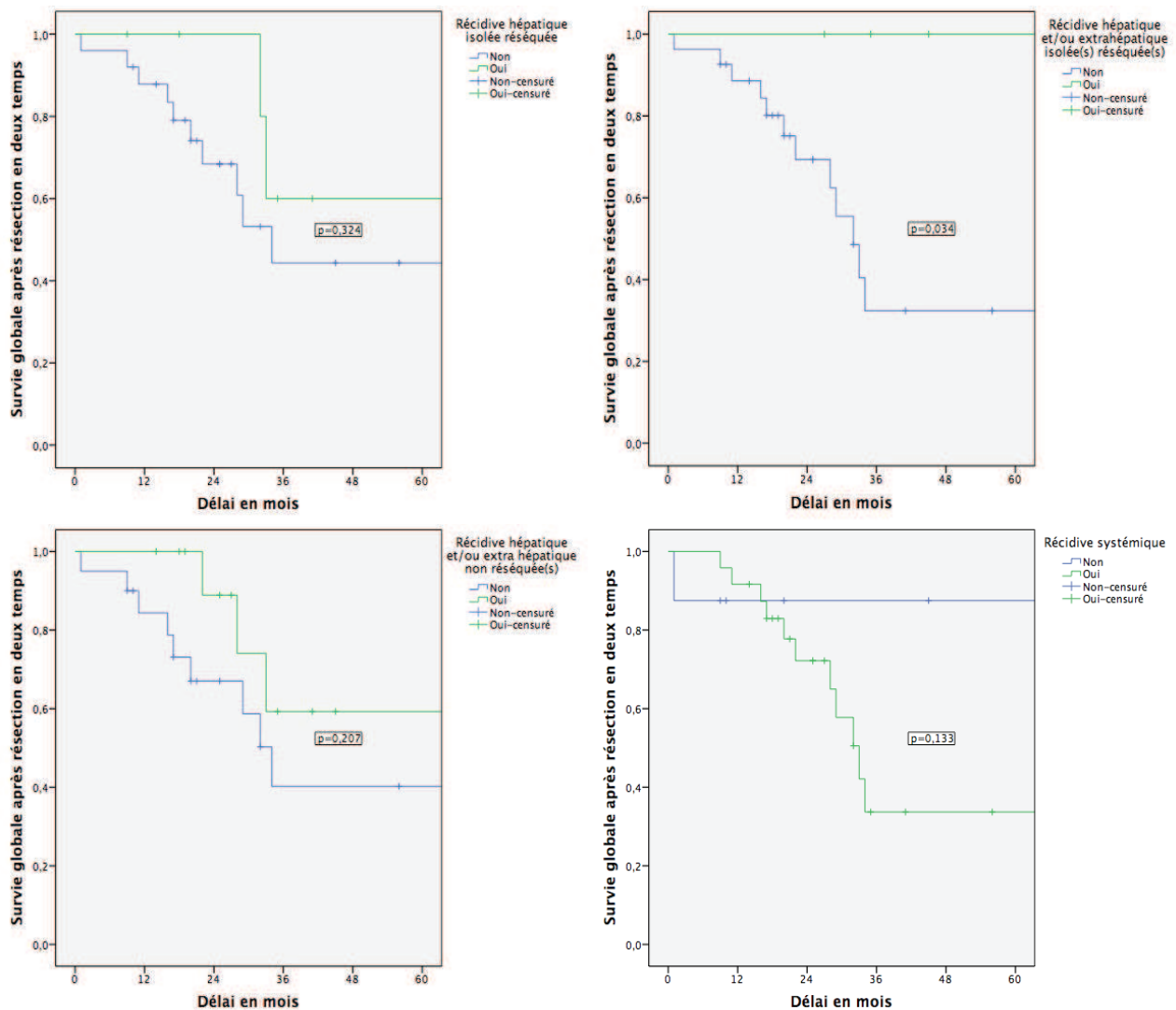


Figure 8 Représentation en boîtes à moustaches juxtaposées du délai d'apparition de la récurrence selon le site.

La présence d'une récurrence hépatique isolée réséquée était relevée chez 7 patients. Le site réséqué était hépatique et/ou extra hépatique chez 5 patients. La rechute sans résection était hépatique et/ou avec un site unique extrahépatique non réséqué(s) chez 22 patients. Dans les 61 autres progressions, il s'agissait d'un cadre de rechute systémique avec au moins trois sites atteints, situation qui intéressait 24 patients. Les caractéristiques des patients, suivant la présence de chaque type de rechute, sont présentées dans le Tableau 2. Parmi les facteurs présentant une association significative, on retrouvait l'absence de métastases métachrones tardives dans le groupe des patients avec rechute systémique. Les biothérapies étaient utilisées dans une proportion plus faible dans la groupe des rechutes hépatique et/ou extra hépatiques non réséquée(s). Dans le groupes des patients avec une rechute hépatique et/ou extra hépatique réséquée(s), la chimiothérapie d'intervalle concernait une majorité et il n'y avait pas de complication majeure suite à la résection en deux temps. Il n'existait pas d'autre association significative retrouvée. Les courbes de survie globale après résection hépatique des quatre différents groupes sont représentées dans la Figure 9, avec une association significative pour celui des récurrences hépatiques et/ou extra hépatique(s) réséquée(s).

Tableau 2 Caractéristiques des patients selon la présence des différents types de récurrence documentée après résection en deux temps. Test du khi-deux, * : $p < 0,05$.

	Rechute hépatique isolée réséquée n=7	Rechute hépatique et/ou extrahépatique réséquée(s) n=5	Rechute hépatique et/ou extrahépatique non réséquée(s) n=12	Rechute systémique n=24
Patient				
Age, médiane (valeurs extrêmes)	53(36-61)	54(59-64)	57,5(49-66)	60(40-75)
Primitif				
Rectum, n (%)	1(14,3)	2(40)	1(8,3)	4(16,7)
Stade T4, n (%)	2(28,6)	2(40)	5(41,7)	9(37,5)
N+, n (%)	6(85,7)	3(60)	8(66,7)	17(70,8)
Métastases				
Synchrones, n (%)	6(85,7)	5(100)	11(91,7)	19(79,2)
Métachrones précoces, n (%)	1(14,3)	0	1(8,3)	5(20,8)
Métachrones tardives, n (%)	0	0	0	0*
Nombre supérieur à 7, n (%)	5(71,4)*	1(20)	4(33,3)	7(29,2)
Chimiothérapie néo adjuvante, n (%)	7(100)	3(60)	10(83,3)	21(87,5)
Nombre supérieur à 12, n (%)	0	2(40)	4(33,3)	6(25)
Biothérapie, n (%)	2(28,6)	1(20)	2(16,7)*	9(37,5)
Chimio d'intervalle, n (%)	0	3(60)*	3(25)	3(12,5)
Résection				
ALPPS, n (%)	2(28,6)	2(40)	5(41,7)	8(33,3)
Thermoablation, n (%)	1(14,3)	1(20)	3(25)	10(41,7)
Résection R1, n (%)	3(42,9)	3(60)	6(50)	14(58,3)
Clavien supérieur à 3, n (%)	3(42,9)	0*	4(33,3)	11(45,8)
Complication biliaire, n (%)	1(14,3)	0	1(8,3)	6(25)
Insuffisance hépatique, n (%)	0	0	2(16,7)	3(12,5)
Récidive				
Délai, médiane (valeurs extrêmes)	5(1-10)	5(1-26)	5,5(1-26)	4(0-26)



Délai en mois	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Nombre à risque	32	31	27	23	17	12	7	6	5	5	4

Figure 9 Survie globale après résection en deux temps selon le type de récidence. Test du Log Rank

Discussion

Dans cette étude, la médiane de suivi après résection était de 25 mois. Il s'agit d'une durée au cours de laquelle on peut assister à la majorité des récurrences. Les études récentes retrouvent une médiane de récurrence après résection aux alentours de 13-17 mois^{3,121,154}.

Facteurs associés à la récurrence

On retrouvait 29 patients avec au moins une récurrence. La médiane de survie sans progression depuis la résection était de 5 mois. Il s'agit d'un délai relativement court. Dans des études de prise en charge en deux temps¹⁰¹ ou de résection après chimiothérapie de downstaging⁹⁷, qui correspond à une population proche de la nôtre, la médiane de survie sans progression est estimée à 9 mois. On peut estimer que notre population est composée de patients porteurs d'une maladie agressive, comportant de nombreux facteurs de rechute. Cependant, il n'existait pas de facteurs associés significativement à la survie sans récurrence dans cette étude.

A propos des récurrences hépatiques, le taux de résection itérative était de 23%. Il s'agit d'une donnée en accord avec la littérature, puisque le taux de résection pour récurrence hépatique est de 19-40%^{131,146,147}. On observe que l'apparition des récurrences hépatiques avec résections est plutôt précoce, avec une différence significative par rapport à l'ensemble des récurrences. Cette différence du délai d'apparition entre récurrence réséquée ou non n'était cependant pas retrouvée au sein du sous-groupe des récurrences hépatiques uniquement. On ne retrouve pas d'effet du délai d'apparition sur la probabilité de résection, dans la limite d'un petit effectif.

Facteurs associés à la survie

La résection itérative des sites de rechute après résection hépatique en deux temps était un facteur significativement associé avec une meilleure survie globale. Cette donnée est également retrouvée dans la littérature récente¹²¹, avec néanmoins des populations ne comportant qu'une faible proportion de résection en deux temps. Il s'agit aussi probablement du reflet de la sélection soigneuse de patients en bon état général, pour lesquels la maladie est contrôlée par la chimiothérapie. Cependant cette donnée montre également que la résection en deux temps ne constitue pas un paramètre rédhibitoire pour l'accès à une résection itérative. Une analyse multivariée, non réalisable dans notre étude, afin de confirmer ce rôle protecteur dans le cadre de la rechute après résection en deux temps reste nécessaire.

Parmi les facteurs explorés, seule l'insuffisance hépatique post opératoire était statistiquement associée à une diminution de la survie globale. Elle est relevée chez 5(16,7%) patients dans notre étude et entre 0,8 et 16% dans une revue récente de la littérature¹⁵⁵. Cette grande disparité peut venir d'une variété des critères biologiques et il apparaît plus approprié d'utiliser une classification basée sur les conséquences cliniques, proposée par l'ISGLS (International Study Group for Liver Surgery)¹⁵⁶ comme dans notre étude. Il s'agit d'une complication potentiellement létale en absence du seul traitement curatif représenté par la transplantation. Quelques études ont décrit la transplantation pour métastases de cancer colorectal¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Cette option n'est pas envisageable en France hormis dans un programme hospitalier de recherche clinique nommé TRANSMET actuellement en cours. L'autre évolution possible est marquée par une insuffisance plus modérée, d'amélioration plus ou moins progressive mais nécessitant une optimisation de la prise en charge post-opératoire¹⁶⁰. Par définition notre travail excluait les échecs de deux temps avec une mortalité post-opératoire inférieure à trente jours. Ainsi, seules les insuffisances hépatiques non létales à court terme étaient représentées. De plus, au sein des patients décédés, ce facteur n'influait pas de façon significative sur la durée de survie. Le décès ne semblait donc pas survenir de façon plus précoce par rapport à la chirurgie en présence d'une insuffisance hépatique post opératoire. Plusieurs pistes de réflexion peuvent être envisagées. Le premier élément de réponse concerne l'association retrouvée entre l'insuffisance hépatique et la présence d'un syndrome d'obstruction sinusoidal lié à l'oxaliplatine, majoré par la restriction parenchymateuse. On retrouve dans la littérature un effet délétère du syndrome d'obstruction sinusoidal en terme de survie sans récurrence et de survie globale¹⁶¹. Il n'était pas possible dans ce travail d'étudier le syndrome d'obstruction sinusoidal devant la grande disparité des comptes rendus anatomopathologiques et le nombre important de données manquantes. Les données

de la littérature concernant le syndrome d'obstruction sinusoidal post chimiothérapie sont en faveur de la prévention et de l'anticipation de ce risque, notamment grâce à l'utilisation du score APRI^{105,107}. Une autre piste de recherche concerne les conséquences de l'altération de l'immunité induite par l'insuffisance hépato-cellulaire, qui se traduit par des sepsis plus fréquents, plus graves et potentiellement un contrôle oncologique moins efficace. Il est classique de retrouver une association entre la survenue d'un primitif colorectal d'un part, et l'immunodépression soit pathologique induite par le virus d'immunodéficience humaine^{162,163}, soit thérapeutique chez les patients transplantés hépatiques¹⁶⁴. En cas de cirrhose, qui peut également se rapprocher par certains points de l'insuffisance hépatique post-hépatectomie, les résultats sont plus mitigés. Une méta-analyse suggère une incidence plus faible des métastases hépatiques en cas de cirrhose¹⁶⁵, en opposition aux résultats d'une étude de cohortes portant sur 2973 patients cirrhotiques présentant un cancer colorectal¹⁶⁶. Dans notre étude, l'insuffisance hépatique n'était cependant pas associée à une réduction de la survie sans récurrence, on peut donc également retenir, comme troisième piste, une surmortalité qui ne serait pas en rapport avec la maladie oncologique.

La présence d'une complication de grade supérieur à 3 selon Clavien n'était pas significative sur la survie globale, tout comme la survenue d'une complication biliaire, source de sepsis et de traitement ultérieurs, pouvant interférer avec la prise en charge oncologique. Cependant, ces résultats souffrent d'une faible puissance devant le petit effectif que compte notre étude.

Faiblesses de l'étude

La nature rétrospective, avec les multiples biais de recueil et d'interprétation, combinés au faible nombre de patients de cette étude limite la puissance des résultats. Le recueil des données, au sein de plusieurs centres, et au sein des multiples services d'oncologie, par lesquels sont suivis les patients référés aux services chirurgicaux, entraîne une perte importante d'information. La détection des lésions secondaires reste un challenge. De nombreuses imageries relevées durant le recueil étaient considérées comme « douteuses » radiologiquement. La multiplicité des examens, la subjectivité de l'interprétation, avec des politiques et un accès à l'imagerie pouvant varier suivant la région du patient, sont autant de facteurs pouvant influencer sur le délai de survie sans récidive.

Perspectives

Ce travail basé sur un nombre limité de patients, mais chez lesquels de nombreuses données sont exigibles, a nécessité le développement d'une base de données spécifique à l'aide d'un logiciel de gestion de base de données. Cette approche permet de manier des données « brutes » afin de calculer secondairement d'autres données, sans être dépendant d'un retour au dossier papier. Un autre avantage est la possibilité de proposer cette architecture pour une intégration au sein du dossier médical informatisé du patient. Plusieurs centres utilisent en routine ce type de logiciel avec comme premier objectif l'amélioration de la prise en charge clinique des patients^{152,167,168}. La facilité de présenter un masque de saisie clair, avec des données simples et objectives peut également permettre le suivi, la mise à jour et le contrôle des données par des attachés de recherche clinique, dans un but d'amélioration de l'exhaustivité et de limitation du biais d'interprétation.

Conclusion

Le traitement des patients avec métastases hépatiques bilobaires de cancers colorectaux reste un challenge.

Les bénéfices liés à la prise multidisciplinaire, associée aux progrès conjoints de la chimiothérapie et de la chirurgie des métastases permettent d'améliorer la survie globale de ces patients. L'obtention d'une rémission prolongée par la résection est un argument fort en faveur d'une stratégie maximaliste. Cependant une majorité des patients récidive devant une maladie agressive. Il se pose donc la question de la sélection des patients pour lesquels le bénéfice d'une chirurgie lourde est à mettre en balance avec des thérapies locales moins invasives offrant plus de possibilités de traitements itératifs, et/ou des traitements systémiques qui ont prouvé un bénéfice certain en situation métastatique.

Dans notre étude, nous pouvons retenir que la récidive après hépatectomie en deux temps reste un événement fréquent. En cas de récidive hépatique et/ou extra hépatique il reste des indications de résection dont la réalisation semble avoir un bénéfice en terme de survie. Il semble également important de prévenir au maximum la survenue d'une insuffisance hépatique post-opératoire car celle-ci apparaît associée à une survie diminuée à distance du post opératoire immédiat.

Références

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–1403 (2013).
2. Manfredi, S. *et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* **244**, 254–259 (2006).
3. van Gestel, Y. & de Hingh, I. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer* **38**, 448–454 (2014).
4. Tougeron, D., Sickersen, G., Mouillet, G. & Zaanan, A. Predictors of disease-free survival in colorectal cancer with microsatellite instability: An AGEO multicentre study. *J Cancer* **51**, 925–934 (2015).
5. Michl, M. *et al.* Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors. *Clin Colorectal Cancer* (2015).
doi:10.1016/j.clcc.2015.05.009
6. Bosetti, C. *et al.* Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *International Journal of Cancer* **129**, 180–191 (2011).
7. Simkens, L., van Tinteren, H., May, A. & Tije, ten, A. J. ... treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet* **385**, 1843–1852 (2015).
8. Sargent, D. J. *et al.* Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* **23**, 8664–8670 (2005).
9. Burzykowski, T., Buyse, M., Yothers, G., Sakamoto, J. & Sargent, D. Exploring and validating surrogate endpoints in colorectal cancer. *Lifetime Data Anal* **14**, 54–64 (2008).
10. Adam, R. *et al.* Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* **225**, 51–60– discussion 60–2 (1997).
11. Gonzalez, M. *et al.* Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* **36**, 386–391 (2012).
12. Socola, F., Nguyen, D. M., Ochoa, R. E., Rocha Lima, C. M. & Hosein, P. J. A cohort study evaluating the role of surgery for lung metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res.* **35**, 3431–3435 (2015).
13. MEGE, D. *et al.* Patients with brain metastases from colorectal cancer are not condemned. *Anticancer Res.* **33**, 5645–5648 (2013).
14. Suzuki, Y. *et al.* Prognostic Factors and Treatment Effects in Patients With Curatively Resected Brain Metastasis From Colorectal Cancer. *Dis. Colon Rectum* **57**, 56–63 (2014).
15. Oba, M. *et al.* Discrepancy between recurrence-free survival and overall survival in patients with resectable colorectal liver metastases: a potential surrogate. *Ann Surg Oncol* **21**, 1817–1824 (2014).
16. Petrelli, F. & Barni, S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* **24**, 186–

- 192 (2013).
17. Adam, R. *et al.* Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* (2015). doi:10.1016/j.ctrv.2015.06.006
 18. Oxenberg, J. *et al.* Multidisciplinary cancer conferences for gastrointestinal malignancies result in measureable treatment changes: a prospective study of 149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* **22**, 1533–1539 (2015).
 19. Goyer, P. *et al.* Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **37**, 47–55 (2013).
 20. Viganò, L. *et al.* Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes. *Ann Surg Oncol* **20**, 938–945 (2013).
 21. Faber, B., Boucher, E., Sulpice, L. & Meunier, B. Colorectal cancer with synchronous liver metastases: Does global management at the same centre improve results? *Clinics and research in ...* **37**, 56–63 (2013).
 22. Vasudevan, S. P. *et al.* Close collaboration between local and specialist multidisciplinary teams allows ‘fast-tracking’ of patients with colorectal liver metastases. *Colorectal Dis* **15**, 1253–1256 (2013).
 23. t Lam-Boer, J. *et al.* Large variation in the utilization of liver resections in stage IV colorectal cancer patients with metastases confined to the liver. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* (2015). doi:10.1016/j.ejso.2015.05.014
 24. Sugarbaker, P. H. Colorectal cancer: prevention and management of metastatic disease. *Biomed Res Int* **2014**, 782890–11 (2014).
 25. Paschos, K. A., Majeed, A. W. & Bird, N. C. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer--pathobiological pathways with clinical significance. *World journal of gastroenterology: WJG* **20**, 3719–3737 (2014).
 26. Pancione, M. *et al.* Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis. *J Immunol Res* **2014**, 686879–11 (2014).
 27. Sirop, S. *et al.* Detection and prognostic impact of micrometastasis in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology* **103**, 534–537 (2011).
 28. Mohajeri, G., Mohajeri, M. R., Afshar-Moghaddam, N. & Aslanpour, A. The significance of clinicopathological aspects of tumor for the detection of liver micrometastasis in patients with colorectal cancer. *J Res Med Sci* **19**, 410–413 (2014).
 29. Gustavsson, B. *et al.* A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* **14**, 1–10 (2015).
 30. Loupakis, F., Cremolini, C. & Masi, G. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. ... *England Journal of ...* (2014).
 31. Sgouros, J. *et al.* Impact of Dose Reductions, Delays Between Chemotherapy Cycles, and/or Shorter Courses of Adjuvant Chemotherapy in Stage II and III Colorectal Cancer Patients: a Single-Center Retrospective Study. *J Gastrointest Cancer* (2015). doi:10.1007/s12029-015-9746-8
 32. Nakayama, I. *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatic or extrahepatic metastases of Stage IV colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **76**, 133–139 (2015).
 33. Nakayama, G. *et al.* The impact of dose/time modification in irinotecan- and oxaliplatin-based chemotherapies on outcomes in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **73**, 847–855 (2014).

34. THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (TNCD) ©. *tncd.org* at <<http://www.tncd.org/>>
35. Tanaka, K. *et al.* Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* **14**, 1336–1346 (2007).
36. House, M. G., Ito, H., Gönen, M., Fong, Y. & Allen, P. J. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *Journal of the American ...* (2010).
37. Ghiringhelli, F. *et al.* Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: a French population-based study. *Dig Liver Dis* **46**, 854–858 (2014).
38. Kumar, R., Price, T. J., Beeke, C., Jain, K. & Patel, G. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. ... *Colorectal Cancer* (2014).
39. Adam, R. *et al.* The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist* **17**, 1225–1239 (2012).
40. Adson, M. A. & Van Heerden, J. A. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg.* **191**, 576–583 (1980).
41. Wagner, J. S., Adson, M. A., Van Heerden, J. A., Adson, M. H. & Ilstrup, D. M. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann. Surg.* **199**, 502–508 (1984).
42. Wyer, P. C. & Silva, S. A. Where is the wisdom? I--a conceptual history of evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract* **15**, 891–898 (2009).
43. Smith, R. & Rennie, D. Evidence based medicine--an oral history. *BMJ (Clinical research ed.)* **348**, g371–g371 (2014).
44. Grünhagen, D., Jones, R. P., Treasure, T., Vasilakis, C. & Poston, G. J. The history of adoption of hepatic resection for metastatic colorectal cancer: 1984-95. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **86**, 222–231 (2013).
45. Madajewicz, S. *et al.* Phase I-II trial of high-dose calcium leucovorin and 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Cancer Res.* **44**, 4667–4669 (1984).
46. Fortner, J. G. *et al.* Major hepatic resection for neoplasia: personal experience in 108 patients. *Ann. Surg.* **188**, 363–371 (1978).
47. Kanas, G. P. *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* **4**, 283–301 (2012).
48. Quan, D. *et al.* The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery* **151**, 860–870 (2012).
49. Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R. M. & Scheele, J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *The Lancet* **343**, 1405–1410 (1994).
50. Clavien, P.-A., Petrowsky, H., DeOliveira, M. L. & Graf, R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N. Engl. J. Med.* **356**, 1545–1559 (2007).
51. Abdalla, E. K., Barnett, C. C., Doherty, D., Curley, S. A. & Vauthey, J.-N. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Archives of Surgery* **137**, 675–80–discussion 680–1 (2002).
52. Shindoh, J. *et al.* Optimal future liver remnant in patients treated with extensive

- preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **20**, 2493–2500 (2013).
53. Makuuchi, M. *et al.* Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* **107**, 521–527 (1990).
 54. Rous, P. & Larimore, L. D. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE : A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J. Exp. Med.* **31**, 609–632 (1920).
 55. Azoulay, D. *et al.* Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann. Surg.* **231**, 480–486 (2000).
 56. Wicherts, D. A. *et al.* Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. - PubMed - NCBI. *Br J Surg* **97**, 240–250 (2010).
 57. Pamecha, V. *et al.* Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer* **100**, 617–622 (2009).
 58. Belghiti, J. & Benhaim, L. Portal vein occlusion prior to extensive resection in colorectal liver metastasis: a necessity rather than an option! *Ann Surg Oncol* **16**, 1098–1099 (2009).
 59. Krause, P. *et al.* Increased growth of colorectal liver metastasis following partial hepatectomy. *Clin Exp Metastasis* **30**, 681–693 (2013).
 60. Tanaka, K. *et al.* Two-stage hepatectomy with effective perioperative chemotherapy does not induce tumor growth or growth factor expression in liver metastases from colorectal cancer. *Surgery* **153**, 179–188 (2013).
 61. Fischer, C. *et al.* Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg* **148**, 1103–1108 (2013).
 62. Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D. & Bismuth, H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* **232**, 777–785 (2000).
 63. Karoui, M. *et al.* Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* **97**, 1354–1362 (2010).
 64. Lam, V. W. T. *et al.* A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* **15**, 483–491 (2013).
 65. Tsai, S. *et al.* Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* **12**, 262–269 (2010).
 66. Faitot, F. *et al.* Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann. Surg.* **260**, 822–7– discussion 827–8 (2014).
 67. Yin, Z. *et al.* Postoperative Complications Affect Long-Term Survival Outcomes Following Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *World J Surg* **39**, 1–10 (2015).
 68. Kooby, D. A. *et al.* Influence of Transfusions on Perioperative and Long-Term Outcome in Patients Following Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann. Surg.* **237**, 860–870 (2003).
 69. Hallet, J. *et al.* The Impact of Perioperative Red Blood Cell Transfusions on Long-

- Term Outcomes after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 1–8 (2015). doi:10.1245/s10434-015-4477-4
70. Schadde, E. *et al.* Are two-stage hepatectomies associated with more complications than one-stage procedures? *HPB (Oxford)* **15**, 411–417 (2013).
 71. Chun, Y. S. *et al.* Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* **11**, 1498–504– discussion 1504–5 (2007).
 72. Scatton, O., Katsanos, G. & Soubrane, O. Two-stage hepatectomy: tape it and hang it, while you can. *World J Surg* **36**, 1647–1650 (2012).
 73. Scatton, O. *et al.* Major liver resection without clamping: A prospective reappraisal in the era of modern surgical tools. *Journal of the American College of Surgeons* **199**, 702–708 (2004).
 74. Turrini, O. *et al.* Two-stage hepatectomy: Who will not jump over the second hurdle? *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* (2012). doi:10.1016/j.ejso.2011.12.009
 75. Chua, T. C., Liauw, W., Chu, F. & Morris, D. L. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *Journal of Surgical Oncology* **107**, 211–216 (2013).
 76. Alvarez, F. A. *et al.* New Method of Hepatic Regeneration. *Cirugía Española (English Edition)* **89**, 645–649 (2011).
 77. Schnitzbauer, A. A. *et al.* Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Ann. Surg.* **255**, 405–414 (2012).
 78. Yang, C. *et al.* Staged resection of bilobar colorectal liver metastases: surgical strategies. *Langenbecks Arch Surg* 1–8 (2015). doi:10.1007/s00423-015-1310-2
 79. Ratti, F. *et al.* Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol* **22**, 1933–1942 (2015).
 80. Truant, S. *et al.* Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): Impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **41**, 674–682 (2015).
 81. Schadde, E. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Feasibility, Safety, and Efficacy of a Novel Procedure: Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 1–12 (2014). doi:10.1245/s10434-014-4213-5
 82. Oldhafer, K. J., Donati, M., Jenner, R. M., Stang, A. & Stavrou, G. A. ALPPS for patients with colorectal liver metastases: effective liver hypertrophy, but early tumor recurrence. *World J Surg* **38**, 1504–1509 (2014).
 83. Hernandez-Alejandro, R., Bertens, K. A. & Pineda-Solis, K. ... associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery* **157**, 194–201 (2015).
 84. Petrowsky, H., Györi, G., De Oliveira, M., Lesurtel, M. & Clavien, P.-A. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann. Surg.* **261**, e90–2 (2015).

85. Alvarez, F. A., Ardiles, V., de Santibañes, M., Pekolj, J. & de Santibañes, E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a pro... - PubMed - NCBI. *Ann. Surg.* **261**, 723–732 (2015).
86. Schadde, E. *et al.* Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. - PubMed - NCBI. *Ann. Surg.* **260**, 829–838 (2014).
87. Gresham, G., Cheung, W. Y., Speers, C. & Woods, R. Time to Adjuvant Chemotherapy and Survival Outcomes Among Patients With Stage 2 to 3 Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiation. ... *Colorectal Cancer* **14**, 41–45 (2015).
88. Peixoto, R., Kumar, A., Speers, C. & Renouf, D. Effect of Delay in Adjuvant Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. ... *Colorectal Cancer* **14**, 25–30 (2015).
89. Ayez, N., van der Stok, E. P. & Grünhagen, D. J. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator. *European Journal of ...* **41**, 859–867 (2015).
90. Bonney, G. K. *et al.* Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; An international multi-center data analysis using LiverMetSurvey. *Journal of Surgical Oncology* **111**, 716–724 (2015).
91. Ayez, N. *et al.* Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in high-risk patients with resectable colorectal liver metastases: the CHARISMA randomized multicenter clinical trial. *BMC Cancer* **15**, 180 (2015).
92. Primrose, J. *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* **15**, 601–611 (2014).
93. Adam, R. *et al.* Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J. Clin. Oncol.* **27**, 1829–1835 (2009).
94. Adam, R. *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* **240**, 644–57– discussion 657–8 (2004).
95. Folprecht, G., Gruenberger, T., Bechstein, W. O. & Raab, H. R. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. **11**, 38–47 (2010).
96. Malik, H. *et al.* Liver resection rate following downsizing chemotherapy with cetuximab in metastatic colorectal cancer: UK retrospective observational study. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **41**, 499–505 (2015).
97. Devaud, N. *et al.* Liver resection after chemotherapy and tumour downsizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* **16**, 475–480 (2014).
98. Takahashi, S. *et al.* Predictors for early recurrence after hepatectomy for initially unresectable colorectal liver metastasis. - PubMed - NCBI. *J Gastrointest Surg* **17**, 939–948 (2013).
99. Lam, V. W. T. *et al.* A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **19**, 1292–1301 (2012).

100. Muratore, A. *et al.* Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol* **19**, 1310–1315 (2012).
101. Faitot, F. *et al.* Feasibility and survival of 2-stage hepatectomy for colorectal metastases: Definition of a simple and early clinicopathologic predicting score. *Surgery* **157**, 444–453 (2015).
102. Fan, C. Q. & Crawford, J. M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* **4**, 332–346 (2014).
103. Simpson, A. L., Leal, J. N., Pugalenti, A. & Allen, P. J. Chemotherapy-Induced Splenic Volume Increase Is Independently Associated with Major Complications after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of the American ...* **220**, 271–280 (2015).
104. Katayama, M. *et al.* A splenic volume increase due to preoperative chemotherapy may impair the long-term outcome after hepatectomy in patients with initially non-optimally resectable colorectal cancer liver metastases. *Hepato-gastroenterology* **60**, 1420–1425 (2013).
105. Soubrane, O. *et al.* Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann. Surg.* **251**, 454–460 (2010).
106. Narita, M. *et al.* Sinusoidal obstruction syndrome compromises liver regeneration in patients undergoing two-stage hepatectomy with portal vein embolization. *Surg Today* **41**, 7–17 (2011).
107. Ratti, F., Cipriani, F., Catena, M., Paganelli, M. & Aldrighetti, L. Liver failure in patients treated with chemotherapy for colorectal liver metastases: Role of chronic disease scores in patients undergoing major liver surgery. A case-matched analysis. *European Journal of Surgical Oncology* **40**, 1550–1556 (2014).
108. Abdalla, E. K. *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* **239**, 818–25– discussion 825–7 (2004).
109. Saxena, A. *et al.* Impact of treatment modality and number of lesions on recurrence and survival outcomes after treatment of colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Oncol* **5**, 46–56 (2014).
110. Mima, K. *et al.* Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence. *Int. J. Clin. Oncol.* **18**, 847–855 (2013).
111. Evrard, S. *et al.* Combined ablation and resection (CARE) as an effective parenchymal sparing treatment for extensive colorectal liver metastases. *PLoS ONE* **9**, e114404 (2014).
112. Karanicolas, P. J. *et al.* Long-term outcomes following tumor ablation for treatment of bilateral colorectal liver metastases. *JAMA Surg* **148**, 597–601 (2013).
113. Otto, G. *et al.* Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann. Surg.* **251**, 796–803 (2010).
114. Lee, H. *et al.* Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World journal of gastroenterology: WJG* **21**, 3300–3307 (2015).

115. Wong, S. L. *et al.* American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 493–508 (2010).
116. Bai, H., Huangz, X., Jing, L., Zeng, Q. & Han, L. The effect of radiofrequency ablation vs. liver resection on survival outcome of colorectal liver metastases (CRLM): a meta-analysis. *Hepato-gastroenterology* **62**, 373–377 (2015).
117. Doyle, M. B. M. & Chapman, W. C. Radiofrequency ablation for resectable colorectal hepatic metastases: is it time for a randomized controlled trial? *Ann. Surg.* **251**, 804–806 (2010).
118. Rubbia-Brandt, L. *et al.* Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* **18**, 299–304 (2007).
119. Kawamata, H. *et al.* Discrepancies between the K-ras mutational status of primary colorectal cancers and corresponding liver metastases are found in codon 13. *Genomics* **106**, 71–75 (2015).
120. Vaillant, J. C. *et al.* Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* **80**, 340–344 (1993).
121. Butte, J. M. *et al.* Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol* **22**, 2761–2771 (2015).
122. Saiura, A. *et al.* Favorable outcome after repeat resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **21**, 4293–4299 (2014).
123. Yokota, M. *et al.* Patterns and treatment of recurrence following pulmonary resection for colorectal metastases. *World J Surg* **39**, 1758–1766 (2015).
124. Hayashi, M. *et al.* Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surgery* **10**, 27 (2010).
125. 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.* **230**, 309–18– discussion 318–21 (1999).
126. Angelsen, J.-H., Horn, A., Eide, G. E. & Viste, A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World Journal of Surgical Oncology* **12**, 127 (2014).
127. Bredt, L. C. & Rachid, A. F. Predictors of recurrence after a first hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: a retrospective analysis. *World Journal of Surgical Oncology* **12**, 391 (2014).
128. Homayounfar, K. *et al.* Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal Dis* **27**, 1359–1367 (2012).
129. Tsim, N. *et al.* Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Ann Surg Oncol* **18**, 1939–1946 (2011).
130. Ayez, N. *et al.* Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* **19**, 1618–1627 (2012).
131. Homayounfar, K. *et al.* Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis* **28**, 1009–1017 (2013).

132. Viganò, L. *et al.* Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol* **21**, 1276–1286 (2014).
133. Poultides, G. A., Schulick, R. D. & Pawlik, T. M. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB (Oxford)* **12**, 43–49 (2010).
134. de Haas, R. J. *et al.* R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann. Surg.* **248**, 626–637 (2008).
135. Margonis, G. A., Spolverato, G., Kim, Y., Ejaz, A. & Pawlik, T. M. Intraoperative surgical margin re-resection for colorectal liver metastasis: is it worth the effort? *J Gastrointest Surg* **19**, 699–707 (2015).
136. Tranchart, H. *et al.* Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg* **37**, 2647–2654 (2013).
137. Pandanaboyana, S. *et al.* Impact of margin status and neoadjuvant chemotherapy on survival, recurrence after liver resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* **22**, 173–179 (2015).
138. Nordlinger, B. *et al.* Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. *Journal of Clinical Oncology* **12**, 1491–1496 (1994).
139. Andreou, A. *et al.* Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* **13**, 774–782 (2011).
140. Chan, K.-M. *et al.* Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World Journal of Surgical Oncology* **12**, 155 (2014).
141. Brachet, D. *et al.* Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. *Dis. Colon Rectum* **52**, 475–483 (2009).
142. Wicherts, D. A. *et al.* Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg* **100**, 808–818 (2013).
143. Battula, N. *et al.* Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: a single-centre, 13-year experience. *HPB (Oxford)* **16**, 157–163 (2014).
144. de Jong, M. C. *et al.* Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* **13**, 2141–2151 (2009).
145. Luo, L. X., Yu, Z. Y., Huang, J. W. & Wu, H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* **40**, 1036–1048 (2014).
146. Adair, R. A. *et al.* Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg* **99**, 1278–1283 (2012).
147. Lee, H. *et al.* Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. *World journal of gastroenterology: WJG* **21**, 2124–2130 (2015).
148. Figueras, J. & Belghiti, J. The ALPPS approach: should we sacrifice basic therapeutic rules in the name of innovation? *World J Surg* **38**, 1520–1521 (2014).
149. Ishii, M. *et al.* Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system. *World J*

- Hepatol* **6**, 745–751 (2014).
150. Laing, G. L. *et al.* Development, implementation, and evaluation of a hybrid electronic medical record system specifically designed for a developing world surgical service. *World J Surg* **38**, 1388–1397 (2014).
 151. Birch, D. W. *et al.* The development and implementation of a computerized database for clinical research in minimal access surgery. An international pilot study. *Surg Endosc* **15**, 1008–1010 (2001).
 152. Ang, D. N. & Behrns, K. E. Using a relational database to improve mortality and length of stay for a department of surgery: a comparative review of 5200 patients. *Am Surg* **79**, 706–710 (2013).
 153. Kaplan, E. L. & Meier, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* **53**, 457–481 (1958).
 154. Dam, R. M. *et al.* Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)* **16**, 550–559 (2014).
 155. Narita, M., Oussoultzoglou, E., Bachellier, P., Jaeck, D. & Uemoto, S. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases. *Surg Today* 1–9 (2015). doi:10.1007/s00595-015-1113-7
 156. Rahbari, N. N. *et al.* Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* **149**, 713–724 (2011).
 157. Hagness, M., Foss, A., Egge, T. S. & Dueland, S. Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **21**, 1323–1329 (2014).
 158. Hagness, M. *et al.* Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* **257**, 800–806 (2013).
 159. Dueland, S. *et al.* Is Liver Transplantation an Option in Colorectal Cancer Patients with Nonresectable Liver Metastases and Progression on All Lines of Standard Chemotherapy? *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 2195–2200 (2015).
 160. Kauffmann, R. & Fong, Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* **3**, 238–246 (2014).
 161. Tamandl, D. *et al.* Sinusoidal Obstruction Syndrome Impairs Long-Term Outcome of Colorectal Liver Metastases Treated with Resection after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 421–430 (2010).
 162. Guest, J. L., Rentsch, C. T. & Rimland, D. Comparison of colorectal cancer screening and diagnoses in HIV-positive and HIV-negative veterans. *AIDS Care* **26**, 1490–1493 (2014).
 163. Nguemo, J. D. *et al.* Colorectal cancer among persons with HIV: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* **4**, 1–5 (2015).
 164. Sint Nicolaas, J. *et al.* Colorectal cancer in post-liver transplant recipients. *Dis. Colon Rectum* **53**, 817–821 (2010).
 165. Augustin, G., Bruketa, T., Korolija, D. & Milosevic, M. Lower incidence of hepatic metastases of colorectal cancer in patients with chronic liver diseases: meta-analysis. *Hepato-gastroenterology* **60**, 1164–1168 (2013).
 166. Chiou, W. Y. *et al.* Effect of liver cirrhosis on metastasis in colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Japanese Journal of Clinical Oncology* **45**, 160–168 (2015).
 167. Sicurello, F., Marchetti, M. R. & Cazzaniga, P. A relational database in neurosurgery. *Medinfo* **8 Pt 1**, 485 (1995).

168. Wagenblast, J. *et al.* AdOnco database - six years' experience with the documentation of clinical and scientific data on patients with head and neck cancer. *In Vivo* **24**, 603–606 (2010).

Résumé

Objectif

Les récurrences après résection en deux temps des métastases hépatiques de cancer colorectal sont fréquentes. La résection itérative est une option validée chez les patients après résection hépatique classique pour métastases, avec un bénéfice en termes de survie globale. L'objectif de ce travail est d'explorer la récurrence des patients après résection en deux temps, en termes de délai d'apparition, de type et de site concernés, et le pronostic associé.

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique de 2005 à 2014 portant sur les patients ayant eu une résection complète en deux temps sans mortalité à 30 jours de métastases hépatiques de cancer colorectal. Le critère de jugement principal était la survie globale après résection en deux temps. Les facteurs de risques associés étaient analysés par régression selon le modèle de Cox. Les courbes de survie ont été décrites par la méthode de Kaplan-Meier avec comparaison par le test du Log-Rank. Les valeurs étaient considérées comme significatives pour $p < 0,05$.

Résultats

La population était composée de 32 patients. La médiane de suivi était de 25 mois. Il y a eu 10 décès et 29 récurrences. Le taux de survie à 12 mois était de $90 \pm 5\%$, à 24 mois de $75 \pm 5\%$, et à 36 mois de $47 \pm 10\%$. Les deux facteurs associés significativement à la survie globale en analyse univariée sont l'insuffisance hépatique post-opératoire ($HR : 0,167$, $p=0,016$, $IC95 : 0,039-0,721$) et la résection itérative ($HR : 5,518$, $p=0,031$, $IC95 : 1,171-26,013$). Dans le sous-groupe des récurrences hépatiques isolées, ce bénéfice à la résection itérative n'atteignait pas le seuil de significativité.

Conclusion

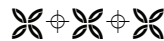
La récurrence après résection en deux temps est un événement fréquent. Lorsqu'elle est possible, la résection itérative des sites de rechute est associée à une meilleure survie globale. L'insuffisance hépatique post-opératoire semble être un facteur péjoratif pour la survie globale.

Mots clés

Cancer colorectal – Métastases hépatiques - Résection hépatique en deux temps –
Survie après résection



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

