

# Hépatectomie en deux temps pour métastases hépatiques bilobaires des cancers colorectaux

## Two-stage hepatectomy for multiple and bilobar colorectal liver metastases

Daniel Jaeck<sup>\*,\*\*</sup>, Élie Oussoultzoglou<sup>\*</sup>, Edoardo Rosso<sup>\*</sup>, Michel Greget<sup>\*</sup>, Maxime Audet<sup>\*</sup>, Patrick Pessaux<sup>\*,\*\*</sup>, Philippe BACHELLIER<sup>\*,\*\*</sup>

\* MD, \*\* PhD

Centre de chirurgie viscérale et de transplantation, hôpital de Hautepierre  
Université Louis Pasteur - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

### Mots clés

- ◆ Résection hépatique
- ◆ embolisation portale
- ◆ chimiothérapie néo-adjuvante

### Résumé

La résection hépatique est le seul traitement à visée curative des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Cependant, la majorité des patients (80%) ne peuvent en bénéficier d'emblée. En effet, le nombre et le volume des métastases ainsi que leur répartition bilobaire constituent un des obstacles à la résection. La stratégie des hépatectomies en deux temps a permis de proposer une chirurgie à visée curative à certains patients. De plus, plusieurs procédés ont été développés afin d'induire une réduction du volume des métastases hépatiques et d'entraîner une hypertrophie du futur foie non tumoral restant en faisant appel respectivement à la chimiothérapie et à l'embolisation portale préopératoire. Par ailleurs, il a été démontré que la croissance des métastases hépatiques dans le foie non embolisé est plus rapide et plus importante que l'hypertrophie du parenchyme hépatique non tumoral. Il en résulte que la progression des métastases dans le futur foie restant après embolisation portale, risque d'empêcher la réalisation d'une exérèse à visée curative. Pour cette raison, la résection des métastases hépatiques du futur foie restant doit précéder l'embolisation portale. Ainsi s'est développée l'hépatectomie séquentielle en deux temps combinée à l'embolisation portale. Les résultats postopératoires immédiats et la survie à long-terme après une hépatectomie en deux temps, qu'elle soit combinée à une embolisation portale ou non, sont similaires à ceux décrits après résection hépatique chez des patients présentant des métastases hépatiques résécables d'emblée.

### Keywords

- ◆ Liver resection
- ◆ portal vein embolization
- ◆ neo-adjuvant chemotherapy

### Abstract

Liver resection is the only curative intent treatment for colorectal liver metastases. However, the majority of the patients (80%) cannot benefit from surgery. Indeed, the number and volume of liver metastases and their bilobar distribution constitute an obstacle to the resection. The two-stage hepatectomy strategy allowed to propose a curative intent surgery for selected patients. Several innovative therapies have been developed to induce a reduction in the volume of liver metastases and to induce a compensatory hypertrophy of the future non tumoral liver by the means of chemotherapy and preoperative portal vein embolization respectively. In addition, it was demonstrated that the growth of liver metastases located in the non embolized hemi-liver is faster than that of the non tumoral liver parenchyma. Therefore, progression of liver metastases in the future remnant liver after portal vein embolization may compromise the achievement of a curative intent liver resection. For this reason, liver metastases located in the future remnant liver should be resected before portal vein embolization. These therapeutic sequences led to the development of two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization. The early and long-term outcome of two-stage hepatectomy procedure combined with or without portal vein embolization, are similar to those observed after liver resection in patients presenting with initially resectable colorectal liver metastases.

### Correspondance

Professeur Daniel Jaeck  
Centre de chirurgie viscérale et de transplantation, hôpital de Hautepierre  
Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Université Louis Pasteur  
Avenue Molière, 67200 Strasbourg, France.  
Tel: +33 3 88 12 72 58, Fax: +33 3 88 12 72 86,  
Email : Daniel.Jaeck@chru-strasbourg.fr

La résection hépatique constitue le seul traitement à visée curative des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Une meilleure sélection des candidats à la chirurgie, de nouvelles stratégies thérapeutiques, des progrès anesthésiques et une amélioration de la prise en charge postopératoire ont transformé le devenir de ces patients. Les progrès de la chimiothérapie contribuent largement à l'amélioration des taux de survie à 5 ans qui s'approche, au fil des années, de 50% (1-5). Toutefois, la résection des métastases hépatiques n'est réalisable que chez environ 15 à 20% des patients porteurs de métastases hépatiques d'un cancer colorectal (6). Le nombre et le volume des métastases ainsi que leur répartition bilobaire constituent des obstacles à la résection. De plus, chez les patients porteurs de métastases bilobaires, une mortalité postopératoire plus élevée (9,1%) après hépatectomie majeure a été observée (7) souvent secondaire à la survenue d'une insuffisance hépatique post-opératoire.

Au moment de leur diagnostic, 80% des patients présentent des métastases hépatiques initialement considérées comme non-résécables. Plusieurs stratégies peuvent être envisagées afin de permettre la réalisation d'une résection tumorale à visée curative dans de bonnes conditions de sécurité. Ces stratégies font surtout appel à la chimiothérapie néoadjuvante par voie systémique qui vise à réduire le volume tumoral (8). L'embolisation portale préopératoire (9) qui entraîne une hypertrophie du foie non embolisé constitue une méthode complémentaire souvent utile. L'association d'une destruction locale des métastases hépatiques par radiofréquence permet dans des cas bien sélectionnés d'effectuer une exérèse curative (10). Ces différentes modalités thérapeutiques peuvent être combinées à une exérèse des métastases hépatiques (11-13) permettant d'accroître les indications d'exérèse sans compromettre la sécurité du geste opératoire.

Récemment, une étude randomisée multicentrique a clairement démontré l'amélioration de la survie sans récurrence grâce à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine administrée en périopératoire chez les patients présentant des métastases hépatiques jugées résécables (14).

**La stratégie dite d'hépatectomie séquentielle en deux temps** combinée à une embolisation portale droite, quand elle est réalisable, constitue actuellement la stratégie thérapeutique la plus appropriée au traitement des métastases hépatiques multiples et bilobaires. En effet, elle pallie au risque d'insuffisance volumétrique hépatique responsable d'une insuffisance hépatocellulaire postopératoire puisque l'embolisation portale préopératoire induit une hypertrophie compensatrice du foie non tumoral (9, 11, 12, 15). D'autre part, elle empêche la progression des métastases hépatiques dans le futur foie restant après embolisation portale. En effet, celle-ci stimule la croissance non seulement des hépatocytes normaux mais aussi des cellules tumorales sous l'effet des facteurs hépatotrophiques qu'achemine le flux sanguin spléno-mésentérico-portal (16). Cette croissance des métastases hépatiques dans le foie non embolisé s'est révélée être plus rapide et plus importante que l'hypertrophie du parenchyme hépatique non tumoral (16). Il en résulte que la progression des métastases dans le futur foie restant après embolisation portale, risque d'empêcher la réalisation d'une exérèse à visée curative. C'est pourquoi, la résection des métastases hépatiques du futur foie restant doit précéder l'embolisation portale. Dans notre expérience, les résultats obtenus en terme de survie à long terme après une hépatectomie en deux temps sont similaires à ceux décrits après résection hépatique chez des patients présentant des métastases hépatiques résécables d'emblée.

**La chimiothérapie néoadjuvante**, qu'elle soit administrée par voie systémique ou par voie intra-artérielle, diminue le volume tumoral et permet à certains patients porteurs de métastases hépatiques multiples et bilobaires de devenir résécables. Cependant cette chimiothérapie n'est pas dénuée

d'inconvénients. Ceux-ci sont de deux ordres :

- **altération du parenchyme hépatique non tumoral.** Il s'agit d'une dilatation sinusoidale induite par l'oxaliplatine ou d'une stéatohépatite induite par l'irinotécan. Ces lésions du parenchyme hépatique sont associées à la survenue d'une morbi-mortalité dont le taux est corrélé avec le nombre de cures de chimiothérapie administrées (17). Il est actuellement recommandé d'éviter de dépasser 6 cures avant une résection hépatique (17). Toutefois, une telle attitude ne peut pas être toujours respectée. Nous avons récemment établi des facteurs prédictifs d'une atteinte du parenchyme hépatique par dilatation sinusoidale. Ces facteurs de risques sont représentés par le genre féminin, plus de 6 cures de chimiothérapie à base d'oxaliplatine, l'existence d'une cytolyse et une altération du test au vert d'indocyanine (18) ;
- **le risque des métastases hépatiques « oubliées ».** Deux études contradictoires par leurs résultats ont démontré que le taux de disparition complète des métastases hépatiques et celui de la persistance de résidu tumoral était respectivement de 70% et 83% (19, 20). Malgré la discordance de ces études, il est généralement admis qu'il est nécessaire d'effectuer une exérèse de l'ensemble des sites des métastases hépatiques diagnostiquées avant la chimiothérapie.

## Conclusion

L'exérèse des métastases hépatiques multiples et bilobaires d'un cancer colorectal peut être accomplie sans mortalité et avec une morbidité acceptable chez des patients sélectionnés. L'embolisation portale et la chimiothérapie néoadjuvante permettent d'élargir les indications de la résection hépatique à un certain nombre de patients présentant des métastases hépatiques multiples et bilobaires initialement considérées non-résécables.

## Références

1. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995;169:589-94.
2. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Française de Chirurgie. J Clin Oncol* 1994;12:1491-96.
3. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18; discussion 318-21.
4. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487-99.
5. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases *Br J Surg* 1997;84:977-80.
6. Nordlinger B, Jaeck D, Guiguet M, et al. Surgical resection of hepatic metastases: multicentric retrospective study by the French Association of Surgery. In: Nordlinger B, Jaeck D, eds. *Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer*. Vol. 1. Paris: Springer-Verlag, 1992: 129-46.
7. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-51.
8. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-22.
9. Makuuchi M, Le Thai B, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107:521-7.
10. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary metastatic hepatic malignancy. Results in 123 patients. *Ann Surg* 1999;230:1-8.
11. Adam R, Laurent A, Azoulay D, et al. Two-stage hepatectomy: a

- planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777-85.
12. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037-49; discussion 1049-51.
  13. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000;231:480-6.
  14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Inter-group trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
  15. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended Hepatectomy in Patients With Hepatobiliary Malignancies With and Without Preoperative Portal Vein Embolization. *Arch Surg* 2002;137:675-81.
  16. Elias D, de Baere T, Roche A, et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999;86:784-8.
  17. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1-7.
  18. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118-24.
  19. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45.
  20. Elias D, Youssef O, Sideris L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol* 2004;86:4-9.