

Chirurgie oncologique et digestive 2011
Sélection d'articles commentés

Chez le même éditeur

Chirurgie 2009, sous la direction de F. Lacaine, C. Mariette, S. Benoist, P. de Mestier. 2009, 296 pages.

Chirurgie du pancréas et de la rate, par F. Lacaine, A. Sauvanet. Techniques chirurgicales. 2009, 168 pages.

Fiches de techniques chirurgicales, vol.1 et vol. 2, sous la direction de F. Lacaine. 2009, 2 boîtiers.

Chirurgie digestive, par Q. Pellenc, H. Tranchart, F. Lamazou. La collection des conférenciers. 2008, 112 pages.

Traité des maladies de l'anus et du rectum, par L. Siproudhis, Y. Panis, M.-A. Bigard. 2007, 480 pages.

Chirurgie du tube digestif haut, par J.-P. Triboulet. Techniques chirurgicales. 2007, 240 pages.

Chirurgie de la prostate, par C.-C. Abbou, P. Dubernard. Techniques chirurgicales. 2006, 120 pages.

Chirurgie du foie et de l'hypertension portale, par D. Castaing, R. Adam, D. Azoulay. Techniques chirurgicales. 2006, 248 pages.

Chirurgie du tube digestif bas, par P. Valleur. Techniques chirurgicales. 2005, 176 pages.

Chirurgie des voies biliaires, par J.-F. Gigot. Techniques chirurgicales. 2005, 160 pages.

Chirurgie oncologique et digestive 2011

Par François Lacaine

Christophe Mariette

Stéphane Benoist

Philippe de Mestier

Bertrand Suc

Édition bisannuelle 2010-2011



ELSEVIER
MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2011, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
ISBN : 978-2-294-71363-7

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Préface

Après une décennie, *Chirurgie 2011* est le sixième ouvrage d'une publication bisannuelle, dont les précédents volumes *Chirurgie 2001*, *Chirurgie 2003*, *Chirurgie 2005*, *Chirurgie 2007* et *Chirurgie 2011* ont remporté un vif succès auprès des chirurgiens généraux et digestifs, des oncologues et des gastro-entérologues. La sélection porte sur la chirurgie oncologique et digestive. Il se veut, à l'image des réunions de concertation multidisciplinaires impliquant ces différents spécialistes, une synthèse de la connaissance oncologique digestive clinique du moment. Son double but est d'offrir une sélection des articles les plus utiles à la pratique et d'en faire la synthèse sous la forme de commentaires pertinents.

Dans le chapitre intitulé « Toujours à l'affiche » est rassemblée une sélection d'articles qui, par leur importance, nous ont semblé encore d'actualité. Ce choix permet de mettre en perspective certaines des publications sélectionnées et commentées plus récentes. Il s'agit pour la plupart d'études randomisées, ou d'articles un « niveau de preuve » supérieur à la moyenne. Pour ceux qui n'auraient pas pu se procurer les volumes précédents, c'est aussi un bon moyen d'avoir accès aux articles qu'il faut connaître et de bénéficier des commentaires qui les accompagnent.

François Lacaine

1 Généralités

Les femmes chirurgiens à l'heure du nouveau millénaire

TROPPMANN KM, PALIS BE, GOODNIGHT JE JR, HO HS, TROPPMANN C.
Women surgeons in the new millennium. Arch Surg 2009 ; 144 : 635-42

Les femmes embrassent de plus en plus fréquemment la profession de chirurgien. Le but de l'étude était d'évaluer les situations professionnelles et personnelles (familiales), les perceptions et les enjeux de façon comparative chez les femmes et chez les hommes. Un questionnaire a été envoyé par courrier à toutes les femmes et hommes chirurgiens certifiés en 1988, 1992, 1996, 2000 et 2004 aux États-Unis ($n = 3507$). Parmi eux, 895 ont répondu (25,5 %), avec 178 femmes (20,3 %) et 698 hommes (79,7 %). La plupart des femmes et des hommes chirurgiens auraient à nouveau choisi leur profession (82,5 % pour les femmes et 77,5 % pour les hommes, $p = 0,15$) et les chirurgiens des plus jeunes générations (certifiés en 2000 et 2004, OR 1,3) étaient moins favorables au travail à temps partiel en chirurgie. La plupart des chirurgiens étaient mariés (75,6 % des femmes et 91,7 % des hommes, $p < 0,001$). En analyse multivariée, les chirurgiens de sexe féminin (OR 5,0) et les chirurgiens les plus jeunes (OR 1,9) étaient moins fréquemment parents. Plus de femmes chirurgiens, comparativement aux hommes, avaient leur premier enfant tardivement au cours d'un exercice professionnel déjà entamé (62,4 % vs 32,0 %, $p < 0,001$). Le conjoint était la personne qui gardait principalement les enfants pour 26,9 % des femmes et 79,4 % des hommes ($p < 0,001$). Plus de femmes chirurgiens, comparativement aux hommes, pensaient que le congé maternité était important (67,8 % vs 30,8 %, $p < 0,001$) et que la garde d'enfants sur le lieu de travail était utile (86,5 % vs 69,7 %, $p < 0,001$). Les auteurs concluent que les femmes embrassant une carrière chirurgicale doivent être conscientes du fait que la plupart des femmes chirurgiens auraient choisi à nouveau cette profession. Les stratégies d'optimisation du recrutement des femmes en chirurgie devraient comprendre des horaires de travail aménagés et une meilleure prise en compte des congés maternités et des problèmes de garde d'enfants.

Commentaires

Une carrière chirurgicale a des impacts sur le style de vie tels que des horaires de travail irréguliers, des dérangements non prévisibles et une disponibilité importante qui méritent d'être évalués. La proportion de femmes en chirurgie est croissante et représente 14 % des chirurgiens aux États-Unis [1].

Le fait que moins d'hommes que de femmes chirurgiens recommanderaient cette profession à des étudiants de sexe féminin mérite d'être approfondi afin de connaître les facteurs déterminants dans cette attitude tels que le paternalisme, une vision traditionnelle de la famille.

Cette étude présente plusieurs biais tels qu'un biais de (auto)sélection en fonction des chirurgiens répondants ou non au questionnaire, de la compassion possible dans les réponses fournies avec hésitation à livrer des impressions « négatives »...

Une femme est premier auteur de ce papier avec comme co-auteur... son mari !

Mots clés : Femme ; Chirurgie ; Profession ; Situation familiale

Référence

[1] Arch Surg 2008 ; 143 : 345–51.

Coelioscopie ou robot en chirurgie digestive : résultats d'une méta-analyse

MAESO S, REZA M, MAYOL JA ET AL.
Efficacy of the Da Vinci surgical system in abdominal surgery compared with that of laparoscopy : a systematic review, meta-analysis.
Ann Surg 2010 ; 252 : 254-62.

Les progrès technologiques amènent maintenant les chirurgiens digestifs à s'interroger sur les bénéfices de la chirurgie coelioscopique robotisée ou robot assistée. Afin de faire l'état des lieux des éventuels bénéfices de la chirurgie robotisée comparativement à la chirurgie coelioscopique, les auteurs ont réalisé une méta-analyse à partir de 31 études comparatives publiées entre 2002 et 2009 (six essais randomisés, 25 cohortes) permettant l'inclusion de 2166 patients ayant eu une fundoplicature (neuf études), une myotomie de Heller (trois études), un bypass gastrique (quatre études), une gastrectomie (deux études), un anneau gastrique (une étude), une cholécystectomie (quatre études), une splénectomie (une étude), une résection colorectale (sept études) ou une rectopexie (une étude) soit par robot, soit par coelioscopie. Les résultats significatifs rapportés sont les suivants : la prise en charge robot assistée était associée à :

- après intervention de Heller, à moins de perforations ;
- après gastrectomie, à une durée de récupération plus rapide et donc une durée de séjour plus courte ;
- après cholécystectomie, à une durée de séjour plus courte (bien que la durée de la chirurgie ait été plus longue) ;
- après chirurgie colorectale, à une durée d'intervention plus longue ; après bypass gastrique à un plus grand nombre de conversions.

Les auteurs concluent que la chirurgie robotisée semble apporter quelques avantages, mais que le très petit nombre d'essais randomisés d'une part et l'absence de résultats oncologiques à long terme en cas de chirurgie pour cancer d'autre part limitent la force des conclusions.

Commentaires

Ce type de travail est « dans le vent » mais a en réalité une portée scientifique très faible du fait :

- de l'inclusion d'études :
 - très hétérogènes quant à l'indication chirurgicale et à la méthodologie des études (essais randomisés et études rétrospectives),
 - à grande majorité rétrospectives,
 - sans aveugle la plupart du temps ;
- d'une absence de données sur la reproductibilité ;
- d'un farouche besoin, que l'on comprend aisément, à promouvoir quelques avantages face à des surcoûts majeurs.

Si l'on prend l'exemple de la cholécystectomie, la chirurgie robot assistée était de 17 minutes en moyenne plus longue (sans différence sur les taux de conversion ou complications) avec une durée d'hospitalisation de 16 heures plus courte en moyenne. Cette indication peut-elle permettre de lisser la courbe d'apprentissage pour d'autres interventions pour lesquelles l'assistance par robot pourrait apparaître plus utile au geste comme la chirurgie rectale ?

Les auteurs ont mélangé les résections rectales et coliques (droites comme gauches). L'intervention robot assistée dans cette indication est plus longue, associée à moins de conversion, coûte plus cher, sans différence en termes de saignement, de complications, de délai de reprise du transit, de délai de réalimentation ou de durée de séjour, avec une qualité d'exérèse carcinologique similaire pour les cancers (alors qu'on pourrait en attendre un bénéfice).

Au total, l'intérêt global du robot et les éventuelles indications pertinentes restent à définir en chirurgie digestive.

Mots clés : Robot ; Chirurgie ; Méta-analyse

Importance de l'arrêt du tabac sur l'incidence des complications postopératoires : résultats d'un essai contrôlé

LINDSTRÖM D, SADR AZODI O, WLADIS A, TØNNESEN H, LINDER S, NÅSELL H, PONZER S, ADAMI J.

Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications : a randomized trial. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 739-45.

Plusieurs études ont démontré que fumer réduisait la cicatrisation pariétale, avec un risque d'événement [1] ou de récurrence herniaire [2] quatre

fois supérieur à une population de non-fumeurs. Les complications seraient majorées également en chirurgie orthopédique, plastique, gynécologique, vasculaire notamment. Une étude a suggéré que le sevrage du tabac six à huit semaines avant une chirurgie pour prothèse de hanche ou de genou réduisait les complications postopératoires de 65 % [3]. L'objectif principal de l'étude était de montrer qu'un sevrage du tabac obtenu quatre semaines avant une chirurgie permettait de diminuer le risque de complications postopératoires après chirurgie générale ou orthopédique. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact de l'arrêt du tabac sur les complications pariétales. Dans cette étude contrôlée randomisée, le groupe expérimental était représenté par des patients fumeurs, âgés en moyenne de 55 ans (18 à 79 ans), fumant tous les jours plus de deux cigarettes pendant au moins un an avant l'inclusion. L'arrêt du tabac était requis quatre semaines avant l'intervention et poursuivi quatre semaines après. Une nicotine de substitution a été fournie pendant cette période. Le groupe témoin était constitué de patients qui n'avaient pas d'informations sur l'intérêt d'arrêter de fumer... Le statut de fumeur était évalué par un questionnaire et le dosage du CO dans l'air expiré. Trois sous-groupes de patients ont ensuite été analysés : pas de cigarette supérieur ou égal à trois semaines avant l'intervention et quatre semaines postopératoires, avec CO inférieur ou égal à 10 ppm ; pas de cigarette une à deux semaines avant la chirurgie et quatre semaines après, CO inférieur ou égal à 10 ppm ; fumeurs invétérés incapables d'arrêter ou de réduire.

Le taux de complications a été évalué au 30^e jour postopératoire. Au total, 102 patients étaient éligibles pour cette étude, répartis groupe AT (arrêt du tabac, $n = 48$), groupe F (fumeurs, $n = 54$). Dans le groupe AT, seuls 40 % des patients avaient totalement arrêté de fumer pendant toute la période d'étude. La majorité des patients (64 %) ont eu une chirurgie générale : hernie (32 % groupe AT vs 44 % groupe F), cholécystectomie sous coelioscopie (33 % groupe AT vs 19 % groupe F) ou orthopédique (36 %) : prothèse de hanche (28 % groupe AT vs 21 % groupe F), prothèse de genou (7 % groupe AT vs 17 % groupe F). En intention de traiter, l'analyse montrait que le taux de complications dans le groupe AT était de 21 % vs 41 % dans le groupe F ($p = 0,03$). La réduction du risque relatif en termes de complications postopératoires était de 49 %. Le taux de complications pariétales était de 13 % dans le groupe AT vs 26 % dans le groupe F ($p = 0,13$). Les cures de hernie avaient le taux le plus élevé de complications dans le groupe F (42 %), en comparaison aux autres techniques étudiées (genou 33 %, hanche 24 %, vésicule 22 %). Selon que les patients avaient cessé de fumer plus de trois semaines ou trois semaines avant l'opération, une à deux semaines avant l'opération ou continuaient de fumer, le taux de complication était de 15, 22, 37 % respectivement ($p = 0,14$).

La conclusion des auteurs est que l'arrêt du tabac en périopératoire paraît réduire avec efficacité l'incidence des complications postopératoires, sous réserve d'un arrêt effectif au moins quatre semaines avant l'intervention.

Commentaires

Bien que le nombre de patients primitivement prévus pour cette étude ait été considérablement réduit (102/586), il est montré comme dans d'autres travaux que l'arrêt du tabac réduit les complications postopératoires, notamment pariétales et urinaires.

Seules quatre semaines de cessation de tabac pourraient être suffisantes pour réduire les complications postopératoires, voire des périodes plus courtes. Compte tenu de la faiblesse de cet échantillon, ces résultats demandent néanmoins à être confirmés.

À noter que le nombre important de patients qui ont refusé de participer à cet essai a pu introduire un biais de sélection affectant la généralisation des résultats. De même par défaut de puissance, des conclusions en analyse de sous-groupes sont impossibles.

Références

- [1] Arch Surg 2009 ; 140 : 119–23.
- [2] World J Surg 2002 ; 26 : 397–400.
- [3] Lancet 2002 ; 359 : 114–7.

Cancer chez l'obèse : impact de la chirurgie bariatrique



SJÖSTRÖM L, GUMMESSON A, SJÖSTRÖM CD ET AL.
Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study) : a prospective, controlled intervention trial.
Lancet Oncol 2009 ; 10 : 653-62.

Une corrélation entre cancer et index de masse corporelle (IMC) a été rapportée [1]. L'obésité serait responsable de 14 % des cancers chez l'homme et 20 % des cancers chez la femme aux États-Unis [2]. Le but de cette étude contrôlée suédoise était d'évaluer l'impact de la chirurgie bariatrique sur la réduction de l'incidence des cancers et sur la mortalité. Cette étude a inclus 4047 sujets obèses (IMC ≥ 34 kg/m² pour l'homme et ≥ 38 kg/m² pour la femme), répartis en 2010 patients opérés et 2037 témoins appariés (traitement médical). Seuls les patients d'âge compris entre 37 et 60 ans ont été inclus. Parmi les patients opérés, 376 avaient eu la pose d'un anneau, 1369 une gastroplastie type Mason et 265 un bypass. Le suivi médian était de 10,9 [0–18,1] ans. Il existait une forte hétérogénéité avec notamment 71 % des patients qui étaient des femmes, ayant un IMC plus élevé ($p < 0,001$). Au cours des dix premières années, la perte de poids moyenne des sujets opérés était de 19,9 ($\pm 15,6$) kilos, alors que l'on observait une prise de poids dans le groupe témoin de 1,3 ($\pm 13,7$) kilos. Cependant, après un bypass gastrique la perte de poids moyen sur dix ans était de 35,2 kilos

chez la femme et 23,9 kilos chez l'homme. Le nombre de cancers détectés sur cette période de suivi était de 117 dans le groupe chirurgie et de 169 dans le groupe témoin ($p = 0,0009$), soit un odds ratio (OR) de 0,67 restant stable après exclusion des cancers survenus dans les trois ans qui suivaient l'intervention. Cette réduction du taux de cancers était beaucoup plus marquée chez la femme (130 groupe chirurgie vs 79 groupe témoin, OR 0,58, $p = 0,0001$) que chez l'homme (39 vs 38 respectivement, OR 0,97, $p = 0,90$). Il n'existait pas d'interaction entre les covariables et le traitement pour ce qui est de l'âge, de l'existence d'un diabète, de l'IMC, du tabagisme ou de la ménopause. La valeur du p pour l'interaction variable traitement était de 0,054 pour le sexe.

La conclusion des auteurs est que la chirurgie bariatrique est associée à une réduction de l'incidence des cancers chez la femme obèse, mais pas chez l'homme.

Commentaires

Il s'agit de la première étude contrôlée non randomisée évaluant l'impact de la chirurgie bariatrique à long terme chez les obèses, exprimant une réduction de la mortalité. Cependant, la distinction entre l'apparition de cancers liés à l'obésité et ceux non liés à l'obésité n'est pas clairement établie.

Aucune explication n'est fournie concernant la réduction de survenue de cancer plus spécifiquement chez la femme qui pourrait être liée à de nombreux autres facteurs comme les dérégulations hormonales, notamment sur le métabolisme des stéroïdes et de l'insuline qui peuvent se normaliser après perte de poids. Cela pourrait peut-être expliquer les bons résultats après l'intervention de bypass chez la femme obèse [3]. Des études complémentaires sont indispensables pour tenter d'expliquer cette différence.

À noter que la large prédominance féminine dans la cohorte étudiée, seule pour laquelle une diminution de l'incidence du cancer est notée après chirurgie, a pu influencer favorablement les résultats globaux de l'étude. Les chiffres auraient peut-être été différents avec un ratio homme/femme mieux équilibré, notamment dans le cadre d'un essai randomisé.

Références

- [1] Lancet 2008 ; 371 : 569–78.
- [2] N Engl J Med 2003 ; 348 : 1625–38.
- [3] N Engl J Med 2004 ; 351 : 2683–93.

2 Œsophage

Lésions muqueuses induites sur œsophage restant après œsophagectomie et plastie gastrique

D'JOURNO XB, MARTIN J, RAKOVICH G, BRIGAND C,
GABOURY L, FERRARO P, DURANCEAU A.

Mucosal damage in the esophageal remnant after esophagectomy and gastric transposition. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 262-8.

Ce travail a inclus 84 patients ayant eu une anastomose œsogastrique après œsophagectomie et transplant gastrique avec pyloroplastie (intervention d'Ivor-Lewis) avec étude de l'œsophage restant exposé au reflux par surveillance clinique et endoscopique avec biopsies. L'anastomose était manuelle et pouvait être intrathoracique (AIT) droite ($n = 36$) ou cervicale gauche ($n = 48$). L'anastomose cervicale conduisait en moyenne à la résection de 4 cm d'œsophage supplémentaire et donnait moins de signes de reflux clinique (53 % vs 81 %, $p = 0,007$). L'utilisation d'IPP ou d'agent prokinétique était plus fréquente après AIT. Avec un suivi médian de 35 mois (1 à 295 mois), une œsophagite par reflux était constatée chez 81 % des patients après AIT contre 46 % après anastomose cervicale ($p = 0,006$). Aucune anomalie n'était constatée chez 22 des 84 patients. Les altérations histologiques muqueuses et la métaplasie intestinale étaient significativement plus fréquentes après AIT ($p = 0,008$), avec un délai de survenue de 13 ± 3 mois et 20 ± 6 mois pour les AIT et de 22 ± 6 mois et 40 ± 8 mois pour les anastomoses cervicales ($p = 0,087$) respectivement. Aucune des 42 métaplasies n'a évolué vers une dysplasie. Il n'y avait pas de corrélation entre les symptômes et les lésions muqueuses. Ainsi, 23 (71 %) des 32 patients asymptomatiques avaient des lésions histologiques sur les biopsies. Deux facteurs étaient associés au développement d'une métaplasie : une AIT ($p = 0,018$) et la présence d'un endobranchy-œsophage avant l'intervention ($p = 0,064$), avec en analyse multivariée l'AIT comme seul facteur prédictif de métaplasie.

Les auteurs concluent qu'après œsophagectomie, la création d'une anastomose œsogastrique sur plastie entraînait des lésions muqueuses quel que soit le niveau de celle-ci, avec moins de dommages pour une anastomose cervicale.

Commentaires

Sans surprise, cette étude confirme la fréquence des lésions muqueuses sur œsophage restant après œsophagectomie et gastroplastie, du fait d'un

reflux gastro-œsophagien inévitable. Ces lésions étaient plus fréquentes après anastomose intrathoracique que cervicale, sans corrélation entre les symptômes et les résultats histologiques.

La survenue d'une métaplasie sur œsophage restant est un phénomène connu, favorisé par l'existence d'un endobrachy-œsophage sur l'œsophage réséqué [1,2].

Quatre problèmes sont à discuter :

- l'anastomose cervicale génère plus de complications postopératoires, notamment fistule, sténose, paralysie de cordes vocales qui portent bien plus à discussion que des lésions endoscopiques ou histologiques sans adénocarcinome identifié ;
- la survenue de lésions sévères sur œsophage restant est limitée par le pronostic péjoratif de la lésion initiale souvent cancéreuse localement avancé ;
- la qualité de vie aurait été une notion importante à étudier ;
- parmi les anastomoses intrathoraciques, le niveau de celles-ci n'a pas été étudié, les anastomoses au sommet du thorax étant probablement sources de moins de reflux que les anastomoses réalisées sous la crosse de l'azygos.

Aucun procédé chirurgical préventif n'a pour l'instant été validé pour limiter ce reflux après œsophagectomie. La prescription d'IPP au long cours paraît intéressante.

Références

[1] Ann Surg 2002 ; 235 : 338–45.

[2] Surgery 2004 ; 136 : 633–40.

Risque d'adénocarcinome de l'œsophage après chirurgie antireflux

LAGERGREN J, YE W, LAGERGREN P, LU Y.

The risk of esophageal adenocarcinoma after antireflux surgery.

Gastroenterology 2010 ; 138 : 1297-301.

L'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage (ADCO) et de la jonction œsogastrique (ADCJOG) est en constante augmentation dans les pays occidentaux ces vingt dernières années. Le principal facteur de risque de ce cancer étant le reflux gastro-œsophagien (RGO), la chirurgie antireflux a rapidement été supposée avoir un rôle préventif sur la survenue de l'ADCO. Cette étude de cohorte suédoise avait pour but, à partir du registre national, d'évaluer le risque de développer un ADCO chez les 14 102 patients opérés d'une chirurgie antireflux entre 1965 et 2006, en fonction du temps écoulé depuis celle-ci. Cette population a été comparée par appariement à une population non opérée du RGO. Les risques relatifs (RR) étaient présentés

sous forme de ratios d'incidence standardisés correspondant au nombre de cas de cancer observés dans la cohorte antireflux divisé par le nombre de cas attendus. Après une durée de suivi de 120 514 patients/année, 39 patients ont développé un ADCO, 21 un ADCJOG, 37 une ADC gastrique et trois un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Le RR de développer un ADCO après chirurgie du RGO était 12 fois plus important dans la cohorte opérée que dans la cohorte contrôle (RR 12,3 ; IC 95 % 8,7–16,8). Ce risque n'a pas diminué après la chirurgie, les patients ayant un suivi d'au moins 15 ans avaient un RR de 14,6 (IC 95 % 7,0–20,6). Le RR de développer un ADCJOG était quatre fois plus important dans la cohorte opérée du RGO (RR 4,4, IC 95 % 2,7–6,7) avec le même constat de stabilité avec le temps (RR 3,1 ; IC 95 % 0,6–9,1). Les risques d'ADC gastrique et de carcinome épidermoïde de l'œsophage étaient similaires dans les deux cohortes, confirmant ainsi l'absence de relation entre ces deux types de cancer et le RGO.

Les auteurs concluent que la chirurgie antireflux ne peut être considérée comme méthode de prévention de l'ADC de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique.

Commentaires

Cette large étude de cohorte, menée en population globale donc non sélectionnée, ne met pas en évidence d'effet protecteur de la chirurgie du RGO vis-à-vis de l'ADCO ou de l'ADCJOG.

Même si cette étude est *a priori* la mieux menée à ce jour sur le plan méthodologique, elle comporte des limites que sont : la durée et la sévérité du RGO non connues ; la persistance d'un RGO post-chirurgie ou la prise de médicaments antireflux ; l'existence en préopératoire d'une muqueuse de Barrett ; l'existence d'autres facteurs confondants tels que l'obésité.

Le message important à retenir est qu'il faut continuer à surveiller les patients à risque, même après chirurgie du RGO, en présence d'un endobrachy-œsophage notamment.

Notons qu'un essai randomisé est illusoire du fait de la relative faible incidence de l'ADCO dans la population des patients présentant un RGO.

Mots clés : Œsophage ; Cancer ; Reflux ; Chirurgie ; Étude de cohorte

Effet de l'éradication de l'*Helicobacter pylori* sur la survenue d'un cancer gastrique métachrone après résection endoscopique d'un cancer superficiel : étude contrôlée

FUKASE K, KATO M, KIKUCHI S, INOUE K, UEMURA N, OKAMOTO S, TERAO S, AMAGAI K, HAYASHI S, ASAKA M, JAPAN GAST STUDY GROUP.
Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 392-7.

L'infection par *Helicobacter pylori* (HP) double le risque de survenue d'un cancer gastrique [1]. Cette bactérie est un agent carcinogène majeur ; son éradication aurait un effet prophylactique sur le cancer gastrique dans les études expérimentales [2]. L'effet prophylactique de l'éradication chez l'homme reste controversé [3]. Cette étude contrôlée multicentrique a été réalisée pour déterminer si l'éradication d'HP pouvait réduire la survenue d'un cancer gastrique métachrone après résection endoscopique d'un cancer superficiel.

Les critères d'exclusion étaient l'absence d'infection à HP, un antécédent d'intervention gastrique, ou un cancer gastrique synchrone. Un total de 544 patients, porteurs d'un cancer gastrique superficiel réséqué par voie endoscopique, tous HP+, a été randomisé en deux groupes : trithérapie d'éradication d'HP ($n = 272$) versus absence d'éradication ($n = 272$). Les patients étaient contrôlés endoscopiquement à six, 12, 24, 36 mois après randomisation. HP était éradiqué chez 75 % des patients du groupe traité et l'infection disparaissait spontanément chez 5 % des patients du groupe témoin. Le suivi médian pour les deux groupes était de trois ans. Un cancer métachrone est apparu chez 33 patients, soit neuf dans le groupe traité versus 24 dans le groupe non traité. En intention de traiter, l'éradication d'HP était un facteur protecteur de la survenue d'un cancer gastrique métachrone (OR 0,35, IC 95 % (0,16-0,78), $p = 0,009$). Après ajustement sur le suivi, l'incidence d'un cancer métachrone était de 14,1 cas pour 1000 patients/année dans le groupe traité versus 40,5 cas pour 1000 patients/année dans le groupe témoin ($p = 0,003$).

La conclusion des auteurs est que l'éradication prophylactique d'HP après résection endoscopique d'un cancer superficiel doit être réalisée pour prévenir le développement d'un cancer gastrique métachrone.

Commentaires

Les résultats sont conformes à ceux d'autres publications, quant au caractère protecteur de l'éradication d'HP dans la survenue d'un cancer gastrique. Néanmoins, il aurait été intéressant de comparer ces résultats à ceux obtenus dans une population n'ayant jamais eu de cancer superficiel, certes moins à risque, mais plus représentative de la population générale. Une généralisation de la conclusion présentée ici n'est donc pas possible.

Par ailleurs, une corrélation histologique eût été pertinente dans le but d'étudier l'éventuelle régression de l'atrophie muqueuse gastrique grâce à la trithérapie, lésion histologique à haut risque de dégénérescence. En effet, un précédent travail suggérait un bénéfice de l'éradication de HP surtout chez les patients sans atrophie muqueuse, à faible risque [4].

Références

- [1] Am J Gastroenterol 1999 ; 94 : 2373-5.
- [2] J Gastroenterol 2005 ; 40 : 104-5.
- [3] JAMA 2004 ; 291: 187-94.
- [4] Chir J Dig Dis 2005 ; 6 : 114-5.

Quelle est la valeur pronostique du caractère à cellules indépendantes dans l'adénocarcinome gastrique ?



PIESSEN G, MESSEGER M, LETEURTRE E, TRIBOULET JP, MARIETTE C.
Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation.
Ann Surg 2009 ; 250 : 878-87.

Dans les pays occidentaux, les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes (ADCI) sont souvent à un stade avancé au moment du diagnostic, amenant à considérer le pronostic comme mauvais alors que les résultats à ce sujet sont discordants dans la littérature [1, 2]. Afin de tester le caractère pronostique du caractère à cellules indépendantes, les auteurs ont réalisé une analyse en intention de traiter à partir de 215 patients, 35 patients non réséqués du fait d'une maladie diffuse et 180 patients réséqués. Parmi les réséqués, 59 cas ont été appariés à 100 témoins sur les critères âge, sexe, score ASA, localisation tumorale, stade pTNM. La survie médiane globale était de 21 mois, significativement plus élevée dans le groupe réséqué *versus* non réséqué (31 vs 5 mois, $p < 0,001$). Chez les patients non réséqués, l'ADCI était associé à des taux plus élevés de carcinose péritonéale (90,1 % vs 62,5 %, $p = 0,053$), d'ascite néoplasique (63,6 % vs 34,7 %, $p = 0,059$) et à une survie médiane plus courte (5 vs 7 mois, $p = 0,062$). Chez les patients réséqués, l'appariement a rendu les groupes comparables. La survie médiane était significativement plus courte pour les ADCI (21 vs 44 mois, $p = 0,004$), avec des taux plus élevés de carcinose péritonéale ($p = 0,0013$) et d'envahissement

ganglionnaire ($p < 0,001$) au moment du diagnostic, avec un taux de résection R0 plus faible ($p = 0,019$), un délai de récurrence plus rapide ($p = 0,009$), le plus souvent sous forme de carcinose ($p = 0,011$). En analyse multivariée, le caractère ADCI était un facteur indépendant de mauvais pronostic (HR = 1,5, IC 95 % [1,1–2,0], $p = 0,004$). Ce rôle pronostique était maintenu après nouvelle analyse excluant les stades avancés, à savoir les patients avec carcinose ou envahissement ganglionnaire. Les auteurs concluent que l'ADCI est un facteur pronostique majeur, probablement en relation avec une lymphophilie plus importante et un tropisme péritonéal. Les résultats suggèrent une attitude thérapeutique spécifique pour ces tumeurs.

Commentaires

L'ADCI correspond, selon la classification OMS, à la présence d'un contingent majoritaire (> 50 %) de cellules indépendantes et correspond à peu près aux formes diffuses de la classification de Lauren. Alors que l'incidence du cancer gastrique diminue, celle de l'ADCI augmente fortement [3].

Les auteurs suggèrent que ADCI et *linite* ne sont pas synonymes, la *linite* correspondant à des formes avancées d'ADCI mais pas uniquement, sa définition étant basée sur l'existence d'une réaction stromale fibreuse intense. Ce terme de *linite* devrait donc être abandonné.

Alors que la présentation clinique et le comportement tumoral sont de toute évidence différents des adénocarcinomes classiques, ces tumeurs sont actuellement soumises à la même stratégie thérapeutique le plus souvent (chimiothérapie périopératoire), alors que des travaux suggèrent leur chimiorésistance [4].

Du fait de son caractère monocentrique, l'étude ne peut comparer des stratégies thérapeutiques différentes et orienter vers la meilleure option. Les auteurs ne font donc que suggérer qu'une prise en charge spécifique est nécessaire.

Mots clés : Estomac ; Cancer ; Cellule indépendante ; *Linite* ; Pronostic

Références

- [1] Br J Surg 1993 ; 80 : 890–2.
- [2] Jpn J Surg 1980 ; 10 : 277–83.
- [3] Arch Pathol Lab Med 2004 ; 128 : 765–70.
- [4] Eur J Cancer 1994 ; 30A :1263–9.

Envahissement ganglionnaire pour cancer gastrique : quel risque pour un stade donné ?

HÖLSCHER AH, DREBBER U, MÖNIG SP, SCHULTE C, VALLBÖHMER D, BOLLSCHWEILER E.
Early gastric cancer : lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration. Ann Surg 2009 ; 250 : 791-7.

Actuellement, certains gastro-entérologues étendent les indications de mucosectomie dans l'adénocarcinome gastrique aux tumeurs sous-muqueuses.

Cependant, la décision entre mucosectomie endoscopique et gastrectomie chirurgicale avec curage pour cancer gastrique précoce doit être prise en fonction du risque d'envahissement ganglionnaire stade par stade. Le but de cette étude était donc d'évaluer la fréquence de l'envahissement ganglionnaire en fonction de l'envahissement en profondeur de la muqueuse et de la sous-muqueuse gastrique. Une résection gastrique subtotala ($n = 29$) ou totale ($n = 97$) a été réalisée chez 126 patients pour adénocarcinome pT1. Le nombre médian de ganglions réséqués était de 21 (1-63). L'infiltration en profondeur de la tumeur a été évaluée selon l'envahissement du tiers supérieur (m1), moyen (m2) ou inférieur (m3) de la muqueuse ou de la sous-muqueuse (sm1, sm2, sm3). Le plus grand diamètre lésionnel, la différenciation et la répartition selon les classifications de Goseki, Ming, OMS et Lauren ont été évalués. Les patients avec une infiltration tumorale type m1 ($n = 3$) ou m2 ($n = 5$) ne présentaient jamais d'envahissement ganglionnaire à l'inverse des tumeurs m3 ($n = 39$) pour lesquelles l'envahissement ganglionnaire était de 13 %. Le taux de N+ était de 21 % pour les tumeurs sm1 ($n = 29$), 16 % pour les tumeurs sm2 ($n = 23$) et 40 % pour les tumeurs sm3 ($n = 25$). Les carcinomes présentant une différenciation papillaire, un degré de différenciation G1 ou une tumeur de moins de 1 cm de diamètre ne révélaient jamais d'envahissement ganglionnaire. La taille tumorale de plus ou moins 2 cm était un facteur prédictif indépendant d'atteinte ganglionnaire. Les auteurs concluent que la mucosectomie endoscopique est à débattre pour les tumeurs m3 et non indiquée en cas d'atteinte de la sous-muqueuse ou de tumeur supérieure ou égale à 2 cm.

Commentaires

Il s'agit de la première série occidentale s'attachant à analyser le taux d'envahissement ganglionnaire en fonction de l'atteinte des six couches muqueuse-sous-muqueuse pour des cancers gastriques pT1. Dues à un biais de sélection, les tumeurs m1 ou m2 sont cependant peu représentées, plutôt traitées par mucosectomie endoscopique.

Notons que ces données sont sujettes à caution chez les patients chez lesquels moins de 15 ganglions ont été analysés.

Comme dans le cancer de l'œsophage, la couche profonde de la muqueuse m3 représente une barrière importante, l'envahissement ganglionnaire étant de 0 % en deçà *versus* 12,8 % en cas d'atteinte m3.

La place de la mucosectomie dans les adénocarcinomes à cellules indépendantes de stade précoce n'a pas été spécifiquement étudiée, les tumeurs avancées ayant montré de plus mauvais pronostics que les tumeurs à cellules non indépendantes, contrairement aux formes localisées [1].

Mots clés : Estomac ; Cancer ; Envahissement ganglionnaire

Référence

[1] Ann Surg 2009 ; 250 : 878-87.

Morbidité et mortalité de la gastrectomie avec curage D1 versus D2 : étude randomisée de l'Italian Gastric Cancer Study Group

DEGIULI M, SASAKO M, PONTI A ET AL.
 Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study
 Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer.
 Br J Surg 2010 ; 97 : 643-9.

Une controverse persiste entre Asie et Occident sur l'étendue du curage ganglionnaire dans les cancers gastriques, les études asiatiques, observationnelles, montrant un bénéfice de survie au curage D2 [1], alors qu'en Europe, les deux études contrôlées réalisées [2, 3] ont montré une augmentation de la morbi-mortalité sans bénéfice de survie. La spléno-pancréatectomie associée au curage D2 semble être à l'origine de cette sur-morbidité. Cet essai randomisé multicentrique italien de non-infériorité a donc comparé le curage D1 au curage D2 sans SPC systématique. L'objectif principal était la survie globale non rapportée ici. Pour montrer une équivalence de morbidité, critère de jugement secondaire, la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) de la différence de morbidité entre D2 et D1 ne devait pas dépasser 12 %. L'analyse était réalisée en intention de traiter.

La rate était enlevée dans le curage D2 quand la tumeur était proche de la grosse tubérosité gastrique, le pancréas en cas d'envahissement direct. Une gastrectomie partielle était réalisée quand le pôle supérieur de la tumeur se situait à plus de 3 cm du cardia. Aucun patient n'a eu de traitement néoadjuvant ou adjuvant. Un contrôle de qualité chirurgicale était réalisé avec deux types de violation protocolaire : la contamination pour le curage D1 qui correspondait au curage de deux sites ganglionnaires supplémentaires qui n'auraient pas dû être enlevés ; la non-compliance pour le curage D2 qui correspondait à l'absence de ganglion retrouvé sur deux sites faisant partie du curage D2.

De juin 1998 à décembre 2005, 267 patients ont été randomisés, 133 dans le groupe D1 et 134 dans le groupe D2. Le nombre moyen de ganglions réséqués par patient était de 32,8 ganglions avec 28 ganglions dans le groupe D1 et 37 dans le groupe D2. L'envahissement ganglionnaire était de 56,5 % dans le groupe D2 et de 51,9 % dans le groupe D1. Une contamination est survenue chez 23 patients (17,3 %) dans le groupe D1 et une non-compliance chez 45 patients (33,6 %) dans le groupe D2. La morbidité globale était de 15 %, supérieure dans le groupe D2 par rapport au groupe D1 (17,9 % versus 12 %, $p = 0,178$). Cette différence de 5,9 % avait un IC allant de 0 à 13 % et donc l'objectif de 12 % était dépassé. La mortalité hospitalière globale était de 2,6 % (3 % groupe D1 vs 2,2 % D2, ns) mais le geste de gastrectomie totale entraînait une mortalité plus importante (8 % versus 1 %, $p = 0,011$). La durée d'hospitalisation moyenne était de 12,8 jours pour le groupe D1 et 13,1 jours pour le groupe D2.

Les auteurs concluent que le curage D2 sans SPC systématique a donc une morbidité inférieure à celle habituellement rapportée dans les études occidentales.

Commentaires

Ces résultats européens sont intéressants car ils laissent à penser que plutôt que d'avoir des malades différents entre Asie et Occident, ce sont surtout les techniques chirurgicales qui diffèrent, avec des résultats de morbi-mortalité sur des patients italiens proches de ceux retrouvés chez des patients japonais après curage D2.

Cet essai ne rapporte cependant que des résultats à court terme et est affaibli par des défauts méthodologiques importants, notamment une lenteur de recrutement n'ayant pas permis d'atteindre l'objectif principal et surtout une borne prédéfinie de non-infériorité de 12 % dépassée en rapport avec un défaut de puissance.

Notons que la morbidité du curage D2 (17,9 %) rapportée ici est bien plus faible que dans l'étude néerlandaise qui fait référence (43 %) [2], notamment par un taux de pancréatectomie plus bas (1,5 % *versus* 30 %).

Cet essai tend donc à confirmer ce qu'une majorité de chirurgiens fait à ce jour, à savoir un curage étendu de type D2 sans SPC systématique, appelé curage D1,5.

Cependant tous ces résultats sont à mettre en perspective avec la nécessité démontrée d'une chimiothérapie périopératoire, non proposée ici.

Mots clés : Estomac ; Cancer ; Curage ganglionnaire ; Morbidité ; Mortalité ; Essai randomisé

Références

- [1] Gastric Cancer 1999 ; 2 : 151-7.
- [2] N Eng J Med 1999 ; 340 : 908-14.
- [3] Lancet 1996 ; 347 : 995-9.

Lymphadénectomie D2 seule ou associée à un curage para-aortique dans le cancer de l'estomac : résultats d'un essai randomisé

SASAKO M, SANO T, YAMAMOTO S, KUROKAWA Y, NASHIMOTO A, KURITA A, HIRATSUKA M, TSUJINAKA T, KINOSHITA T, ARAI K, YAMAMURA Y, OKAJIMA K, JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP.
D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 2008 ; 359 : 453-62.

La gastrectomie avec curage D2 est le traitement standard des cancers de l'estomac opérés à visée curative en Asie. L'intérêt d'un curage para-aortique

supplémentaire pour les stades T2, T3 ou T4 dans le but d'améliorer la survie est objet de controverse.

Cet essai randomisé multicentrique (24 hôpitaux japonais) a inclus, de 1995 à 2001, 523 patients avec un cancer résecable gastrique de stade T2B, T3 ou T4 répartis en gastrectomie avec curage D2 standard ($n = 263$, groupe S) *versus* gastrectomie avec curage D2 étendu aux ganglions para-aortiques ($n = 260$, groupe P). Aucun traitement périopératoire n'a été réalisé. L'objectif primaire était la survie globale. Les deux groupes étaient comparables après randomisation. Dans les groupes S et P respectivement, les patients ont eu une gastrectomie totale dans 38,8 % *versus* 37,3 % des cas, une splénectomie dans 37,3 % *versus* 35,8 % des cas et une pancréatectomie distale dans 3,4 % *versus* 4,6 % des cas. Les taux de complications liées à la chirurgie étaient de 20,9 % dans le groupe S et 28,1 % dans le groupe P ($p = 0,07$). Il n'existait pas de différence entre les groupes en termes de taux de fistule anastomotique, de fistule pancréatique, d'abcès intra-abdominal, de pneumopathie ou de mortalité postopératoire (0,8 % dans chaque groupe). Le taux de complications mineures (iléus, lymphorrhée, épanchement pleural, diarrhée) était plus élevé dans le groupe P (20,0 % *versus* 9,1 %, $p < 0,001$). La durée opératoire médiane était de 63 min plus longue ($p < 0,001$) avec des pertes sanguines de 230 mL plus élevées ($p < 0,001$) et des transfusions plus fréquentes (30,0 % *versus* 14,1 %, $p < 0,001$) dans le groupe P. Après un suivi médian de 5,6 ans, le taux de survie à cinq ans était de 69,2 % dans le groupe S *versus* 70,3 % dans le groupe P (HR = 1,03, IC 95 % [0,77-1,37], $p = 0,85$). Il n'existait pas non plus de différence en termes de survie sans récurrence entre les groupes (62,6 % *versus* 61,7 %, HR = 1,08, IC 95 % [0,83-1,42], $p = 0,56$). Un envahissement histologique des ganglions para-aortiques a été identifié chez 22 patients sur 260 (8,5 %) du groupe P avec une survie à cinq ans de 18,2 %.

Les auteurs concluent que le curage D2 étendu aux ganglions para-aortiques n'améliore pas la survie dans les cancers de l'estomac résecables comparé au curage D2 standard.

Commentaires

Alors que deux grands essais européens [1, 2] n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie du curage D2 comparé au curage D1 et qu'un essai taiwanais a révélé un bénéfice de survie au curage D2 ou D3 comparé au curage D1 [3], les auteurs ici n'ont pas trouvé de bénéfice à l'extension du curage aux ganglions para-aortiques.

Une des limites de l'étude est que le taux de ganglions para-aortiques histologiquement envahis n'est que de 8,5 %, avec une analyse exploratoire de sous-groupe ne montrant pas de bénéfice de survie au curage para-aortique pour ces patients.

Aucun des patients de l'étude n'a reçu de traitement périopératoire, recommandé en France, de type chimiothérapie périopératoire [4] pour les cancers localement avancés ou radiochimiothérapie postopératoire en cas de chirurgie non optimale [5].

Références

- [1] N Engl J Med 1999 ; 340 : 908–14.
- [2] Br J Cancer 1999 ; 79 : 1522–30.
- [3] Lancet Oncol 2006 ; 7 : 309–15.
- [4] N Engl J Med 2006 ; 355 : 11–20.
- [5] N Engl J Med 2001 ; 345 : 725–30.

Essai contrôlé comparant la chimiothérapie à la radiochimiothérapie préopératoire pour le traitement des adénocarcinomes localement avancés du cardia

STAHL M, WALZ MK, STUSCHKE M, LEHMANN N, MEYER HJ, RIERA-KNORRENSCHILD J, LANGER P, ENGENHART-CABILIC R, BITZER M, KNIGSRAINER A, BUDACH W, WILKE H.
Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 851-6.

Plusieurs essais ont montré qu'une chimiothérapie périopératoire en plus de la chirurgie d'exérèse permettait d'améliorer la survie en cas d'adénocarcinome du cardia [1, 2]. La question qui se pose est de savoir si une intensification du traitement préopératoire par l'ajout d'une radiothérapie combinée à la chimiothérapie pourrait encore améliorer les résultats carcinologiques à long terme.

Les auteurs ont donc réalisé un essai contrôlé multicentrique comparant la chimiothérapie à la radiochimiothérapie préopératoire chez 119 malades ayant un adénocarcinome du cardia localement avancé T3-T4 résécable. Parmi eux, 59 ont eu 2,5 cycles d'une chimiothérapie seule à base de 5-FU-cisplatine, suivie d'une chirurgie trois semaines après (groupe chimio) et 60 ont eu deux cycles d'une chimiothérapie à base de 5-FU-cisplatine, suivie d'une radiochimiothérapie associant la même chimiothérapie et une radiothérapie de 30 Gy hypofractionnée sur trois semaines, suivie d'une chirurgie trois semaines après (groupe radiochimio). En cas de cancer du cardia Sievert 1, il était recommandé de réaliser une intervention de Lewis Santy ou une œsogastrectomie par voie transhiatale et un curage coeliaque, gastrique gauche et médiastinal postérieur. En cas de cancer du cardia Sievert 2 ou 3, il était recommandé de réaliser une gastrectomie totale avec un curage D2. Le taux de résection R0 était de 69 % dans le groupe chimio et de 72 % dans le groupe radiochimio (ns). La mortalité opératoire était de 4 % dans le groupe chimio et de 10 % dans le groupe radiochimio ($p = 0,26$). En anatomopathologie, le taux de réponse complète était de 2 % dans le groupe chimio et de 15,6 % dans le groupe radiochimio ($p = 0,03$). Alors que le nombre de ganglions analysés n'était pas significativement différent entre les deux groupes, il y avait significativement moins de tumeurs N+ dans le groupe radiochimio que dans le groupe chimio (64 contre 37 % ; $p = 0,01$).

Avec un suivi moyen de 45 mois, la survie à trois ans était de 27,6 % dans le groupe chimio et de 47,4 % dans le groupe radiochimio ($p = 0,07$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de récurrence locale (24 % contre 15 %) et le taux de récurrence à distance (22 % contre 17 %).

Les auteurs concluent que la radiochimiothérapie préopératoire semble conférer un bénéfice carcinologique par rapport à une chimiothérapie préopératoire seule en cas d'adénocarcinome du cardia localement avancé.

Commentaires

Cet essai qui testait la supériorité éventuelle de la radiochimiothérapie par rapport à la chimiothérapie avait prévu l'inclusion d'au moins 200 malades et a été fermé prématurément du fait d'un faible taux d'inclusion. Les résultats présentés sont donc à interpréter avec prudence du fait de la faible puissance de l'essai.

Le principal message que l'on peut retenir de cet essai est que la radiochimiothérapie préopératoire, au prix d'une mortalité opératoire plus élevée augmentée, par rapport à la chimiothérapie seule, la réponse tumorale au traitement néoadjuvant. En revanche, peu de conclusions peuvent être formulées concernant la survie à long terme dans la mesure où la différence n'est pas significative et que l'essai a une faible puissance.

Il est étonnant que dans cet essai, les malades des deux groupes ne recevaient pas de chimiothérapie postopératoire alors que jusqu'à présent le traitement de référence était la chimiothérapie périopératoire qui comprend donc un volet postopératoire.

Références

- [1] N Engl J Med 2006 ; 355 : 11-20.
- [2] J Clin Oncol 2007 ; 25 (Suppl.) : 200s.

4 Duodénum

Polyadénomatosose familiale à localisation duodénale : duodénectomie totale *versus* duodéno pancréatectomie céphalique

DE CASTRO SM, VAN EIJCK CH, RUTTEN JP, DEJONG CH,
VAN GOOR H, BUSCH OR, GOUMA DJ.

Pancreas-preserving total duodenectomy versus standard pancreatoduodenectomy for patients with familial adenomatous polyposis and polyps in the duodenum. *Br J Surg* 2008 ; 95 : 1380-6.

La polyadénomatosose familiale (PAF) est à localisation duodénale pour 94 % des patients après dix ans de suivi [1] et 5 % seulement de ces polypes progresseraient vers un adénocarcinome (risque \times 300 fois par rapport à la population générale). Pour des lésions duodénales étendues, contre-indiquant une exérèse limitée, les auteurs proposent une duodénectomie totale (DT), avec préservation du pancréas, au lieu d'une classique duodéno pancréatectomie céphalique (DPC).

L'étude a donc comparé 26 patients porteurs d'une PAF à localisation duodénale sévère ayant bénéficié d'une DT à 77 patients ayant eu une DPC pour carcinome de l'ampoule de Vater (CAV), pendant la même période d'observation. La DT emportait le duodénum dans sa totalité avec ligature des canaux pancréatiques accessoires. Pour la reconstruction, la voie biliaire et le canal de Wirsung étaient anastomosés à la première anse jéjunale en terminolatérale après ablation de la papille. La DPC était réalisée de façon classique avec préservation du pylore. Tous les patients porteurs d'une PAF avaient déjà subi une coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale. L'âge moyen des PAF était de 51 ans *versus* 62 ans pour les CAV. Le pylore était atteint chez 15 patients sur 26 avec PAF, nécessitant en plus une antrectomie. La durée opératoire moyenne des DT était de 336 min *versus* 271 min pour la DPC ($p = 0,002$). Les taux de morbidité globale étaient semblables entre les groupes DT et DPC, 52 % *versus* 57 %, avec 27 % *versus* 25 % de fistule pancréatique, 8 % *versus* 22 % de gastroplégie, 4 % *versus* 13 % d'hémorragie, 12 % *versus* 6 % d'infection pariétale et une réintervention dans 15 % *versus* 19 % des cas respectivement (tout ns). La mortalité était comparable entre les deux groupes (4 % *versus* 3 %). Il n'y a eu aucun diabète après DT *versus* 12 % après DPC ($p = 0,1$) et 19 % d'ulcération de l'anse montée après DT *versus* zéro après DPC ($p = 0,001$). Histologiquement, une dégénérescence était notée dans 8 % des cas dans les PAF duodénales.

La conclusion des auteurs est que la DT a des résultats à long terme semblables à ceux de la DPC en termes de morbidité et de mortalité.

Commentaires

L'intérêt principal de cette étude est la préservation de la totalité du pancréas, évitant ainsi les 12 % de diabète. La morbidité de la duodénectomie totale reste cependant importante (62 %), semblable à celle de la DPC avec 27 % de fistule pancréatique et un temps opératoire moyen d'une heure de plus.

S'agissant d'un geste chirurgical réalisé à visée prophylactique *a priori*, une morbi-mortalité plus faible était attendue. L'étude ne retrouve donc pas de réel avantage à la duodénectomie sur la DPC en dehors de l'absence de diabète, en général modéré après DPC [2].

La ligature des canaux pancréatiques accessoires peut être source de complications spécifiques non négligeable, incriminée d'ailleurs dans la seule cause de décès ici.

Enfin, la comparabilité des groupes est discutable entre chirurgie prophylactique pour PAF et DPC pour cancer de l'ampoule, ce d'autant que les patients du groupe PAF avaient des antécédents de chirurgie abdominale majeure (coloproctectomie totale).

Références

- [1] Lancet 1989 ; 2 : 783-5.
- [2] Br J Surg 1993 ; 80 : 1027-9.

En cas de syndrome HNPCC, quel est le risque de développer un adénome à risque ou un second cancer sur le côlon restant après une colectomie segmentaire ou subtotale pour adénocarcinome ?

KALADY MF, MCGANNON E, VOGEL JD, MANILICH E, FAZIO VW, CHURCH JM.
Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria.
Ann Surg 2010 ; 252 : 507-11.

En cas de cancer du côlon survenant dans le cadre d'un syndrome HNPCC, le choix entre la réalisation d'une colectomie segmentaire ou subtotale est encore débattu [1]. Afin de guider ce choix, les auteurs rapportent le suivi endoscopique à long terme de 259 malades remplissant les critères d'Amsterdam faisant suspecter fortement un syndrome HNPCC et ayant eu une colectomie pour cancer : 221 avaient eu une colectomie segmentaire et 38 une colectomie subtotale. Le suivi médian était de 104 mois et les endoscopies étaient réalisées en moyenne tous les 25 mois. Dans cette étude, un adénome était considéré à risque si l'un des critères suivants était présent : taille supérieure ou égale à 10 mm, dysplasie sévère ou contingent villositaire, ou présence de plus de trois adénomes sur le même examen. Après colectomie segmentaire, 256 adénomes ont été enlevés chez 74 malades (33 %) et 140 d'entre eux étaient à haut risque chez 48 malades (22 %). Après colectomie subtotale, 11 adénomes dont six à haut risque ont été retirés chez quatre malades (11 %). Un cancer du côlon était dépisté chez 55 malades (25 %) ayant eu une colectomie segmentaire et trois (8 %) ayant eu une colectomie subtotale. En combinant les deux analyses, le risque de développer un adénome à risque ou un second cancer colique était de 37 % après colectomie segmentaire contre seulement 13 % après colectomie subtotale.

Les auteurs concluent qu'en cas de forte suspicion d'un cancer colique dans le cadre d'un syndrome HNPCC, la colectomie subtotale semble être la meilleure option dans la mesure où elle diminue le risque de survenue d'un second cancer sur le côlon restant.

Commentaires

Cette étude ne fait que confirmer des données déjà connues à savoir un risque de 25 % de second cancer après colectomie segmentaire [1,2].

Elle apporte en revanche des données un peu nouvelles sur le risque de survenue d'adénome dont l'intérêt en pratique clinique est cependant assez limité. Finalement, les principaux messages de cet article sont que :

- en cas de syndrome HNPCC, la surveillance tous les deux ans par coloscopie après colectomie segmentaire n'est pas suffisante et qu'une coloscopie annuelle est peut-être plus efficace [3] ;
- une colectomie subtotale ne dispense pas d'une surveillance coloscopique rapprochée.

Cette étude n'est cependant pas suffisante pour recommander de façon formelle une colectomie subtotale plutôt qu'une colectomie segmentaire. Le débat reste ouvert, car même si tous les experts recommandent plutôt une colectomie subtotale [1,2,4], aucune étude contrôlée n'a démontré son intérêt en termes de gain de survie et de qualité de vie.

Bien entendu, cela suppose une connaissance du statut HNPCC en préopératoire, c'est-à-dire à partir des biopsies endoscopiques, ce qui est rarement fait en pratique.

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Syndrome HNPCC ; Chirurgie ; Récidive

Références

- [1] J Med Genet 2007 ; 44 : 353-62.
 [2] Dis Colon Rectum 2010 ; 53 : 77-82.
 [3] Dis Colon Rectum 2003 ; 46 : 617-20.
 [4] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4642-60.

L'excision complète du mésocôlon avec ligature vasculaire à l'origine doit être la technique standard pour la chirurgie du cancer du côlon

WEST NP, HOHENBERGER W, WEBER K, PERRAKIS A, FINAN PJ, QUIRKE P.
 Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 272-8.

L'intérêt de l'exérèse totale du mésorectum a été bien démontré pour le cancer du rectum [1]. En revanche, en cas de cancer du côlon, l'intérêt de la ligature à l'origine des pédicules vasculaires irriguant la tumeur avec une exérèse complète du mésocôlon a été moins étudié [2,3] et elle n'est pas la technique standard dans tous les pays, en particulier anglo-saxons. Les auteurs ont donc réalisé une étude anatomopathologique à partir de pièces de colectomie pour cancer chez 89 malades opérés d'une part, dans un centre allemand pratiquant l'exérèse complète du mésocôlon ($n=49$,

groupe allemand) et d'autre part, dans un centre anglais ne pratiquant pas cette exérèse complète en routine ($n=40$, groupe anglais). L'étude a été réalisée par deux observateurs anatomopathologistes indépendants à partir de photos en haute résolution des pièces fraîches. Sur ces photos était évalué le plan de section du mésocôlon et étaient mesurées la distance entre la tumeur et la ligature vasculaire, la longueur d'intestin réséqué et la surface de mésocôlon. Les malades des deux groupes étaient comparables et les tumeurs des deux groupes avaient une localisation et un stade tumoral comparables. Pour l'ensemble des mesures, la concordance entre les deux observateurs était correcte de 78 %. L'excision du mésocôlon était considérée comme complète sur 90 % des pièces du groupe allemand et 35 % du groupe anglais ($p < 0,001$). Le plan de section du mésocôlon passait au contact du côlon sur aucune pièce du groupe allemand et sur 15 % de celles du groupe anglais ($p < 0,01$). La longueur d'intestin réséqué, la distance entre la tumeur et la ligature vasculaire et la surface de mésocôlon étaient toutes significativement plus élevées sur les pièces du groupe allemand que celles du groupe anglais ($p < 0,001$), qu'il s'agisse de colectomie droite ou gauche. Le nombre médian de ganglions examinés était de 30 dans le groupe allemand et de 18 dans le groupe anglais ($p < 0,001$). Enfin, il existait une corrélation statistique entre la distance tumeur-ligature et le nombre de ganglions examinés.

Les auteurs concluent que la ligature vasculaire à l'origine avec une exérèse complète du mésocôlon doit être la technique de référence pour la chirurgie du cancer colique, car elle permet une analyse histologique plus complète en particulier du nombre de ganglions.

Commentaires

Cette étude souligne la disparité de la formation chirurgicale dans le monde. En effet, on a du mal à imaginer en France que l'on puisse passer au contact du tube digestif, comme c'est le cas chez 15 % des malades du groupe anglais, pour l'exérèse d'un cancer du côlon.

Il est dommage que les auteurs n'aient pas donné les résultats oncologiques à long terme qui auraient sans doute apporté un peu plus de poids à la recommandation qu'une simple étude anatomopathologique.

Les auteurs auraient également pu donner la morbidité opératoire afin de montrer la réalisation d'une ligature vasculaire à l'origine avec une excision complète du mésocôlon ne majorait pas les risques opératoires.

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Exérèse du mésocôlon ; Ligature vasculaire

Références

- [1] Lancet 2000 ; 356 : 93-6.
- [2] Colorectal Dis 2009 ; 11 : 354-64.
- [3] Lancet Oncol 2008 ; 9 : 857-65.

Le nombre total de ganglions examinés est-il réellement un facteur pronostique des cancers du côlon stade III ?

WANG J, KULAYLAT M, ROCKETTE H ET AL.

Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer ? Ann Surg 2009 ; 249 : 559-63.

Plusieurs études ont suggéré que le nombre total de ganglions examinés (NT) était un facteur pronostique après chirurgie du cancer du côlon (CC) de stade II [1] et III [2]. Il a également été rapporté que le rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions examinés (rapport N+/NT) était un facteur pronostique majeur des CC de stade III [3]. Les auteurs ont réalisé une étude rétrospective sur 24 477 malades ayant un CC stade III pour évaluer lequel du NT ou du rapport N+/NT était le facteur pronostique le plus important. Le rapport N+/NT a été divisé en quatre classes : inférieur à 7 %, entre 7 et 25 %, entre 26 et 50 % et supérieur à 50 %. De même, le NT a été divisé en deux classes : inférieur à 12 ou supérieur ou égal à 12. Il y avait une corrélation significative entre la survie à cinq ans et le rapport N+/NT avec un taux de survie à cinq ans qui passait de 65 % en cas de rapport N+/NT inférieur à 7 %, de 29,6 % en cas de rapport N+/NT supérieur ou égal à 50 % ($p < 0,0001$). De même, la survie était significativement meilleure chez les malades ayant un NT supérieur ou égal à 12 que chez les malades ayant un NT inférieur à 12 (51 *versus* 45 % ; $p < 0001$). Les auteurs ont ensuite évalué la valeur pronostique du NT en fonction des différentes classes du rapport N+/NT. En cas de rapport N+/NT inférieur à 7 %, aucun des malades n'avait de NT inférieur à 12 et l'évaluation pronostique n'a pas été possible. En cas de rapport N+/NT compris entre 7 et 25 %, la survie à cinq ans était de 56,3 % en cas de NT supérieur ou égal à 12 et de 56 % en cas de NT inférieur à 12 (ns). En cas de rapport N+/NT compris entre 25 et 50 %, la survie était significativement moins bonne en cas de NT supérieur ou égal à 12 qu'en cas de NT inférieur à 12 (41,2 *versus* 47,4 %, $p=0,009$). Il en était de même en cas de rapport N+/NT supérieur à 50 % où la survie était de 22 % en cas de NT supérieur ou égal à 12 et de 32,1 % en cas de NT inférieur à 12 ($p < 0,001$).

Les auteurs concluent que si le rapport N+/NT est un facteur pronostique majeur du CC stade III, le NT ne l'est pas et ne devrait donc pas être considéré comme un bon marqueur de la qualité de la prise en charge chirurgicale du CC. De même, le nombre minimal de 12 ganglions à examiner établi par l'UICC n'a plus aucune raison d'être et ne devrait plus être recommandé.

Commentaires

Comme cela avait été déjà montré dans le cancer du rectum [4], le rapport N+/NT est un critère pronostique plus pertinent que le simple NT dans le cancer du côlon.

Il aurait été plus intéressant, d'un point de vue méthodologique, de réaliser une analyse multivariée des facteurs pronostiques incluant le NT et le rapport N+/NT parmi d'autres facteurs.

La conclusion n'est pas vraiment supportée par les résultats. Cette étude confirme juste que la collecte d'un grand nombre de ganglions ne suffit pas en elle-même à améliorer le pronostic. Néanmoins, elle peut améliorer le pronostic en permettant un meilleur staging des cancers du côlon [5]. C'est dans cette mesure qu'un nombre minimum de 12 ganglions à analyser reste le garant d'une bonne prise en charge du cancer incluant l'amélioration de la qualité de la chirurgie et de l'examen anatomopathologique [5].

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Chirurgie ; Ganglion ; Pronostic

Références

- [1] J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2912-9.
- [2] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3570-5.
- [3] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8706-12.
- [4] Ann Surg 2008 ; 248 : 1067-73.
- [5] J Chir 2008 ; 145 (Suppl. 4) : 12S36-9.

L'augmentation du nombre de ganglions analysés dans la chirurgie du cancer colorectal est-elle associée à une augmentation du nombre de stades III diagnostiqués ?

KUKREJA SS, ESTEBAN-AGUSTI E, VELASCO JM, HIEKEN TJ.
Increased lymph node evaluation with colorectal cancer resection : does it improve detection of stage III disease ? Arch Surg 2009 ; 144 : 612-7.

L'hypothèse de travail des auteurs était que l'analyse de 12 ganglions ou plus lors de la résection d'un cancer colorectal ne permet pas d'augmenter le nombre de stades III détectés. Cette étude rétrospective a inclus 701 patients consécutifs opérés d'un cancer colorectal avec 553 patients opérés avant une décision multidisciplinaire d'optimiser le nombre de ganglions à analyser (groupe AV) comparés à 148 patients opérés après (groupe AP). Étaient évalués le nombre de ganglions réséqués, la proportion de patients porteurs d'un stade III et la proportion de patients avec une maladie N1 ou N2. Les données démographiques, tumorales et thérapeutiques étaient comparables entre les deux groupes, excepté un âge plus jeune, une proportion de race blanche plus faible et plus de chirurgie laparoscopique dans la période récente. Le nombre médian de ganglions analysés a augmenté passant de 12 à 16 ($p < 0,001$) entre les deux périodes, avec respectivement 53,0 % et 71,6 % de patients avec au moins 12 ganglions analysés. La proportion de patients diagnostiqués avec un stade III est en revanche restée stable avec 36,9 % vs 32,4 % ($p=0,31$). Parmi les patients avec ganglions envahis en anatomopathologie, la distribution en

classes N1 ou N2 ne différait pas entre les deux périodes, avec 50,5 % de N1 *versus* 49,5 % de N2 dans la première période et 54,2 % *versus* 45,8 % de N2 dans la seconde période ($p=0,54$).

Les auteurs concluent que l'augmentation du nombre de ganglions enlevés et analysés ne permet pas d'identifier un plus grand nombre de patients porteurs d'un cancer colorectal de stade III et n'augmente pas non plus la proportion de patients N2. Ces données suggèrent que le chiffre d'au moins 12 ganglions comme outil de mesure de la qualité ou de la performance n'est pas fondé.

Commentaires

Cette étude remet en question la valeur seuil de 12 ganglions analysés comme garants de la qualité chirurgicale ou de la performance (centre d'excellence), alors même que l'on sait que ce même nombre de ganglions est influencé par d'autres variables telles que la qualité de l'examen anatomopathologique, ainsi que par des facteurs directement liés au patient ou à la tumeur [1-3].

Il reste probablement vrai qu'un nombre de ganglions analysés trop faible peut faire méconnaître un stade III avec un impact thérapeutique (absence de chimiothérapie adjuvante) et pronostique (survie plus faible) majeur [4].

Notez que plus que le nombre de ganglions analysés, le rapport du nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions examinés (rapport $N+/NT$) a été rapporté comme un facteur pronostique majeur des cancers coliques de stade III [5].

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Chirurgie ; Ganglion

Références

- [1] J Natl Cancer Inst 2005 ; 97 : 219–25.
- [2] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 463.
- [3] Ann Surg 2009 ; 249 : 559–63.
- [4] J Chir 2008 ; 145 : 12S36–9.
- [5] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8706–12.

Association entre le nombre de ganglions et le statut MSI dans les cancers du côlon T1 à T4 NOM0



EVENO C, NEMETH J, SOLIMAN H ET AL.
 Association between a high number of isolated lymph nodes in T1 to T4
 NOM0 colorectal cancer and the microsatellite instability phenotype.
 Arch Surg 2010 ; 145 : 12-7.

Le statut ganglionnaire après résection pour cancer colorectal (CCR) est le facteur pronostique le plus important et l'une des indications

principales à un traitement adjuvant. Plusieurs études ont montré que le nombre de ganglions sur la pièce opératoire était associé à la survie [1], avec un taux de récurrence plus élevé lorsque le nombre de ganglions était inférieur à dix. L'instabilité des microsatellites (MSI) de la tumeur est associée à un meilleur pronostic par rapport aux tumeurs à microsatellites stables (MSS). L'hypothèse des auteurs est que les CCR avec MSI auraient un nombre de ganglions plus élevé sur les pièces avec un meilleur pronostic. Parmi 135 patients consécutifs porteurs d'un CCR, 82 de stade I ou II (sans atteinte ganglionnaire) ont été inclus dans l'étude. Le statut MSI était déterminé par *polymerase chain reaction* (PCR) et par immunohistochimie.

Parmi les 82 patients, 11 avaient un statut MSI et 71 un statut MSS. Le statut MSI était observé plutôt sur les tumeurs du côlon proximal. Le nombre moyen de ganglion N0 étudié était de 23,6 en cas de statut MSI et 13,7 en cas de statut MSS, $p=0,01$. Aucun statut MSI n'a été trouvé lorsque moins de sept ganglions étaient identifiés. Le nombre de ganglions permettrait ainsi de sélectionner les patients à forte probabilité de statut MSI. Le nombre moyen de ganglions examinés par pièce était de 15. Sur les pièces contenant plus de ganglions, la prévalence des MSI était de 25 % (neuf de 36) et 82 % des MSI appartenaient à ce groupe.

Les auteurs concluent qu'un nombre important de ganglions dans les stades I et II des CCR était plus volontiers associé à un phénotype MSI. Le bon pronostic, associé habituellement à un nombre élevé de ganglions négatifs, n'est probablement que le reflet d'une forte prévalence du statut MSI dans ces tumeurs. Les pièces opératoires comptant plus de 15 ganglions négatifs étaient très fréquemment associées à un phénotype MSI.

Commentaires

Le statut MSI est associé à un nombre élevé de ganglions négatifs, expliquant le meilleur pronostic chez les patients de stade I ou II. Cette constatation serait due à une forte densité de cellules inflammatoires avec un effet cytotoxique sur les cellules tumorales [2].

Néanmoins le nombre de ganglions comme critère de qualité de la chirurgie est sujet à controverse, car il peut être réduit selon qu'il y a eu radiothérapie antérieure (ce n'est pas le cas ici) ou selon l'âge (nombre réduit chez les sujets de plus de 75 ans).

Le nombre de ganglions sains pourrait donc orienter la recherche du phénotype MSI, dont le bénéfice médico-économique n'a pas été à ce jour évalué.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Cancer ; Pronostic ; MSI

Références

- [1] J Natl Cancer Inst 2007 ; 99 : 433-41.
 [2] Br J Surg 2004 ; 91 : 469-75.

Intérêt d'associer la résection du cancer primitif colorectal au cours du premier temps chirurgical d'une stratégie de résection en deux temps en présence de métastases hépatiques synchrones bilobaires



KAROUI M, VIGANO L, GOYER P ET AL.

Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases.

Br J Surg 2010 ; 97 : 1354-62.

Plusieurs études ont montré qu'une stratégie chirurgicale en deux temps permettait la résection de métastases hépatiques (MH) bilobaires initialement non résécables [1,2]. La stratégie thérapeutique est encore plus complexe lorsqu'il s'agit de MH synchrones et que le cancer colorectal primitif est en place. Les auteurs ont donc évalué chez 33 malades ayant des MH synchrones bilobaires, une stratégie chirurgicale en deux temps consistant en la résection première du cancer primitif associée à un premier temps de chirurgie hépatique mineure suivie dans un deuxième temps d'une chirurgie hépatique majeure. Parmi ces 33 malades, 20 ont reçu en moyenne six cycles de chimiothérapie avant le premier temps chirurgical. Les 13 autres ont été opérés d'emblée soit parce qu'ils avaient de petites MH risquant de disparaître sous chimiothérapie ($n=4$), soit par nécessité du fait d'une tumeur primitive symptomatique ($n=9$). Après le premier temps chirurgical, la mortalité était nulle, la morbidité de 21 % et 25 malades ont eu une chimiothérapie d'intervalle. Au cours de l'intervalle, huit malades ont progressé (24 %) si bien que le second temps chirurgical n'a pu être réalisé que chez 25 malades (76 %) en moyenne quatre mois après la première chirurgie. La mortalité opératoire de ce second temps était de 4 % et la morbidité de 32 %. La résection était considérée comme R0 chez 22 malades. Une chimiothérapie adjuvante était administrée après le deuxième temps chez 21 malades. Avec un suivi médian de 29 mois, la survie globale de l'ensemble de la population était de 70 % à trois ans et de 42 % à cinq ans. Pour les 24 malades qui avaient survécu aux deux temps chirurgicaux, la survie globale était de 80 % à trois ans et de 48 % à cinq ans, avec une survie sans récurrence respectivement de 44 % et 22 %. Le délai médian de récurrence était de 7,5 mois.

Les auteurs concluent que chez les malades ayant des MH bilobaires synchrones accessibles à une résection chirurgicale en deux temps, la résection du cancer primitif au cours du premier temps chirurgical permet de réduire le nombre de procédures chirurgicales et probablement d'améliorer le pronostic.

Commentaires

Cette étude est la première à décrire et à évaluer cette stratégie en deux temps en intention de traiter pour la prise en charge de MH bilobaires synchrones, largement utilisée par d'autres centres experts. Cette étude reste néanmoins très descriptive et ne permet pas en l'absence de groupe témoin de démontrer que cette stratégie améliore le pronostic à long terme.

Les auteurs rapportent que, durant la même période, 51 malades ayant un cancer primitif et des MH bilobaires synchrones ont été traités par des stratégies différentes. Il aurait été intéressant de connaître les résultats de ces autres stratégies.

Les auteurs ont mélangé les malades ayant un primitif colique et rectal, alors que le problème est un peu différent pour le cancer du rectum pour lequel un traitement préopératoire est à discuter [3]. Une évaluation des résultats de la stratégie en fonction du siège du primitif eut été pertinente.

Au total, 25 % des malades n'ont finalement pu bénéficier de la stratégie de résection complète initialement prévue. Une étude des facteurs prédictifs d'échec de la stratégie aurait permis une meilleure sélection des candidats à cette stratégie agressive.

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Métastase hépatique synchrone ; Stratégie thérapeutique

Références

- [1] Ann Surg 2000 ; 232 : 777-85.
- [2] Ann Surg 2004 ; 204 : 1037-49.
- [3] Gastroenterol Clin Biol 2007 ; 31 (Spec. n° 1) : 1S75-80.

Quel est le risque de complication liée à la tumeur primitive laissée en place en cas de traitement par chimiothérapie première des cancers colorectaux métastatiques ?

POULTSIDES GA, SERVAIS EL, SALTZ LB ET AL.

Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3379-84.

En cas de cancers colorectaux peu symptomatiques métastatiques (stade IV), l'intérêt de la chirurgie première du cancer primitif n'a jamais été évalué par un essai contrôlé et la plupart des équipes recommandent une chimiothérapie première sans chirurgie du primitif [1,2]. Les auteurs rapportent les résultats à court et long termes d'une chimiothérapie première chez 233 malades ayant un cancer colorectal asymptomatique stade IV. La chimiothérapie utilisée était à base d'oxaliplatine dans 60 % des cas et d'irinotécan dans 40 % des cas. Dès la première ligne, la chimiothérapie comportait également du bévacizumab chez 112 malades (48 %). La maladie métastatique concernait un seul site dans 40 % des cas et deux sites ou plus dans 60 % des cas. Le cancer primitif était colique chez 155 malades (66 %) et rectal chez 78 (34 %). En cours de chimiothérapie, 26 malades (11 %) ont développé une complication liée à la tumeur primitive en place. Il s'agissait d'une perforation dans cinq cas, d'une occlusion dans 18 cas et de douleurs pelviennes incoercibles dans trois cas. Une intervention en

urgence a été nécessaire dans 16 cas (7 %) avec une mortalité opératoire de 12,5 %. En analyse multivariée, aucun facteur testé – et en particulier l'administration de bévacuzimab – n'était un facteur de risque de complication liée à la tumeur primitive. La survie globale médiane était de 18 mois et 47 malades (20 %) ont été opérés à visée curative.

Les auteurs concluent qu'en cas de cancer colorectal stade IV, une chimiothérapie première sans chirurgie n'expose qu'à un risque faible de complication de la tumeur primitive et que pour cette raison, elle constitue la thérapeutique de choix dans cette situation.

Commentaires

Plusieurs études avaient déjà rapporté qu'en cas de cancer colorectal avec métastases synchrones non résecables, le risque de complication liée à la tumeur primitive sous chimiothérapie était inférieur à 20 %. Cette étude ne fait que confirmer cette donnée sur une plus grande cohorte de malades [1,3,4].

Il aurait été intéressant d'avoir des données concernant la toxicité et la tolérance de la chimiothérapie ainsi que celles relatives à la qualité de vie des malades, qui pourrait être différente avec ou sans primitif en place.

Le seul message un peu original de ce travail est qu'une chimiothérapie à base de bévacuzimab peut être administrée sans trop de risques à des malades ayant une tumeur colorectale en place puisque seuls 12 malades sur les 112 (10 %) ayant reçu du bévacuzimab ont fait une complication et trois (2,5 %) seulement une perforation.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Cancer ; Métastase synchrone ; Chimiothérapie ; Complication intestinale

Références

- [1] Br J Surg 2005 ; 92 : 1155–60.
- [2] Ann Oncol 2008 ; 19 : 1829–35.
- [3] Br J Surg 2001 ; 88 : 1352–6.
- [4] Gut 2003 ; 52 : 568–73.

Prothèse endoscopique versus chirurgie dans les cancers du côlon gauche occlusifs de stade IV : résultats d'un essai randomisé

VAN HOOFT JE, FOCKENS P, MARINELLI AW, TIMMER R, VAN BERKEL AM, BOSSUYT PM, BEMELMAN WA, DUTCH COLORECTAL STENT GROUP.
Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopic* 2008 ; 40 : 184-91.

L'introduction des prothèses métalliques auto-expansibles a offert une alternative prometteuse à la palliation des cancers du côlon gauche en

occlusion. Le but de cet essai randomisé était d'étudier si une prise en charge non chirurgicale par pose de prothèse endoscopique (WallFlex®, Boston Scientific) était supérieure au traitement chirurgical (résection palliative ou colostomie) chez les patients porteurs d'un cancer du côlon de stade IV en occlusion.

Les patients éligibles devaient avoir une tumeur non résecable du fait d'une maladie métastatique étendue, localisée entre le rectum proximal et l'angle splénique, ne pas présenter de seconde localisation tumorale, d'iléus, un score de Karnofsky de moins de 50 % ou un score ASA de IV ou V. Les patients avaient une endoscopie, une confirmation histologique de la tumeur maligne et une imagerie de préférence tomodensitométrique de l'abdomen et du thorax. L'objectif principal était la survie extrahospitalière en bon état général (score OMS 0 ou 1). L'essai a été prématurément arrêté du fait d'un plus grand nombre d'événements indésirables graves (EIG) dans le bras prothèse. Sur les 85 patients prévus à l'inclusion par bras, dix patients ont été inclus dans le bras chirurgie et 11 dans le bras prothèse. Huit ont effectivement reçu la chirurgie et neuf la prothèse. La médiane de survie extrahospitalière en bon état général était de 56 jours dans le bras chirurgie *versus* 38 jours dans le bras prothèse ($p=0,68$). En termes d'EIG, 11 sont survenus dans le bras prothèse (six perforations) et un dans le bras chirurgie ($p < 0,001$). Sur les six perforations, deux étaient précoces (moins de 30 jours, 100 % de décès), liées directement à la prothèse par érosion colique au niveau du bord proximal de la prothèse et quatre étaient tardives (une à la partie proximale de la prothèse, une perforation par distension colique et les deux dernières survenues sur la tumeur – 25 % de décès). Parmi les sept patients avec prothèse traités par chimiothérapie, quatre ont perforé. Une obstruction de la prothèse a été observée deux fois, une migration une fois. Il n'y a pas eu de complication chirurgicale directe significative dans le bras chirurgie.

Les auteurs concluent que le taux inattendu et élevé de perforations dans le bras non chirurgical est peut-être lié spécifiquement à l'utilisation d'une prothèse WallFlex® ou à l'utilisation d'une prothèse digestive chez des patients sous chimiothérapie, méritant la prudence dans les indications.

Commentaires

Pour les patients porteurs d'un cancer du côlon stade IV (20 % environ de ces cancers), la chirurgie palliative est associée à une morbidité non négligeable (14 à 30 %) mettant en jeu la qualité de la prise en charge, notamment la possibilité d'une chimiothérapie [1]. La prothèse colique a été montrée comme pouvant être utile permettant une chirurgie en un temps différée ou à visée palliative pure chez les patients inopérables [2]. Une revue de la littérature a rapporté une efficacité de ces prothèses sur la désobstruction colique de 72 % avant chirurgie et de 84 à 94 % en situation palliative [3]. La morbidité était représentée par les perforations (4 %), les migrations (10 à 12 %), les réobstructions (7 à 10 %), tout cela amenant à une mortalité de 1 % [3,4].

Les taux de perforations (six patients sur neuf avec prothèse) et de mortalité (trois sur neuf) très élevés dans le bras prothèse ont conduit à stopper cet essai, posant les questions de :

- la sécurité du matériel utilisé ;
- l'expertise et donc la reproductibilité de ce geste ;
- l'impact de la chimiothérapie sur ces côlons avec prothèse ;
- biais de publication (seuls les meilleurs résultats sont publiés) ;
- défaut de qualité méthodologique des études publiées (c'est seulement le second essai randomisé publié à ce jour).

Les résultats tout récents d'un essai randomisé multicentrique français en situation curative (prothèse *versus* colostomie) présentés au congrès SFCFD-ACHBT de décembre 2008 (Disneyland Paris) amènent à la même réserve.

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2004 ; 47 : 1455–61.
- [2] Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 1158–9.
- [3] Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 2051–7.
- [4] Br J Surg 2002 ; 89 : 1096–102.

Essai contrôlé comparant la mise en place d'une prothèse colique suivie d'une résection cœlioscopique *versus* une chirurgie d'urgence en cas de cancer du côlon gauche en occlusion

CHEUNG HY, CHUNG CC, TSANG WW, WONG JC, YAU KK, LI MK.
Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer : a randomized controlled trial.
Arch Surg 2009 ; 144 : 1127-32.

En cas de cancer du côlon gauche en occlusion, plusieurs études ont montré la faisabilité de la mise en place d'un stent colique pour lever l'occlusion [1,2]. En revanche, l'intérêt d'une telle approche par rapport à une chirurgie en urgence n'a jamais été démontré par un essai contrôlé. Les auteurs ont donc réalisé un essai contrôlé unicentrique comparant ces deux attitudes thérapeutiques chez 48 malades sans antécédent de chirurgie abdominale ayant un cancer du côlon en occlusion non palpable, situé entre l'angle gauche et la charnière rectosigmoïdienne, et sans dilatation du cæcum au-delà de 10 cm. Vingt-quatre ont été traités par un stent non couvert suivi d'une résection colorectale sous cœlioscopie dans les 15 jours (groupe stent) et 24 malades ont été opérés en urgence par laparotomie (groupe chir). Dans le groupe stent, la mise en place du

stent a permis de lever l'occlusion chez 20 malades (83 %) qui ont ensuite été opérés sous cœlioscopie dans un délai médian de 10 jours avec un taux de conversion en laparotomie de 5 %. Dans le groupe chir, il a été réalisé 11 interventions de Hartmann et 13 résections-anastomoses dont deux ont été protégées par une iléostomie. Un traitement chirurgical en un temps du cancer, qui était l'objectif principal de l'étude, a été possible chez 16 malades (67 %) du groupe stent et neuf (38 %) du groupe chir ($p = 0,04$). Le taux de fistule anastomotique était nul dans le groupe stent et de 8 % dans le groupe chir ($p = 0,04$). Le taux de stomie définitive était nul dans le groupe stent et de 25 % dans le groupe chir. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la durée d'hospitalisation (13,5 vs 14 jours).

Les auteurs concluent qu'en cas de cancer du côlon gauche curatif en occlusion, la mise en place en urgence d'une prothèse colique permet de réaliser rapidement une résection secondaire en un temps du cancer sous cœlioscopie et diminue ainsi le risque de stomie définitive.

Commentaires

Il s'agit du premier essai contrôlé publié évaluant la place de la prothèse colique en cas de cancer du côlon gauche en occlusion. Les résultats de cet essai sont en contradiction avec ceux de l'essai multicentrique français non encore publié qui avait dû être arrêté prématurément en raison d'un taux très élevé de complications (40 %), en particulier de perforations, lors de la mise en place du stent [3]. La différence entre ces deux essais peut s'expliquer par le fait que celui-ci est unicentrique et réalisé par une équipe très entraînée dans la mise en place d'une prothèse colique.

Dans cet essai, dans le groupe chirurgie en urgence, beaucoup de malades ont eu une intervention de Hartmann et aucun une simple colostomie de dérivation suivie d'une résection-anastomose dans les dix jours, qui est l'attitude recommandée en France par la conférence de consensus. Cette attitude explique probablement le taux très élevé de 25 % de stomie définitive dans le groupe opéré en urgence.

Il est souhaitable que ces malades continuent d'être suivi afin de pouvoir connaître les résultats oncologiques à long terme et en particulier de pouvoir répondre à la question du risque de dissémination tumorale induite par la mise en place d'une prothèse colique [4].

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Occlusion ; Prothèse ; Chirurgie ; Morbidité

Références

- [1] Br J Surg 2002 ; 89 : 1096–102.
- [2] Ann Surg 2007 ; 246 : 24–30.
- [3] Arch Surg 2010 ; 145 : 601.
- [4] Br J Surg 2007 ; 94 : 1151–4.

Intérêt de l'ingestion d'un produit de contraste hydrosoluble dans la prise en charge des occlusions aiguës du grêle sur bride : résultats d'une méta-analyse

BRANCO BC, BARMPPARAS G, SCHNRIGER B, INABA K, CHAN LS, DEMETRIADES D.
Systematic review and meta-analysis of the diagnostic and therapeutic role of water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction.
Br J Surg 2010 ; 97 : 470-8.

Plusieurs études ont montré que l'ingestion d'un produit de contraste hydrosoluble suivi d'une radiographie d'ASP quelques heures après permettait de prédire la nécessité d'un traitement chirurgical en cas d'occlusion du grêle sur bride [1,2]. En revanche, l'intérêt thérapeutique de cette ingestion est plus controversé. Les auteurs ont donc réalisé une méta-analyse pour préciser l'intérêt prédictif et thérapeutique de l'ingestion de produit de contraste hydrosoluble dans la prise en charge des occlusions du grêle. En ce qui concerne l'intérêt prédictif, la méta-analyse a porté sur sept études incluant 508 malades. La présence du produit de contraste dans le côlon sur l'ASP réalisé huit à 24 heures après l'ingestion permettait de prédire la non-nécessité d'un traitement chirurgical de l'occlusion avec respectivement une valeur prédictive positive et négative de 99 et 90 %. Le fait d'attendre au-delà de huit heures pour la réalisation de l'ASP n'augmentait pas les performances de ce test diagnostique. En ce qui concerne l'intérêt thérapeutique, la méta-analyse portait sur neuf essais contrôlés incluant 765 malades : 366 avaient eu l'ingestion de 50–100 mL d'un produit de contraste hydrosoluble (groupe hydrosoluble) et 358 ne l'avaient pas eu (groupe contrôle). Un traitement chirurgical était nécessaire chez 75 des 366 malades (20,8 %) du groupe hydrosoluble et chez 106 des 358 malades (29,6 %) du groupe contrôle ($p = 0,007$). La durée d'hospitalisation était significativement plus courte de 1,87 jour dans le groupe hydrosoluble par rapport au groupe contrôle ($p < 0,001$). En revanche, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de complication et de mortalité.

Les auteurs concluent qu'en cas d'occlusion aiguë du grêle sur bride, l'ingestion d'un produit de contraste hydrosoluble est un bon test pour prédire la nécessité d'un traitement chirurgical. Elle permet également de réduire le recours à la chirurgie et la durée d'hospitalisation.

Commentaires

Cette méta-analyse pourrait avoir un gros impact médico-économique dans la mesure où les occlusions aiguës du grêle représentent une des premières causes d'admission dans un service de chirurgie digestive et que l'ingestion de 100 cm³ de produit hydrosoluble est finalement un traitement peu coûteux.

Il aurait été intéressant que les auteurs précisent quand l'ingestion de produit de contraste doit avoir lieu. En effet, en fonction des essais [1-4], celle-ci avait lieu à l'admission ou après 12 heures d'aspiration gastrique.

Il aurait été intéressant d'avoir un suivi à distance en particulier pour savoir le taux de récurrence dans l'année chez le sous-groupe de malades ayant pris un produit de contraste hydrosoluble et chez qui une chirurgie n'avait pas été nécessaire. En effet, si le produit hydrosoluble facilite la levée de l'occlusion, elle ne supprime pas la bride et donc la cause de l'occlusion.

Mots clés : Occlusion du grêle ; Bride ; Hydrosoluble ; Diagnostic ; Traitement

Références

- [1] J Surg Res 2009.
- [2] Br J Surg 2003 ; 90 : 542-6.
- [3] ANZ J Surg 2005 ; 75 : 672-4.
- [4] World J Surg 2008 d; 32 : 2293-304.

Curage ganglionnaire étendu *versus* chirurgie conventionnelle pour cancer du rectum : résultats d'une méta-analyse

GEORGIU P, TAN E, GOUVAS N ET AL.
Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer : a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1053–62.

Les métastases ganglionnaires latéropelviennes surviennent dans 10 à 25 % des cancers rectaux et sont associées à un taux plus élevé de récurrence locale et à une diminution de la survie. Une méta-analyse a donc été réalisée, prenant en compte les études publiées de 1984 à 2009 comparant la lymphadénectomie étendue (LE) *versus* la résection standard (LS) pour cancer du rectum, dans le but d'évaluer l'intérêt du curage ganglionnaire étendu. Vingt études dont une randomisée, trois prospectives non randomisées et 14 rétrospectives cas-témoins, totalisant 5502 patients ont été incluses. Une LE était réalisée chez 2577 patients, une LS chez 2925 patients. Les objectifs étaient l'évaluation des suites opératoires, de la survie à cinq ans et des récurrences. La durée opératoire était significativement plus longue dans le groupe LE de 76,7 minutes avec des pertes sanguines plus importantes de 536,5 mL. La mortalité et la morbidité postopératoires étaient similaires entre les deux groupes. Les dysfonctions urinaire, d'une part, et sexuelle masculine, d'autre part, étaient plus fréquentes dans le groupe LE (OR 3,70 ; $p=0,0012$). Il n'existait pas de différence entre le groupe en termes de survie globale à cinq ans (HR 1,09 ; $p=0,62$), survie sans récurrence à cinq ans (HR 1,23 ; $p=0,41$), en termes de taux de récurrences locales (OR 0,83 ; $p=0,23$) ou de taux de récurrences à distance (OR 0,93 ; $p=0,60$). Les auteurs concluent que la LE ne semble pas apporter de bénéfice sur la survie mais est associée à des taux plus élevés de dysfonctions urinaire et sexuelle.

Commentaires

Un envahissement ganglionnaire est présent chez 30 à 40 % des patients porteurs d'un cancer du rectum, le long de l'artère mésentérique et dans le mésorectum chez environ 40 % des patients ou au niveau de la paroi latérale pelvienne dans 10 à 25 % des cas [1,2]. L'exérèse totale du mésorectum est l'intervention de choix pour les cancers sous-péritonéaux permettant, en combinaison avec la radiothérapie néoadjuvante, un taux de récurrence locale inférieur à 10 % [3]. Les chirurgiens occidentaux à l'inverse des chirurgiens japonais ne pratiquent pas couramment la LE.

Cette méta-analyse ne retrouve donc pas de bénéfice en termes de survie à la LE, même après ajustement sur la période d'étude, la hauteur ou le stade tumoral. En revanche, la LE était associée à une durée opératoire plus longue, des pertes sanguines plus importantes et des taux plus élevés de dysfonctions urinaire et sexuelle.

Les limites de cette méta-analyse sont les suivantes :

- majorité d'études observationnelles non randomisées incluses ;
- études provenant de centres spécialisés ;
- test d'hétérogénéité positif sur les items récurrence locale et survie ;
- critères d'éligibilité différents entre chirurgiens occidentaux et japonais ;
- biais de publication, les études retrouvant des taux de récurrence élevés étant peu publiées ;
- pas de retour aux données sources.

La question pourra être définitivement réglée par un essai randomisé japonais en cours de recrutement comparant LE *versus* LS en l'absence de traitement néoadjuvant. L'impact éventuel du traitement néoadjuvant sur l'étendue du curage restera cependant à déterminer. Une approche chirurgicale adaptée au cas par cas semble être la plus raisonnable.

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Curage ganglionnaire ; Méta-analyse

Références

- [1] J Am Coll Surg 1997 ; 184 : 475–80.
 [2] Cancer 1996 ; 78 : 1871–80.
 [3] Dis Colon Rectum 2000 ; 43 (Suppl. 10) : S5–68.

Anastomose mécanique terminoterminal *versus* terminolatérale après résection antérieure pour cancer du rectum : résultats d'un essai randomisé

BRISINDA G, VANELLA S, CAEDDU F ET AL.
 End-to-end versus end-to-side stapled anastomoses after anterior resection for rectal cancer. J Surg Oncol 2009 ; 99 : 75-9.

Les procédures de préservation sphinctérienne après chirurgie pour cancers du moyen et du bas rectum sont devenues fréquentes du fait de leur faisabilité démontrée avec morbidité acceptable. Une augmentation du taux de fistules anastomotiques de 1 à 19 %, avec le type d'anastomose et la distance avec la marge anale, a été rapportée [1]. Le but de ce travail était de confronter les suites opératoires comparatives des anastomoses terminoterminal (ATT) *versus* terminolatérale (ATL) après résection antérieure pour cancer T1–T2 du rectum. De janvier 1998 à janvier 2006, 77 patients porteurs d'un cancer du rectum T1–T2 à moins de 15 cm de la marge anale

et ayant bénéficié d'une exérèse totale ou partielle du mésorectum à visée curative ont été randomisés entre ATT ($n=37$) *versus* ATL ($n=40$) utilisant le côlon gauche, sans stomie de protection. L'anastomose était localisée sur le moyen rectum 38 fois et sur le bas rectum 39 fois. Les résultats chirurgicaux et les complications sont rapportés ici. Les taux de fistule anastomotique étaient de 29,2 % *versus* 5%, respectivement ($p=0,005$) avec un taux de fistule global de 16,8 %. Ce taux de fistule était significativement relié au niveau de l'anastomose ($p=0,001$), avec plus de fistules dans le groupe TME (30,7 % *versus* 2,6 %, $p=0,001$). Dans le groupe ATT, sur les 11 patients avec fistule anastomotique, neuf ont nécessité une reprise chirurgicale avec colostomie de dérivation, fermée secondairement dans sept cas. Dans le groupe ATL, deux patients porteurs d'une fistule anastomotique ont été traités médicalement avec succès. À un an, trois cas de sténoses anastomotiques asymptomatiques ont été observés dans le groupe ATL *versus* un dans le groupe ATT. Les auteurs concluent que sur le plan des complications chirurgicales, l'ATL est une procédure de choix.

Commentaires

Les procédures de conservation sphinctérienne avec exérèse totale du mésorectum pour les cancers des tiers moyen et inférieur du rectum sont devenues courantes, notamment grâce à l'utilisation des pinces circulaires mécaniques diminuant les difficultés techniques et le risque de fistule. Comparativement à l'anastomose manuelle, l'anastomose mécanique a été montrée comme permettant une diminution du risque de plaie sphinctérienne, du temps opératoire et de contamination abdominale dans plusieurs essais randomisés [2,3]. Les modalités de réalisation de cette anastomose restent néanmoins débattues.

Les auteurs rapportent ici un taux de fistule significativement inférieur après ATL comparativement à l'ATT. Il convient de noter que le taux de fistule est élevé dans cet essai, probablement lié à l'absence de réalisation d'une stomie de décharge, celle-ci ayant été montrée comme diminuant la gravité des fistules mais également l'incidence de celles-ci [4]. Il convient de noter cependant que le taux de sténose anastomotique à distance est faible et peut être lié à cette non-réalisation systématique de stomie.

Cet essai pose de nombreux problèmes méthodologiques qui rendent difficiles l'interprétation des résultats, notamment le mélange des patients avec anastomose sur le moyen et le bas rectum, l'absence de calcul d'effectifs *a priori*, l'absence de vérification de la comparabilité des groupes, l'absence de standardisation des procédures chirurgicales...

Références

- [1] Br J Surg 1998 ; 85 : 355-8.
- [2] Br J Surg 1993 ; 80 : 924-7.
- [3] Br J Surg 1990 ; 77 : 888-90.
- [4] Ann Surg 2004 ; 240 : 260-8.

Une fistule anastomotique symptomatique après proctectomie pour cancer est-elle un facteur de mauvais pronostic ? Résultats d'une étude multicentrique

DEN DULK M, MARIJNEN CA, COLLETTE L ET AL.

Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery.

Br J Surg 2009 ; 96 : 1066-75.

Si plusieurs études ont montré qu'en chirurgie colorectale, la survenue d'une fistule était un facteur de mauvais pronostic à long terme [1,2], peu ont évalué l'impact pronostique d'une fistule exclusivement après chirurgie du rectum [3]. Les auteurs ont donc repris de façon rétrospective les données de cinq études contrôlées permettant l'inclusion de 2480 malades ayant eu une proctectomie pour cancer avec conservation sphinctérienne. Au total, 264 malades ont eu une fistule symptomatique (9,7 %). En analyse multivariée, les facteurs de risque de fistule étaient le sexe masculin et l'absence de stomie de protection. Le taux de récurrence locale à cinq ans était de 12 % en cas de fistule et 8,8 % en l'absence de fistule (ns). Le taux de récurrence métastatique était de 27,5 % en cas de fistule et de 25,6 % en l'absence de fistule (ns). La survie globale à cinq ans était significativement plus faible en cas de fistule qu'en son absence (66,4 % versus 74,4 %, $p < 0,001$). Cette différence significative persistait même si tous les malades décédés dans les 90 jours suivant la chirurgie étaient exclus (71,5 % versus 75,5 %, $p = 0,03$). La survie sans récurrence à cinq ans était également significativement plus faible en cas de fistule qu'en son absence (60,6 % versus 66,9 %, $p = 0,03$). Enfin, en analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic étaient le sexe masculin, l'âge supérieur à 70 ans, le stade tumoral et la survenue d'une fistule anastomotique.

Les auteurs concluent qu'après proctectomie pour cancer, la survenue d'une fistule anastomotique diminue la survie globale et sans récurrence à long terme.

Commentaires

Cette étude confirme l'intérêt d'une stomie de protection après proctectomie pour cancer pour diminuer l'incidence des fistules anastomotiques [4].

Les conclusions de cette étude sont à interpréter avec précautions du fait de très nombreux biais méthodologiques. En effet, la période d'inclusion est de 15 ans et la prise en charge du cancer du rectum a fait beaucoup de progrès pendant cette période. Par exemple, les malades de l'essai suédois réalisé en 1990 ont été inclus, alors qu'ils n'avaient pas eu d'exérèse du mésorectum avec un taux de récurrence locale chez les malades n'ayant pas eu de traitement préopératoire de 25 %. Par ailleurs, les traitements préopératoires des malades inclus étaient variables et ont pu considérablement influencer les résultats carcinologiques à long terme.

L'étude multivariée des facteurs pronostiques a peu de valeur dans la mesure où de nombreux facteurs pronostiques reconnus comme la réponse au traitement préopératoire, le taux d'ACE, le statut ganglionnaire et les traitements adjuvants n'ont pas été pris en compte dans l'analyse.

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2005 ; 48 : 1021-6.
- [2] Br J Surg 2005 ; 92 : 1150-4.
- [3] Br J Surg 2007 ; 94 : 1548-54.
- [4] Ann Surg 2008 ; 248 : 52-60.

Facteurs de risque de séquelles urinaires après chirurgie du cancer du rectum

LANGE MM, MAAS CP, MARIJEN CA, WIGGERS T, RUTTEN HJ, KRANENBARG EK, VAN DE VELDE CJ, COOPERATIVE CLINICAL INVESTIGATORS OF THE DUTCH TOTAL MESORECTAL EXCISION TRIAL.

Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. Br J Surg 2008 ; 95 : 1020-8.

Avec le développement de la technique d'exérèse totale du mésorectum (ETM) pour la chirurgie du cancer rectum, le taux de séquelles urinaires a considérablement diminué [1]. Néanmoins, les facteurs de risque de survenue de ces séquelles après ETM ont été peu évalués.

Les auteurs ont donc évalué l'incidence et les facteurs de risque des séquelles urinaires à long terme sur une cohorte de 785 malades ayant eu une exérèse du rectum avec ETM pour cancer. Ces 785 malades avaient été inclus dans l'essai de phase III hollandais comparant l'exérèse rectale avec ETM précédée ou non d'une radiothérapie de 25 grays sur cinq jours [2]. L'évaluation des séquelles était réalisée par un questionnaire rempli par les malades en préopératoire puis à trois, six, 12, 18, 24 et 60 mois après la chirurgie. L'évaluation portait sur deux items : l'incontinence urinaire et les difficultés de vidange vésicale. En ce qui concerne l'incontinence, l'incidence passait de 16,7 % en préopératoire à 38 % à cinq ans ($p < 0,01$). Chez les 385 malades n'ayant pas d'incontinence en préopératoire, le taux d'incontinence à cinq ans était de 32,7 %. En analyse multivariée, les facteurs de risque d'incontinence étaient le sexe féminin ($p < 0,001$) et l'existence d'une incontinence préopératoire ($p = 0,01$), mais pas la radiothérapie préopératoire. En ce qui concerne les troubles de la vidange vésicale, l'incidence passait de 22,5 % en préopératoire à 30,6 % à cinq ans. Chez les 351 malades sans trouble de vidange vésicale préopératoire, l'incidence à cinq ans était de 25,6 %. En analyse multivariée, les facteurs de risque de troubles de la vidange vésicale étaient l'existence du trouble en préopératoire ($p < 0,001$), un traumatisme chirurgical du plexus hypogastrique inférieur ($p < 0,001$) et un saignement peropératoire excessif ($p = 0,02$). Là

encore, la radiothérapie n'avait pas d'influence sur la survenue d'un trouble de la vidange vésicale.

Les auteurs concluent que les séquelles urinaires ne sont pas rares après exérèse rectale avec ETM et que la chirurgie joue un rôle plus important que la radiothérapie dans leur survenue.

Commentaires

C'est la série la plus importante qui a évalué les séquelles urinaires après chirurgie du rectum à l'heure de l'ETM.

Le taux de 32,7 % d'incontinence urinaire à cinq ans chez les malades ayant une fonction urinaire préopératoire normale paraît anormalement élevé. Il est probable qu'en cas d'évaluation par un simple questionnaire, l'existence d'un trouble urinaire a été sous-estimée en préopératoire, en particulier chez les hommes dont la moyenne d'âge était de 64 ans.

Cette étude confirme que, si la radiothérapie a un effet délétère sur la fonction sexuelle et digestive après chirurgie du rectum [3], elle n'a que peu d'effet sur la fonction urinaire [4].

Il est probable que le saignement peropératoire ne soit pas en lui-même un facteur de risque de trouble de la vidange vésicale mais qu'il reflète une difficulté opératoire avec la réalisation des gestes d'hémostase (coagulation, suture) ayant pu entraîner un traumatisme nerveux.

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2002 ; 45 : 1178-85.
- [2] N Engl J Med 2001 ; 345 : 638-46.
- [3] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 1847-58.
- [4] Dis Colon Rectum 2002 ; 45 : 934-9.

Facteurs prédictifs de récurrence locale après résection transanale par microchirurgie endoscopique du cancer du rectum

BACH SP, HILL J, MONSON JR ET AL.

A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. Br J Surg 2009 ; 96 : 280-90.

De nombreuses études ont montré que les résultats de l'exérèse locale des petits cancers du rectum par microchirurgie endoscopique (TEM) étaient inférieurs à une résection radicale qui comporte cependant 1,7 % de récurrences locales dans les cinq ans pour les tumeurs pT1N0 et 3 à 6 % pour les pT1N1 contre 6 % par TEM pour les tumeurs pT1 (avec ou sans envahissement ganglionnaire) [1-3]. Cependant, l'exérèse locale permet de réduire la morbidité et les séquelles fonctionnelles après proctectomie. Une étude

multicentrique a été réalisée incluant 487 patients porteurs d'un cancer rectal superficiel traités par TEM. Le but de l'étude était d'identifier les facteurs de risque de récurrence et d'examiner un modèle prédictif de risque. Après avoir exclu les patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante ou un traitement palliatif, 424 patients ont été retenus pour l'étude. L'évaluation préopératoire comportait une tomodensitométrie ou une IRM et une échoendoscopie pour 148 patients. La résection emportait 1 cm de marge saine au pourtour de la tumeur et de la musculature jusqu'à la graisse rectale sauf pour les lésions considérées comme bénignes. La médiane de suivi était de 36 mois (0 à 143 mois). Il y avait 253 patients pT1 (59,7 %), 138 pT2 et 33 pT3 ; pour ces trois stades un diagnostic de tumeur bénigne avait été fait avant l'intervention pour 44,3 % des T1, 31,2 % des T2, 5 % des T3. Parmi les tumeurs pT1, 43 % étaient pT1sm1 et 12,6 % pN+. La morbidité et la mortalité des TEM étaient de 14,9 % et 1,4 % respectivement. Parmi les tumeurs pT1, 9,5 % ont eu une radiothérapie et 9,1 % une chirurgie radicale complémentaires. Une marge de résection positive était notée chez 11,1 % des pT1, notamment lorsque la lésion était primitivement considérée comme bénigne (marge plus courte, résection moins profonde). Le taux de récurrence locale pour les pT1 était de 9,5 % à deux ans et 18,6 % à cinq ans. Un score prédictif de la récurrence locale incluant l'âge, la profondeur de l'envahissement tumoral, le diamètre tumoral, l'envahissement ganglionnaire, la faible différenciation tumorale, et une chirurgie radicale complémentaire permettait d'obtenir un score de concordance de 0,76.

Les auteurs concluent que la TEM peut donner une survie à long terme semblable à une chirurgie radicale, si l'on respecte les critères de résecabilité des tumeurs superficielles. Une conversion en chirurgie radicale pour les tumeurs pT1 ou pT2 est une solution de rattrapage acceptable.

Commentaires

Cette série est d'une grande hétérogénéité comme beaucoup d'études multicentriques. Il est regrettable que 44,3 % des tumeurs pT1 et 31,2 % des tumeurs pT2 aient été considérées au départ comme des lésions bénignes malgré les biopsies, entraînant des résections insuffisantes avec une marge positive pour 11,1 % des pT1 et une résection en profondeur insuffisante pour 18,6 %. Cela reflète l'incapacité à évaluer correctement les stades pT1.

Il est également regrettable que le taux d'envahissement lymphatique n'ait pas été précisé pour le stade sm1. Cependant, les résultats à distance paraissent semblables à ceux des exérèses radicales avec un taux de récurrence à cinq ans approchant les 6 à 8 % [4]. Ainsi, même pour les stades les plus précoces (pT1sm1), on observe un taux de récurrence de 3 à 4 % pour des lésions inférieures à 3 cm de diamètre, sans envahissement lymphatique visible, ce qui peut remettre en cause le fait admis que l'exérèse locale suffirait pour traiter les stades pT1sm1 [1]. Les tumeurs pT1sm2 ou sm3 et pT2 ont un taux de récurrence semblable de 10 à 15 % et font donc discuter d'emblée une résection radicale de rattrapage.

La durée de suivi est trop courte et devrait dépasser 60 mois pour détecter une éventuelle différence de survie.

Références

- [1] Arch Surg 2007 ; 142 : 649–655.
- [2] Ann Surg 2007 ; 246 : 693–701.
- [3] Ann Surg 2005 ; 242 : 472–7.
- [4] Dis Colon Rectum 2006 ; 49 : 1492–506.

La marge de résection circonférentielle est un facteur pronostique dans les cancers du rectum

BERSTEIN TE, ENDRESETH BH, ROMUNDSTAD P, WIBE A.
Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer.
Br J Surg 2009 ; 96 : 1348-57.

Plusieurs études ont montré l'incidence de l'envahissement de la marge de résection circonférentielle (MRC) sur le risque de survenue d'une récidive locale [1], justification de l'exérèse totale du mésorectum (ETM). Le statut de cette marge de résection est considéré comme un facteur pronostique significatif [2]. L'étude Mercury [3] a montré que l'IRM pouvait prédire, avec une bonne exactitude, si cette MRC pouvait être négative et donner sa taille avec l'intérêt potentiel de proposer un traitement néoadjuvant pour des marges de moins de 2 mm [2]. Dans le but d'identifier la MRC optimale, les auteurs rapportent une étude portant sur 3196 patients ayant tous eu une ETM avec mesure de la MRC, les perforations péropératoires du rectum ayant été exclues. Parmi ceux-ci, 2896 patients (90,5 %) étaient traités par chirurgie seule et 305 (9,5 %) recevaient une radiothérapie (RT) préopératoire, couplée à une chimiothérapie (CT) par 5-FU pour 205 patients. Une RT préopératoire n'était délivrée que pour des tumeurs fixées avant 1999, depuis cette date, une RCT préopératoire est délivrée si une MRC négative était évaluée inférieure ou égale à 3 mm en IRM ou postopératoire en l'absence de traitement préopératoire pour une MRC inférieure ou égale à 1 mm. Dans le groupe RCT néoadjuvante, les tumeurs étaient plus bas situées (47,2 % vs 25,5 %) avec plus d'amputation du rectum (48,9 % vs 24,3 %) et plus de stades T4. La MRC était inférieure ou égale à 2 mm chez 14,2 % du groupe ETM seul versus 28,2 % dans le groupe RCT ($p < 0,001$) et 1,9 % versus 23,9 % respectivement entre 3 et 5 mm. Les taux de récidive à cinq ans, métastase à distance et mortalité dans le groupe ETM seul, étaient de 23,7 ; 43,9 ; 44,5 % pour une MRC inférieure à 2 mm, avec 18 % de récidive pour une marge de 2 mm et de 8,9 % pour une marge supérieure ou égale à 3 mm, avec des résultats superposables dans le groupe RCT néoadjuvante. En analyse multivariée, la MRC était un facteur pronostique indépendant majeur. Une MRC inférieure ou égale à 2 mm avait une incidence significative sur le pronostic des stades T2 et T3 avec un taux de récidive de

12 et 23 % respectivement pour une MRC supérieure ou égale à 2 mm *versus* 3,4 % et 11,4 % pour une MRC supérieure à 3 mm. Par ailleurs, l'impact sur les tumeurs T2 ou T3 n'était sensible que pour des tumeurs situées entre 6 et 15 cm, sans incidence sur les tumeurs plus bas situées. Il n'y avait pas de récurrence pour les stades T1 et la MRC n'avait pas d'impact sur le pronostic des stades T4, le *fascia recti* étant franchi.

La conclusion des auteurs est qu'une MRC inférieure ou égale à 2 mm en IRM est de mauvais pronostic et implique la nécessité d'un traitement néoadjuvant.

Commentaires

Cette étude confirme le rôle pronostique majeur de la marge de résection circonférentielle dont la valeur (non-envahissement) doit être au moins de 1 mm selon les uns [1], plus volontiers de 2 mm selon de nombreux autres [2,4], qu'il y ait eu un traitement néoadjuvant ou non.

Les taux de récurrence locale en fonction du stade TNM suggèrent de proposer une RCT néoadjuvante pour une marge inférieure à 2 mm en IRM, même pour les stades T2.

L'IRM apparaît comme moyen d'évaluation fiable de la MRC [3], contribuant à mieux sélectionner les patients candidats à une RCT néoadjuvante lorsque la marge est inférieure à 3 mm.

Néanmoins, on ne peut sous-estimer l'impact pronostique majeur de l'atteinte ganglionnaire chez ces patients sur les taux de récurrence locale, métastase et survie, faisant discuter une RCT même après des marges de résection saines [5].

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Marge circonférentielle ; Pronostic

Références

- [1] Lancet 1986 ; 1 : 996-99.
- [2] Br J Surg 2002 ; 89 : 327-34.
- [3] BMJ 2006 ; 333 : 779.
- [4] Am J Surg Pathol 2002 ; 26 : 350-7.
- [5] Clin Oncol 2007 ; 19 : 327-9.

Résection par voie combinée abdominale et sacrée pour récurrence locale de cancer du rectum envahissant le sacrum

SAGAR PM, GONSALVES S, HEATH RM, PHILLIPS N, CHALMERS AG.
Composite abdominosacral resection for recurrent rectal cancer.
Br J Surg 2009 ; 96 : 191-6.

En cas de récurrence locale d'un cancer du rectum, le seul traitement à visée curative est la chirurgie d'exérèse en bloc qui est complexe et

rarement possible. En particulier, celle-ci est souvent contre-indiquée du fait d'un envahissement postérieur du sacrum. Les auteurs rapportent les résultats à moyen terme de la résection à visée curative par voie combinée abdominale et sacrée chez 40 malades ayant une récurrence locale d'un cancer du rectum envahissant le sacrum. Au cours de la première intervention sur le cancer primitif, 16 malades avaient eu une amputation abdominopérinéale (AAP) et 24 une intervention conservant le sphincter. Le premier temps abdominal de la résection combinée consistait en la libération en bloc, latérale et antérieure, de la récurrence pelvienne qui, en fin de dissection, ne tenait plus que par son attache sur le sacrum, ainsi qu'en la réalisation d'une colostomie en cas d'AAP associée et d'une entérocystoplastie en cas d'exentération pelvienne. Le malade était ensuite retourné et il était réalisé, par un neurochirurgien, une incision médiane étendue de L5 à l'anus permettant la réalisation d'une laminectomie étendue et la résection du sacrum permettant l'exérèse monobloc de la récurrence tumorale. Une AAP a été nécessaire chez les 24 malades qui avaient encore leur sphincter en place et une exentération pelvienne étendue à la vessie dans trois cas. La mortalité opératoire était de 2,5 % et la morbidité de 60 %. La durée moyenne d'hospitalisation était de 14 jours. En anatomopathologie, la résection était R0 dans 20 cas (50 %). Avec un suivi de 25 mois, une récurrence locale était observée chez 12 malades (31 %) et à distance chez sept malades. La survie sans récurrence était en moyenne de 55 mois en cas de résection R0 et de 32 mois en cas de résection R1 ($p=0,048$).

Les auteurs concluent que cette résection combinée abdominale et sacrée permet d'obtenir, au prix d'une lourde morbidité, une survie sans récurrence acceptable en cas de récurrence locale d'un cancer du rectum.

Commentaires

Comme le soulignent les auteurs, cette approche chirurgicale combinée ne doit être proposée qu'à des malades très sélectionnés. Il aurait été intéressant de connaître le nombre de malades traités d'une récurrence pelvienne durant la même période afin de savoir dans quelle proportion cette résection combinée a pu être faite.

Comme dans toutes les séries rapportant les résultats des résections des récurrences pelviennes d'un cancer du rectum, le taux de résection R0 n'est que de 50 % [1,2]. En cas d'envahissement de la paroi pelvienne latérale, il y a peut-être une place pour la réalisation d'une radiofréquence sur les marges de résection [3].

Il est surprenant que dans cette étude, seuls 25 des 40 malades (60 %) aient eu une chimiothérapie préopératoire et quasiment aucune après l'intervention. La chimiothérapie préopératoire aurait pu permettre de sélectionner uniquement les malades stables ou bons répondeurs et la chimiothérapie postopératoire aurait pu contribuer à diminuer le taux de récurrence postopératoire qui reste très élevé.

Références

- [1] Ann Surg 2003 ; 237 : 502-8.
- [2] Dis Colon Rectum 2004 ; 47 : 2047-53.
- [3] Colorectal Dis 2008 ; 10 : 781-4.

La radiochimiothérapie préopératoire améliore la survie sans récurrence des cancers du rectum

ROH MS, COLANGELO LH, O'CONNELL MJ ET AL.
Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum : NSABP R-03.
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5124-30.

De nombreuses études contrôlées ont montré que la radiochimiothérapie (RCT) en néoadjuvant ou en adjuvant permettait de réduire l'incidence des récurrences locales après résection des cancers du rectum (CR) de stade II ou III, mais sans incidence sur la survie. Cette étude du NSABP a cherché à déterminer le meilleur moment d'administration des traitements complémentaires et leurs résultats en termes de survie globale et sans récurrence.

L'étude a inclus 267 patients porteurs d'un CR dont 253 étaient éligibles et randomisés entre RCT préopératoire (groupe 1, $n=123$) et RCT postopératoire (groupe 2, $n=131$). Les patients étaient de stade T3, T4 ou N+. Le groupe 1 recevait six semaines de chimiothérapie par 5-FU + leucovorine suivie d'une RT (50,4 Gy) potentialisée par la même chimiothérapie. La résection chirurgicale avait lieu huit semaines après la fin de la RT, puis une chimiothérapie sur six semaines était ensuite reprise. Dans le groupe 2, le même schéma de traitement sur la même durée était institué quatre semaines après la résection. La préservation sphinctérienne fut possible chez 47,8 % des patients du groupe 1 et 39,2 % du groupe 2. À cinq ans, 33,9 % du groupe 1 ont gardé leur sphincter et 24,2 % du groupe 2. Les taux de complications postopératoires étaient semblables (25 % vs 22,6 %) avec une toxicité postchimiothérapie de grade 4 ou 5 chez 33 % des patients groupe 1 *versus* 23 % dans le groupe 2. Le délai médian de suivi des patients survivants était de 8,4 ans. La survie globale à cinq ans était de 74,5 % dans le groupe 1 *versus* 65,6 % dans le groupe 2 ($p=0,065$), alors que la survie sans récurrence à cinq ans était de 64,7 % *versus* 53,4 %, respectivement ($p=0,01$). Le taux de récurrence locale était de 10,7 % à cinq ans dans les deux groupes. Le taux de récurrence globale à cinq ans était de 23,9 % dans le groupe 1 *versus* 27,5 % dans le groupe 2 ($p=0,011$). Une réponse complète était observée chez 15 % des patients du groupe 1 sans récurrence ultérieure.

La conclusion des auteurs est que la RCT préopératoire améliorait la survie sans récurrence par rapport à une RCT postopératoire, avec une tendance à l'amélioration de la survie globale.

Commentaires

L'ensemble des essais testant l'intérêt de diverses associations de radiothérapie et de chimiothérapie [1-4] a mis en évidence une diminution du taux de récurrence locale, mais sans bénéfice sur la survie globale.

Il n'y a pas d'éléments majeurs qui permettent d'expliquer la meilleure survie sans récurrence par rapport aux études publiées, en dehors des points suivants : une durée prolongée du suivi (cinq ans), une dose d'irradiation plus élevée (50,4 Gy) et son administration sur cinq semaines. À noter que tous les patients de cet essai n'ont pas bénéficié d'une exérèse totale du mésorectum.

Cet essai n'a pas permis de démontrer un bénéfice sur le taux de récurrence locale, ni sur le taux de préservation sphinctérienne, mais l'effectif était probablement insuffisant pour mettre en évidence une différence.

Mots clés : Rectum ; Traitement ; Radiochimiothérapie ; Cancer ; Essai randomisé

Références

- [1] N Engl J Med 2001 ; 345 : 638–46.
- [2] N Engl J Med 2006 ; 355 : 1114–23.
- [3] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4620–25.
- [4] N Engl J Med 2004 ; 251 : 1731–40.

Méta-analyse comparant les résultats oncologiques à long terme de la radiothérapie seule et de la radiochimiothérapie préopératoire pour les cancers du rectum stade II et III

CEELEN WP, VAN NIEUWENHOVE Y, FIERENS K.

Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; 1 : CD006041.

Actuellement, il existe quatre essais qui ont comparé la radiothérapie seule (RT) à la radiochimiothérapie (RCT) dans le traitement préopératoire des cancers du rectum résécables de stade II et III [1-4]. Les auteurs ont donc réalisé une méta-analyse de ces essais permettant l'inclusion de 2000 malades : 1007 traités par RCT et 993 traités par RT. Une toxicité de grade III et IV était significativement plus fréquemment observée après RCT qu'après RT seule (15 % vs 5 % ; $p=0,002$). La survie globale à cinq ans était de 64 % après RCT et de 65 % après RT (ns). La survie sans récurrence à cinq ans était de 57,5 % après RCT et de 55 % après RT (ns). Le taux de récurrence locale à cinq ans était significativement plus bas après RCT

qu'après RT (9,4 vs 16,5 % ; $p < 0,001$). Le taux de conservation sphinctérienne était de 49 % après RCT et de 47 % après RT (ns). Il n'y avait pas de différence significative entre la RCT et la RT pour la mortalité opératoire (2,8 vs 1,9 %), la morbidité postopératoire (22 vs 25 %) et le taux de fistule anastomotique (4,4 vs 4,3 %). Enfin, le taux de réponse complète histologique était significativement plus élevé après RCT qu'après RT (11,8 vs 3,5 % ; $p < 0,001$).

Les auteurs concluent qu'en cas d'indication d'un traitement préopératoire pour un cancer du rectum, il vaut mieux réaliser une RCT plutôt qu'une RT seule dans la mesure où l'addition d'une chimiothérapie augmente le contrôle local sans majorer la morbi-mortalité opératoire.

Commentaires

D'un point de vue méthodologique, il est très surprenant que les auteurs aient regroupé des études aussi différentes. En effet, un des essais date de 1984, période à laquelle la chirurgie et la radiothérapie étaient assez éloignées des pratiques actuelles [1]. En outre, pour un essai, la RT seule consistait en une radiothérapie courte de 25 grays sur une semaine dont il est prouvé qu'elle ne peut entraîner de réduction tumorale [2]. Ainsi dans le groupe RT, les résultats concernant la réponse histologique et la conservation sphinctérienne étaient forcément péjorés par l'inclusion de cet essai.

Les résultats de cette méta-analyse sur le contrôle local sont à interpréter avec beaucoup de prudence. En effet, dans aucun de ces essais la chirurgie n'était standardisée, ne présentant en particulier une exérèse totale du mésorectum que dans la moitié des cas [3,4]. Cela explique probablement le taux rédhibitoire et non acceptable en 2010 de 16 % de récurrence locale après RT, alors qu'il a été rapporté que pour des tumeurs de même stade, le taux de récurrence locale après une exérèse correcte du mésorectum était de 13 % sans traitement et de 8 % après RT seule [5]. Cette méta-analyse montre donc seulement qu'une RCT rattrape mieux que la RT une chirurgie mal faite.

La mauvaise qualité de la chirurgie est également soulignée par le taux très élevé (> 50 %) d'amputation abdominopérinéale, alors que la moitié des tumeurs était localisée sur le moyen rectum.

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Radiothérapie ; Radiochimiothérapie ; Récidive ; Survie

Références

- [1] Cancer 1984 ; 53 : 1811–8.
- [2] N Engl J Med 2006 ; 355 : 1114–23.
- [3] Br J Surg 2006 ; 93 : 1215–23.
- [4] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4620–5.
- [5] Ann Surg 2007 ; 246 : 693–701.

Radiothérapie préopératoire *versus* radiochimiothérapie postopératoire pour les cancers du rectum. Étude contrôlée multicentrique

SEBAG-MONTEFIORE D, STEPHENS RJ, STEELE R ET AL.
Preoperative radiotherapy versus selective post-operative chemoradiotherapy
in patients with rectal cancer : a multicentre, randomised trial.
Lancet 2009 ; 373 : 811-20.

De nombreux essais contrôlés ont montré qu'une radiothérapie (RT) préopératoire de courte durée entraînait une réduction significative du taux de récurrence locale et même une meilleure survie pour un essai [1]. Une radiochimiothérapie (RCT) postopératoire aurait la même efficacité [2]. Néanmoins, la technique de l'exérèse complète du mésorectum a permis de diminuer le taux de récurrence à moins de 10 % à cinq ans, posant la question de l'intérêt de la RT préopératoire. Cet essai multicentrique (80 centres) a inclus 1350 patients *a priori* porteurs d'un cancer du rectum résecable, non fixé, sans métastase (donc stade I ou II). Les patients étaient randomisés entre groupe RT préopératoire ($n=674$ soumis à une RT préopératoire de 25 Gy en cinq fractions) et groupe RCT postopératoire ($n=676$ patients) soumis à une RCT postopératoire de 45 Gy en 25 fractions associée à une CT par 5-FU + acide folinique pour des patients ayant une marge circonférentielle de résection positive inférieure à 1 mm. L'ablation totale du mésorectum était réalisée chez 92 % des patients. L'analyse était faite en intention de traiter. Le taux de fistule était identique dans les deux groupes, et les difficultés de cicatrisation étaient plus importantes après amputation du rectum dans le groupe RT préopératoire (35 % *versus* 22 %). En anatomopathologie, dans les groupes RT préopératoire et RCT postopératoire respectivement, les patients étaient de stade I (31 % *versus* 22 %), II (28 % *versus* 34 %), III (40 % *versus* 43 %) ou IV (1 % *versus* 1 %). Le taux de marge de résection positive était semblable dans les deux groupes (10 % *versus* 12 %). Cependant le taux de stade I et II était plus élevé dans le groupe RT préopératoire suggérant un effet *downstaging* dû à la RT préopératoire. Parmi les patients du groupe RCT postopératoire ayant une marge positive, 69 % ont eu une RCT complémentaire, 9 % une RT seule et 19 % aucun traitement. Le traitement débutait en moyenne 57 jours après l'intervention. Parmi ceux avec marges négatives, 3 % ont eu tout de même une RCT. Enfin, une chimiothérapie complémentaire était délivrée à 40 % des patients du groupe RT préopératoire et 45 % du groupe RCT postopératoire, essentiellement pour les stades III. Le suivi moyen était de quatre ans. Il y a eu 99 récurrences locales dont 27 (4 %) dans le groupe RT préopératoire et 72 (11 %) dans le groupe RCT postopératoire, soit une réduction de 61 % du risque relatif pour le groupe RT préopératoire (HR 0,39) avec une différence de récurrence locale à trois ans de 6,2 %. Par ailleurs, la survie sans récurrence était améliorée de 24 % dans le groupe RT préopératoire, soit une différence à trois ans de 6 %. La survie globale n'était pas différente entre les deux groupes (HR 0,91).

La conclusion des auteurs est qu'une RT préopératoire courte est un traitement efficace pour les patients porteurs d'un cancer rectal opérable.

Commentaires

Comme d'autres études, cet essai confirme l'effet bénéfique de la RT préopératoire sur la réduction des récidives locales et la survie sans récidive à trois ans, sans effet sur la survie globale.

Il s'agit d'une étude très hétérogène, qui devait *a priori* ne retenir que les patients résécables, avec une tumeur non fixée donc stade I ou II, qui ne représentaient au final que 60 % des patients pour lesquels la RT préopératoire n'est en principe pas recommandée...

Il aurait été plus intéressant de comparer la RCT préopératoire à la RCT postopératoire, car il a été démontré que la RCT était plus efficace que la RT seule en préopératoire, en augmentant le taux de réponse tumorale [3].

On peut regretter que les tumeurs fixées stade III n'aient pas été ici étudiées séparément car ce sont celles qui bénéficient le plus de la RT ou de la RCT préopératoire, les rendant résécables et augmentant la survie sans récidive locale [3,4].

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Traitement complémentaire ; Essai randomisé

Références

- [1] N Engl J Med 1997 ; 336 : 980-87.
- [2] J Clin Oncol 1998 ; 16 : 295-300.
- [3] N Engl J Med 2006 ; 355 : 1114-23.
- [4] Radiother Oncol ; 56 : 52 : a.

Impact pronostique de la réponse histologique complète après radiochimiothérapie néoadjuvante pour adénocarcinome du rectum : résultats d'une méta-analyse

MAAS M, NELEMANS PJ, VALENTINI V ET AL.

Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer : a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2010 ; 11 : 835-44.

Plusieurs études incluant un petit nombre de malades ont suggéré que la survenue d'une réponse histologique complète (RHC) après radiochimiothérapie néoadjuvante pour adénocarcinome du rectum était un facteur pronostique majeur [1,2]. Afin de le confirmer, les auteurs ont donc réalisé une méta-analyse avec retour aux données sources à partir de 14 études permettant l'inclusion de 3105 malades ayant eu une proctectomie après radiochimiothérapie pour un adénocarcinome du rectum : 481 (16 %) avaient une RHC définie par un stade ypT0N0 (groupe RHC) et 2621 n'en avaient pas (groupe témoin). Les malades du groupe RHC avaient avant traitement significativement plus de tumeurs

T1-T2 et en peropératoire plus d'interventions conservant le sphincter. Avec un suivi de 47 mois, la survie sans récurrence à cinq ans était de 83 % dans le groupe RHC et de 66 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Le taux de récurrence locale était de 2,8 % dans le groupe RHC et de 9,7 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Le taux de récurrence à distance était également significativement plus bas dans le groupe RHC que témoin (12 vs 25 % ; $p < 0,001$). Enfin, la survie globale à cinq ans était de 88 % dans le groupe RHC et de 76 % dans le groupe témoin. En analyse multivariée, les facteurs influençant négativement la survie sans récurrence étaient les tumeurs classées T4, l'existence de métastases ganglionnaires et la réalisation d'une AAP, alors que la RHC était le seul facteur à l'influencer positivement.

Les auteurs concluent que la RHC après radiochimiothérapie est bien un facteur pronostique majeur et pourrait constituer un futur objectif du traitement préopératoire du cancer du rectum.

Commentaires

Cette méta-analyse bien conduite au plan méthodologique confirme avec puissance que la RHC est un facteur pronostique majeur. Les seuls biais que l'on peut noter dans cette méta-analyse sont qu'elle a inclus pour moitié des études rétrospectives, que le protocole de radiochimiothérapie était variable d'une étude à l'autre et que la technique de l'analyse anatomopathologique pour affirmer la réponse complète n'était pas standardisée.

La première question que cette étude soulève est la prédiction de la RHC en particulier à partir du stade tumoral [3]. Cela pourrait être particulièrement intéressant pour les tumeurs T2 pour lesquelles un traitement préopératoire n'est normalement pas indiqué.

La seconde question est de savoir comment obtenir cette RHC. Est-ce en intensifiant le traitement ? Les résultats de l'essai ACCORD 12, dont la RHC était le critère de jugement principal, ne sont pas en faveur de cette intensification [4]. L'autre possibilité serait peut-être d'allonger le délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie [5].

Enfin, la dernière question est de savoir s'il est possible de conserver le rectum en cas de RHC et, dans ce cas, de savoir comment diagnostiquer avec certitude la RHC post-radiochimiothérapie [6].

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Radiochimiothérapie ; Réponse complète ; Pronostic

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2002 ; 45 : 895-903.
- [2] Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1047-53.
- [3] Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 52 : 294-303.
- [4] J Clin Oncol. 2010 ; 28 : 1638-44.
- [5] Ann Surg 2009 Aug 25.
- [6] Lancet Oncol 2007 ; 8 : 625-33.

Une taille tumorale de plus de 5 cm est un facteur de risque de colostomie définitive en cas de carcinome épidermoïde du canal anal traité par radiochimiothérapie

AJANI JA, WINTER KA, GUNDERSON LL ET AL.
US intergroup anal carcinoma trial : tumor diameter predicts for colostomy.
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1116-21.

En cas de cancer épidermoïde du canal anal, peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de colostomie définitive. Les auteurs ont donc évalué les facteurs prédictifs de colostomie définitive en cas de cancer épidermoïde du canal anal chez les 644 malades qui avait été inclus dans l'essai contrôlé américain RTOG 98-11 comparant deux types de chimiothérapie (cisplatine *versus* mitomycine) pour la radiochimiothérapie [1]. Tous les malades avaient une tumeur de plus de 2 cm non métastatique classée T2 à T4 traitée par radiochimiothérapie avec une radiothérapie de 45 Gy hypofractionnée, suivi d'un surdosage de 10 à 14 Gy. Pour l'analyse multivariée des facteurs pronostiques et de risque de colostomie, seuls quatre facteurs connus comme étant des facteurs pronostiques ont été inclus : le sexe, l'existence de ganglions à l'examen clinique, le type de chimiothérapie et la taille tumorale. Pour l'ensemble de la population, le taux de colostomie était de 12,4 %. Le taux de colostomie était de 10,3 % en cas de tumeur inférieure ou égale à 5 cm et de 18 % en cas de tumeur supérieure à 5 cm ($p=0,007$). Le taux de colostomie était de 12 % en cas de ganglions à l'examen clinique et de 13 % en leur absence (ns). En analyse multivariée, les deux facteurs de risque de colostomie étaient une chimiothérapie à base de cisplatine ($p=0,03$) et une taille tumorale supérieure à 5 cm ($p=0,008$). Les facteurs de risque de récurrence étaient une taille tumorale supérieure à 5 cm, la présence de ganglions à l'examen clinique et le sexe masculin. La colostomie était réalisée en raison d'une récurrence dans trois cas sur quatre et pour une séquelle de la radiothérapie dans un cas sur cinq.

Les auteurs concluent qu'en cas de tumeur supérieure à 5 cm, qui est un facteur de risque de récurrence et de colostomie quel que soit le statut ganglionnaire, de nouvelles approches thérapeutiques plus agressives devraient être développées.

Commentaires

Cette étude constitue la plus grosse cohorte de malades traités par radiochimiothérapie pour un cancer épidermoïde du canal anal. Elle ne confirme pas une précédente étude qui montrait que plus que la taille tumorale, c'était l'existence de ganglions à l'examen clinique qui était un facteur prédictif de colostomie [2].

D'un point de vue méthodologique, il est dommage que quatre facteurs seulement aient été testés dans l'étude multivariée. En effet, d'autres facteurs, comme le délai de survenue de la récurrence, l'existence d'une toxicité au traitement, le caractère circonférentiel de la tumeur, l'âge, le statut VIH auraient également été intéressants à étudier.

Finalement, l'intérêt pratique en clinique de l'étude est assez faible. Quelles thérapeutiques plus agressives peuvent être proposées ? Une chimiothérapie avec des agents ciblés ? Une radiothérapie moins hypofractionnée ? Pour l'instant, aucune donnée ne permet de le dire. La seule chose certaine est que dans les prochains essais, une stratification en fonction de la taille tumorale devra être proposée.

Mots clés : Anus ; Carcinome épidermoïde ; Radiochimiothérapie ; Colostomie

Références

- [1] JAMA 2008 ; 299 : 23-30.
- [2] J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2527-39.

Intérêt d'un lambeau musculocutané de grand droit en cas d'amputation abdominopérinéale de rattrapage pour carcinome épidermoïde de l'anus



LEFÈVRE JH, PARC Y, KERNÉIS S ET AL.

Abdomino-perineal resection for anal cancer : impact of a vertical rectus abdominis myocutaneous flap on survival, recurrence, morbidity, and wound healing. Ann Surg 2009 ; 250 : 707-11.

En cas de maladie résiduelle ou de récurrence après une radiochimiothérapie pour un cancer épidermoïde de l'anus, une amputation abdominopérinéale (AAP) de sauvetage est indiquée. Du fait de l'antécédent de radiothérapie à haute dose et de la nécessité de réaliser des exérèses assez larges, les complications périnéales sont fréquentes après une AAP de sauvetage [1,2]. Les auteurs ont comparé rétrospectivement chez 95 malades ayant eu une AAP de sauvetage les résultats à court et long terme de l'épiplooplastie de comblement (groupe épiploon, $n=52$) et de la transposition d'un lambeau musculocutané de grand droit (groupe lambeau, $n=43$). Le lambeau était oblique, pédiculisé sur l'artère épigastrique et mesurait en moyenne 8 cm sur 15 cm. Les deux groupes étaient comparables en dehors d'un âge moyen

plus jeune et de la présence de tumeurs plus avancées dans le groupe lambeau. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la mortalité opératoire (0 vs 4,6 %), la morbidité globale (29 vs 33 %), le taux de réintervention (17 vs 26 %) et la durée d'hospitalisation moyenne (23 vs 25 jours). Le taux de complication périnéale était de 44 % dans le groupe épiploon et de 27 % dans le groupe lambeau ($p=0,09$). Une cicatrisation complète du périnée était obtenue chez 88 % des malades du groupe épiploon et chez 100 % de ceux du groupe lambeau ($p=0,02$). Les délais moyen d'obtention de cette cicatrisation complète était significativement plus bas dans le groupe lambeau (19 ± 35 vs 95 ± 115 jours, $p=0,001$). Avec un suivi de 41 mois, le taux d'événement abdominale était comparable dans les deux groupes (9,6 vs 7 %), alors que le taux d'événement périnéale était significativement augmenté dans le groupe épiploon (15,4 vs 0 %, $p=0,007$).

Les auteurs concluent qu'en cas d'AAP de rattrapage pour cancer épidermoïde anal, la transposition d'un lambeau musculocutané de grand droit devrait être systématiquement réalisée puisqu'elle facilite la cicatrisation périnéale sans majorer la morbi-mortalité opératoire.

Commentaires

Cette étude est l'une des premières à comparer différentes techniques chirurgicales pour la prévention des complications périnéales qui restent un vrai problème pour ces AAP de rattrapage.

Cette étude confirme les très bons résultats de la transposition d'un lambeau de grand droit [3]. En revanche, les résultats du groupe épiploplastie ne sont pas très bons et en particulier le taux de 44 % de complication périnéale immédiate ; le délai moyen de 95 jours de cicatrisation périnéale et le taux de 15 % d'événement périnéale sont plus élevés que ce qui est habituellement rapporté [1,2].

La recommandation des auteurs concernant la réalisation systématique d'un lambeau paraît un peu abusive. En effet, il s'agit d'une procédure assez lourde, nécessitant une large voie d'abord et des soins postopératoires pénibles comme le maintien d'un décubitus latéral pendant dix jours. Autant en cas de récurrence importante, nécessitant une exérèse large, elle semble être une technique de choix, autant en cas de récurrence mineure sous forme de cicatrice fibreuse, une AAP avec colostomie périnéale par voie coelioscopique semble être une alternative séduisante [4].

Mots clés : Carcinome épidermoïde de l'anus ; Amputation abdominopérinéale ; Lambeau musculaire

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2008 ; 51 : 1495–501.
- [2] Ann Surg Oncol 2007 ; 14 : 478–83.
- [3] J Am Coll Surg 2008 ; 206 : 694–703.
- [4] Dis Colon Rectum 2009 ; 52 : 958–63.

8.1. Métastases hépatiques

Comparaison des résultats carcinologiques à long terme des résections hépatiques R0 et R1 pour métastases hépatiques d'origine colorectale



DE HAAS RJ, WICHERTS DA, FLORES E, AZOULAY D, CASTAING D, ADAM R.
R1 resection by necessity for colorectal liver metastases : is it still a
contra-indication to surgery ? *Ann Surg* 2008 ; 248 : 626-37.

En cas de métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) diffuses et bilobaires, la résection complète n'est parfois possible qu'en passant au contact des MH. Alors que la résection paraît macroscopiquement complète, l'examen histologique montre que les limites de résection sont envahies (résection R1). Les auteurs ont donc comparé chez 436 malades, sans maladie extra-hépatique, les résultats carcinologiques à long terme de 202 résections hépatiques R1 (groupe R1) et de 234 résections R0 (groupe R0) réalisées pour MHCR durant une même période. Pour tous ces malades, le chirurgien avait considéré que la résection était macroscopiquement complète. En anatomopathologie, la résection était considérée R0 si les marges de résection étaient supérieures à 1 mm et R1 si les limites de résection étaient envahies. Les malades du groupe R1 étaient plus jeunes et avaient une maladie métastatique plus étendue que les malades du groupe R0. Quatre-vingt-un pour cent des malades du groupe R1 et 67 % des malades du groupe R0 avaient reçu une chimiothérapie préopératoire ($p = 0,001$). La mortalité opératoire était de 1 % dans le groupe R0 et de 0,5 % dans le groupe R1 (ns). La morbidité était de 32 % dans le groupe R0 et de 42 % dans le groupe R1 ($p = 0,03$).

En postopératoire, 78 % des malades du groupe R0 et 88 % des malades R1 ont reçu une chimiothérapie. Avec un suivi moyen de 40 mois, 153 malades du groupe R0 (65 %) et 149 du groupe R1 (74 %) ont présenté une récurrence ($p = 0,06$). La survie globale à cinq ans était de 61 % dans le groupe R0 et de 57 % dans le groupe R1 (ns) et la survie sans récurrence était de 23 % dans le groupe R0 et de 14 % dans le groupe R1 (ns). Le taux de récurrence sur tranche n'était pas significativement différent pour les résections R0 et R1.

Les auteurs concluent qu'avec la chimiothérapie actuelle et les possibilités de rehépatectomie, la résection R1 pour MHCR n'est plus contre-indiquée

dans la mesure où elle donne des résultats carcinologiques proches de ceux observés après résections R0.

Commentaires

Une première étude avait montré que la marge de résection de 1 cm classiquement recommandée pouvait être diminuée à 1 mm sans risque carcinologique [1]. La présente étude va encore plus loin en montrant qu'en peropératoire lorsque la résection paraît limite en termes de marge, elle peut être réalisée quand même sans trop péjorer le résultat carcinologique.

Cette étude confirme ainsi un travail précédent, ayant inclus moins de malades et qui montrait déjà qu'une marge envahie n'était pas un facteur influençant la survie sans récurrence [2].

Il aurait été intéressant que les auteurs évaluent chez les malades avec résection R1 les résultats carcinologiques en fonction du degré d'envahissement de la marge de résection. Est-ce qu'une marge massivement envahie à la même valeur pronostique qu'une marge où l'examen anatomopathologique ne montre que quelques cellules cancéreuses vivaces ?

En cas de résection R1, le taux de récurrence sur tranche était de 15 %. Les auteurs proposent la coagulation à la bipolaire ou à l'argon de la tranche pour diminuer ce risque. Une autre proposition serait de détruire la lésion par radiofréquence avant résection puis de réaliser la résection passant alors en tissu détruit [3].

Références

- [1] Ann Surg 2005 ; 241 : 715-22.
- [2] Br J Surg 2007 ; 94 : 1133-8.
- [3] Eur J Surg Oncol 2006 ; 32 : 213-7.

Avec l'utilisation de nouveaux médicaments de chimiothérapie, est-il licite de réaliser des hépatectomies pour métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) en cas de métastases ganglionnaires du pédicule hépatique ?



OUSSOULTZOGLOU E, ROMAIN B, PANARO F ET AL.
Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. Ann Surg 2009 ; 249 : 879-86.

L'existence de métastases ganglionnaires (MG) du pédicule hépatique est un facteur pronostique majeur après hépatectomie pour MHCR [1] et a longtemps été considérée comme une contre-indication à la réalisation d'une hépatectomie majeure [2]. Les auteurs ont réalisé une nouvelle étude pour

réévaluer la valeur pronostique des MG en cas d'hépatectomie pour MHCR avec l'utilisation de nouveau médicament de chimiothérapie comme l'oxaliplatine et l'irinotécan. De 2000 à 2006, les auteurs ont décidé de réaliser systématiquement un curage ganglionnaire au cours d'une hépatectomie pour MHCR en présence de l'un des quatre facteurs de risque suivants : plus de trois MHCR, une localisation des MHCR dans le segment IV ou V, un ACE préopératoire supérieur à 20 IU/L et la découverte peropératoire d'un ganglion suspect. Ainsi, des MG ont été diagnostiquées chez 45 malades au cours de cette période. Vingt-quatre malades avaient eu une chimiothérapie préopératoire. L'hépatectomie était majeure dans 23 cas (51 %) et mineure dans 22 cas (49 %). La résection était R0 dans 41 cas (91 %). La mortalité opératoire était de 2 % et la morbidité de 24 %. Les MG étaient proximales (ligament hépatoduodéal) dans 17 cas et distales (fausse artère hépatique et tronc coélique) dans 28 cas. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 36 malades (80 %). Avec un suivi moyen de 26 mois, la survie actuarielle était de 30 % à trois ans et de 17 % à cinq ans et la survie médiane de 20 mois. La survie sans récurrence médiane était de 7,6 mois. La survie globale à cinq ans était de 26 % en cas de MG proximales et de 17 % en cas de MG distales (ns). La survie sans récurrence à trois ans était de 12 % en cas de MG proximales et de 5,4 % en cas de MG distales (ns). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques indépendants étaient l'administration d'une chimiothérapie adjuvante, un taux d'ACE inférieur à 200 UI/L, une résection R0 et un ratio ganglions envahis sur ganglions examinés inférieur à 1.

Les auteurs concluent qu'avec l'utilisation de nouveaux médicaments de chimiothérapie, la présence de MG même distales du pédicule hépatique ne doit plus être considérée comme une contre-indication à la résection hépatique des MHCR.

Commentaires

En 2002, la même équipe avait rapporté qu'en cas de MG distales du pédicule hépatique, le taux de survie à un an après hépatectomie pour MHCR était nul et que pour cette raison la résection à cinq ans était de 17 % en cas de MG distales, les auteurs estimant que cette fulgurante amélioration pronostique était seulement due à l'utilisation de nouveaux médicaments de chimiothérapie. Ce résultat remarquable mérite vraiment d'être confirmé, ce d'autant qu'il est en contradiction avec les résultats d'une étude récente qui rapportait que, même avec l'utilisation de l'oxaliplatine et de l'irinotécan, il n'y avait pas de survivant à cinq ans après hépatectomie en cas de MG distales [1].

Il est dommage que les auteurs n'aient pas inclus les malades qui avaient eu un curage ganglionnaire négatif au cours de la même période et qui auraient pu servir de groupe témoin pour évaluer la réelle valeur pronostique des MG pédiculaires.

La présence de MG dans le pédicule hépatique devait être contre-indiquée en cas de MG distales [2]. Dans cette nouvelle étude, le taux de survie hépatique reste un facteur pronostique majeur [1], ce que confirme

indirectement cette étude dans la mesure où la survie médiane de 20 mois observée chez les malades avec MG n'est pas très différente de celle rapportée chez les malades ayant des MHCR non résecables traitées uniquement par chimiothérapie [3,4].

Mots clés : Foie ; Cancer colorectal ; Métastase hépatique ; Métastase ganglionnaire ; Hépatectomie ; Survie

Références

- [1] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 3672–80.
- [2] Ann Surg Oncol 2002 ; 9 : 430–8.
- [3] J Clin Oncol 23 : 3706–12.
- [4] J Clin Oncol 25 : 1670–6.

Caractéristiques des récurrences après hépatectomie pour métastase de cancer colorectal

ASSUMPCAO L, CHOTI MA, GLEISNER AL, SCHULICK RD, SWARTZ M, HERMAN J,
GEARHART SL, PAWLIK TM.

Patterns of recurrence following liver resection for colorectal metastases :
effect of primary rectal tumor site. Arch Surg 2008 ; 143 : 743-9.

Les patients porteurs de métastases hépatiques d'un cancer colorectal (MHCCR) ont désormais une survie améliorée par la chirurgie, au mieux optimisée par une chimiothérapie périopératoire [1,2]. Néanmoins 50 à 60 % vont développer une récurrence, notamment pelvienne pour les tumeurs du rectum (3 à 30 % des patients) [3]. Ce travail cherche à préciser l'incidence, les caractéristiques des récurrences et leur impact sur la survie après résection de MHCCR.

Une série de 582 patients consécutifs porteurs de MHCCR ayant eu une hépatectomie à visée curative a été étudiée de façon rétrospective. Parmi ces patients, 75,8 % ($n = 441$) avaient eu une tumeur colique et 24,2 % ($n = 141$) une tumeur rectale. Les tumeurs rectales étaient T3–T4 dans 85,8 % des cas et N1 dans 68,1 % des cas. Plus de la moitié des patients ont bénéficié d'une radiochimiothérapie néoadjuvante (59,6 %), suivie soit d'une résection antérieure du rectum (63,1 %), soit d'une amputation (36,9 %). Parmi les tumeurs rectales associées à MHCCR, 115 ont eu une hépatectomie avec une radiofréquence associée (RFA) dans 17,8 % des cas ; un seul patient n'a eu qu'une RFA. Aucune résection n'était R2 avec 6,4 % de résections R1. Une chimiothérapie néoadjuvante à l'hépatectomie était réalisée chez 31,9 % des patients, avec une chimiothérapie adjuvante dans 57,4 % des cas et un protocole complet périopératoire dans 7,6 % des cas. Après un suivi médian de 30,7 mois, 80 (56,7 %) des 141 patients opérés d'une tumeur rectale avec MH ont développé une récurrence, pelvienne dans 16,3 % ($n = 23$ sur 141), hépatique dans 36,1 % des cas et mixte dans 56,5 % des cas. Les facteurs associés au risque de récurrence pelvienne étaient un ACE supérieur à 200 ng/mL ($p = 0,18$) et une amputation du rectum ($p = 0,11$). Les patients ayant eu une radiochimiothérapie néoadjuvante

avaient une meilleure survie sans récurrence ($p = 0,07$). Les facteurs associés au risque de récurrence hépatique étaient une hépatectomie trop réduite, des marges positives, une RFA associée. En analyse multivariée, seul un traitement par RFA était significativement associé à un risque de récurrence. Les taux de survie à trois et cinq ans étaient de 62,4 % et 36,4 % respectivement. Le nombre de site de récurrence avait une incidence sur la survie.

La conclusion des auteurs est que les récurrences après résection hépatique pour MHCCR sont fréquentes, notamment pelviennes, mais aussi hépatiques. Le traitement chirurgical des récurrences améliore la survie.

Commentaires

Ce travail ne permet pas de dégager un argumentaire ou un algorithme précisant l'indication d'une (radio)chimiothérapie (néo)adjuvante dans le cancer rectal métastatique, aucune recommandation consensuelle n'étant encore émise [2,4].

Le taux de récurrence est ici très élevé mais semblable aux chiffres de la littérature.

Plusieurs études ont montré l'intérêt d'une radiochimiothérapie préopératoire dans les cancers des stades II et III du rectum avec une réduction de la récurrence locale de 13 à 6 % ($p = 0,06$) cependant sans incidence sur la survie globale [5]. L'essai Quasar n'a pas montré d'avantage significatif pour une chimiothérapie adjuvante [6].

Dans le cadre de la prise en charge des lésions hépatiques résécables, l'essai EORTC publié récemment (FOLFOX avant et après chirurgie) apporte des résultats encourageants [4].

Références

- [1] Lancet 2008 ; 371 : 1007–16.
- [2] Gastroenterol Clin Biol 2007 ; 31 : 75–80.
- [3] Arch Surg 1998 ; 133 : 894–9.
- [4] Lancet 2008 ; 371 : 1007–16.
- [5] N Engl J Med 2004 ; 351 : 1731–40.
- [6] Lancet 2007 ; 370 : 2020–9.

Est-il possible de guérir définitivement des malades avec des métastases hépatiques d'origine colorectale initialement non résécables ?



ADAM R, WICHERTS DA, DE HAAS RJ ET AL.
Patients with initially unresectable colorectal liver metastases : is there a possibility of cure ? J Clin Oncol 2009 ; 27 : 1829-35.

Il a été montré qu'un peu plus de 30 % des malades, ayant eu une résection hépatique pour métastases hépatiques (MH) initialement non résécables mais devenues résécables sous chimiothérapie, pouvaient

avoir une survie prolongée au-delà de cinq ans [1]. En revanche, on ne sait pas si de tels malades peuvent guérir un jour définitivement de leur maladie métastatique. Les auteurs ont évalué les chances de guérison chez 148 malades ayant un suivi de plus de cinq ans après une résection hépatique pour MH initialement non résécables devenues résécables sous chimiothérapie. La guérison était définie d'une part, par un intervalle sans récurrence d'au moins cinq ans après la dernière résection hépatique pour MH ou la dernière résection pour métastase extra-hépatique et d'autre part, par l'absence de récurrence au terme du suivi. Parmi les 148 malades, 24 (16 %) étaient considérés comme guéris et 112 (72 %) étaient décédés de leur cancer. Les 12 malades restant ont été exclus soit parce qu'ils étaient sans récurrence pour un délai inférieur à cinq ans, soit parce qu'ils avaient une récurrence résécable au terme du suivi, soit parce qu'ils étaient décédés sans récurrence d'une autre cause. Les 24 malades guéris avec en moyenne initialement trois MH d'une taille moyenne de 5 cm. La cause initiale de non-résécabilité était une dissémination intra-hépatique trop étendue dans la majorité des cas. Les MH étaient devenues résécables après une seule ligne de chimiothérapie dans 88 % des cas et après, en moyenne, huit cycles de chimiothérapie qui, dans deux tiers des cas, était à base d'oxaliplatine. La résection hépatique était majeure dans dix cas (42 %) et associée à une radiofréquence dans cinq cas (21 %). Avec un suivi médian de 121 mois, 16 malades ont été guéris après la première hépatectomie, un malade après une résection hépatique en deux temps et sept après la résection d'une récurrence. Au terme du suivi, 12 de ces 24 malades n'ont pas eu de récurrence depuis au moins dix ans. La comparaison des 24 malades guéris avec les 112 malades décédés a permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs de guérison en analyse multivariée : une taille de MH inférieure à 3 cm ($p = 0,03$), moins de trois MH à la chirurgie ($p = 0,02$) et une réponse histologique complète ($p < 0,001$).

Les auteurs concluent qu'une prise en charge pluridisciplinaire permet d'obtenir une guérison chez 16 % des malades ayant pourtant initialement une maladie colorectale métastatique étendue.

Commentaires

Cette étude est un bon reflet des progrès réalisés dans la prise en charge des MH d'origine colorectale. En effet, on parle aujourd'hui de guérison pour des malades traités autrefois de façon palliative.

Cette étude confirme l'importance pronostique de la réponse histologique qui va devenir dans un futur proche un objectif majeur de la prise en charge des MH qu'elles soient résécables ou non résécables [2,3].

Il est probable que ce taux de 16 % augmente dans un avenir proche avec l'utilisation de thérapies ciblées qui permettent d'augmenter la réponse tumorale et la résécabilité des MH initialement non résécables [4].

Le principal biais de cette étude est le manque de définition précise de la non-résécabilité des MH au diagnostic. En effet, un certain nombre de

malades sont devenus résecables après quatre cycles d'une seule ligne de chimiothérapie, par exemple ; on peut penser que leurs MH étaient peut-être résecables ou très proche de la résecabilité au moment du diagnostic.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Cancer ; Métastase hépatique ; Chimiothérapie ; Chirurgie ; Guérison

Références

- [1] Ann Surg 2004 ; 240 : 644–57.
- [2] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5344–51.
- [3] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1635–41.
- [4] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 4593–602.

Métastases hépatiques d'origine colorectale synchrones : résection simultanée ou différée ?

DE HAAS RJ, ADAM R, WICHERTS DA ET AL.
Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. Br J Surg 2010 ; 97 : 1279-89.

La prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) synchrones est encore sujette à controverse en particulier en ce qui concerne l'intérêt d'une chirurgie simultanée des MHCR et du primitif par rapport à une chirurgie différée des MHCR. De nombreuses études rétrospectives ont comparé ces deux attitudes mais étaient d'interprétation difficile dans la mesure où les malades ayant eu une résection différée avaient le plus souvent des MHCR plus évoluées nécessitant des hépatectomies plus élargies [1-3]. Les auteurs ont donc réalisé une nouvelle étude rétrospective monocentrique comparant ces deux attitudes chez 228 malades ayant eu uniquement une résection hépatique mineure de moins de trois segments pour MHCR synchrones : 173 avaient eu une résection différée des MHCR (groupe différé) et 55 une résection simultanée (groupe simultané). Les malades du groupe différé avaient significativement plus de MHCR, avaient reçu plus de chimiothérapie préopératoire, et avaient plus de lésions du parenchyme non tumoral. La mortalité opératoire était nulle dans le groupe simultané et de 0,6 % dans le groupe différé (ns). La morbidité opératoire était significativement plus élevée dans le groupe différé que dans le groupe simultané (25 vs 11 % ; $p = 0,01$). Avec un suivi moyen de plus de 40 mois, la survie globale à trois ans était de 70 % dans le groupe différé et de 74 % dans le groupe simultané (ns). La survie sans récurrence à trois ans était significativement plus élevée dans le groupe différé que dans le groupe simultané (26 vs 8 %, $p = 0,005$). Une analyse multivariée mettait en évidence trois facteurs de risque indépendants de récurrence : un nombre de MHCR > 3, une non-résecabilité initiale des MHCR et une résection simultanée.

À partir de la cohorte de 228 malades, les auteurs ont réalisé une étude cas-témoins comparant 26 malades ayant eu une résection simultanée et 26 malades ayant eu une résection différée. Les critères d'appariement étaient l'âge, le sexe, le nombre et le caractère uni- ou bilatéral des MHCR. Comme pour l'ensemble de la population, dans cette étude cas-témoins, la morbidité était significativement plus haute après la résection différée, mais la survie sans récurrence était significativement plus élevée après résection différée.

Les auteurs concluent que si la résection simultanée des MHCR synchrones permet d'améliorer les résultats opératoires, elle a un effet néfaste sur les résultats oncologiques à long terme.

Commentaires

Cette étude confirme une précédente étude non publiée qui avait déjà montré que les résultats oncologiques à long terme étaient altérés en cas de résection simultanée [4].

Néanmoins, cette conclusion est à interpréter avec prudence car elle peut s'expliquer par des biais méthodologiques inhérents au caractère rétrospectif de cette étude. Malgré les efforts des auteurs, les malades des deux groupes n'étaient pas comparables et, en particulier, les malades du groupe différé avaient reçu plus de chimiothérapie préopératoire qui a pu influencer la survie sans récurrence même si cette chimiothérapie n'était pas un facteur indépendant en analyse multivariée [5]. Par ailleurs, l'étude n'a pas évalué ces deux attitudes thérapeutiques en intention de traitement et de ce fait, le groupe différé n'était constitué que de malades hypersélectionnés de bon pronostic. En effet dans ce groupe, n'étaient pas inclus tous les malades pour qui une résection différée initialement prévue n'avait finalement pas pu être réalisée du fait, par exemple, d'une complication de la chirurgie du primitif ou d'une progression des MHCR après la chirurgie du primitif.

Il reste donc toujours une place pour un essai contrôlé comparant ces deux attitudes, même si l'essai français Metasynch a dû être fermé par manque d'inclusion. En attendant cet essai, les recommandations SFCD-ACHBT à paraître prochainement devraient aider à une prise en charge optimale de ces patients avec MHCR synchrones.

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Métastase hépatique synchrone ; Résection simultanée ; Récurrence

Références

- [1] Ann Surg Oncol 2007 ; 14 : 1143–50.
- [2] Dis Colon Rectum 2004 ; 47 : 1310–6.
- [3] J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 233–41.
- [4] J Chir 2009 ; 146 (Suppl) : 4.
- [5] Lancet 2008 ; 371 : 1007–16.

Intérêt de la chimiothérapie intra-artérielle (CHIA) à base d'oxaliplatine comme traitement de première intention des métastases hépatiques colorectales non résécables



GOÉRÉ D, DESHAIES I, DE BAERE T ET AL.

Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 686-91.

En cas de métastases hépatiques colorectales (MHCR) non résécables, le seul traitement est la chimiothérapie dont l'un des buts est de rendre résécable ces MHCR initialement non résécables [1]. Récemment, un essai contrôlé a montré que la chimiothérapie intra-artérielle (CHIA) permettait d'augmenter le taux de réponse tumorale par rapport à une chimiothérapie systémique [2]. Les auteurs ont donc évalué chez 87 malades ayant des MHCR non résécables sans maladie extra-hépatique, le taux de résécabilité secondaire et la survie à long terme que l'on pouvait obtenir par l'utilisation d'une CHIA à base d'oxaliplatine. Les critères de non-résécabilité des MH étaient : un futur foie restant après résection insuffisant, un envahissement vasculaire et une progression sous chimiothérapie. La CHIA était couplée à une chimiothérapie systémique à base de 5-FU. Après une médiane de neuf cures de CHIA, 23 malades ont été opérés à visée curative et 21 (24 %) ont pu être réséqués. La chirurgie consistait en une destruction exclusive par radiofréquence dans sept cas, d'une résection exclusive dans quatre cas et d'une résection couplée à une radiofréquence dans dix cas. Le taux de résécabilité secondaire était de 53 % chez les 19 malades chez qui la CHIA était la première ligne de chimiothérapie et de 19 % chez les 68 malades qui avaient déjà reçu une chimiothérapie avant la CHIA ($p = 0,008$). La mortalité opératoire était nulle et la morbidité de 35 %. Avec un suivi de 24 mois, la survie globale était à trois et cinq ans de 73 % et 56 % chez les 23 malades opérés et seulement de 16 % et 0 % chez les 64 malades non opérés ($p < 0,0001$). Chez les 23 malades opérés, la survie sans récurrence était à un et deux ans de 28 et 10 %.

Les auteurs concluent qu'une CHIA à base d'oxaliplatine permet de rendre résécable des MHCR initialement non résécables et d'augmenter ainsi la survie à long terme chez près de 25 % des malades. Cette CHIA est encore plus efficace si elle est utilisée de première intention.

Commentaires

Cette étude confirme de précédentes études qui avaient déjà montré que la CHIA pouvait rendre résécables des MHCR initialement non résécables [2-4].

Les résultats concernant la résécabilité secondaire sont à interpréter avec beaucoup de prudence tant les critères de non-résécabilité apparaissent

subjectifs dans cette étude. En effet, l'existence d'un foie restant insuffisant après résection n'est pas clairement définie et si la progression des MHCR est un facteur reconnu de mauvais pronostic, elle ne préjuge pas de la résécabilité initiale des MHCR.

Dans la mesure où les auteurs recommandent cette approche thérapeutique en cas de MHCR non résécables, il est dommage qu'ils n'aient pas donné la survie globale de l'ensemble de la population qui aurait été une bonne évaluation en intention de traitement de cette approche thérapeutique.

Enfin, la CHIA ne règle pas un des problèmes des MHCR non résécables devenues résécables qui est la récurrence postopératoire. En effet dans cette étude, la survie sans récurrence à deux ans reste très faible et est comparable à celle rapportée pour les MHCR devenues résécables après une chimiothérapie systémique [1,5].

Mots clés : Foie ; Métastase hépatique ; Chimiothérapie intra-artérielle ; Résécabilité ; Survie

Références

- [1] Ann Surg 2004 ; 240 : 644-57.
- [2] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 1395-403.
- [3] J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3465-71.
- [4] Br J Surg 2006 ; 93 : 587-92.
- [5] Ann Surg 2009 ; 249 : 420-5.

Métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) initialement non résécables : taux de résection après une chimiothérapie systémique à base d'oxaliplatine et d'irinotécan associée à une chimiothérapie intra-artérielle

KEMENY NE, MELENDEZ FD, CAPANU M ET AL.

Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2009 ; 27 : 3465-71.

Plusieurs études ont montré que la chimiothérapie systémique plus ou moins associée à une chimiothérapie artérielle (CHIA) permettait de rendre résécables des MHCR initialement non résécables [1,2]. De plus, il a été montré qu'il existait une corrélation entre l'intensité de la réponse à la chimiothérapie et le taux de résection [3]. Les auteurs ont donc évalué, dans le cadre d'un essai de phase I, l'intérêt d'un traitement agressif chez 49 malades ayant des MHCR non résécables. Ce traitement consistait en une chimiothérapie systémique associant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan et une CHIA à base de floxuridine et de dexaméthasone. Tous les malades avaient au moins cinq

segments hépatiques atteints par les MHCR qui envahissaient par ailleurs les trois veines sus-hépatiques dans 25 % des cas, les deux branches portales dans 33 % des cas et qui venaient à moins de 1 cm de la veine cave dans 51 % des cas. Une toxicité de la chimiothérapie de grade 3-4 était observée dans 33 % des cas. En imagerie, une réponse objective était observée chez 41 malades (84 %) et une disparition complète de toutes les MH chez quatre malades (8 %). La survie médiane était de 40 mois. Une résection à visée curative a été possible chez 23 malades (47 %) et chez 19 (39 %), cette résection était R0. Chez ces 19 malades, la survie sans récurrence médiane était de 7,6 mois. Chez les 23 malades qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie avant ce protocole, le taux de résection était de 57 % et la survie médiane de 51 mois. À l'opposé, chez les 26 malades ayant déjà reçu une chimiothérapie au préalable, le taux de résection n'était que de 38 % et la survie médiane de 35 mois.

Les auteurs concluent que ce protocole couplant chimiothérapie systémique et CHIA donne des résultats encourageants et devrait être testé dans le cadre d'une étude contrôlée.

Commentaires

Dans les études concernant les MHCR non résécables, les taux de résection sont très variables et dépendent essentiellement non pas de l'efficacité du traitement mais plutôt de la sélection des malades et des critères de non-résécabilité retenus. Dans cette étude, les critères de non-résécabilité étaient très bien définis et tous les malades inclus avaient effectivement une maladie métastatique évoluée. Le taux de résection R0 de 39 % est donc assez impressionnant mais comme dans tous les essais de phase I et II, les malades étaient très sélectionnés et ces résultats doivent être confirmés dans une population plus large.

Ce travail confirme l'efficacité en termes de réponse mais aussi la toxicité de l'association de l'oxaliplatine et de l'irinotécan qui a été montrée récemment dans un essai de phase III [4]. Pour cette raison, il n'est pas certain que les excellents résultats observés ici soient en rapport avec l'utilisation d'une CHIA. À confirmer donc.

Comme souvent en cas de MHCR initialement non résécables mais devenues résécables après chimiothérapie, la survie sans récurrence après résection est très faible malgré une reprise de la chimiothérapie en postopératoire. Cela s'explique probablement par la récurrence sur le site initial laissé en place de MHCR ayant disparu sous chimiothérapie.

Mots clés : Foie ; Métastase hépatique ; Chimiothérapie intra-artérielle ; Résécabilité

Références

- [1] Ann Surg 2004 ; 240 : 644-57.
- [2] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 4881-7.
- [3] Ann Oncol 2005 ; 16 : 1311-9.
- [4] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1670-6.

La non-réponse à une chimiothérapie préopératoire ne modifie pas la survie à long terme après résection des métastases hépatiques des cancers colorectaux

NEUMANN UP, THELEN A, RÖCKEN C ET AL.

Non response to preoperative chemotherapy does not preclude long-term survival after liver resection in patients with colorectal liver metastases. Surgery 2009 ; 146 : 52-9.

Les métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) qui progressent sous chimiothérapie ne sont pas considérées comme de bonnes indications chirurgicales [1]. La présente étude, provenant d'un centre de référence en Allemagne, reprend la méthodologie du travail d'Adam *et al.* [1]. Ce travail rétrospectif sur 160 malades opérés pour MHCCR entre 1995 et 2005 a séparé trois groupes : réponse à la chimiothérapie ($n = 44$), stabilité sous chimiothérapie ($n = 20$) et progression sous chimiothérapie ($n = 87$ soit 60 %). L'évolution des métastases sous chimiothérapie a été évaluée par tomодensitométrie selon des critères stricts mais non référencés. Le critère de jugement de cette étude était la survie à long terme. Une analyse uni- puis multivariée selon un modèle de Cox a été réalisée. Les résultats montraient une survie globale de 37 % à cinq ans, tout à fait comparable aux résultats des autres publications sur ce sujet. La survie à cinq ans selon les groupes réponse, stabilité et progression était respectivement 34 %, 44 % et 36 %. En analyse multivariée, le caractère R1 de la résection et le caractère peu différencié de la tumeur influençaient la survie. En revanche, la progression des métastases sous chimiothérapie n'avait aucune influence sur la survie à long terme.

Les auteurs concluent que lorsque la résection est possible, elle peut être proposée au patient progressant sous chimiothérapie en offrant des chances de survie équivalentes aux autres.

Commentaires

Cette étude incite à proposer la résection quand elle paraît possible de manière R0 quel que soit le profil évolutif de la maladie. Elle ne plaide pas en faveur d'un traitement néoadjuvant dans la situation où les métastases hépatiques sont considérées comme résécables d'emblée. Les résultats de cette étude sont à l'opposé des conclusions de l'étude d'Adam *et al.* [1] qui analysait 130 malades sur une période équivalente avec une survie à cinq ans des malades progressifs de 8 %, la progression représentant un facteur de mauvais pronostic indépendant.

Les critères d'évaluation tomодensitométrie de l'évolution tumorale sont précisés mais ne correspondent pas aux critères standardisés (RECIST, OMS).

Il faut remarquer que le groupe de patients progressant sous chimiothérapie était le groupe le plus important en nombre (60 %), témoignant probablement d'une série historique où les patients recevaient simplement du 5-FU entraînant un biais de sélection vis-à-vis de chimiothérapies plus

récentes ayant fait la preuve d'une plus grande efficacité. Cependant, une estimation de la survie du sous-groupe des malades n'ayant reçu que des chimiothérapies récentes ou des thérapies ciblées ($n = 70$) a été faite, sans montrer de différence.

L'analyse multivariée ne fournit pas les odds ratio accompagnés des intervalles de confiance. Ces précisions auraient été utiles, en particulier pour le groupe des malades en progression.

Cette étude, comme celle d'Adam *et al.* [1], est une étude rétrospective avec un niveau de preuve faible. Une méthodologie prospective au mieux randomisée apparaît donc très utile pour déterminer la stratégie de traitement à proposer pour ces patients en progression.

Référence

[1] Ann Surg 2004 ; 240 : 1052-61.

Le bévacizumab en préopératoire n'augmente pas le taux de complications postopératoires chez les patients soumis à une chirurgie hépatique pour métastases d'origine colorectale

KESMODEL SB, ELLIS LM, LIN E, CHANG GJ, ABDALLA EK, KOPETZ S, VAUTHEY JN, RODRIGUEZ-BIGAS MA, CURLEY SA, FEIG BW.

Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5254-60.

Le bévacizumab (BV) est un anticorps monoclonal anti-VEGF, à action anti-angiogénique. Plusieurs essais contrôlés ont montré l'intérêt du BV en combinaison avec une chimiothérapie (CT) cytotoxique dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) [1-3]. L'action anti-angiogénique du BV et sa longue demi-vie sont susceptibles d'affecter la régénération hépatique, les complications pariétales et les complications postopératoires, une majoration des risques hémorragiques (3,1 %), de perforations digestives (1,5 %) ou un retard à la cicatrisation pariétale ayant été rapportés [2]. La règle est donc habituellement d'attendre six à huit semaines avant d'opérer un patient après arrêt du BV, particulièrement pour la chirurgie hépatique.

Cette étude a cherché à évaluer l'association entre traitement néoadjuvant par BV et morbidité postopératoire chez 125 patients ayant eu une chirurgie hépatique pour MHCCR, en comparant 44 patients avec CT seule vs 81 avec CT + BV. Le délai moyen entre l'arrêt du BV et l'intervention était de 58 jours. Une résection hépatique majeure était le plus souvent réalisée avec un geste supplémentaire extra-hépatique pour 20 patients. Une complication directement liée au BV a été observée chez 12 % des patients

(neuf hypertensions, deux protéinuries et une hémorragie minime). Le taux de complications postopératoires était de 49 % ($n = 40$) dans le groupe CT + BV vs 43 % ($n = 23$, $p = 0,22$), la majorité d'entre elles étant mineures. Après hépatectomie majeure, le taux de complications était de 43 % dans le groupe CT vs 53 % dans le groupe CT + BV ($p = 0,40$). La complication la plus fréquente était pariétale (27 %), souvent mineure, avec quatre éviscérations (trois dans le groupe CT + BV), sans différence entre les groupes ($p = 0,68$). Les complications hépatobiliaires ont été observées chez 7 % des patients sans différence entre les groupes ($p = 0,28$). Les autres complications cardiaques, pulmonaires ou infectieuses étaient moins fréquentes. Il y a eu un décès dans chaque groupe. En analyse multivariée, une hypoalbuminémie et un geste complémentaire à l'hépatectomie étaient associés à un risque plus élevé de complications postopératoires ($p = 0,03$ et $p = 0,023$, respectivement). Aucune association significative n'a été mise en évidence entre l'utilisation du BV et le taux de complication postopératoire. Par ailleurs en considérant le délai entre l'arrêt du BV et la chirurgie, l'analyse de sous-groupes ne montrait pas de différence en termes de complications entre les groupes arrêt du BV 31–45 jours avant l'intervention ($n = 13$), arrêt 46–60 jours ($n = 27$) ou arrêt au-delà de 60 jours ($p = 0,21$).

La conclusion des auteurs est que ni l'utilisation du BV, ni son mode de prescription n'étaient associés à une augmentation du taux de complications postopératoires. L'association en néoadjuvant de CT + BV n'augmente pas les complications chirurgicales. La détermination d'une date optimale d'intervention après l'arrêt du BV nécessite des études prospectives supplémentaires.

Commentaires

Bien qu'il s'agisse ici d'une étude rétrospective avec un nombre faible de patients, il est suggéré que l'utilisation de bévaccizumab en situation néoadjuvante d'une résection hépatique pour MHCCR n'augmente pas le taux de complications postopératoires, comme évoqué dans d'autres études [4,5].

Néanmoins un délai entre l'arrêt du BV et la chirurgie est indispensable à respecter faisant passer pour certains auteurs le taux de complications de 30,4 à 62,5 % selon que l'on observe un délai de huit semaines ou moins [6]. Les auteurs ici estiment que ce délai peut être raccourci et, sur un faible nombre de malades, n'observent pas de différence entre un délai de 30 ou de 60 jours. Néanmoins, ils conseillent d'attendre six semaines. La notion de délai nécessite indiscutablement une confirmation par des études prospectives.

Références

- [1] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1539–44.
- [2] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335–42.
- [3] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2013–9.
- [4] J Clin Oncol 2005 ; 91 : 173–80.
- [5] Ann Surg Oncol 2007 ; 14 : 759–65.
- [6] J Am Coll Surg 2008 ; 206 : 96–106.

Réponse tumorale et résécabilité secondaire des métastases hépatiques des cancers colorectaux après chimiothérapie adjuvante comportant du cétuximab : essai CELIM

FOLPRETCH G, GRUENBERGER T, BECHSTEIN WO ET AL.

Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab : the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 38-47.

On considère que 80 % des patients avec métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCR) ont une maladie hépatique non résécable au moment du diagnostic. Un des objectifs de la chimiothérapie est d'augmenter le nombre de patients résécables. Le cétuximab a montré son efficacité en première ligne, particulièrement chez les patients KRAS non muté [1]. L'étude CELIM était donc une étude d'efficacité du cétuximab associé soit au FOLFOX, soit au FOLFIRI dans le traitement de MHCR non résécables. Le critère de jugement principal était le taux de réponse, les critères de jugement secondaire étaient le taux de résection R0, la survie sans progression, la survie globale, les effets secondaires et l'évaluation de la réponse et de la toxicité en fonction des marqueurs moléculaires (KRAS et BRAF). La définition de maladie hépatique non résécable était la présence de cinq métastases hépatiques ou plus, ou une maladie hépatique évaluée techniquement comme non résécable par l'équipe chirurgicale et radiologique en charge du malade. L'évaluation de la réponse tumorale a été faite après quatre cycles avec un scanner ou une IRM selon les critères RECIST. En cas de non-résécabilité, le traitement a été poursuivi avec une évaluation tous les quatre cycles et une durée de traitement maximum de deux ans. Cent quatorze patients ont été inclus en multicentrique entre décembre 2004 et mars 2008. Les deux groupes étaient comparables. Les effets secondaires de la chimiothérapie ont été essentiellement dominés par la toxicité cutanée et la neutropénie (34 % et 23 % respectivement). Une réponse tumorale objective a été notée chez 66 patients (62 %), 68 % dans le groupe FOLFOX et 57 % dans le groupe FOLFIRI ($p = 0,23$). Trente et un patients (29 %) avaient une maladie stable et neuf patients (8 %) une progression. L'analyse rétrospective a montré que le taux de réponse était meilleur chez les patients porteurs d'un statut KRAS sauvage par rapport à un statut KRAS muté (70 % versus 41 % ; $p = 0,008$). Un taux de résection R0 a été obtenu chez 34 % des patients (36 sur 106), 20 (38 %) dans le groupe FOLFOX et 16 (30 %) dans le groupe FOLFIRI. Le temps médian entre le début de la chimiothérapie et la résection a été de 5,1 mois et le nombre médian de cycles a été de huit. Il n'y a pas eu de différence sur la morbidité post-opératoire et un patient dans chaque groupe est décédé dans la période post-opératoire. L'évaluation *a posteriori* de la résécabilité faite par sept chirurgiens indépendants a montré qu'après chimiothérapie, 60 % des patients étaient résécables comparés à 32 % au départ ($p < 0,0001$). Un désaccord entre les chirurgiens concernant la résécabilité a été noté dans 6,8 % des cas.

Les auteurs en ont conclu que l'on obtenait des taux de réponse tumorale élevés grâce au cétuximab associé soit au FOLFIRI, soit au FOLFOX, meilleur en cas de statut KRAS sauvage. Le taux global de résection R0 obtenu après chimiothérapie a été de 34 %.

Commentaires

Cet essai rapporte donc des taux de réponse tumorale élevés chez les patients KRAS sauvages traités par cétuximab en association au FOLFIRI ou au FOLFOX, avec un taux de résection R0 encourageant pour une maladie initialement non résécable.

Il convient d'attendre la publication des résultats sur la survie, afin de voir si cette augmentation de résécabilité a une traduction sur le pronostic.

Une limite majeure de cette étude est bien sûr la définition de la résécabilité qui est forcément subjective et variable d'une équipe à l'autre. Pour limiter ce biais, les auteurs ont fait une évaluation rétrospective de cette résécabilité avant et après traitement par un collège de chirurgiens indépendants dont la variabilité décisionnelle s'est révélée faible.

Mots clés : Foie ; Métastase ; Côlon ; Chimiothérapie ; Cétuximab ; Résécabilité ; Essai randomisé

Référence

[1] N Engl J Med 2009 ; 360 : 1408-17.

Les métastases hépatiques des tumeurs endocrines sont toujours plus nombreuses que ne le laissent supposer l'imagerie préopératoire et l'exploration peropératoire



ELIAS D, LEFEVRE JH, DUVILLARD P, GOÉRÉ D, DROMAIN C, DUMONT F ET AL.
Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice"
pathological examination : they are many more than you think...
Ann Surg 2010 ; 251 : 307-10.

En cas de tumeur endocrine, des métastases hépatiques (MH) sont observées dans près de 50 % des cas [1]. Leur traitement à visée curative repose essentiellement sur la chirurgie, retenue lorsque ces MH paraissent résécables sur l'imagerie. Cependant les performances de l'imagerie pour détecter les MH endocrines, le plus souvent de petite taille, ont été très peu évaluées. Les auteurs ont donc comparé les données de l'imagerie préopératoire aux données de l'exploration peropératoire et de l'examen anatomopathologique définitif chez 11 malades ayant eu une hépatectomie droite ou gauche pour MH endocrines jugées résécables sur l'imagerie réalisée dans

les 45 jours. L'imagerie consistait chez tous les malades en une échographie, un scanner triphasique avec reconstruction de 5 mm, une IRM, un octréoscan et une échographie de contraste chez sept malades sur onze. L'exploration peropératoire comprenait une palpation et une échographie. L'examen anatomopathologique était réalisé avec des coupes systématiques de 3–4 mm. Pour chaque malade, il était calculé la sensibilité de chaque examen d'imagerie par une analyse lésion par lésion en considérant l'examen l'examen de référence.

L'examen anatomopathologique a détecté 273 MH avec un nombre moyen de 25 ± 26 MH par malade. La taille médiane de la plus petite MH était de 2,2 mm. La sensibilité moyenne de l'échographie était de 38,4 %, du scanner de 37,6 %, de l'IRM de 48,8 % et de l'octréoscan de 23,9 %. Pour les sept malades qui l'ont eu, la sensibilité moyenne de l'échographie de contraste était de 38,2 %. La sensibilité moyenne de l'exploration chirurgicale était de 51,9 %.

Les auteurs concluent qu'en cas de MH d'une tumeur endocrine, l'imagerie préopératoire ou l'exploration peropératoire ne détectent que la moitié des lésions et qu'en conséquence la résection chirurgicale est probablement toujours incomplète.

Commentaires

Cette étude suggère qu'après résection hépatique des MH endocrines, il reste probablement beaucoup de MH non visibles dans le foie restant. Cela explique les taux de récurrence de plus de 50 % rapportés après exérèse à visée curative des MH endocrines [2].

Cette étude donne à entendre que la résection des MH endocrines est le plus souvent incomplète et qu'elle est donc plutôt à visée de réduction tumorale qu'à visée curative. Cependant, elle ne peut pas remettre en question l'intérêt de cette chirurgie puisque l'on ne connaît pas la survie des malades ayant des MH jugées résécables non opérés.

Dans cette série, deux malades sur onze avaient plus de 50 MH à l'examen anatomopathologique et ont contribué à péjorer considérablement les résultats des différents examens. Il aurait été intéressant de recalculer les performances de l'imagerie en excluant ces deux malades.

Les auteurs ont fait une analyse examen par examen. Il aurait été intéressant de faire une analyse de la performance globale de l'ensemble de l'imagerie en recoupant les données des différents examens car il est finalement assez rare que les malades ayant des MH endocrines n'aient qu'un seul examen avant d'être opérés.

Mots clés : Foie ; Tumeur neuroendocrine ; Métastase ; Imagerie ; Sensibilité

Références

- [1] Gut 2004 ; 53 : 549–53.
[2] J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 29–37.

8.2. Carcinome hépatocellulaire

Intérêt de l'utilisation de la radiofréquence dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : revue de la littérature

LAU WY, LAI EC.

The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma : a systematic review. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 20-5.

La destruction percutanée des carcinomes hépatocellulaires (CHC) par radiofréquence (RFA) est apparue dans les années 1990. L'hépatectomie ou la transplantation hépatique sont considérées comme les traitements les plus efficaces, mais seuls 10 à 20 % des CHC sont résecables. Ces lésions métastasant tardivement laissant donc une place pour un traitement local. Cette étude rassemble des travaux publiés entre 1997 et 2008 de type études contrôlées ($n = 10$), études comparatives non randomisées ($n = 8$) et études de cohortes avec un suivi de plus de 12 mois ($n = 26$). Cinq aspects ont été étudiés :

- comparaison RFA et différents traitements percutanés, à savoir injection d'alcool absolu et thermoablation par micro-ondes. Toutes les études ont montré avec un niveau 2 de preuve que la RFA était supérieure à ces deux autres traitements en termes de :
 - efficacité sur la nécrose tumorale (90 % contre 80 %) pour des tumeurs inférieures ou égales à 4 cm,
 - nombre de séances nécessaires (1,2 contre 4,8),
 - récurrence locale,
 - survie globale à quatre ans (74 % contre 57 %),
 - survie sans récurrence à trois ans (43 % contre 21 %). Cependant, le taux de complications après RFA était plus élevé (4,8 % contre 2 % ou 0 %) ;
- pour les CHC non résecables de diamètre inférieur ou égal à 3 cm, la RFA donnait une survie à cinq ans entre 33 et 58 %. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus après chimio-embolisation artérielle. La limite restant la taille tumorale, une nécrose complète est obtenue pour 90 % des tumeurs de moins de 3 cm et 70 % jusqu'à 5 cm, 25 % au-delà. La combinaison avec une alcoolisation associée peut élargir la zone de nécrose pour des tumeurs de 3 à 5 cm, avec un résultat semblable après chimio-embolisation ;
- RFA comme traitement d'attente avant transplantation : la transplantation hépatique est le meilleur traitement du CHC pour un nodule solitaire inférieur à 5 cm diamètre ou moins de trois nodules inférieurs ou égaux à 3 cm de diamètre, avec une survie à cinq ans de 58 à 74 %. Cependant, le

manque de donneurs peut rendre nécessaire un traitement d'attente. La RFA n'apparaît pas comme traitement validé dans les études considérées avec risque d'essai long de l'aiguille de ponction ou récurrence *de novo* ;

- RFA en traitement de première intention pour du CHC résecable : en dehors de la transplantation hépatique, la plupart des études contrôlées ne montrent pas de différence significative de survie à cinq ans entre RFA et résection hépatique, à condition qu'il s'agisse de tumeurs inférieures à 5 cm de diamètre ;
- RFA pour récurrence de CHC après hépatectomie : des récurrences de CHC opérés surviennent chez 50 à 80 % des patients à cinq ans (en majorité dans les deux ans), souvent inopérables. L'ablation percutanée des récurrences par RFA prend ici toute sa place avec des survies à cinq ans allant de 18 à 51,6 %.

Commentaires

Le traitement par radiofréquence est le meilleur traitement percutané d'un CHC de moins de 4 cm de diamètre, cependant le taux de récurrence reste élevé autour de 15 %. En cas de contre-indication l'injection d'alcool absolu reste efficace ;

La RFA reste une alternative indiscutable à la chirurgie d'exérèse, sans différence de survie à cinq ans entre RFA et hépatectomie pour les tumeurs inférieures à 3 cm de diamètre, et pourrait même être considérée comme traitement de première ligne. Au-delà de 5 cm de diamètre, la résection est supérieure ;

Il n'y a pas d'étude prouvant l'intérêt d'une RFA comme traitement d'attente à une greffe, ni comme traitement des récurrences de CHC.

Chimio-embolisation combinée à la radiofréquence chez les patients porteurs d'un hépatocarcinome de plus de 3 cm

CHENG BQ, JIA CQ, LIU CT, FAN W, WANG QL, ZHANG ZL, YI CH.
Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm : a randomized controlled trial.
JAMA 2008 ; 299 : 1669-77.

L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) augmente à travers le monde, la majorité étant diagnostiquée à un stade intermédiaire ou avancé, aucun traitement à visée curative standard (résection, transplantation, traitement percutané) ne faisant référence dans ce domaine [1,2]. La chimiothérapie

transartérielle (CTA) combinée à la radiofréquence (RF) a été utilisée chez des patients porteurs de volumineux CHC, mais les bénéfices de survie pour ce traitement combiné sont mal connus [3,4].

Cet essai randomisé a donc cherché à comparer les taux de survie des patients porteurs de CHC de plus de 3 cm ($n = 291$) traités par CTA-RF ($n = 96$), CTA seule ($n = 95$) et RF seule ($n = 100$), inclus de janvier 2001 à mai 2004, dans un seul centre en Chine. Les critères d'inclusion étaient l'absence d'indication de résection ; au plus trois lésions chacune de plus de 3 cm de diamètre, mais de moins de 7,5 cm ; une lésion située à plus de 0,5 cm des voies biliaires et 1 cm de l'intestin et aucun traitement antérieur. Les critères d'exclusion étaient une cirrhose Child C ou une contre-indication à l'un des traitements testés. L'objectif principal était la survie et l'objectif secondaire était le taux de réponse objective. Après un suivi médian de 28,5 mois, les médianes de survie étaient de 24 mois dans le groupe CTA (3,4 séances), 22 mois dans le groupe RF (3,6 séances) et 37 mois dans le groupe CTA-RF (4,4 séances). Les patients traités par CTA-RF avaient une survie globale meilleure que ceux traités par CTA seule (HR 1,87, IC 95 % (1,33-2,63), $p < 0,001$) ou RF seule (HR 1,88, IC 95 % (1,34-2,65), $p < 0,001$). La survie était également meilleure après CTA-RF dans la strate des patients porteurs d'un CHC uninodulaire comparativement à la RF seule (HR 2,5, IC 95 % (1,42-4,42), $p = 0,001$) et après CTA-RF comparée à la CTA seule dans la strate des patients porteurs d'un CHC multinodulaire (HR 1,99, IC 95 % (1,31-3,0), $p < 0,001$). Les taux de réponse objective, évalués à plus de six mois par scanner spiralé injecté, étaient plus élevés dans le groupe CTA-RF (54 %) que dans le groupe CTA seule (35 %, $p = 0,009$) ou dans le groupe RF seule (36 %, $p = 0,01$). En analyse multivariée, le type de traitement était un facteur pronostique indépendant.

Les auteurs concluent que dans cette étude, la CTA-RF était supérieure en termes de survie à la CTA ou la RF seules pour des patients porteurs d'un CHC de plus de 3 cm.

Commentaires

Alors que la CTA est devenue le traitement de choix des CHC multinodulaires et la RF une alternative à la chirurgie dans le traitement des CHC uninodulaires ou en attente de transplantation, aucune de ces deux techniques isolément ne permet un contrôle adéquat des CHC de plus de 3 cm [5].

Cette étude montre un bénéfice de la combinaison CTA-RF en cas de CHC de plus de 3 cm, uni- ou multinodulaire, sans augmentation du risque de dysfonction hépatique post-thérapeutique, contrairement à d'autres données rapportées [6].

Le caractère unicentrique de l'étude limite la généralisation de ses conclusions, ce d'autant que les populations atteintes en Chine sont souvent différentes des populations occidentales, notamment sur l'étiologie de la cause sous-jacente (majorité d'infections par le virus de l'hépatite B en Chine, alors que l'hépatite C et l'alcool sont prédominants en Occident).

Références

- [1] Hepatology 2002 ; 35 : 519–24.
- [2] Lancet 2003 ; 362 : 1907–17.
- [3] Am Surg 2002 ; 68 : 827–31.
- [4] Eur Radiol 2006 ; 16 : 661–9.
- [5] Hepatology 2003 ; 37 : 429–42.
- [6] N Engl J Med 1995 ; 332 : 1256–61.

Comment prévoir la survie après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire au-delà des critères de Milan

MAZZAFERRO V, LLOVET JM, MICELLI R ET AL.

Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria : a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 35-43.

La transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose est largement influencée par les critères de Milan : « une tumeur unique inférieure ou égale à 5 cm ; trois tumeurs au maximum dont la plus grosse égale ou inférieure à 3 cm, pas d’envahissement vasculaire macroscopique » [1]. Plusieurs études récentes ont montré une très bonne survie à long terme après transplantation hépatique au-delà de ces critères [2-4]. Le but de cette étude était donc d’explorer les possibilités d’aller au-delà de ces critères de Milan en analysant rétrospectivement les caractéristiques et la survie de 1556 patients ayant eu une transplantation hépatique pour CHC dans 36 centres internationaux avec 1112 (71,5 %) transplantations au-delà des critères de Milan (groupe HM) *versus* 444 répondant aux critères (groupe M). Dans le groupe HM, le nombre de médians de tumeur était de quatre (extrêmes deux à cinq) et la taille médiane de la plus grosse tumeur était de 40 mm (extrêmes 30 à 60). Un envahissement vasculaire microscopique (EVM) était présent chez 454 (42,4 %) malades du groupe HM *versus* 10,9 % des patients du groupe M. Le suivi médian a été de 53 mois (25–95). La survie globale à cinq ans des patients du groupe HM était de 53,6 % *versus* 73,3 % des patients du groupe M. En analyse multivariée, la taille de la tumeur, le nombre de tumeurs et l’EVM étaient des facteurs pronostiques indépendants. Les auteurs ont pu construire des fonctions de survie dénommées le « *Metroticket calculator* » en fonction de la taille, du nombre de tumeurs et de l’existence ou non d’un EVM, traduisant le fait que plus on s’éloigne des limites, plus le prix à payer est élevé en termes d’altération des résultats de survie. Un sous-groupe de patients du groupe HM avec une survie globale à cinq ans d’au moins 70 % a été identifié dans lequel le résultat de la somme entre la taille de la plus grosse tumeur et le nombre de tumeurs est inférieur ou égal à sept. Aucun de ces patients n’avait d’EVM, information qui, pour le moment, n’est pas disponible avant l’opération.

Les auteurs ont donc conclu que l'EVM était le facteur pronostique ayant la plus grosse influence sur la survie et qu'il existe un sous-groupe de patients au-delà des critères de Milan, appelé groupe « *up to seven* », dont la survie globale était très bonne à condition qu'il n'y ait pas d'EVM. Un modèle d'estimation de la survie appelé « *Metroticket Calculator* » est disponible sur Internet.

Commentaires

Ce travail dirigé et coordonné par les auteurs des critères de Milan était très attendu par la communauté des transplantateurs qui jugeait depuis plusieurs années ces critères trop restrictifs et reposant sur des données factuelles critiquables (40 malades) [1]. Voilà donc une analyse de grande ampleur multicentrique avec une méthodologie statistique rigoureuse qui confirme les travaux récents [2-4]. Le modèle mathématique constitué peut être considéré comme robuste car reposant sur l'analyse d'un très large effectif.

La définition du sous-groupe de patients « *up to seven* » dont le pronostic est favorable après la greffe est entachée d'une incertitude majeure : l'impossibilité de prédire l'envahissement vasculaire microscopique par les examens préopératoires.

Les auteurs mettent à notre disposition sur Internet le modèle d'estimation de survie pour un malade donné en fonction de ses caractéristiques tumorales et cela est louable.

Les futurs progrès dans la détermination du pronostic et donc dans la décision ou non d'une greffe viendront probablement de la connaissance préopératoire des caractéristiques biologiques du CHC.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire ; Transplantation hépatique ; Critères de Milan ; Survie

Références

- [1] New Engl J Med 1996 ; 334 : 693-99.
- [2] Hepatology 2001 ; 33 : 1394-403.
- [3] Ann Surg 2007 ; 246 : 502-11.
- [4] Br J Surg 2009 ; 96 : 785-91.

L'hypertension portale est-elle une contre-indication à la résection hépatique ?

CUCCHETTI A, ERCOLANI G, VIVARELLI M ET AL.
Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection ?
Ann Surg 2009 ; 250 : 922-8.

Des recommandations publiées en 2001 et 2005 [1,2] stipulent que l'hypertension portale (HTP) est une contre-indication à la résection

hépatique pour carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose. Le but de cette étude rétrospective cas-témoins était d'évaluer le déroulement et les suites opératoires des hépatectomies pour CHC chez les patients avec et sans HTP. Cette évaluation « globale » était définie comme le critère de jugement principal de l'étude. L'HTP présentait des varices œsophagiennes à l'endoscopie, splénomégalie avec un diamètre supérieur à 12 cm, taux de plaquettes inférieur à 100 000 par millimètre cube. Au total, 241 patients avaient un CHC développé sur une cirrhose prouvée histologiquement. Parmi ces patients, 89 avaient une HTP (36,9 %) et 152 n'en avaient pas (63,1 %). Deux étapes statistiques ont été réalisées : dans un premier temps, en plus de l'analyse de survie, un modèle de régression logistique a été appliqué à toute la population pour identifier des facteurs prédictifs de décompensation postopératoire ; puis dans un deuxième temps, pour éliminer les biais liés à une distribution inégale des covariables, un appariement a été réalisé utilisant le score de propension, méthode d'ajustement permettant de rendre les groupes de sujets comparables. Ainsi, seuls les patients que l'on pouvait appairer grâce à ce score de propension (patients comparables) étaient conservés, ce qui réduisait la population à 78 patients par groupe. Sur la population globale, 16 patients (6,6 %) ont développé une insuffisance hépatique postopératoire, avec une mortalité de 5 %. Les patients sans HTP avaient une survie significativement meilleure à trois et cinq ans que les patients avec HTP (72,8 % et 61,8 % *versus* 62,4 % et 51,5 %, $p = 0,008$). En utilisant le « score de propension » et donc l'appariement (albumine, bilirubine, INR, score MELD équivalent, même type de chirurgie, même quantité de transfusion intra-opératoire), il n'est apparu aucune différence entre les deux groupes en termes d'incident peropératoire, de complications postopératoires, de décès ou de survie à long terme. Le taux d'insuffisance hépatique (6,4 % *vs* 6,4 %) et la morbidité postopératoire (38,5 % *vs* 38,5 %) étaient similaires. En régression logistique, le score MELD et l'étendue de l'hépatectomie étaient des facteurs prédictifs d'insuffisance hépatique postopératoire.

Les auteurs concluent que la présence de signes d'hypertension portale n'avait pas d'influence sur le déroulement de l'intervention et les suites opératoires. Ainsi, chez les patients au score MELD équivalent et avec une résection prévue équivalente, la présence de varices œsophagiennes, d'une splénomégalie ou d'un taux de plaquettes inférieur à 100 000 par millimètre cube ne doit pas être considérée comme une contre-indication à la chirurgie.

Commentaires

C'est un enjeu majeur que de définir la place de la résection dans le traitement du CHC, notamment par rapport à la transplantation dont l'offre est limitée [3]. Cet article, portant sur un grand nombre de malades opérés pour CHC, ébranle le dogme de la contre-indication à la résection liée à l'HTP et élargit donc les indications.

Cependant le groupe de malades issu du score de propension ne représente pas la réalité médicale mais une hypersélection d'un sous-groupe de malades. Il est évident que tous les malades ayant une HTP et opérés d'un CHC ne meurent pas ou n'ont pas tous une insuffisance hépatocellulaire. Ce sous-groupe de patients, identifiés dans cet article, est probablement rare et difficile à identifier dans la pratique quotidienne. Cet artifice statistique conduit donc à un résultat quelque peu artificiel.

À ce jour, les recommandations de l'EASL et l'AASLD doivent être maintenues [1,2] en considérant que, globalement, il est peu raisonnable de proposer une résection hépatique aux malades souffrant d'un CHC sur cirrhose avec HPT. D'autres travaux devront étayer ces résultats.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire ; Chirurgie ; Hypertension portale

Références

- [1] J Hepatol 2001 ; 35 : 421–30.
- [2] Hepatology 2005 ; 42 : 1208–35.
- [3] Ann Surg 2009 ; 250 : 777–82.

9 Voies biliaires

Étendue de la résection hépatique dans les cholangiocarcinomes hilaires

CHEN XP, LAU WY, HUANG ZY ET AL.
Extent of liver resection for hilar cholangiocarcinoma.
Br J Surg 2009 ; 96 : 1167-75.

Les données récentes sur le traitement chirurgical du cholangiocarcinome hilaire (CCH) poussent à s'intéresser aux résections hépatiques étendues selon une technique du « *no touch* », voire même des résections vasculaires systématiques (bifurcation portale) pour augmenter le taux de résection R0 et ainsi améliorer la survie [1,2] avec souvent nécessité d'un drainage préopératoire des voies biliaires et une embolisation portale. Cependant, cette chirurgie est grevée d'une lourde morbidité et d'une mortalité postopératoire au-delà de 5 % [3]. Le but de cette étude rétrospective menée sur huit ans était de montrer que l'on pouvait diminuer la morbi-mortalité postopératoire en limitant le geste de résection hépatique tout en ayant des marges de résection saine. Parmi les 138 patients ayant eu une résection à visée curative pour CCH, un drainage biliaire préopératoire était réalisé en cas d'ictère depuis plus de quatre semaines et une bilirubinémie au-delà de 200 μmol . Aucun n'a eu d'embolisation portale préopératoire. Selon la classification de « Bismuth et Corlette », la résection hépatique consistait en : type I, exérèse du sous-segment IVB ; type II, exérèse du segment IVB et du segment I ; type IIIA et IIIB sans envahissement vasculaire homolatéral, résection du segment IVB, du segment V et du segment I ; hépatectomie droite élargie au IV et au I en cas de type IIIA avec envahissement vasculaire droit ou type IV, hépatectomie gauche élargie au segment I en cas de type IIIB avec envahissement vasculaire gauche. Au terme de la résection hépatique, en moyenne trois à cinq canaux biliaires droits et deux à quatre canaux biliaires gauches étaient à reconstruire. En cas d'impossibilité d'anastomose biliodigestive (canaux à distance les uns des autres), la réalisation d'une anastomose entre le jéjunum et le parenchyme hépatique adjacent aux canaux biliaires avec du fil 3/0 était la technique de choix. Parmi les 78 malades atteints d'un CCH de type III (a ou b), 48 (68 %) ont eu une résection mineure et 30 une résection majeure. Le taux de résection R0 global a été de 89,1 %, soit 123 patients. Le taux d'envahissement ganglionnaire était de 38 %. La mortalité postopératoire a été nulle.

Le taux de complications postopératoires a été de 29,7 % (avec deux fistules biliaires), significativement plus élevé en cas de résection hépatique

majeure (47 % *versus* 22 %, $p=0,018$). La survie globale à un, trois et cinq ans dans le groupe résection mineure était de 87, 54 et 34 % *versus* 80, 42 et 27 % dans le groupe résection majeure, sans différence significative entre les deux groupes.

Les auteurs concluent qu'une résection hépatique mineure peut être l'opération adaptée en cas de CCH de type I, II et III sans envahissement vasculaire. Les résections hépatiques majeures doivent être réservées au type III avec envahissement vasculaire homolatéral et au type IV.

Commentaires

Ce travail va à l'opposé des recommandations de résection hépatique majeure en cas de type III et de résection vasculaire systématique souvent précédée du drainage des voies biliaires (à travers le foie restant) et d'embolectomie portale. En effet, la proximité anatomique de la branche droite de l'artère hépatique et de la bifurcation portale par rapport à la convergence biliaire supérieure, leur envahissement microscopique fréquent, le risque de dissémination en cas de dissection de ces vaisseaux au contact de la tumeur sont les arguments pour proposer un geste élargi sans approcher la tumeur (*no touch technique*) et avec une résection systématique des vaisseaux droits et de la bifurcation portale [1].

En cas de résection mineure, il existe après la résection, deux ou trois tranches de section et au moins six canaux biliaires à reconstruire. Pour cela, les auteurs proposent une technique d'anastomose « grossière » entre le parenchyme hépatique et le jéjunum, c'est-à-dire ne prenant pas la paroi biliaire, ce qui est difficile à concevoir dans la pratique.

Malgré cela, le taux de résection R0 est très élevé (80 %), le taux de complications biliaires très faible (1,4 %) et la survie à long terme comparable à celle d'autres séries [3]. C'est presque « trop beau pour être vrai » et comme beaucoup de techniques asiatiques difficilement reproductibles par les Occidentaux.

Cette série n'atteint pas cependant les résultats de la « *Virchow Clinic* » avec une survie à cinq ans de 72 % dans le groupe de résection R0 ayant eu une hépatectomie droite élargie aux segments I et IV avec résection systématique de la bifurcation portale [3].

Mots clés : Foie ; Cholangiocarcinome hilair ; Traitement chirurgical ; Résection étendue ; Survie

Références

- [1] Ann Surg 1999 ; 230 : 808–18.
- [2] Langenbecks Arch Surg 2003 ; 388 : 194–200.
- [3] Eur J Surg Oncol 2008 ; 34 : 263–71.

Le type d'anastomose pancréaticojuénale après duodéno pancréatectomie céphalique diminue-t-il le taux de fistule pancréatique ? Résultats d'un essai randomisé bicentrique

BERGER AC, HOWARD TJ, KENNEDY EP ET AL.

Does type of pancreaticojejunostomy after pancreatico-duodenectomy decrease rate of pancreatic fistula ? A randomized, prospective, dual-institution trial. *J Am Coll Surg* 2009 ; 208 : 738-47.

La fistule pancréatique (FP) est l'une des complications les plus fréquentes après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). Il n'existe pas d'essai randomisé d'importance évaluant de façon comparative le taux de FP après anastomose pancréaticojuénale réalisée soit par invagination (AI) de la glande soit par anastomose canalaire (AC). L'hypothèse testée ici est que l'AC permettrait de réduire le taux de FP. Un essai randomisé a donc été réalisé d'août 2006 à mai 2008, incluant 197 patients dans deux institutions, opérés par huit chirurgiens expérimentés en chirurgie pancréatique. Les patients ont été randomisés entre AI ($n=100$) et AC ($n=97$) avec stratification sur la texture du parenchyme pancréatique. L'objectif principal était le taux de FP selon la classification internationale de l'ISGPF. Les objectifs secondaires étaient le grade de la FP, la durée d'hospitalisation, la mortalité et les autres complications postopératoires. Le taux de FP total était de 17,8 % et de 24 % *versus* 12 % dans les groupes AC et AI respectivement ($p < 0,05$). Le principal facteur de risque était la texture du parenchyme pancréatique, avec 8 % de FP sur parenchyme ferme *versus* 27 % sur parenchyme mou. Le taux de complications majeures (grades 3 à 5 de Clavien) était de 25 % dans le groupe AC *versus* 12 % dans le groupe AI ($p=0,03$) et la nécessité d'une procédure radiologique interventionnelle de 11 % *versus* 3 %, respectivement ($p=0,03$). Deux décès postopératoires ont été observés en relation avec FP, hémorragie et/ou sepsis. La durée d'hospitalisation était similaire entre les deux groupes.

Les auteurs concluent que l'anastomose pancréaticojuénale avec invagination du moignon pancréatique diminue largement le taux de FP comparativement à l'anastomose réalisée sur le canal de Wirsung.

Commentaires

Alors que la mortalité après DPC est inférieure à 5 % dans les centres experts, la morbidité postopératoire reste toujours élevée, estimée en moyenne à

40 % [1], avec comme cause principale la FP (10 à 28,5 %) [2]. Prévenir cette complication reste donc un enjeu médical majeur.

Un seul essai randomisé à ce jour a comparé l'AC à l'anastomose sur la tranche pancréatique mais sans invagination de celle-ci [3], sans différence significative entre les deux groupes sur le taux de FP (13 % *versus* 15 %). L'invagination de la tranche pancréatique lors de l'anastomose pancréatico-jéjunale semble donc, selon les résultats du présent essai, apporter un bénéfice majeur sur la diminution du taux de FP.

Même si une strate a été réalisée sur la texture du parenchyme pancréatique, il est regrettable que les patients avec parenchyme ferme aient été inclus dans cet essai, puisque la FP n'est pas le problème principal dans ce cas. Les résultats confirment d'ailleurs ce fait avec un taux de FP de 11 % dans le groupe AC *versus* 6 % dans le groupe AI en cas de parenchyme ferme, sans différence significative entre les groupes. Il n'y avait pas d'influence du diamètre du Wirsung sur le taux de FP dans ce travail.

Notons également que le chirurgien était une variable influençant en analyse multivariée la survenue d'une FP mettant en question la reproductibilité de la technique. Enfin, l'indice de masse corporelle (IMC) aurait probablement dû être pris en compte comme strate de randomisation, influençant significativement le taux de FP du fait d'une composante graisseuse plus importante du parenchyme pancréatique en cas d'IMC élevé.

Mots clés : Pancréas ; Duodéno pancréatectomie céphalique ; Anastomose pancréatico-jéjunale ; Invagination ; Essai randomisé

Références

- [1] Ann Surg 1997 ; 226 : 248–257.
- [2] Dig Surg 2004 ; 21 : 54–59.
- [3] Surgery 2003 ; 134 : 766–771.

Quelle technique de fermeture de la tranche pancréatique après pancréatectomie distale ? Résultats d'un essai randomisé

OLÁH A, ISSEKUTZ A, BELÁGYI T, HAJDÚ N, ROMICS L JR.
Randomized clinical trial of techniques for closure of the pancreatic remnant following distal pancreatectomy. Br J Surg 2009 ; 96 : 602-7.

La fistule pancréatique et les collections liquidiennes intra-abdominales sont les principales complications après pancréatectomie distale. Plusieurs techniques ont été décrites dans le but d'obtenir une fermeture parfaite du moignon pancréatique. Cet essai randomisé a inclus 70 patients ayant

bénéficié d'une pancréatectomie distale entre janvier 2002 et décembre 2006, comparant la fermeture par agrafage ($n=35$) à la fermeture par agrafage couplée à un patch séromusculaire de jéjunum ($n=35$). L'agrafage était réalisé par une pince à agrafage linéaire type TA® 55. La première anse jéjunale était patchée sur le moignon pancréatique, sans ouverture de la lumière digestive, en deux plans de points séparés de Monocryl® 4/0. Un drainage était placé au contact avec administration de Sandostatine® 100 µg, 3 fois par jour pendant cinq jours. Un scanner postopératoire était réalisé sur point d'appel clinique. L'objectif principal était le taux de fistule pancréatique (définition internationale de l'ISGPF) et/ou collections liquidiennes intra-abdominales. Les objectifs secondaires étaient les taux de gastroparésie et de réintervention et la durée médiane d'hospitalisation. Le taux de complications reliées à la section pancréatique était plus élevé dans le groupe agrafage seul (11 *versus* 4, $p=0,041$). Cependant, les taux de complications postopératoires significatives (fistule de grade B ou C et/ou collection liquidienne nécessitant un traitement) étaient comparables entre les deux groupes (5 *versus* 2, $p=0,428$), de même que le taux de réinterventions et la durée médiane de séjour.

Les auteurs concluent que couvrir la ligne d'agrafes pancréatiques par un patch séromusculaire de jéjunum est une méthode simple permettant de diminuer les complications postopératoires, telles que les fistules pancréatiques, mais plutôt lorsque celles-ci sont mineures.

Commentaires

L'incidence de la fistule pancréatique après pancréatectomie distale est élevée, de 10 à 30 % dans la littérature [1,2].

De nombreuses techniques ont été testées afin d'assurer l'étanchéité du moignon pancréatique (suture manuelle du moignon, agrafage, ligature du canal de Wirsung, agrafes résorbables, anastomose pancréaticojéjunale, invagination pancréatique avec différentes variations, section ultrasonique, patch séromusculaire digestif, colle biologique, application de mèche active... ou combinaison de ces techniques), sans diminution significative du taux de fistule postopératoire [3,4]. Les résultats présentés ici mettent en avant certes un avantage sur le taux de complications globales abdominales du patch séromusculaire, mais sans pour autant diminuer le taux de fistules graves (grades B et C) qui sont celles qui posent le plus de problèmes à gérer en postopératoire.

À noter que dans cet essai avec l'effectif retenu, une différence de 20 % sur l'objectif principal était attendue entre les deux bras, ce qui est très élevé. Une différence de 10 %, plus pertinente cliniquement, aurait nécessité l'inclusion d'environ 267 patients.

Un essai randomisé français multicentrique est actuellement en cours en France sous l'égide de FRENCH, cherchant à évaluer l'intérêt de l'application préventive du Tachosil® dans cette situation.

Mots clés : Pancréas ; Pancréatectomie distale ; Agrafage ; Suture jéjunale ; Essai randomisé

Références

- [1] Ann Surg 1999 ; 229 : 693–8.
- [2] Ann Surg 2007 ; 245 : 573–82.
- [3] Ann Surg 2002 ; 68 : 264–7.
- [4] Br J Surg 2005 ; 92 : 539–46.

Fistule pancréatique sévère après duodéno pancréatectomie céphalique : anastomose pancréaticogastrique comme procédé de sauvetage F

BACHELLIER P, OUSSOULTZOGLOU E, ROSSO E, SCURTU R,
LUCESCU I, OSHITA A, JAECK D.

Pancreatogastrostomy as a salvage procedure to treat severe postoperative pancreatic fistula after pancreato-duodenectomy.
Arch Surg 2008 ; 143 : 966-70.

Une fistule pancréatique (FP) survient chez 3 à 36 % des patients après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) avec une mortalité moyenne de 5 % ; le principal facteur favorisant la fistule étant la texture du tissu pancréatique. De nombreuses mesures préventives ont été proposées, dont aucune n'a fait sa preuve en dehors de l'intubation du canal de Wirsung aux résultats encourageants [1]. Le type d'anastomose, pancréaticogastrique (APG) ou pancréatico-jéjunale (APJ), n'influence pas le taux de fistule [2]. Le traitement curatif de ces fistules est le plus souvent conservateur, néanmoins une réintervention peut être rendue nécessaire par une péritonite, une hémorragie ou un abcès inaccessible à un drainage percutané, obligeant à de multiples drainages, voire une totalisation de la pancréatectomie, notamment dans les fistules sévères de grade C [3]. Les auteurs proposent de traiter les fistules pancréatiques sévères (grade C) par une APG comme alternative à une pancréatectomie totale.

L'étude porte sur 12 cas de fistules grade C parmi 403 DPC, dont 85 APJ et 318 APG. Parmi ces 12 patients, huit ont eu une pancréatectomie totale (PT) et quatre, une APG. Les patients avec une péritonite généralisée et une pancréatite aiguë du pancréas restant ont eu une PT avec drainages multiples, avec 50 % de décès (quatre sur huit) et un diabète pour les quatre survivants. Dans le groupe APG, le pancréas restant était partiellement conservable et une APG réalisable sur le moignon pancréatique après résection de la tranche nécrosée. Aucun décès n'était relevé dans ce groupe avec un seul cas de diabète. La morbidité globale pour les deux groupes était importante (83 %, dix sur 12 patients) avec notamment fistule biliaire, occlusion, éventration et complications générales. Cinq patients du groupe PT avaient été réopérés (péritonite biliaire $n=4$,

éventration $n=1$, occlusion $n=1$) et un patient sur quatre dans le groupe APG (péritonite biliaire). La durée d'hospitalisation était semblable dans les deux groupes.

Les auteurs concluent que, pour des patients sélectionnés, une APG peut être une alternative efficace à la PT dans le traitement des fistules pancréatiques sévères après DPC.

Commentaires

L'alternative proposée à la pancréatectomie totale, à savoir l'anastomose pancréaticogastrique, paraît très intéressante, même si les cas sélectionnés sont peu nombreux (quatre patients) et bien que les deux groupes comparés ici ne sont probablement pas comparables, notamment en raison du caractère conservable dans un groupe et non conservable dans l'autre du moignon pancréatique. On ne peut donc rien conclure ici, d'autant que le nombre de patients est très faible.

Une étude prospective, en intention de traiter et à plus grande échelle, *a priori* multicentrique du fait du faible nombre de patients inclus ici, malgré une large expérience, est nécessaire.

Cela ne règle pas le traitement des fistules sévères de grade C après anastomose pancréaticogastrique initiale, intervention réalisée majoritairement par les auteurs (79 % des cas).

Références

- [1] Ann Surg 2007 ; 246 : 425-33.
- [2] J Chir 2008 ; 145 : 103-14.
- [3] Ann Surg 2007 ; 246 : 966-74.

Caractéristiques des fistules pancréatiques tardives

PRATT WB, CALLERY MP, VOLLMER CM JR.
The latent presentation of pancreatic fistulas. Br J Surg 2009 ; 96 : 641-9.

Après une résection pancréatique, une fistule pancréatique (FP) peut se révéler tardivement malgré un dosage normal dans les drainages des premiers jours postopératoires. Leur révélation se fait alors que les drains ont souvent déjà été retirés. Sur une série de 405 patients, 107 FP sont apparues (26,4 %) dans les suites immédiates. Des FP tardives sont survenues chez 20 patients (4,9 % de toutes les résections, 18,7 % des FP, 36 % des FP avec signes cliniques). Ces FP survenaient particulièrement après pancréatectomie centrale (22 %), après DPC (5,1 %) ou pancréatectomie gauche (3,2 %). Les suites immédiates de ces 20 patients avaient été simples avec un drainage qui donnait en moyenne 65 cm³ au sixième jour avec dosage d'amylase normal. La FP s'exprimait en général au dixième

jour avec douleurs abdominales (18 sur 20), fièvre, écoulement abondant par le drain (en moyenne 200 cm³, pour ceux qui l'avaient encore) ou signes d'infections de paroi. Un drainage était alors réalisé par une voie percutanée ou chirurgicale après un scanner montrant une collection péripancréatique (17 sur 20). Par rapport aux FP postopératoires immédiates, ces FP tardives étaient responsables d'un taux d'infection deux fois supérieur et beaucoup plus sévère (40 % de grade C), avec réinterventions plus agressives, réanimation plus lourde, des hospitalisations plus longues et un coût plus élevé. Les facteurs prédictifs de FP tardive étaient l'âge avancé du patient et un faible diamètre du Wirsung. Trois types de FP tardives étaient isolés : type I (six sur 20) avec un drainage transcutané possible et pour la majorité des suites favorables ; type II (huit sur 20) nécessitant à chaque fois une réintervention avec reprise de la pancréaticojéjunostomie ; type III (six sur 20) en général chez des sujets d'un âge avancé avec un petit diamètre du Wirsung, chez des patients en situation critique, nécessitant un long séjour en réanimation et plusieurs réinterventions.

La conclusion des auteurs est que de nombreux patients avec une FP n'ont pas initialement un écoulement riche en amylase par les drains. Ces FP tardives sont très graves. Le contexte clinique est important et doit être pris en compte précocement avec les paramètres biologiques.

Commentaires

Le taux de FP tardive est élevé et représente un tiers des FP à expression clinique. Elles se révèlent souvent uniquement par un syndrome fébrile ou des douleurs. Particulièrement pour les sujets à risque, âgés ou ceux ayant un petit diamètre du canal de Wirsung, une surveillance clinique rapprochée et scannographique à la moindre suspicion, voire en systématique, doit être proposée.

Une prolongation du drainage postopératoire est à discuter, certains auteurs ayant suggéré que celui-ci pouvait être à l'origine d'abcès et de fistules [1]. Le drain peut par ailleurs s'exclure rapidement n'assurant plus son rôle de drainage.

Aucune mesure préventive n'a fait formellement la preuve de son efficacité sur la prévention des fistules, même si une anastomose pancréaticogastrique [2] ou une anastomose pancréaticojéjunale avec invagination [3] pourraient permettre un taux plus faible de FP.

Mots clés : Pancréas ; Pancréatectomie ; Fistule tardive

Références

- [1] Ann Surg 2001 ; 234 : 487-93.
- [2] Br J Surg 2006 ; 93 : 929-36.
- [3] J Am Coll Surg 229 ; 208 : 738-49.

Complications ischémiques après duodéno pancréatectomie céphalique



GAUJOUX S, SAUVANET A, VULLIERME MP, CORTES A, DOKMAK S, SIBERT A, VILGRAIN V, BELGHITI J.

Ischemic complications after pancreaticoduodenectomy : incidence, prevention, and management. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 111-7.

L'incidence des complications ischémiques après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) a été peu étudiée, de même que la prévalence des sténoses artérielles. Or cette intervention supprime l'artère gastroduodénale (AGD) et les arcades pancréatiques (AP) qui font communiquer l'axe coeliaque (TC) et l'axe mésentérique supérieur (AMS). Dès lors après DPC, la sténose d'un des axes entraîne inévitablement une ischémie dans le territoire dépendant, avec un risque de fistule ou de nécrose digestive. Cette étude a inclus 545 patients ayant eu une DPC avec étude artérielle préopératoire afin de dépister une sténose du TC ou de l'AMS et rapporte les résultats de la reconstruction artérielle sur la prévention des complications ischémiques. Tous les patients ont eu un scanner multibarrettes préopératoire avec reconstitution artérielle en trois dimensions. Les deux axes TC et AMS étaient classés comme : normal, sténose extrinsèque par ligament arqué, sténose athéromateuse partielle ou circulaire à l'origine du vaisseau. La sensibilité de l'examen pour la détection d'une sténose était jugée sur l'apparition ou non d'une ischémie, essentiellement sur l'axe TC, les sténoses de l'AMS étant plus rares. Une artériographie était réalisée pour chaque sténose dépistée, laquelle était considérée comme significative :

- pour le TC s'il existait une opacification rétrograde de l'AGD et des AP ;
- pour l'AMS si elle était opacifiée par voie rétrograde par les AP.

La suspicion d'un ligament arqué ne justifiait pas une artériographie, mais un simple test de clampage de l'AGD en peropératoire avec un échodoppler de l'artère hépatique immédiat en cas de positivité du test. L'existence d'une sténose entraînait la pose d'un stent trois à 24 semaines avant la DPC ou sa reconstruction en cours de DPC. La section d'un ligament arqué était faite en peropératoire et son efficacité testée par le clampage de l'AGD et un test Doppler. Il y a eu 62 sténoses artérielles détectées (11 %), dont sept par sténose athéromateuse et 55 par ligament arqué, dont seules 27 (5 % de cette population) étaient significatives. Quatre sténoses athéromateuses (2 TC+2 AMS) ont justifié la pose d'un stent préopératoire ($n=3$) ou d'un bypass ($n=1$) tout comme 23 sténoses par ligament arqué dont la section a été un succès pour 20 sur 23 patients (87 %). La mortalité et la morbidité étaient de 2,6 % ($n=14$) – majoritairement par complication ischémique – et 41 % ($n=224$), respectivement. Une complication ischémique a été observée chez six patients, principalement dépistée à j1, dont l'origine était une blessure peropératoire de l'artère hépatique ($n=4$), une sténose de l'AMS non reconnue ($n=1$), une dysplasie fibromusculaire du TC ($n=1$) ; cinq sur six de ces patients sont décédés (36 % de la mortalité

globale) malgré des tentatives de revascularisation. La sensibilité du scanner multibarrettes était de 96 % avec une exactitude de 92 %.

La conclusion des auteurs est que les complications ischémiques sont une cause sous-estimée de décès après DPC, liées à une sténose du TC ou de l'AMS ou à une blessure peropératoire de l'artère hépatique. Ces complications peuvent être réduites par la pose d'un stent préopératoire, la section d'un ligament arqué ou une dissection très méticuleuse de l'artère hépatique.

Commentaires

Il s'agit de la première étude comportant un grand nombre de patients, sur un sujet rarement évoqué, pourtant à l'origine d'un tiers de la mortalité globale, avec une méthodologie particulièrement claire.

Cependant, il faut noter que la majorité des complications ischémiques postopératoires (4/6) étaient liées à un traumatisme peropératoire de l'artère hépatique, qui est un problème un peu différent.

La question posée est donc : faut-il faire un dépistage systématique d'une sténose vasculaire avant DPC ou faut-il le réserver aux sujets « âgés » ? Plusieurs centres spécialisés se contentent d'un test de clampage de l'AGD [1], ce qui n'apparaît pas suffisant pour les auteurs de ce travail, un tiers des décès ayant une cause ischémique.

Le scanner multibarrettes est une méthode peu invasive, avec une exactitude de 92 %, permettant de dépister aisément un ligament arqué, représentant 85 % des sténoses et de traitement peropératoire bien codifié [2].

Références

[1] Am J Surg 1998 ; 176 : 352-6.

[2] J Chir 2008 ; 145 : 466-9.

Importance de la marge de résection après exérèse pancréatique pour cancer

CHANG DK, JOHNS AL, MERRETT ND ET AL.
Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer.
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 2855-62.

Plus de 80 % des patients ayant eu une résection pancréatique potentiellement curative développent des métastases hépatiques, sans récurrence locale identifiable, ce qui suggère que la maladie micrométastatique est présente au moment de la résection [1]. L'étude d'une marge de résection permet une bonne évaluation du pronostic. La corrélation entre l'envahissement des marges de résection et la survie à long terme était étudiée chez 365 patients après pancréatectomie pour adénocarcinome (TIPMP et kystes mucineux exclus) à visée curative (sans maladie résiduelle macroscopique). Le suivi

médian était de 15,6 (0–168,6) mois. À la fin de l'étude, 14,8 % étaient en vie. La mortalité à 30 jours était de 4,1 % avec 77,3 % ($n=288$) des patients décédés du cancer pancréatique, soit une survie actuarielle de 23,8 % et de 11,3 % à trois et cinq ans respectivement, en éliminant les autres causes de décès. La taille tumorale moyenne était de 20 mm et des adénopathies métastatiques étaient présentes chez 60 % des patients, une invasion péri-neurale chez 70 % et vasculaire chez 45 %. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 26 % des patients. En analyse multivariée, seuls la localisation tumorale (tête vs queue), la taille tumorale, l'envahissement de la marge, la présence de ganglions métastatiques, l'invasion vasculaire et un traitement par chimiothérapie adjuvante étaient des facteurs indépendants de la survie. Il y avait 132 patients avec une marge de résection positive R1 (à 0 mm). Concernant les autres patients, en étudiant les tranches de section tous les 0,5 mm, la survie devenait équivalente à partir d'un envahissement supérieur ou égal à 2 mm de la marge par rapport à des marges plus largement saines. Pour ceux avec une marge envahie inférieure ou égale à 1,5 mm, la survie était équivalente à ceux porteurs d'une marge de section immédiatement envahie.

La conclusion des auteurs est qu'une marge de résection saine de plus de 1,5 mm est liée à une survie à long terme meilleure. Une marge envahie inférieure ou égale à 1,5 mm pourrait être soumise à une thérapie adjuvante. L'étude systématique des marges pourrait identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une radiothérapie adjuvante.

Commentaires

Plusieurs études, dont une méta-analyse [2], avaient montré que la chimiothérapie était sans effet sur les patients avec une marge de section positive, avec une meilleure efficacité chez ceux à marge saine, à faible risque de récurrence locale.

Les patients avec une marge positive à moins de 1,5 mm de la tranche semblent avoir une meilleure réponse à la radiothérapie que ceux porteurs d'une tranche envahie à 0 mm, mais restent à risque élevé de récurrence.

La perspective d'un traitement néoadjuvant mérite d'être considérée, dans l'optique d'augmenter le taux de résection R0 et peut-être d'augmenter la survie des patients R1.

Une étude de l'ensemble des marges de section (pancréatique, artérielle, veineuse, rétroportale notamment) est nécessaire (étude coordonnée par J.-R. Delpero en cours) et une stratification des patients selon l'envahissement de ces marges est souhaitable dans les études contrôlées à venir.

Mots clés : Pancréas ; Cancer ; Chirurgie ; Marge de résection ; Survie

Références

- [1] Ann Surg 2008 ; 247 : 456–62.
[2] Br J Cancer 2005 ; 92 : 1372–81.

Intérêt pronostique des résections vasculaires avec reconstruction dans les pancréatectomies pour cancer

BOGGI U, DEL CHIARO M, CROCE C ET AL.

Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery* 2009 ; 146 : 869-81.

Cette étude compare 110 patients avec résection pancréatique à visée curative et résection des gros vaisseaux (groupe 1), 62 patients avec résection palliative sans résection vasculaire (groupe 2) et 197 avec pancréatectomie curative sans résection vasculaire (groupe 3). Le groupe 1 était subdivisé en trois groupes selon le type de résection vasculaire : veine porte (VP) $n=84$, artère mésentérique supérieure (AMS) $n=12$, VP+AMS (VA) $n=14$. La résection de la veine porte était réalisée en général après squelettisation de l'artère mésentérique supérieure. Des résections associées (tronc coeliaque, artère hépatique) pouvaient être faites en bloc avec ou sans l'AMS, suivies d'une reconstruction. Les marges de résection et type d'atteinte artérielle (longitudinale ou circonférentielle) étaient étudiées. Le suivi médian était de 22 mois (12-171). La morbidité et la mortalité ne différaient pas significativement entre les trois groupes : 33 % et 3 % groupe 1, 26 % et 3 % groupe 2, 40 % et 6 % groupe 3. Les taux de complications après résections vasculaires VP, AMS, VA étaient de 32 %, 25 % et 43 % respectivement. Les médianes et taux de survie actuarielle à un, trois, cinq ans étaient respectivement de 15 mois et 55 %, 19 %, 8 %, 8 % dans le groupe 1, de six mois et 24 %, 0 %, 0 % dans le groupe 2 et de 18 mois, 63 %, 21 %, 15 % dans le groupe 3. Dans le groupe 1, la médiane de survie après résection VP ou AMS isolée était la meilleure (15 mois, soit 58 % de survie à un an), alors que la survie des patients VA était la plus mauvaise (huit mois). Selon que l'infiltration s'étendait jusqu'à l'intima ou non, la survie à un, trois, cinq ans était de 40 %, 4 %, 4 % versus 64 %, 23 %, 11 % avec des médianes de survie de 11 mois versus 20 mois respectivement ($p < 0,001$). Les marges de résection étaient positives chez 18 % des patients, associées à un mauvais pronostic (groupes 1 et 3). Enfin les patients soumis à une chimiothérapie néoadjuvante avaient une médiane de survie plus élevée de 22 mois versus 11 mois ($p=0,009$). L'analyse multivariée montrait qu'un risque de décès par récurrence était plus élevé 2,2 fois sans chimiothérapie néoadjuvante, 2,5 fois pour des tumeurs peu différenciées et 2,2 fois en cas d'atteinte de l'intima vasculaire.

La conclusion des auteurs est que la pancréatectomie associée à la résection des gros vaisseaux peut être réalisée sans morbidité supplémentaire avec une meilleure survie comparée à un traitement uniquement palliatif.

Commentaires

Plusieurs travaux ont montré que l'atteinte de l'adventice de la veine porte n'était pas une contre-indication à la résection avec le même pronostic que la résection sans atteinte portale [1], d'autant qu'il ne peut s'agir que d'une

atteinte inflammatoire [2]. L'atteinte de l'intima est en revanche de mauvais pronostic semblable à celui des résections non curatives.

Les auteurs ont étendu les exérèses à l'AMS et aux vaisseaux péripancréatiques avec un résultat intéressant sur la survie.

Il aurait été intéressant d'avoir les indications et les résultats du traitement néoadjuvant, afin de connaître le nombre de patients avec envahissement alors rendus résecables, éventualité habituellement rare [3]. Ce point, pourtant facteur pronostique fondamental, n'a pas été étudié ici.

Mots clés : Pancréas ; Cancer ; Résection vasculaire ; Pronostic

Références

- [1] Arch Surg 2007 ; 142 : 172-9.
 [2] Surgery 1991 ; 109 : 481-7.
 [3] Ann Surg Oncol 2006 ; 13 : 1201-8.

Existe-t-il un intérêt à la résection élargie, multiviscérale, dans les tumeurs malignes pancréatiques ?

HARTWIG W, HACKERT T, HINZ U ET AL.
 Multivisceral resection for pancreatic malignancies : risk-analysis and long-term outcome. Ann Surg 2009 ; 250 : 81-7.

Les tumeurs malignes pancréatiques, en particulier l'adénocarcinome, bénéficient au mieux de la résection chirurgicale avec une morbi-mortalité acceptable dans des équipes entraînées. De ce fait, en plus des résections veineuses parfois nécessaires, des résections élargies aux organes de voisinage sont de plus en plus proposées. Le but de cette étude cas-témoins était de comparer la morbidité, la mortalité et la survie à long terme des cas ($n=101$) représentés par des pancréatectomies élargies aux organes de voisinage à des témoins ($n=202$) représentés par des pancréatectomies non élargies. Les résections veineuses (20 %) n'étaient pas considérées comme un élargissement de la résection. Les taux de morbidité postopératoire globale et intra-abdominale étaient significativement augmentés en cas de résection élargie (55,5 % *versus* 42,8 % et 37,6 % *versus* 25,3 %, respectivement), mais pas la mortalité postopératoire (3 % *versus* 1,5 %). L'analyse multivariée montrait que la durée opératoire (OR 0,32 ; IC : 0,12-0,80) et le caractère élargi de la résection à au moins deux organes (OR 0,22 ; IC : 0,03-0,91) étaient des facteurs de risque indépendants de survenue de complications intra-abdominales et de nécessité d'une réintervention. En revanche, la médiane de survie n'était pas différente entre les deux groupes (19,8 mois *versus* 23,1 mois).

Les auteurs concluent donc que dans les centres experts, on peut proposer des résections pancréatiques élargies avec une morbidité et une mortalité

postopératoires acceptables avec une survie équivalente aux pancréatectomies non élargies.

Commentaires

La méthodologie de cette étude cas-témoins paraît correcte avec des témoins deux fois plus nombreux que les cas et recrutés sur la même période. L'analyse multivariée fournit les paramètres adéquats.

Il s'agit d'une importante série de pancréatectomies élargies. Cependant, les pancréatectomies gauches représentaient 60 % des cas contre 20 % pour les duodéno pancréatectomies céphaliques (DPC) et 20 % pour les pancréatectomies totales. L'élargissement aux organes de voisinage a donc concerné en majorité des pancréatectomies gauches (97 % contre 37 % des DPC), geste finalement assez fréquent dans beaucoup d'équipes, pas forcément réservé aux centres experts.

La même équipe avait publié récemment une grande série de pancréatectomies gauches (300 cas) et avait montré que l'étendue de la résection à d'autres organes impactait sur la morbidité [1].

La durée opératoire est apparue comme un facteur pronostique indépendant. On ne peut s'empêcher de penser qu'en plus des gestes associés l'expérience du chirurgien a eu une influence, comme déjà montré dans une étude précédente [2].

La mortalité hospitalière des pancréatectomies gauches est ici supérieure à celle des DPC (6,7 % *versus* 4,8 %) ce qui n'est pas habituel et clairement liée aux gestes associés sur d'autres organes.

Références

[1] Ann Surg 2007 ; 245 : 573–82.

[2] Am J Surg 2005 ; 189 : 720–9.

L'association 5-fluorouracile–acide folinique et la gemcitabine sont aussi efficaces en situation adjuvante après pancréatectomie pour adénocarcinome : résultats de l'essai randomisé ESPAC-3

NEOPTOLEMOS J, STOCKEN D, BASSI C ET AL.
Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid versus gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial.
JAMA 2010 ; 304 : 1073–81.

L'essai *European Study Group for Pancreatic Cancer* (ESPAC-1) [1] et l'essai CONKO [2] avaient tous deux démontré que le « standard » après

pancréatectomie pour adénocarcinome était la chimiothérapie adjuvante, respectivement par 5-fluorouracile (5-FU) et par gemcitabine. Mais le choix entre ces deux traitements restait ouvert. Le groupe ESPAC a donc conduit un essai randomisé multicentrique pour déterminer quelle chimiothérapie permettait la meilleure survie globale en situation adjuvante après pancréatectomie pour adénocarcinome. Cet essai randomisé a été conduit dans 159 centres situés en Europe, Australie, Asie, Japon, Canada avec une participation de la Fédération de recherche en chirurgie (FRENCH). Après pancréatectomie pour adénocarcinome avec marges R0 ou R1 entre juillet 2000 and janvier 2007, 1088 patients ont été randomisés. Les patients ont reçu soit du 5-FU+acide folinique (acide folinique 20 mg/m² en bolus intraveineux, suivi par du 5-FU, 425 mg/m² en bolus intraveineux de j1 à j5, toutes les quatre semaines) ($n=551$ patients) ou de la gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion intraveineuse une fois par semaine toutes les trois ou quatre semaines) ($n=537$ patients) pendant six mois. L'analyse finale a été faite en intention de traiter après un suivi médian de 34,2 mois, suivi au cours duquel sont survenus 753 décès (69 %). La médiane de survie globale était équivalente dans les deux bras : 23,0 mois (IC 95 % : 21,1–25,0) dans le bras 5-FU+acide folinique *versus* 23,6 mois (IC 95 % : 21,4–26,4 mois) dans le bras gemcitabine ($p=0,39$). La survie sans récurrence était également équivalente dans les deux bras, avec une durée médiane de 14,1 et 14,3 mois respectivement ($p=0,53$). En analyse multivariée (excluant le taux de CA 19.9 sérique), les facteurs prédictifs de survie étaient le caractère R0 de la résection ($p=0,04$), le caractère bien différencié de la tumeur ($p<0,001$), l'absence d'envahissement ganglionnaire ($p<0,001$), un statut OMS 0 ($p=0,004$), la taille tumorale ($p=0,03$) et l'absence de tabagisme ($p=0,03$). La tolérance a été moins bonne dans le bras 5-FU+acide folinique avec 77 patients (14 %) ayant présenté 97 événements indésirables graves contre 40 patients (7,5 %) ayant développé 52 événements dans le bras gemcitabine ($p<0,001$). La qualité de vie était équivalente dans les deux bras.

Les auteurs concluaient à l'absence de supériorité de la gemcitabine sur l'association 5-FU+acide folinique en termes de survie globale après résection complète d'un adénocarcinome pancréatique.

Commentaires

Cet essai est le plus important numériquement de tous ceux ayant évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante après pancréatectomie pour adénocarcinome.

Si la supériorité de la gemcitabine n'apparaît pas en survie globale, elle existe en termes de tolérance, ce qui n'est pas sans intérêt dans une maladie grave.

Cette étude identifie un tabagisme ancien et surtout encore actif comme un facteur pronostique défavorable, ce qui n'avait été jusque-là suggéré que dans de rares publications portant sur de petits effectifs [3]. Les auteurs ne précisent pas si cet effet se traduit par une augmentation du risque de

récidive du cancer déjà traité ou une augmentation du risque de deuxième cancer sur le pancréas restant. Le mécanisme de cet effet délétère du tabac sur le pronostic après résection mériterait d'être identifié.

Un troisième essai du groupe ESPAC (ESPAC-4) est en cours d'activation, comparant en situation adjuvante, la gemcitabine seule à l'association gemcitabine-capécitabine (fluoropyrimidine orale) en France sous l'égide de FRENCH.

Mots clés : Pancréas ; Adénocarcinome ; Chirurgie ; Chimiothérapie adjuvante ; Essai randomisé

Références

- [1] N Engl J Med 2004 ; 350 : 1200-10.
- [2] JAMA 2007 ; 297 : 267-77.
- [3] Cancer Detect Prev 1997 ; 21 : 497-509.

Gemcitabine versus gemcitabine plus capécitabine dans le traitement des cancers du pancréas avancés

CUNNINGHAM D, CHAU I, STOCKEN DD ET AL.

Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer.
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 5513-8.

Le bénéfice d'une chimiothérapie par gemcitabine (GEM) pour les cancers du pancréas résécables ou non, est désormais un standard [1,2]. Cette étude randomisée multicentrique contrôlée avait pour intérêt de déterminer si l'addition de la capécitabine (CAP, forme orale du 5-fluorouracile) à GEM améliorerait la survie globale des cancers non résécables par rapport à GEM seul. Un total de 533 patients, issus de 75 hôpitaux et vierges de toute chimiothérapie, était randomisé en GEM ($n=266$) ou GEM-CAP ($n=267$). Comparativement au groupe GEM, le groupe GEM-CAP avait une meilleure réponse (19,1 % vs 12,4 %, $p=0,03$), une médiane de survie sans récurrence allongée (5,3 mois vs 3,8 mois, HR 0,78, $p=0,004$) ainsi qu'une tendance à un allongement de la survie globale (7,1 mois et de 6,2 mois, HR 0,86, $p=0,08$). Cette tendance se confirmait après ajustement sur les facteurs de stratification lors de la randomisation ($p=0,07$). Seuls 4 % des patients ont développé une toxicité de grade 3/4 sur le groupe GEM-CAP, sans différence de qualité de vie entre les deux groupes. En combinant les données de deux autres études comparables publiées [3,4], soit un total de 935 patients dans une méta-analyse, une amélioration significative de la survie en faveur de GEM-CAP était identifiée (HR 0,86, $p=0,02$), sans hétérogénéité entre les études.

La conclusion des auteurs est que l'association GEM-CAP doit être considérée comme un standard en première ligne des cancers du pancréas localement avancés ou métastatiques.

Commentaires

Cette étude bien menée, à laquelle s'ajoute une méta-analyse, établit un bénéfice modeste mais réel au schéma gemcitabine-capécitabine dans les cancers avancés du pancréas, avec un impact sur le taux de réponse, la survie sans récidive et la survie globale.

Il existe plusieurs autres directions de recherche en cours d'étude dans les cancers pancréatiques avancés avec des résultats certes modestes mais encourageants de l'association oxaliplatine-5-FU ou GEM-erlotinib.

Mots clés : Pancréas ; Traitement ; Cancer ; Chimiothérapie ; Essai randomisé

Références

- [1] Hepatogastroenterology 2004 ; 57 : 634-8.
- [2] JAMA 2007 ; 297 : 267-77.
- [3] Ann Oncol 2003 ; 14 : 97-104.
- [4] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 2212-7.

Quelle résécabilité et quelle survie des cancers de pancréas initialement non résécables traités par radiochimiothérapie ?

MORGANTI AG, MASSACCESI M, LA TORRE G ET AL.
 A systematic review of resectability and survival after concurrent chemoradiation in primarily unresectable pancreatic cancer.
 Ann Surg Oncol 2010 ; 17 : 194-205.

Seuls 10 à 20 % des cancers pancréatiques sont d'emblée résécables au moment du diagnostic avec 10 à 15 % de survie à cinq ans. Parmi les traitements néoadjuvants proposés pour les patients non résécables, la radiochimiothérapie (RCT) est une option pertinente, associant contrôle local de la maladie par la radiothérapie et général par la chimiothérapie, avec des résultats discordants dans la littérature [1,2]. Certains patients peuvent devenir résécables à l'issue de la RCT, sans que l'on connaisse précisément le pourcentage de patients rendus résécables et leur survie. Les auteurs ont cherché à répondre à cette question par une analyse systématique de la littérature pertinente depuis 2000, avec évaluation en intention de traiter du taux de résection et de la survie. Treize études ont été retenues, soit 510 patients remplissant les critères (radiothérapie de 45 Gy, couplée à une chimiothérapie qui pouvait être du 5-FU combiné à un sel de platine ou à la gemcitabine). Le taux de résection rapporté variait de 8,3 à 64,2 % (médiane 26,5 %) avec un taux de résection R0 chez les patients réséqués de 57,1 à 100 % (médiane 87,5 %). Les réponses histologiques complètes étaient occasionnelles entre 3 et 8,8 %. Une irradiation supérieure à 50 Gy n'augmentait pas la survie. Le taux de résection n'était pas plus élevé après utilisation

de gemcitabine *versus* une autre chimiothérapie (25,5 % vs 26,5 %). La chimiothérapie d'induction avant RCT permettait un taux de résection de 29 % *versus* 22,5 % pour la RCT seule. La survie médiane était de 13,3 mois (9–23), 23,6 mois pour les patients réséqués *versus* dix mois pour les patients non réséqués. La survie à trois ans des patients réséqués variait de 32 à 73 %. Chez les patients réséqués, la survie médiane des patients ayant reçu de la chimiothérapie était de 21 mois *versus* 28 mois pour ceux ayant reçu une autre chimiothérapie.

La conclusion des auteurs est que le taux élevé de résection R0 parmi les patients réséqués justifie de proposer une chirurgie d'exérèse en l'absence d'évolutivité sous RCT pour des cancers initialement non résecables.

Commentaires

Il ne s'agit pas d'une méta-analyse, mais d'une revue de la littérature d'études prospectives, rétrospectives ou des courtes séries de cas, avec à la clé une très grande hétérogénéité et des résultats peu robustes.

L'intérêt sur la survie d'une RCT concomitante dans le cancer du pancréas reste très discuté dans les essais randomisés, avec souvent un taux de réponse faible [1] et un taux de résection R0 inférieur à 10 %. Les chiffres de résection R0 très élevés rapportés ici doivent être considérés avec la plus grande réserve, vraisemblablement liés à des critères de résecabilité variables et à une hypersélection des patients.

La donnée importante est que la médiane de survie des tumeurs primitivement inopérables réséquées est semblable à celle des patients résecables d'emblée (23,6 mois *versus* 20 mois).

Les modalités de la radiothérapie ou le type de chimiothérapie ne semblent pas influencer la résecabilité.

Mots clés : Pancréas ; Cancer ; Chirurgie ; Radiochimiothérapie ; Survie

Références

[1] J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 : 751–5.

[2] Ann Surg 1979 ; 189 : 205–8.

Radiofréquence dans le traitement du cancer du pancréas localement avancé : quelle faisabilité et avec quelle tolérance ?

GIRELLI A, FRIGERIO I, SALVIA R ET AL.
Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. Br J Surg 2010 ; 97 : 220-5.

L'adénocarcinome pancréatique a un pronostic sombre : seulement 20 à 30 % des patients ont une maladie résecable au diagnostic et, en cas de

résection, les meilleurs taux de survie à cinq ans ne dépassent jamais 30 %. Les options thérapeutiques à visée palliative (chimiothérapie, radiothérapie) sont peu efficaces. C'est pourquoi la radiofréquence (RF), déjà utilisée dans bon nombre de tumeurs solides avec succès [1,2], a été évaluée. Le but de cette étude de phase II était d'évaluer la faisabilité et la tolérance de la RF chez des patients porteurs d'un cancer pancréatique localement avancé, non résécable, non métastatique.

La procédure était réalisée après mise en route d'un traitement par octréotide au cours d'une laparotomie qui vérifiait l'absence de métastase hépatique, l'absence de carcinome péritonéale et le caractère non résécable de la lésion. L'atmosphère péripancréatique était protégée par des champs froids humides et le tube digestif était irrigué avec une solution saline froide. Un geste chirurgical palliatif était réalisé dans le même temps (gastro-entéroanastomose ou dérivation biliaire) si nécessaire. Les critères de jugement de l'étude étaient la morbidité postopératoire à 30 jours, la mortalité et la durée d'hospitalisation. À la sortie du malade, un questionnaire d'évaluation de l'impact de la procédure sur les douleurs abdominales était rempli. Cinquante-cinq patients consécutifs ont été traités dont 34 (68 %) après le bilan initial et 21 après progression sous traitement. La taille médiane de la tumeur traitée était de 40 mm. La tumeur était localisée à la tête du pancréas chez 31 patients (62 %) et chez 16 patients dans le corps ou la queue. Dix-neuf patients ont eu simplement une RF et les autres un traitement chirurgical palliatif associé.

Les suites opératoires ont été simples chez 37 patients (74 %). Un patient est décédé dans les suites opératoires d'une insuffisance hépatique non liée à une thrombose portale. Des complications intra-abdominales sont survenues chez 12 patients (24 %) : huit pour des cancers de la tête du pancréas et quatre du corps. Six de ces patients ont eu des complications directement liées à la RF (deux fistules pancréatiques et quatre thromboses portales).

Après une analyse intermédiaire des 25 premiers malades, les auteurs ont décidé de diminuer la température de la RF de 105 à 90° pour les 25 patients suivants. Le taux de complications est alors descendu à 8 %. L'évaluation sur l'échelle de la douleur a révélé que 24 des 35 patients (68 %), qui se plaignaient de douleurs préopératoires, notaient une amélioration clinique une semaine après la procédure.

Les auteurs concluent que la RF de cancers pancréatiques avancés est faisable, avec un taux de complications de 24 %, et améliore les douleurs dans plus de 60 % des cas.

Commentaires

Après de nombreux organes solides, la RF tente de s'attaquer au cancer du pancréas avec des contraintes particulières liées à l'anatomie de l'organe et aux particularités biologiques du parenchyme pancréatique. Son caractère fibreux pourrait diminuer les risques de conduction thermique dans le reste de la glande.

Le principe même de ce traitement, c'est-à-dire une nécrose thermique de la tumeur débordant dans le parenchyme adjacent, est remis en question par la proximité des structures de voisinage (duodénum, voie biliaire, vaisseaux mésentériques) qui peuvent être gravement brûlées. L'objectif premier de ce traitement ne peut donc à ce jour être atteint.

De même, un des grands avantages de la RF, qui est la possibilité d'un traitement percutané, est pour le moment impossible puisqu'il faut d'une part, s'assurer de la non-résécabilité et d'autre part, protéger les structures de voisinage.

Enfin l'utilité de la RF serait une bonne palliation des douleurs, objectif qui peut être atteint sans risque par l'alcoolisation percutanée ou échodopographique des nerfs splanchniques [3].

Mots clés : Pancréas ; Cancer ; Radiofréquence

Références

- [1] J Hepatol 2010 ; 52 : 380-8.
- [2] Invest Radiol 2005 ; 40 : 583-90.
- [3] JAMA 2004 ; 291 : 1092-9.

Cancers kystiques du pancréas : rôles de la morphologie et de l'analyse du liquide kystique

LEUNG KK, ROSS WA, EVANS D ET AL.

Pancreatic cystic neoplasm : the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 2818-24.

Les cancers kystiques du pancréas représentent 10 à 15 % des kystes pancréatiques [1]. Leur diagnostic reste difficile mais est devenu plus aisé grâce à l'imagerie moderne et à l'analyse du liquide intrakystique. Cette étude rétrospective a inclus 79 patients ayant eu une ponction à l'aiguille sous échodopographie du liquide intrakystique. Les caractéristiques de la paroi kystique ont été évaluées par scanner, IRM ou échodopographie. Parmi ces patients, 29 avaient un kyste bénin, 50 un kyste potentiellement malin ou malin. En morphologie, la présence d'une paroi kystique épaisse et de végétations intrakystiques était en faveur d'une dégénérescence. Le dosage des marqueurs intrakystiques montrait un taux médian d'ACE de 1,0 ng/mL pour les kystes bénins *versus* 471,1 ng/mL pour les kystes *a priori* malins ($p < 0,01$). En revanche, le dosage du CA 19.9 n'apportait rien en faveur de la malignité ($p = 0,2$), ni même le taux sérique de ces marqueurs. La viscosité du liquide des lésions malignes ou à potentiel malin était beaucoup plus élevée que dans les kystes bénins ($p < 0,01$). Sur les 50 patients porteurs de kystes malins ou potentiellement malins, 19 ont été opérés dans les quatre à six mois, 12 n'ont pas été opérés du

fait de comorbidités ou d'une tumeur non résecable, 19 sans évidence formelle de malignité ont été soumis à une surveillance. Parmi ceux ayant un suivi de plus de six mois, deux ont été opérés à 13 et 30 mois, du fait d'une modification de la forme du kyste à l'imagerie. Parmi les 29 kystes bénins, six ont été finalement opérés du fait de signes de compression, mais sans transformation néoplasique.

La conclusion des auteurs est que la présence d'une paroi épaisse, de végétations intrakystiques, d'une élévation significative de l'ACE dans le liquide kystique et d'un caractère visqueux de son contenu est associée au caractère malin ou potentiellement malin. À noter que 16,7 % des kystes initialement traités de façon conservatrice ont été finalement opérés.

Commentaires

Cette étude issue d'un centre expert n'apporte pas de conclusion très originale, car ces données sont déjà connues depuis plusieurs années [2].

On peut regretter qu'aucune recherche d'altération génétique (ki-ras, p53, mucines, ploïdie) n'a été faite sur le liquide kystique, axe de recherche actuel pour prédire un potentiel malin [3,4].

L'intérêt de ce travail est de montrer que nombre de kystes asymptomatiques peuvent être traités de façon conservatrice pendant plusieurs années avec ici seulement 16,7 % des patients relevant finalement d'une intervention, décidée sur une modification des critères morphologiques.

Mots clés : Pancréas ; Tumeur kystique ; Cancer ; Diagnostic

Références

- [1] Ann Surg 1987 ; 205 : 393-8.
- [2] Gastro Intest Endosc 2005 ; 62 : 383-9.
- [3] J Surg Oncol 1994 ; 55 : 84-91.
- [4] In J Cancer 1997 ; 74 : 286-90.

Incidentalomes pancréatiques : risque élevé de tumeurs potentiellement malignes

LAHAT G, BEN HAIM M, NACHMANY I ET AL.
Pancreatic incidentalomas : high rate of potentially malignant tumors.
J Am Coll Surg 2009 ; 209 : 313-9.

L'incidentalome pancréatique (IP), asymptomatique, est un diagnostic de plus en plus fréquent sans que l'on sache vraiment ce qu'il représente. L'objectif de cette étude était donc de caractériser ces tumeurs et de les comparer avec des tumeurs pancréatiques (TP) symptomatiques. À partir d'une base de données rétrospectives de 475 patients opérés

consécutivement de 1995 à 2007 d'une pancréatectomie, 64 IP (13,5 %) et 411 TP (86,5 %) ont été identifiées et comparées. Les IP étaient localisées dans 21 % dans le corps ou la queue du pancréas *versus* 9 % dans la tête ($p=0,001$). Les taux de mortalité et de morbidité postopératoires étaient comparables entre les deux groupes. Vingt-deux IP (34 %) *versus* 278 TP (67 %) étaient malignes ($p < 0,001$), 38 IP étaient des lésions précancéreuses et les quatre restants (6 %) avaient un faible risque ou aucun risque de dégénérescence. La TIPMP était le diagnostic le plus fréquent dans le groupe IP ($n=15$; 23,4 %), avec deux tumeurs invasives (13,3 %) *versus* 15 (40,6 %) dans le groupe TP ($p=0,02$). Les caractéristiques anatomopathologiques étaient plus favorables dans le groupe IP que dans le groupe TP. La médiane de survie maladie spécifique était globalement significativement plus élevée dans le groupe IP (145 *versus* 46 mois, $p=0,001$). Elle était de 22 mois dans le groupe IP *versus* 19 mois dans le groupe TP pour les adénocarcinomes ($p=0,4$). Enfin, la survie spécifique à cinq ans était de 94 % *versus* 68 % respectivement dans le sous-groupe des patients opérés d'une TIPMP ou d'un cystadénome mucineux ($p=0,07$).

Les auteurs concluent que les interventions pour IP sont fréquentes avec un nombre non négligeable de lésions malignes ou précancéreuses. L'exérèse précoce de ces lésions chez des patients asymptomatiques est associée à une survie augmentée comparativement aux patients avec tumeur pancréatique symptomatique.

Commentaires

Avec l'amélioration des techniques d'imagerie et la fréquence croissante de leur utilisation combinée aux bilans biologiques avec dosage des marqueurs tumoraux, la détection de lésions pancréatiques chez des patients asymptomatiques est de plus en plus fréquente.

De façon un peu attendue, une majorité d'incidentalome était localisée au niveau du pancréas distal où une masse pancréatique a moins de chances d'être responsable de symptômes. Les tumeurs symptomatiques avaient significativement plus de chances d'être malignes.

Le plus important à souligner est que 94 % des incidentalomes de cette série avaient un potentiel malin, taux plus élevé que celui rapporté précédemment dans deux grandes séries sur le sujet [1,2].

Deux limites sont à noter dans ce travail :

- le fait que seules des lésions réséquées aient été incluses, la majorité des incidentalomes n'étant pas habituellement opérés ;
- le caractère rétrospectif de l'analyse.

Références

- [1] Ann Surg 2006 ; 243 : 673–83.
 [2] Arch Surg 2003 ; 138 : 423–7.

Pronostic favorable après résection de tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) dégénérée : quel rationnel histopathologique ?

POULTSIDES GA, REDDY S, CAMERON JL ET AL.

Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 470-6.

Alors que l'adénocarcinome pancréatique a un pronostic sombre avec une survie à cinq ans après chirurgie de 10 et 25 % [1], la survie des patients réséqués pour TIPMP dégénérée est de 40 et 60 % [2], avec un meilleur pronostic pour la forme colloïde plutôt d'origine intestinale (57 à 72 % à cinq ans) comparée à la forme tubulaire plutôt d'origine biliopancréatique [3]. Le but de ce travail rétrospectif était d'essayer d'expliquer la différence de pronostic entre TIPMP dégénérée et adénocarcinome pancréatique, en particulier de savoir s'il s'agit de différences biologiques de la maladie ou simplement d'une présentation plus précoce.

Cette étude a porté sur la cohorte de pancréatectomies du *John Hopkins Hospital* sur une période de 11 ans (1995–2006). Sur 1128 patients consécutifs opérés pour cancer pancréatique, 132 (42 % des TIPMP) présentaient une TIPMP dégénérée. En comparaison avec l'adénocarcinome pancréatique standard, il est apparu que les TIPMP dégénérées se présentaient à l'opération à un stade anatomopathologique moins avancé avec une différence statistiquement significative : tumeur T3–T4 52 % vs 96 % ; envahissement ganglionnaire 51 % vs 78 % ; faible différenciation 26 % vs 44 % ; invasion vasculaire 33 % vs 54 % ; invasion périnerveuse 63 % vs 92 % ; marge microscopique envahie 14 % vs 28 % ($p < 0,001$). Dans les TIPMP, le type d'atteinte était : 16 % le canal principal, 54 % le canal mixte et 30 % un canal secondaire. Trois sous-types histologiques de TIPMP dégénérées ont été identifiés : tubulaire 70 %, colloïde 26 % et anaplasique 5,4 %. Il est apparu que les carcinomes colloïdes avaient significativement des taux plus faibles d'envahissement ganglionnaire, de faible différenciation, d'envahissement vasculaire et de marge envahie par rapport en particulier au sous-type tubulaire. La survie à cinq ans des TIPMP dégénérées était meilleure que celle des adénocarcinomes pancréatiques : 42 % versus 19 % ($p < 0,001$). Cette différence de survie était significative chez les patients à un stade précoce, c'est-à-dire sans envahissement ganglionnaire avec des tumeurs T1 mais disparaissait pour un stade T supérieur ou en cas d'envahissement ganglionnaire. De plus, en l'absence de critères histologiques de mauvais pronostic comme la faible différenciation, l'envahissement microscopique des marges, l'atteinte vasculaire ou périnerveuse, il existait une survie significativement meilleure des TIPMP par rapport à l'adénocarcinome pancréatique. La survie des formes colloïdes était meilleure que celle des formes tubulaires (57 % versus 37 %, $p=0,015$). En analyse multivariée, les facteurs grade, statut T, marge,

envahissement ganglionnaire étaient des facteurs pronostiques mais pas l'association à une TIPMP, ni le type d'atteinte canalaire.

Les auteurs concluent que les TIPMP dégénérées ont globalement un meilleur pronostic que l'adénocarcinome pancréatique, avec au moment de l'intervention des stades moins avancés. Dans les formes précoces de la maladie, le pronostic de TIPMP était bien meilleur témoignant d'une biologie de la maladie différente, avec un meilleur pronostic pour la forme colloïde.

Commentaires

Cette étude de grande envergure permet donc de répondre par l'affirmative pour les formes précoces à la question : quand une TIPMP est dégénérée, le pronostic est-il meilleur que le « classique » cancer du pancréas ?

Par contre à un stade avancé, le pronostic est le même. Notons cependant que les TIPMP sont diagnostiquées le plus souvent précocement. Le sous-groupe des formes colloïdes apparaît très clairement comme de bon pronostic.

Ce travail n'a pas pu prendre en compte l'intérêt d'une chimiothérapie ou d'une radiochimiothérapie adjuvante dont il faudra définir la place spécifiquement dans les TIPMP dégénérées.

Mots clés : Pancréas ; TIPMP ; Adénocarcinome ; Survie ; Histologie

Références

- [1] Ann Surg 2007 ; 246 : 52–60.
- [2] Ann Surg 2004 ; 239 : 400–8.
- [3] Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 839–48.

Quelle est la place de l'ampullectomie endoscopique en cas d'ampullome présumé bénin ?

KIM JH, HAN JH, YOO BM, KIM MW, KIM WH.

Is endoscopic papillectomy safe for ampullary adenomas with high-grade dysplasia ? Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 2547-54.

La place de l'ampullectomie endoscopique (AE) en cas d'ampullome présumé bénin n'est pas encore très bien codifiée. Les auteurs ont donc évalué de façon rétrospective la place de cette procédure chez 33 malades porteurs d'un adénome présumé bénin sur une période de dix ans. Chez 29 de ces malades, une biopsie avant toute procédure avait été réalisée et montrait un adénome en dysplasie de bas grade dans 19 cas et de haut grade dans dix cas. L'examen anatomopathologique définitif a infirmé la nature bénigne de l'ampullome et a montré la présence d'un cancer chez huit de ces 29 malades (27,5 %). En fonction de la biopsie préopératoire, un cancer était identifié dans trois des 19 (16 %) adénomes en dysplasie de bas grade et dans cinq des dix (50 %) adénomes en dysplasie de haut grade. Parmi les 33 malades, les 20 qui avaient un ampullome de moins de 3 cm sans extension

intra canalaires ont été traités par AE alors que les 13 autres ont été traités chirurgicalement, soit par une duodéno pancréatectomie céphalique ($n=8$), soit par une ampullectomie chirurgicale ($n=5$). En cas d'AE, la mortalité était de 5 %, les marges de résection étaient envahies dans huit cas (40 %) et le taux de récurrence était de 30 %. À l'examen anatomopathologique définitif, les ampullomes dégénérés étaient significativement plus grands que ceux en dysplasie de bas grade (1,27 cm vs 1,98 cm, $p=0,048$). En cas de tumeur de plus de 1,5 cm, un cancer était retrouvé sur la pièce dans 76 % des cas et en cas de tumeur de plus de 3,5 cm, dans 100 % des cas.

Les auteurs concluent qu'une AE ne doit pas être réalisée de première intention pour un ampullome de plus de 1,5 cm ou lorsque la biopsie préopératoire montre une dysplasie de haut grade.

Commentaires

Cette étude confirme l'absence de fiabilité d'une simple biopsie pour affirmer le caractère malin ou bénin d'une tumeur ampillaire [1,2].

Cette étude est un plaidoyer pour limiter les indications de l'AE dans la prise en charge des tumeurs ampillaires. Néanmoins, les conclusions sont à interpréter avec prudence tant les résultats de l'AE dans cette étude sont nettement moins bons que ceux rapportés dans des équipes entraînées [3]. En particulier, un taux de résection incomplète de 40 % en cas de tumeur de moins de 3 cm sans envahissement intra canalaires paraît rétrograde.

Finalement, dans une stratégie de prise en charge de tumeur ampillaire de petite taille sans envahissement intra canalaires, l'AE pourrait être réalisée de première intention sans biopsie préopératoire afin de permettre une analyse histologique fiable en prévenant les malades du risque de réintervention en cas d'existence d'un foyer carcinomateux [4].

Mots clés : Ampullome ; Dysplasie ; Ampullectomie endoscopique ; Récurrence

Références

- [1] Am J Surg 1997 ; 174 : 355–8.
- [2] Surgery 2000 ; 127 : 628–33.
- [3] Gastrointest Endosc 2005 ; 62 : 551–60.
- [4] Surg Endosc 2009 ; 23 : 45–9.

Conservation splénique après plaie de rate au cours d'une colectomie

HOLUBAR SD, WANG JK, WOLFF BG ET AL.
Splenic salvage after intraoperative splenic injury during colectomy.
Arch Surg 2009 ; 144 : 1040-5.

L'incidence des blessures spléniques au cours des colectomies gauches serait de 1,2 à 8 % [1], au mieux traitées par splénectomie. Les auteurs

rapportent une expérience rétrospective sur 15 ans à propos de 59 lésions spléniques survenues au cours de 13 897 colectomies (0,42 %), réalisées pour cancer (34 %), maladie diverticulaire (25 %), maladie inflammatoire chronique (24 %). L'âge médian était de 68 ans (30–93). La majorité des blessures sont survenues au cours d'une chirurgie électorale (63 %), lors du décrochement de l'angle colique gauche (90 %), et seulement 8,5 % au cours d'une chirurgie laparoscopique. Le traitement de la blessure splénique a été : une splénectomie pour 45 patients (76 %), une splénonorrhée pour quatre autres (7%), une réparation en direct pour dix (17 %). Une transfusion peropératoire a été nécessaire chez 35 patients (59 %). La technique la plus employée était l'application de thrombine et de colle biologique sur la lésion splénique (27 %), un packing (12 %), une électrocoagulation (15 %). Plus récemment ont été utilisés le Surgicel® (12 %) ou des sutures appuyées et des pledgets (12 %). Plusieurs tentatives de conservation splénique ont été essayées chez 30 patients (51 %), avec 21 échecs (70 %), nécessitant une splénectomie en général après plus de deux tentatives d'hémostase ($p=0,03$). Quatre plaies spléniques n'ont pas été décelées (7 %), ayant nécessité une réintervention avec splénectomie. La morbidité et la mortalité à 30 jours étaient de 34 % et de 17 % respectivement, le sepsis étant la complication la plus fréquente sans relation apparente avec l'ablation de la rate. La survie des patients avec plaie de rate était significativement plus faible que celle des patients sans plaie peropératoire ($p=0,003$). En analyse multivariée, seules les splénectomies réalisées dans un contexte d'urgence étaient un facteur associé à une survie à distance plus faible ($p=0,009$).

La conclusion des auteurs est que la blessure splénique iatrogène est rare et comporte une morbidité non négligeable. Les tentatives de conservations spléniques seraient souvent vouées à l'échec. Les auteurs conseillent de ne pas hésiter à réaliser une splénectomie lorsqu'une tentative de conservation initiale échoue.

Commentaires

Dans cette étude, moins d'un quart des patients ont conservé leur rate après plaie iatrogène peropératoire. Si on considère qu'actuellement 50 à 70 % des lésions spléniques traumatiques sont traitées de façon conservatrice [2], avec un taux d'échec faible de 8 à 10 % [3], nous sommes loin des 25 % de conservation rapportés dans cette étude.

La réduction de la survie semble plus liée aux pertes sanguines par plaie splénique peropératoire qu'au geste de splénectomie en lui-même, ce qui ne va pas dans le même sens que certains travaux publiés [4].

Le principal message est qu'un traitement conservateur doit être tenté de première intention, mais qu'en cas d'échec une splénectomie d'hémostase est sage.

Le chiffre de plaies spléniques iatrogènes au cours d'une colectomie rapporté ici, ne reflète sans doute pas la réalité, de nombreuses petites lésions

capsulaires n'étant pas signalées (de l'aveu même des auteurs), donnant lieu à un traitement conservateur.

Mots clés : Rate ; Chirurgie ; Colectomie ; Plaie ; Traitement conservateur

Références

- [1] JR Coll Surg Edinb 2002 ; 47 : 731-41.
- [2] J Am Coll Surg 2007 ; 204 : 201-8.
- [3] Ann Surg 1998 ; 227 : 708-19.
- [4] Arch Surg 2007 ; 142 : 668-74.

Résultats carcinologiques à long terme de la chirurgie combinée à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale à base d'oxaliplatine pour le traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale



ELIAS D, LEFÈVRE JH, CHEVALIER J, BROUQUET A, MARCHAL F, CLASSE JM, FERRON G, GUILLOIT JM, MEEUS P, GOÉRE D, BONASTRE J.
Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 681-5.

La chirurgie de cytoréduction associée à la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) à base de 5-FU a donné des résultats encourageants pour le traitement de la carcinose péritonéale (CP) d'origine colorectale [1]. En revanche, les résultats à long terme de la CHIP utilisant des médicaments plus modernes comme l'oxaliplatine ou l'irinotécan ne sont pas connus. Les auteurs ont donc évalué les résultats carcinologiques à long terme de la chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP à base d'oxaliplatine chez 48 malades ayant une CP d'origine colorectale n'ayant pas progressé pendant trois mois sous une chimiothérapie systémique (groupe CHIP). Dans tous les cas, la chirurgie de cytoréduction était complète et ne laissait pas en place de nodule de carcinose de plus de 1 mm. Ces 48 malades ont été comparés à 48 malades sélectionnés parmi 75 malades ayant une CP qui auraient pu être traités par une chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP mais qui ont été traités dans cinq autres centres français par une chimiothérapie systémique seule (groupe chimio S). La survie était calculée à partir de la date de la CHIP dans le groupe CHIP et à partir de la première cure de chimio pour la CP dans le groupe chimio S. Le suivi médian était de 63 mois dans le groupe CHIP et de 95 mois dans le groupe chimio S. La survie à deux et cinq ans était respectivement de 81 et 51 % dans le groupe CHIP et de 65 et 13 % dans le groupe chimio S ($p < 0,05$). La médiane de survie était 62,7 mois dans le groupe CHIP et de 23,9 mois dans le groupe chimio S ($p < 0,05$).

Les auteurs concluent que la chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP à base d'oxaliplatine apparaît comme le seul traitement permettant d'obtenir une survie prolongée en cas de CP d'origine colorectale.

Commentaires

1. Si plusieurs études avaient montré la faisabilité d'une CHIP à base d'oxaliplatine [2,3], il s'agit de la première qui en rapporte les résultats carcinologiques à long terme. Les résultats sont très encourageants et rejoignent ceux rapportés après exérèse à visée curative de métastases hépatiques.

2. Il s'agit également de l'une des premières études à rapporter les résultats carcinologiques à long terme de la chimiothérapie systémique à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan pour le traitement d'une CP d'origine colorectale. Cette étude devrait donc inciter à avoir une attitude thérapeutique agressive en cas de CP dans la mesure où une chimiothérapie systémique seule permet d'obtenir une survie médiane de 24 mois. Cette survie pourrait être encore augmentée avec l'utilisation d'anti-angiogéniques qui n'ont encore été que peu évalués dans cette indication.

3. Cette étude rétrospective semble confirmer un essai contrôlé qui avait montré que la chirurgie de cytoréduction associée à la CHIP permettait d'améliorer significativement la survie par rapport à une chimiothérapie systémique seule en cas de CP [4]. Néanmoins, dans la présente étude, la supériorité de la chirurgie associée à la CHIP par rapport à la chimiothérapie systémique seule est à interpréter avec prudence dans la mesure où les deux groupes, du fait d'un non-appariement, ne sont pas comparables. En particulier, dans le groupe CHIP, le délai médian entre le diagnostic de CP et la réalisation de la CHIP était de neuf mois si bien que tous les malades de ce groupe avaient une maladie métastatique avec un profil évolutif exceptionnel du fait de l'absence de progression sous chimiothérapie en attente de la CHIP. Ces malades n'auraient dû être comparés qu'à des malades ayant une CP n'ayant pas progressé sous chimiothérapie systémique pendant une durée comparable, ce qui n'était pas le cas dans l'étude.

Références

- [1] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4011-9.
- [2] Ann Oncol 2004 ; 15 : 781-5.
- [3] Ann Surg Oncol 2008 ; 15 : 535-41.
- [4] Ann Surg Oncol 2008 ; 15 : 2426-32.

Résultats à long terme de la chirurgie de cytoréduction et de la chimiothérapie intrapéritonéale pour le traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale : résultats d'une étude multicentrique chez 523 malades



ELIAS D, GILLY F, BOUTITTE F ET AL.
 Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy : retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 63-8.

Plusieurs centres experts ont rapporté récemment des résultats très encourageants de la chirurgie de cytoréduction et de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) pour le traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale (CP) chez des malades très sélectionnés [1-3]. Cependant, il n'est pas certain que ces résultats de centres experts soient transposables pour l'ensemble des malades atteints de CP. Sous l'égide de l'Association française de chirurgie, les auteurs rapportent rétrospectivement les résultats à long terme de la chirurgie associée à une chimiothérapie intrapéritonéale réalisée dans 25 centres francophones chez 523 malades atteints de CP. Trois cent soixante-dix de ces malades avaient reçu une chimiothérapie préopératoire. La chimiothérapie intrapéritonéale consistait en une CHIP chez 443 malades (84 %) et une chimiothérapie postopératoire sans hyperthermie chez 84 malades (16 %). La mortalité opératoire était de 3,3 % et le taux de complication grave était de 31 % avec un taux de fistule digestive de 9 %. La durée médiane d'hospitalisation était de 18 jours. Deux cent trente-deux malades (47 %) ont eu une chimiothérapie postopératoire. Avec un suivi médian de 45 mois, les survies globales et sans récurrence étaient respectivement de 41 et 15 % à trois ans et de 27 et 10 % à cinq ans. En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic étaient un index péritonéal de plus de 19, la présence de métastases ganglionnaires, une chirurgie macroscopiquement incomplète et l'absence de chimiothérapie adjuvante.

Les auteurs concluent que la chirurgie de cytoréduction associée à une CHIP constitue le seul traitement permettant d'obtenir une survie à long terme chez des malades atteints de CP, au prix d'une faible morbi-mortalité opératoire.

Commentaires

Cette étude constitue la plus grosse série de malades atteints de CP traités par une chirurgie de cytoréduction avec chimiothérapie intrapéritonéale. Les résultats à long terme sont plutôt moins bons que ceux rapportés dans les études monocentriques mais reflètent probablement plus la réalité chez des malades moins sélectionnés.

Cette étude souligne l'importance de la courbe d'apprentissage pour cette technique agressive puisque l'expérience du centre était un facteur de risque indépendant non seulement de morbi-mortalité opératoire mais aussi de récurrence.

L'étude des facteurs pronostiques va probablement permettre de mieux préciser les indications. En effet, il ne paraît pas raisonnable d'envisager une CHIP chez un malade ayant un index péritonéal de plus de 19 avec des métastases ganglionnaires et chez qui une résection complète ne paraît pas possible. Il aurait été intéressant que les auteurs réalisent un score avec l'ensemble de ces facteurs.

Références

- [1] J Am Coll Surg 2006 ; 203 : 878-86.
[2] Ann Surg Oncol 2005 ; 12 : 65-71.
[3] J Clin Oncol 2009 ; 27 : 681-5.

Intérêt d'une chirurgie de cytoréduction avec chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) itérative en cas de récurrence de carcinose péritonéale



BROUQUET A, GOÉRIÉ D, LEFÈVRE JH ET AL.
The second procedure combining complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for isolated peritoneal recurrence : postoperative course and long-term outcome. Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 2744-51.

En cas de carcinose péritonéale (CP), la place de la chirurgie de cytoréduction avec CHIP est maintenant bien établie [1]. Après une première CHIP pour CP, une récurrence est observée dans 40 à 80 % des cas en fonction de l'origine de la CP [2] et le bénéfice d'une CHIP itérative (RECHIP) en cas de récurrence péritonéale isolée n'est que peu connu.

Les auteurs rapportent les résultats à court et moyen termes de 25 RECHIP chez 20 malades en très bon état général ayant une récurrence péritonéale isolée, limitée et diagnostiquée plus de 12 mois après la première CHIP (en moyenne 25 ± 19 mois). L'origine de la CP était un pseudomyxome dans 12 cas, un cancer colorectal dans quatre cas, un mésothéliome dans trois cas et une tumeur carcinoïde dans un cas. À la laparotomie, la RECHIP n'était réalisée que si une résection macroscopique de la CP était possible. La RECHIP était réalisée de principe de façon différente de la première CHIP, qu'il s'agisse des drogues utilisées ou de la technique d'administration. À la laparotomie, chez les 20 malades, la CP était très limitée avec un index péritonéal moyen de $7,6 \pm 4,8$. La RECHIP nécessitait une résection digestive chez neuf malades. La mortalité opératoire était de 5 % et la morbidité de 60 %. La durée médiane d'hospitalisation était de 15 jours. La survie globale et sans progression était respectivement de 72,5 % et 19 % à cinq ans. Douze malades ont eu une récurrence qui était uniquement péritonéale dans neuf cas et qui a pu être traitée par une troisième CHIP dans trois cas.

Les auteurs concluent qu'en cas de récurrence péritonéale isolée, la RECHIP est faisable avec une faible morbidité et permet chez des malades très sélectionnés d'obtenir une survie prolongée.

Commentaires

Cette étude confirme les résultats d'une précédente étude qui avait déjà montré l'intérêt d'une RECHIP en cas de récurrence péritonéale isolée [2].

Cette attitude agressive a été et doit être proposée à des malades très sélectionnés dont la maladie a un profil évolutif particulier. En effet, dans ce centre, la RECHIP n'a été proposée qu'à 20 des 263 malades (8 %) ayant une récurrence de la maladie après une première CHIP.

Il est dommage que les auteurs aient mélangé les différentes pathologies. En particulier, aucune conclusion ne peut être tirée concernant la place de la RECHIP en cas de CP de mésothéliome ou d'origine colorectale étant donné le faible nombre de malades. La conclusion des auteurs concerne donc essentiellement la place de la RECHIP en cas de CP d'un pseudomyxome.

Mots clés : Carcinose péritonéale ; Chimiothérapie intrapéritonéale itérative ; Survie

Références

- [1] J Clin Oncol 2009 ; 27 : 681-5.
[2] J Surg Oncol 2008 ; 98 : 295-8.

Lavage de la cavité abdominale suivie de chimiothérapie intrapéritonéale pour la prophylaxie des carcinoses péritonéales d'origine gastrique

KURAMOTO M, SHIMADA S, IKESHIMA S ET AL.

Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma.
Ann Surg 2009 ; 250 : 242-6.

Environ 50 % des patients ayant un cancer gastrique atteignant la séreuse font une récurrence péritonéale avec une survie inférieure à deux ans [1]. Par ailleurs, la médiane de survie des patients avec cytologie péritonéale positive et des patients avec carcinose péritonéale macroscopique est à peu près la même, avec une survie à cinq ans inférieure à deux ans. Les buts de cette étude étaient :

- d'évaluer le bénéfice sur la survie d'un lavage intrapéritonéal extensif suivi de chimiothérapie intrapéritonéale chez les patients avec cytologie péritonéale positive sans carcinose macroscopique ;
- d'évaluer ce schéma thérapeutique en prophylaxie.

Cet essai randomisé multicentrique a donc inclus 88 patients sélectionnés porteurs d'un cancer gastrique atteignant la séreuse, avec une cytologie positive au lavage péritonéal sans carcinose péritonéale visible, qui ont été randomisés dans trois groupes :

- groupe 1 : chirurgie seule ($n=29$) ;
- groupe 2 : chirurgie suivie de chimiothérapie intrapéritonéale ($n=29$) ;
- groupe 3 : chirurgie suivie d'un lavage péritonéal extensif puis d'une chimiothérapie intrapéritonéale ($n=30$).

L'intervention débutait par une cytologie péritonéale, puis résection chirurgicale du primitif, suivie d'un rinçage des coupoles diaphragmatiques et du cul-de-sac de Douglas. La résection chirurgicale à visée curative était le plus souvent une gastrectomie totale (70 % des cas) associée à un curage D2. Si la cytologie était positive, était réalisée pour le groupe 3 en fin d'intervention une irrigation péritonéale extensive par un litre de sérum salé, répétée dix fois, puis une chimiothérapie intrapéritonéale (pour les groupes 2 et 3, cisplatine 100 mg), la solution étant récupérée une heure après l'insufflation. Une chimiothérapie adjuvante postopératoire (5-FU) était ensuite délivrée pendant deux ans. Le suivi s'étendait sur cinq ans. La survie globale à cinq ans était de 43,8 % dans le groupe 3, de 4,6 % dans le groupe 2 et de 0 % dans le groupe 1 ($p < 0,001$). Les médianes de survie étaient respectivement de 35, 16 et 15 mois. Le taux de récurrence péritonéale était de 40 %, 79,3 % et 89,7 %, respectivement. En analyse multivariée le facteur pronostique le plus significatif était le lavage péritonéal extensif.

La conclusion des auteurs est que l'irrigation péritonéale extensive suivie d'une chimiothérapie locale améliore la survie à cinq ans des cancers gastriques avec une cytologie péritonéale positive. Ils recommandent donc cette technique comme prophylaxie des disséminations péritonéales.

Commentaires

Plusieurs travaux ont montré l'intérêt de l'évaluation de la cytologie péritonéale dans les cancers gastriques étendus avec un mauvais pronostic en cas de positivité [2]. La cytoréduction due au simple lavage extensif de la cavité péritonéale au sérum salé paraît ici extraordinairement efficace.

Néanmoins, le nombre de patients par groupe est très insuffisant notamment pour rendre crédible la faible efficacité de la chimiothérapie intrapéritonéale ; en d'autres termes les résultats observés pourraient être dus au hasard de l'échantillonnage. Contrairement à d'autres travaux publiés, l'apport de la chimiothérapie intrapéritonéale est très modeste [3].

Ces résultats doivent donc être confirmés, cette étude ayant le mérite de poser le problème d'un traitement préventif intrapéritonéal de la carcinose.

Références

- [1] J Gastrointest Surg 1998 ; 2 : 244-9.
- [2] J Gastrointest Surg 2006 ; 10 : 170-7.
- [3] Anticancer Res 1993 ; 13 : 1831-4.

12 Laparoscopie

12.1. Colorectale

Évaluer le degré de difficulté de la chirurgie colorectale laparoscopique



JAMALI FR, SOWEID AM, DIMASSI H, BAILEY C, LEROY J, MARESCAUX J.
Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery.
Arch Surg 2008 ; 143 : 762-7.

Les indications de chirurgie laparoscopique se sont accrues avec le temps, les chirurgiens gagnant en dextérité. L'approche laparoscopique en chirurgie colorectale a cependant connu un développement plus lent que dans les autres indications, notamment du fait des difficultés techniques mais aussi du fait des risques carcinologiques mis en avant au départ. Le but de l'étude était de quantifier la difficulté globale et la difficulté de chaque étape de l'exécution de différentes résections colorectales laparoscopiques. L'idée est que les données puissent servir comme guide aux chirurgiens en début d'expérience en chirurgie colorectale laparoscopique et permettent d'identifier les types de résection (colectomie droite, colectomie gauche...) et les étapes de ces résections à valider en premier, de façon à ce qu'ils acquièrent une expérience progressive. Une enquête postale a été réalisée auprès de 35 chirurgiens colorectaux laparoscopiques. En utilisant une échelle de 1 à 6, il était demandé aux chirurgiens de classer le degré global de difficulté de chacune des 12 étapes de la colectomie laparoscopique. Chaque type de résection était ensuite décomposé en étapes clés (exposition, isolement du pédicule vasculaire, dissection de la pièce et anastomose) et les évaluateurs devaient grader individuellement chacune de ces étapes pour chaque type d'intervention. Un score de difficulté globale était alors créé pour chaque type d'intervention, ainsi qu'un score de difficulté de chacune des étapes de ces interventions. Le taux de réponse a été de 80 %, représentant l'expérience d'environ 6335 résections colorectales laparoscopiques. Selon le score de difficulté globale, la colectomie sigmoïdienne a obtenu le plus faible score composite de 2,0, alors que le rétablissement de Hartmann a obtenu le score le plus élevé de 4,5. En analysant les scores de complexité par étapes, la mobilisation de l'angle colique gauche obtenait le score le plus élevé devant la mobilisation rectale. La dissection vasculaire obtenait un score significativement plus élevé dans la colectomie droite que dans la

sigmoïdectomie, de même que l'anastomose intra- *versus* extracorporelle pour la colectomie droite.

Les auteurs concluent que la courbe d'apprentissage de la résection colorectale laparoscopique est difficile et que ces données peuvent les aider dans la partie initiale de cet apprentissage et leur permettre de mettre en place un apprentissage progressif. Elles devraient permettre d'identifier des objectifs à atteindre et de développer des stratégies visant à réduire la durée opératoire et à améliorer le devenir des patients en améliorant la sélection des candidats.

Commentaires

Avec la publication récente de plusieurs essais randomisés confirmant la faisabilité et la sécurité de l'approche laparoscopique dans les pathologies bénignes et malignes colorectales [1], il est attendu que la demande en chirurgie colorectale laparoscopique va exploser, d'où la nécessité d'un apprentissage adapté.

Cette enquête suggère, ce que l'on veut bien croire, que la libération de l'angle colique gauche et la colectomie transverse laparoscopique font partie des étapes ou interventions les plus difficiles techniquement, de même que le rétablissement de Hartmann (en raison des adhérences et de la mobilisation de l'angle gauche).

Cette étude ne prend pas en compte l'impact de l'indice de masse corporelle, du type de pathologie (bénigne ou maligne), d'éventuelles interventions antérieures, du type d'instrumentation, ou d'une chirurgie coelio-assistée. De plus, la subjectivité des réponses faites par les experts peut être mise en cause.

Référence

[1] Arch Surg 2007 ; 142 : 298–303.

Survie à long terme après colectomie laparoscopique *versus* ouverte pour cancer

COLON CANCER LAPAROSCOPIC OR OPEN RESECTION STUDY GROUP.
Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer : long-term outcome of a randomized clinical trial.
Lancet Oncol 2009 ; 10 : 44-52.

La chirurgie laparoscopique pour cancer du côlon a été démontrée comme faisable, mais la question de la survie à long terme reste discutée. Le but de l'essai COLOR était de comparer la survie sans récurrence (SSR) à trois ans et la survie globale (SG) après colectomie laparoscopique *versus* ouverte pour cancer. De 1997 à 2003, 1248 patients, issus de 29 centres européens, avec cancer unique du côlon droit ou gauche et indice de masse corporelle d'au plus 30 kg/m² ont été randomisés entre chirurgie à visée curative par voie laparoscopique (groupe L, n=627) ou voie ouverte (groupe O, n=621) avec un design de non-infériorité. Le critère de jugement principal était la SSR

à trois ans avec une limite de non-infériorité entre les deux groupes fixée au départ à 7 %. Les objectifs secondaires étaient la morbidité, la mortalité, le nombre de marges positives, le taux de récidives locales, le taux de récidives pariétales et les pertes sanguines peropératoires. Après randomisation, 172 patients ont été exclus, principalement du fait de métastases à distance ou de maladie bénigne, soit un total de 1076 patients éligibles. Après un suivi médian de 53 mois, la morbidité, la mortalité, le taux de marges positives, le nombre de ganglions enlevés (nombre moyen de dix) étaient similaires entre les deux groupes. La SSR à trois ans, tous stades confondus, était de 74,2 % dans le groupe L contre 76,2 % dans le groupe O ($p=0,7$). La différence de SSR à trois ans était de 2 % (IC 95 % = 3,2–7,2). Le hazard ratio (HR) pour la SSR (O contre L) était de 0,92 (IC 95 % = 0,74–1,15). La SG à trois ans était de 81,8 % dans le groupe L contre 84,2 % dans le groupe O ($p=0,45$), avec une différence de SG à trois ans de 2,4 % (IC 95 % = 2,1–7,0 ; HR = 0,74–1,22).

Les auteurs concluent que la différence de SSR entre les deux groupes est faible et probablement acceptable, justifiant donc l'implantation de la laparoscopie dans la pratique quotidienne. D'autres études devront examiner si la laparoscopie est supérieure à la voie ouverte dans cette indication.

Commentaires

Cet essai confirme les résultats de la méta-analyse publiée, ne montrant pas de différence significative à trois ans en termes de SSR et de SG entre voie laparoscopique et voie ouverte dans le traitement à visée curative du cancer du côlon, avec un taux de conversion un peu inférieur (17 %) dans 50 % des cas pour une tumeur T4 [1].

Certaines études ont suggéré une survie meilleure après exérèse laparoscopique, notamment pour les petites tumeurs [2] ou pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire [3]. Ces études présentant des biais majeurs, cette hypothèse devra être testée dans des essais ultérieurs.

Références

- [2] Arch Surg 2007 ; 142 : 298–303.
- [3] Arch Surg 2008 ; 143 : 832–9.
- [4] Lancet 2002 ; 359 : 2224–9.

Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale cœlio-assistée ou par voie ouverte : résultats d'une étude cas-témoins

EL-GAZZAZ GS, KIRAN RP, REMZI FH, HULL TL, GEISLER DP.
Outcomes for case-matched laparoscopically-assisted versus open-restorative
proctocolectomy. Br J Surg 2009 ; 96 : 522-6.

Le but de l'étude était de comparer la morbi-mortalité per- et post-opératoires, la qualité de vie et les résultats fonctionnels à distance de la

coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (AIA) coelio-assistée *versus* voie ouverte. Les indications étaient essentiellement une maladie inflammatoire (74,7 %) ou une polyadénomatoase familiale (14 %). Les données des patients opérés par coelioscopie entre 1992 et 2007 ont été extraites d'une base de données et un appariement 1/2 a été réalisé avec des patients opérés par voie ouverte sur les critères d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle (IMC) et de période opératoire. La qualité de vie était évaluée par l'échelle de qualité de vie globale de la *Cleveland Clinic* à un et cinq ans. Alors que la colectomie totale était réalisée systématiquement par coelioscopie, la proctectomie et le réservoir étaient réalisés soit par coelioscopie soit par minilaparotomie. Une conversion était donc définie comme tout changement dans la procédure initialement choisie. Un total de 119 patients – 59 hommes, 60 femmes ; âge moyen 35,5 (\pm 14,2) ans ; IMC moyen 24,7 (\pm 5,0) kg/m² – ont été opérés par voie coelio-assistée, avec une conversion chez neuf patients (7,6 %) pour adhérences ($n=5$), saignement ($n=2$), impossibilité de progression ($n=2$). Ils ont été comparés à 238 patients ayant bénéficié d'une AIA par voie ouverte. La morbi-mortalité à 30 jours (23,1 % *versus* 21,5 %, $p=0,760$) et les résultats à long terme étaient globalement similaires dans les deux groupes, de même que la qualité de vie à un et cinq ans. Les seules différences étaient que les patients du groupe coelioscopie avaient des pertes sanguines moins élevées (250 mL *versus* 338 mL, $p=0,040$), un délai de reprise de transit par la stomie plus court (deux *versus* trois jours, $p=0,001$), une durée d'hospitalisation un peu plus courte (cinq *versus* six jours, $p=0,001$) et une utilisation moins fréquente de protections jour et nuit (zéro *versus* 21, $p=0,020$). En revanche, la durée opératoire était significativement plus courte dans le groupe voie ouverte (272 min *versus* 163 min, $p=0,040$). Les auteurs concluent que l'AIA coelio-assistée a des résultats superposables à ceux de l'AIA par voie ouverte, avec quelques avantages à court terme.

Commentaires

L'approche laparoscopique ayant montré son intérêt dans les colectomies [1-3], il était licite d'évaluer son intérêt dans des indications plus rares comme l'AIA pour rectocolite hémorragique ou polyadénomatoase familiale (PAF).

Ces résultats confirment globalement ceux publiés, notamment une large série comparative de 300 patients [4] et un essai randomisé de 60 patients [5], avec une morbi-mortalité et des résultats à long terme équivalents entre les deux approches. On aurait pu attendre une meilleure qualité de vie après approche laparoscopique, non retrouvée ici probablement du fait de l'impact prépondérant des résultats fonctionnels à long terme sur cette qualité de vie.

La principale critique qui pourrait être faite à ce travail est la variété des techniques utilisées dans le bras coelio-assisté, amenant à une comparaison plus délicate.

La moindre invasivité de la laparoscopie pourrait avoir un intérêt à long terme sur la diminution du risque à développer une tumeur desmoïde chez les patients opérés pour PAF, mais cela n'a jamais été étudié.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Anastomose iléo-anale ; Laparoscopie

Références

- [1] Lancet 2005 ; 365 : 1718–26.
- [2] Lancet Oncol 2005 ; 6 : 477–84.
- [3] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2050–9.
- [4] Ann Surg 2006 ; 243 : 667–72.
- [5] Ann Surg 2004 ; 240 : 984–92.

Comparaison des résultats oncologiques à long terme des résections rectales pour cancers réalisées par coelioscopie ou par laparotomie



LAURENT C, LEBLANC F, WÜTRICH P, SCHEFFLER M, RULLIER E.
Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer : long-term oncologic results. Ann Surg 2009 ; 250 : 54-61.

Si plusieurs essais contrôlés et une méta-analyse ont montré que pour une exérèse rectale pour cancer les résultats oncologiques à court et moyen termes de la coelioscopie sont comparables à ceux de la laparotomie [1,2], il existe peu de données sur les résultats à long terme. Les auteurs ont donc comparé de façon rétrospective les résultats oncologiques à cinq ans de 233 malades opérés par laparotomie entre 1994 et 2000 (groupe laparo) et de 238 malades opérés par coelioscopie entre 2000 et 2006 (groupe coelio) dans leur centre. Les malades qui avaient une tumeur T4 fixée ont été exclus de l'étude. La mortalité opératoire était de 2,6 % dans le groupe laparo et de 0,8 % dans le groupe coelio. De même, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la morbidité opératoire (38 % vs 32 %, ns). Dans le groupe coelio, le taux de conversion était de 15 %. Le taux de résection R0 était de 92 % en laparotomie et de 92 % en coelioscopie (ns). Le suivi médian était de 52 mois. Le taux de récurrence locale était de 5,5 % dans le groupe laparo et de 3,9 % dans le groupe coelio (ns). Le taux de survie globale à cinq ans était significativement meilleur dans le groupe coelio que dans le groupe laparo (83 % vs 72 % ; $p=0,03$). Le taux de survie sans récurrence à cinq ans était de 79 % dans le groupe laparo et de 82 % dans le groupe coelio (ns). En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'âge, le stade tumoral, une résection R1, la survenue d'une complication et la voie ouverte. Dans le groupe coelio, il n'y avait pas de différence à cinq ans entre les 36 malades ayant eu une conversion et les 202 malades ayant eu toute la procédure sous coelioscopie en ce qui concerne les taux

de récurrence locale (3,5 % vs 3,6 %), de survie sans récurrence (79 % vs 83 %) et de survie globale (91 % vs 93 %).

Les auteurs concluent que pour la réalisation d'une exérèse rectale pour cancer, la coelioscopie permet d'obtenir des résultats oncologiques à cinq ans semblables à ceux de la laparotomie. Au cours de la coelioscopie, une conversion en laparotomie n'a pas d'effet délétère sur les résultats oncologiques.

Commentaires

Les auteurs sont très timorés dans leur conclusion puisque les résultats de cette étude suggèrent que la coelioscopie donne des meilleurs résultats à long terme que la laparotomie. En réalité, il est très probable qu'il n'y ait pas de différence entre les deux voies d'abord pour les résultats oncologiques à long terme, les deux populations de malades n'étant pas comparables initialement dans cette étude rétrospective avec comparaison historique. En effet, les malades du groupe laparo avaient plus de comorbidités, avaient reçu moins de radiothérapie préopératoire (alors que leur tumeur était de même stade tumoral) et enfin ont bénéficié plus fréquemment d'une amputation abdominopérinéale (alors que les tumeurs étaient plus haut situées).

Du fait de ces biais méthodologiques, ce travail montre surtout que la prise en charge a progressé avec le temps et qu'entre 2000–2006, les cancers du rectum ont été mieux traités qu'entre 1994–2000.

Le message intéressant est que la conversion en laparotomie ne semble pas avoir d'effet délétère sur les résultats oncologiques à long terme. Mais là encore, on ne sait pas si les malades convertis étaient comparables aux malades ayant eu toute la procédure sous coelioscopie.

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Laparotomie ; Coelioscopie ; Résultat oncologique

Références

- [1] Eur J Surg Oncol 2008 ; 34 : 1135–42.
[2] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 3061–8.

Chirurgie laparoscopique *versus* voie ouverte dans le cancer du rectum : résultats d'un essai contrôlé

LUJAN J, VALERO G, HERNANDEZ Q, SANCHEZ A, FRUTOS MD, PARRILLA P.
Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. Br J Surg 2009 ; 96 : 982-9.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude contrôlée sur 204 patients consécutifs porteurs d'un cancer du moyen ou du bas rectum, randomisés entre voie ouverte (groupe O, $n=103$) et voie laparoscopique (groupe L, $n=101$). Les patients stades II (36 %) et III (43 %) avaient reçu une

radiochimiothérapie néoadjuvante. Les interventions étaient une résection antérieure avec exérèse totale du mésorectum (78,6 % groupe O *versus* 76,2 % groupe L) ou une amputation du rectum (21,4 % *versus* 23,8 %, respectivement). Une iléostomie de protection était réalisée chez 60,8 % des patients ayant eu une anastomose colorectale. Le taux de conversion était de 7,9 % dans le groupe L lié à des difficultés techniques principalement. Le temps opératoire était plus long dans le groupe L ($p=0,02$), surtout en cas de résections antérieures. Le délai moyen de suivi était de 34 mois. Le taux de complication était semblable dans les deux groupes soit 34 patients (33 %) dans le groupe O et 34 (33,7 %) dans le groupe L, avec des taux de fistule de 12 % *versus* 6 %, d'infection périnéale de 32 % *versus* 25 %, d'infection urinaire de 4,9 % *versus* 6,9 %, respectivement. La mortalité postopératoire était de 2,9 % *versus* 1,9 %, respectivement. Le taux d'envahissement de la marge de section était semblable dans les deux groupes (trois patients *versus* quatre, respectivement), mais le nombre de ganglions sur la pièce était plus élevé dans le groupe L (13,5 *versus* 11,6, $p=0,02$). Aucune différence n'était notée pour la survie globale à deux ans (89 % groupe O *versus* 91 % groupe L) et à cinq ans (75 % groupe O *versus* 72 % groupe L), pour la survie sans récurrence à deux ans (89 % *versus* 91 %, respectivement), pour la récurrence locale (1,5 % *versus* 2 % à deux ans et 5,3 % *versus* 4,8 % à cinq ans, respectivement).

La conclusion des auteurs est que la chirurgie laparoscopique pour le cancer du rectum a un taux de complication semblable à la voie ouverte sans compromettre les résultats oncologiques.

Commentaires

Les premières études contrôlées sur le sujet notamment l'essai CLASICC sur des résultats à court terme [1] remettaient en cause la voie laparoscopique dans le cancer du rectum du fait de taux de marges de section positives doublés et de conversion élevés (34 %) liés à une intervention jugée complexe ou à l'extension régionale de la tumeur. À plus long terme [2], aucune différence significative avec la voie ouverte n'a finalement été mise en évidence en termes de complication, de survie globale, de survie sans récurrence et de taux de récurrence locale.

Cette étude vient confirmer ces données publiées avec un chiffre de conversion très honorable (7,9 %) malgré une forte proportion de stades II et III, attestant de l'intérêt des traitements néoadjuvants et de l'exérèse totale du mésorectum qui augmentent la résécabilité et réduisent le taux de récurrence locale.

On peut regretter que le temps de suivi moyen soit court (34 mois), incitant à poursuivre le suivi au moins avec cinq ans de recul pour valider les taux de récurrence locale et de survie.

Références

- [1] Lancet 2005 ; 365 : 1718–26.
- [2] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 3061–8.

Laparoscopie *versus* voie ouverte dans les cancers du moyen et du bas rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante : résultats à court terme d'un essai randomisé

KANG SB, PARK JW, JEONG SY ET AL.

Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial) : short-term outcomes of an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 637-45.

Alors que les bénéfices de la laparoscopie ont été bien étudiés dans la chirurgie du cancer du côlon [1,2], la sécurité et l'efficacité à court terme de la chirurgie laparoscopique dans le cancer du rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante sont mal évaluées. Le but de cet essai randomisé était donc de comparer chez 340 patients porteurs d'un cancer du moyen ou du bas rectum cT3N0-2M0 une exérèse chirurgicale par voie laparoscopique ($n=170$) *versus* ouverte ($n=170$) réalisée six à huit semaines après radiochimiothérapie néoadjuvante délivrée en étalement classique sur cinq semaines. L'objectif principal de cet essai de non-infériorité était une différence au plus de 15 % de survie sans récurrence à trois ans entre les deux groupes de traitement. Seuls les objectifs secondaires de l'essai sont rapportés ici. La mortalité était nulle. Deux patients dans le groupe laparoscopie ont été convertis (1,2 %). En analyse, en intention de traiter dans le groupe laparoscopie, les pertes sanguines étaient moindres (217 vs 200 mL, $p=0,006$), l'intervention plus longue (245 vs 197 min, $p < 0,0001$), une reprise de transit plus rapide (38,5 vs 60 h pour le premier gaz, $p < 0,0001$), moins de morphiniques consommés ($p < 0,0001$) et une meilleure qualité de vie ($p < 0,01$), sans différence entre les deux groupes pour l'envahissement de la marge circonférentielle latérale, la qualité macroscopique de l'exérèse totale du mésorectum, du nombre de ganglions prélevés et de la morbidité globale. Les auteurs concluent qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante pour cancer du moyen et du bas rectum, la laparoscopie peut être réalisée en sécurité, avec une qualité oncologique de résection équivalente et des bénéfices à court terme.

Commentaires

Des essais de faible puissance avaient montré que la laparoscopie n'altérait pas les résultats oncologiques [3-5], mais il s'agit ici du premier essai randomisé évaluant la sécurité de la laparoscopie après radiochimiothérapie néoadjuvante, stratégie thérapeutique fréquente dans nos pratiques.

Il est intéressant de noter que la marge circonférentielle était envahie dans 2,9 % des cas dans le groupe laparoscopie *versus* 4,1 % dans le groupe laparotomie (ns), sans différence en fonction des types de chirurgie colo-anale ou amputation. En revanche, la reprise d'un sondage urinaire était plus fréquent dans le groupe laparoscopie (10 vs 4,1 %, $p=0,034$), sans séquelle

au-delà d'un mois. Les séquelles sexuelles étaient peu évaluables du fait d'un taux de réponse aux questionnaires faible.

Les avantages de la laparoscopie à court terme rapportés ici sont importants car ils justifient le coût que la laparoscopie induit du fait du temps plus long et du coût de la procédure en elle-même.

Notons que ces résultats ont été obtenus par des chirurgiens experts car ces patients ont été opérés par sept chirurgiens dans trois centres universitaires hautement spécialisés (plus de 200 cancers du rectum par an).

Données assez curieuses pour un essai randomisé, probablement du fait d'une absence de stratification sur le stade tumoral, les tumeurs avaient tendance à être plus petites dans le groupe laparoscopie ($p=0,054$) avec moins d'envahissement ganglionnaire ($p=0,002$).

Mots clés : Rectum ; Cancer ; Laparoscopie ; Morbidité ; Essai randomisé

Références

- [1] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2050–9.
- [2] Lancet 2004 ; 363 : 1187–92.
- [3] Surg Endosc 2004 ; 18 : 1211–5.
- [4] Br J Surg 2009 ; 96 : 982–9.
- [5] Ann Surg Oncol 2008 ; 15 : 2418–25.

Occlusions intestinales sur adhérences et éventrations après chirurgie colique : résultats de l'essai randomisé CLASSIC comparant la laparoscopie à la voie ouverte

TAYLOR GW, JAYNE DG, BROWN SR ET AL.

Adhesions and incisional hernias following laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer in the CLASICC trial. Br J Surg 2010 ; 97 : 70-8.

Cette étude rétrospective, menée à partir des données bien connues de l'essai CLASSIC, comparant la voie laparoscopique (groupe L) avec la voie ouverte (groupe O) dans la chirurgie colorectale pour cancer [1,2], avait pour objectif primaire, le taux d'admission pour occlusion intestinale sur adhérences (OIA), et pour objectif secondaire le taux d'admission pour éventration. Sur 411 patients avec données disponibles (51,8 % de la population de départ), 11 ont été admis pour OIA, 4/131 dans le groupe O vs 7/280 dans le groupe L (3,1 vs 2,5 %, ns). Le taux d'OIA était plus élevé dans le groupe O vs groupe L (4 vs 1,3 %) après chirurgie colique qu'après chirurgie rectale (2 vs 3,9 %). Aucune analyse multivariée n'a été réalisée du fait du faible nombre d'événements. Trente-six ont développé une éventration, 12 et 24 respectivement (9,2 % vs 8,6 %, ns). Le taux d'éventration était plus élevé dans le groupe O vs groupe L (10 vs 6,6 %)

après chirurgie colique qu'après chirurgie rectale (9 vs 10,9 %). En analyse multivariée, seul l'abcès de paroi était identifié comme facteur de risque d'événtration. En revanche, les taux d'OIA et d'événtration étaient plus élevés chez les 24,5 % des patients du groupe L convertis, 6 et 11 % respectivement.

Les auteurs concluent que ce travail ne confirme pas que la voie laparoscopique diminue les taux d'OIA et d'événtration après chirurgie colorectale pour cancer, les tendances suggérant qu'une réduction du taux de conversion et d'événtration sur orifices de trocart pourrait être bénéfique.

Commentaires

La fameuse étude de registre écossaise *Surgical and Clinical Adhesions Research Group* (SCAR) a rapporté un taux d'admission directement lié aux adhérences de 4 %, soit un coût estimé de 400 millions de livres sur 10 ans, plus élevé en cas de chirurgie colorectale [3]. L'événtration quant à elle survient chez 10 à 20 % des patients après laparotomie. Plusieurs études ont suggéré le bénéfice de la laparoscopie sur ces deux problèmes majeurs de santé publique [4,5].

Cette étude soulève de nombreuses critiques méthodologiques, notamment : c'est une étude rétrospective ; près de 50 % des patients sont perdus de vue ou non analysables ; le critère de jugement est à trois ans alors que tout à chacun sait qu'OIA et évènements surviennent sur des délais beaucoup plus longs ; les groupes étaient certes comparables mais déséquilibrés en termes d'effectif, avec environ deux fois moins de patients dans le groupe témoin (laparotomie), ce qui est l'inverse de ce que l'on accepte usuellement sur le plan méthodologique.

Cette étude illustre bien le fait que ce n'est pas le nombre de patients inclus qui est l'élément clé mais le nombre d'événements (OIA et évènements) observés, ici 11 et 36 respectivement. Autant dire que cette étude ne montre pas de différence, sans que l'on sache si c'est parce que celle-ci n'existe effectivement pas ou si c'est parce qu'elle n'a pas pu être mise en évidence (défaut de puissance).

Le taux d'OIA et d'événtration plus élevé chez les patients convertis est probablement plus le reflet d'une maladie plus avancée initialement et/ou de difficultés techniques plus importantes que de la voie d'abord elle-même. Au moins le taux très élevé de conversion aura servi à quelque chose...

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Cancer ; Occlusion intestinale ; Événtration ; Laparoscopie

Références

- [1] Lancet 2005 ; 365 : 1718–28.
- [2] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 3061–8.

[3] Lancet 1999 ; 353 : 1476–80.

[4] Br J Surg 2008 ; 95 : 909–14.

[5] J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 177–81.

12.2. Autres indications de la laparoscopie

Quelles sont les bonnes indications des résections hépatiques sous cœlioscopie ? Résultats d'une étude monocentrique française



BRYANT R, LAURENT A, TAYAR C, CHERQUI D.

Laparoscopic liver resection—understanding its role in current practice : the Henri Mondor Hospital experience. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 103-11.

Plusieurs études ont montré la faisabilité et la sûreté des résections hépatiques sous cœlioscopie pour tumeurs bénignes ou malignes [1-3]. Cependant, en l'absence d'étude contrôlée, le bénéfice de la cœlioscopie en chirurgie hépatique n'est pas formellement prouvé et ses bonnes indications sont encore peu précisées. Afin de répondre à cette question, les auteurs ont évalué rétrospectivement la place qu'avait jouée la cœlioscopie dans un service de chirurgie hépatique sur une période de 11 ans. Ainsi parmi 754 résections hépatiques, 166 (22 %) ont été réalisées sous cœlioscopie. L'indication était une tumeur maligne dans 100 cas (60 %) et bénigne dans 66 cas (40 %). L'hépatectomie était majeure dans 31 cas (19 %) et mineure dans 135 cas (81 %). Le taux de conversion globale était de 9,6 %, 6 % en cas d'hépatectomie mineure et 26 % en cas d'hépatectomie majeure. La durée médiane d'intervention était de trois heures. Le taux de transfusion était de 5,4 %. La mortalité opératoire était nulle et la morbidité de 15 %. La durée moyenne d'hospitalisation était de 7,9±8,2 jours. La comparaison des résultats entre la première et la seconde moitié de l'expérience montre une diminution significative du taux de conversion (16,9 % vs 2,4 % ; $p=0,0015$), des pertes sanguines (300 mL vs 200 mL ; $p=0,0022$) et de la durée opératoire (200 min vs 180 min ; $p=0,008$). Sur l'ensemble de l'expérience, la cœlioscopie a été choisie pour la résection de 72 % des adénomes, de 50 % des kystes hydatiques, de 27 % des carcinomes hépatocellulaires (CHC) et de 9 % des métastases hépatiques d'origine colorectale. En termes de type d'hépatectomies, la cœlioscopie durant cette période a été utilisée pour 77 % des lobectomies gauches, 51 % des tumorectomies, 18 % des hépatectomies gauches et 11 % des hépatectomies droites.

Les auteurs concluent que la résection hépatique sous-cœlioscopique est faisable avec une faible morbidité chez des malades sélectionnés. Ses

meilleures indications sont les adénomes ou les CHC uniques nécessitant une résection atypique ou une lobectomie gauche.

Commentaires

Cette étude rétrospective constitue une bonne estimation de la place de la coelioscopie en chirurgie hépatique qui reste finalement assez faible puisque dans ce centre spécialisé, elle n'a été utilisée que dans environ un cas sur cinq.

En particulier, la coelioscopie n'a été utilisée que dans un peu moins de 15 % des hépatectomies majeures réalisées au cours de la même période. Ce faible taux souligne bien la difficulté de cette procédure y compris dans un centre entraîné. Cela est confirmé par une étude multicentrique récente qui montre que seulement 19 hépatectomies majeures sont réalisées par an sous coelioscopie dans six centres spécialisés, soit environ trois hépatectomies majeures par an et par centre [4].

Le principal message de cette étude est que la meilleure indication de la coelioscopie est la lobectomie gauche pour tumeur unique quel que soit son type et que les métastases hépatiques d'origine colorectale sont d'une moins bonne indication dans la mesure où elles sont souvent multiples et pas toujours accessibles à des résections limitées.

Mots clés : Foie ; Tumeur ; Hépatectomie ; Coelioscopie ; Morbidité

Références

- [1] Ann Surg 2007 ; 246 : 385-92.
- [2] Ann Surg 2008 ; 248 : 475-86.
- [3] Ann Surg 2000 ; 232 : 753-62.
- [4] Ann Surg 2009 ; 250 : 856-60.

Comparaison des résultats oncologiques des hépatectomies par coelioscopie et par laparotomie pour métastases hépatiques d'origine colorectale F

CASTAING D, VIBERT E, RICCA L, AZOULAY D, ADAM R, GAYET B.
Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. Ann Surg 2009 ; 250 : 849-55.

La faisabilité de la coelioscopie pour la réalisation de résection hépatique pour lésions bénignes et malignes a déjà été rapportée [1,2]. En revanche, son impact sur les résultats oncologiques en cas de résection pour métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) n'est pas connu.

Les auteurs ont donc comparé les résultats oncologiques de ces deux voies d'abord chez 120 malades ayant eu une première résection de métastases hépatiques de cancer colorectal : 60 avaient été opérés dans un centre

spécialisé de la chirurgie hépatique par coelioscopie (groupe cœlio) et 60 dans un centre spécialisé de la chirurgie hépatique par laparotomie (groupe laparo). Les deux groupes étaient appariés selon neuf critères pronostiques reconnus. Il y avait significativement plus de métastases et de résections simultanées du primitif et des métastases dans le groupe cœlio avec à l'inverse des clampages vasculaires significativement plus fréquents dans le groupe laparo. Dans le groupe cœlio, le taux de conversion était de 10 %. La mortalité opératoire était de 1,7 % dans les deux groupes. La morbidité opératoire était similaire dans les deux groupes (27 vs 28 %, ns). Le taux de transfusion était de 15 % dans le groupe cœlio et de 36 % dans le groupe laparo ($p=0,007$). La marge de résection moyenne était comparable et d'un peu plus de 5 mm dans les deux groupes mais le taux de résection R0 était significativement plus élevé dans le groupe cœlio (87 vs 72 %, $p=0,04$). Avec un suivi médian de 30 mois, la survie globale à cinq ans était de 64 % dans le groupe cœlio et de 56 % dans le groupe laparo ($p=0,32$) et la survie sans maladie à cinq ans était de 35 % dans le groupe cœlio et de 27 % dans le groupe laparo ($p=0,32$).

Les auteurs concluent que dans un centre spécialisé, la coelioscopie est faisable chez des malades sélectionnés dans la mesure où elle ne majore pas la morbidité et donne des résultats oncologiques à long terme équivalents à ceux observés par laparotomie.

Commentaires

La sélection des malades du groupe témoin n'est pas très claire. En effet, la sélection selon les neuf critères pronostiques avait permis d'isoler 142 malades opérés par laparotomie. Les auteurs ont à nouveau sélectionné selon un critère inconnu 60 malades parmi ces 142 afin d'avoir des effectifs comparables dans les deux groupes. Il aurait été préférable d'un point de vue méthodologique pour cette étude cas-témoins rétrospective de conserver l'ensemble des 142 témoins possibles afin de ne pas ajouter un biais de sélection supplémentaire.

Malgré tous les efforts des auteurs, les deux groupes ne sont pas comparables. Bien que les malades des deux groupes aient un score pronostique comparable [3], il est très probable que les malades du groupe laparotomie aient des métastases hépatiques plus évoluées comme l'atteste indirectement le taux de résection R0 plus faible, le taux de transfusion plus élevé malgré une utilisation plus importante des clampages vasculaires et la nécessité plus fréquente d'associer une hépatectomie anatomique à une résection atypique dans ce groupe. La conclusion concernant les résultats oncologiques est donc à interpréter avec prudence et il est même surprenant que dans cette étude il n'y ait pas eu une différence significative en faveur de la coelioscopie concernant la survie globale et sans récurrence à long terme.

Mots clés : Métastase hépatique ; Hépatectomie ; Coelioscopie ; Laparotomie ; Survie

Références

- [1] Ann Surg 2009 ; 250 : 825–30.
- [2] Ann Surg 2009 ; 250 : 772–82.
- [3] Ann Surg 1999 ; 230 : 309–18.

Laparoscopie *versus* laparotomie dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires sur cirrhose

BELLI G, LIMONGELLI P, FANTINI C ET AL.

Laparoscopic and open treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Br J Surg 2009 ; 96 : 1041-8.

Si l'on sait maintenant que la laparoscopie est une voie d'abord faisable, sûre et probablement utile à court terme dans le traitement de certains carcinomes hépatocellulaires (CHC) sur cirrhose [1,2], peu d'études ont comparé la survie à long terme et la récurrence en fonction de la voie d'abord. Le but de cette étude rétrospective unicentrique était de comparer les résultats à court et long terme de la résection hépatique par coelioscopie et par laparotomie dans le CHC sur cirrhose. La majorité des patients étaient classés Child A (92 %), avec seulement 13 Child B sans signe d'hypertension portale. Les critères de sélection pour un abord laparoscopique étaient la situation de la tumeur (sous-capsulaire, lobe gauche, segments antérieurs droits) et une taille inférieure à 5 cm. Quarante-quatre patients (30,2 %) ont eu une laparoscopie et 125 une laparotomie. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la situation anatomique de la tumeur. Il y a eu significativement plus de résections majeures dans le groupe laparotomie (31 % vs 6 % ; $p < 0,001$) avec une taille moyenne de la tumeur plus importante (6 cm vs 3,8 cm ; $p = 0,006$). Le taux de conversion a été de 7 % sans différence en fonction de la période d'étude (avant ou après 2004). Un clampage pédiculaire a été réalisé chez un patient dans le groupe laparoscopie et chez 26 dans le groupe laparotomie. La marge de résection était significativement plus importante dans le groupe laparoscopie (83 % de marge > 1 cm vs 59 % ; $p < 0,001$) avec aucune résection R1 *versus* 6 % dans le groupe laparotomie. La morbidité postopératoire a été de 19 % *versus* 36 % respectivement. Le suivi médian a été de 24 mois. La survie actuarielle globale à un et trois ans était de 94 % et de 67 % dans le groupe laparoscopie et la survie sans récurrence de 78 et 52 %. Il n'y avait aucune différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence entre les deux groupes, ni après stratification sur les caractéristiques tumorales. Le taux de récurrence a été de 45 % dans le groupe laparoscopie et de 63 % dans le groupe laparotomie. Aucune métastase sur les orifices de trocarts n'a été mise en évidence.

Les auteurs ont conclu que la résection laparoscopique des CHC sur cirrhose fournit des avantages en termes de morbidité postopératoire avec des taux de récurrence et de survie équivalents.

Commentaires

Le niveau de preuve de cette étude est faible puisque rétrospective avec des groupes non comparables en raison des critères de sélection différents.

Aucune précision n'est donnée sur le caractère anatomique (territoire portal) ou non de la résection [3]. En revanche, on constate une marge meilleure et un taux de résection R0 de 100 % par laparoscopie, ce qui témoigne à la fois de la petite taille et de l'accès facile des lésions.

Aucun malade de cette population n'a eu de transplantation secondaire, soit délibérément (transplantation de principe), soit en cas de récurrence (transplantation de sauvetage), ce qui aurait dû être discuté.

Cependant, le nombre de malades inclus et un effort pour compenser les biais de sélection rendent ce travail intéressant. Il confirme l'impression actuelle que certains CHC sur cirrhose représentent des bonnes indications à la laparoscopie et que ce traitement pourrait s'intégrer dans une stratégie thérapeutique plus globale avec au final pour certains la transplantation hépatique [3].

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire ; Chirurgie ; Laparoscopie ; Survie

Références

- [1] Br J Surg 1999 ; 86 : 1397-400.
- [2] Surg Endosc 2008 ; 22 : 372-8.
- [3] Ann Surg 2009 ; 250 : 738-46.

Pancréatectomie gauche : comparaison des voies laparoscopique et ouverte

KOBY DA, GILLESPIE T, BENTREM D, NAKKEB A, SCHMIDT MC, MERCHANT NB, PARIKH AA, MARTIN RC 2ND, SCOGGINS CR, AHMAD S, KIM HJ, PARK J, JOHNSTON F, STROUCH MJ, MENZE A, RYMER J, McCLAIN R, STRASBERG SM, TALAMONTI MS, STALEY CA, McMASTERS KM, LOWY AM, BYRD-SELLERS J, WOOD WC, HAWKINS WG. Left-sided pancreatectomy : a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. Ann Surg 2008 ; 248 : 438-46.

La pancréatectomie gauche laparoscopique est réalisée de plus en plus couramment, avec peu de données comparant les approches ouverte (O) et laparoscopique (L). Le but de cette étude cas-témoins était de comparer les résultats périopératoires des approches O et L.

À partir des données de huit centres, les cohortes O et L ont été décrites puis appariées sur le score ASA, la longueur du pancréas réséqué, la taille tumorale et le diagnostic. Une pancréatectomie gauche a été réalisée 667 fois dont 159 (24 %) tentées par voie L. Les indications étaient une lésion solide ($n=307$, 46 %), kystique ($n=295$, 44 %), de pancréatite ($n=65$, 10 %). Une marge positive a été observée chez 51 patients (8 %), avec 335 patients ayant

présenté au moins une complication (50 %), dont 13,6 % de complications majeures et une fistule pancréatique dans 28,9 % des cas, jugée cliniquement significative dans 16,2 % des cas. Une conversion est survenue chez 13 % ($n=20$) des patients opérés du groupe L. L'étude cas-témoins a ensuite été réalisée avec 200 patients O comparés à 142 patients L. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de mortalité postopératoire (1 % *versus* 0 %, $p=0,40$), de marges positives (8 % *versus* 7 %, $p=0,8$), de durée opératoire (216 min *versus* 230 min, $p=0,3$) de fistules anastomotiques (18 % *versus* 11 %, $p=0,1$) ou de réopérations (3 % *versus* 1 %, $p=0,41$). Le groupe L présentait moins de pertes sanguines (357 mL *versus* 588 mL, $p<0,01$), moins de complications (40 % *versus* 57 %, $p<0,01$) et une durée d'hospitalisation plus courte (5,9 j *versus* 9,0 j, $p<0,01$). En analyse multivariée, la voie L était un facteur indépendant de durée d'hospitalisation raccourcie ($p<0,01$; OR 0,33 ; IC 95 % [0,19–0,56]). Même si trois des huit centres ont concentré plus de 30 procédures chacun, il n'existait pas d'influence significative de cette variable en analyse multivariée.

Les auteurs concluent que, chez des patients sélectionnés, la voie L est associée à moins de morbidité et à une durée d'hospitalisation plus courte comparée à la voie O. Les taux de fistules pancréatiques sont semblables entre les deux groupes. La voie L est donc appropriée chez des patients sélectionnés porteurs d'une pathologie du pancréas gauche.

Commentaires

La chirurgie pancréatique laparoscopique a vu son essor limité par des contraintes telles que l'accessibilité de l'organe, la proximité de gros vaisseaux et le contrôle du moignon pancréatique. Bien que la faisabilité ait été démontrée [1], peu d'études comparatives avec un nombre significatif de patients ont été publiées à ce jour [2,3].

Cette étude qui, en dehors des données comparatives, est la plus large expérience de pancréatectomies gauches confirme la faisabilité de la laparoscopie dans cette indication chez des patients sélectionnés avec des résultats comparables en termes de mortalité, durée opératoire, taux de marges positives, fistules anastomotiques et réopérations. La laparoscopie semble apporter un bénéfice significatif en termes de diminution des complications postopératoires.

Certaines limitations méthodologiques méritent d'être soulignées comme la nature rétrospective de l'étude, la sélection des candidats à l'approche laparoscopique (dont l'influence est limitée par l'appariement), la variabilité de la technique entre les centres, notamment tout laparoscopique *versus* coelio-assistée...

Références

- [1] Surgery 2005 ; 137 : 597–605.
- [2] J Gastrointest Surg 2006 ; 10 : 95–8.
- [3] J Gastrointest Surg 2007 ; 11 : 1120–5.

Essai contrôlé comparant la qualité de vie à court terme des gastrectomies partielles pour cancer par cœlioscopie et par laparotomie

KIM YW, BAIK YH, YUN YH, NAM BH, KIM DH, CHOI IJ, BAE JM.
Improved quality of life outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer : results of a prospective randomized clinical trial. *Ann Surg* 2008 ; 248 : 721-7.

Deux méta-analyses ayant inclus quatre essais randomisés de faible effectif ont montré que la cœlioscopie était faisable et donnait *a priori* des résultats carcinologiques à long terme (étudié dans un seul essai) équivalents à la laparotomie pour la réalisation d'une gastrectomie partielle pour cancer de l'antré [1-3].

Les auteurs ont réalisé un nouvel essai contrôlé comparant la cœlioscopie et la laparotomie pour la réalisation d'une gastrectomie partielle chez 164 malades ayant un cancer de l'antré non métastatique ne dépassant pas la sous-muqueuse en échoendoscopie. Quatre-vingt-deux malades étaient opérés par cœlioscopie et 82 par laparotomie. Il était réalisé dans tous les cas au minimum un curage D1,5 et un curage D2 était préconisé en cas de tumeur atteignant la sous-muqueuse. Le rétablissement de la continuité digestive était réalisé dans la majorité des cas par une anastomose gastroduodénale. Une étude de la qualité de vie était réalisée en préopératoire, à j7, j30 et j90 à l'aide de deux questionnaires remplis par les malades : un premier (EORTC QLQ-C30) évaluait la qualité de vie globale en cas de cancer et un deuxième était plus spécifique du cancer de l'estomac (EORTC QLQ-STO22). Dans le groupe cœlioscopie, le taux de conversion était de 2 %. La mortalité opératoire était nulle et il n'y avait pas de différence significative entre la cœlioscopie et la laparotomie pour la morbidité (0 % vs 5 %, ns). En anatomopathologie, le nombre moyen de ganglions examinés était significativement moindre en cœlioscopie qu'en laparotomie (39 vs 45, $p < 0,01$). De même, la marge de résection proximale était significativement plus courte en cœlioscopie (4 cm vs 5 cm, $p = 0,02$). En postopératoire immédiat, la reprise du transit et de l'alimentation était significativement plus rapide après cœlioscopie, avec une durée d'hospitalisation significativement plus courte (7,2 jours vs 8,6 jours, $p = 0,001$). À j7, j30 et j90, la qualité de vie globale était significativement meilleure après cœlioscopie qu'après laparotomie. À j90, La qualité de vie spécifique était significativement meilleure après cœlioscopie qu'après laparotomie, en particulier en ce qui concerne l'image corporelle, la sensation de bouche sèche et la survenue d'épisodes de reflux gastro-œsophagien.

Les auteurs concluent que pour la réalisation d'une gastrectomie partielle pour cancer, la cœlioscopie offre à court terme une meilleure qualité de vie que la laparotomie.

Commentaires

D'un point de vue méthodologique, les résultats concernant la qualité de vie sont à interpréter avec prudence car initialement, il s'agissait d'un essai d'équivalence conçu pour montrer l'absence de différence entre la coelioscopie et la laparotomie pour la survie sans récurrence à cinq ans et la qualité de vie n'était qu'un critère de jugement secondaire.

Cette étude confirme la faisabilité de la coelioscopie pour la réalisation d'une gastrectomie partielle pour cancer [1-3]. Néanmoins, il s'agit de l'expérience d'un seul opérateur entraîné ayant réalisé toutes les interventions, ce qui explique probablement le très faible taux de conversion et la morbi-mortalité nulle observés. Il n'est pas certain que les résultats soient aussi bons dans une étude multicentrique et que la technique chirurgicale soit reproductible.

Avant de recommander la coelioscopie comme voie d'abord de référence, il faudra quand même que plusieurs études confirment qu'elle donne les mêmes résultats carcinologiques à long terme que la laparotomie, ce d'autant que la majorité des essais publiés n'ont inclus que des petites tumeurs de l'antrum.

Références

- [1] Surg Endosc 2008 ; 22 : 1781-9.
- [2] World J Gastroenterol 2006 ; 12 : 7676-83.
- [3] Ann Surg 2005 ; 241 : 232-7.

13.1. Modalités (péri)opératoires

Impact de la supplémentation en oxygène sur les infections du site opératoire et les complications pulmonaires après chirurgie abdominale : résultats d'un essai randomisé

MEYHOFF CS, WETTERSLEV J, JORGENSEN LN ET AL.

Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery : the PROXI randomized trial. JAMA 2009 ; 302 : 1543-50.

L'infection du site opératoire (ISO) est une complication fréquente et sévère après chirurgie abdominale [1]. L'utilisation d'une concentration en oxygène (O_2) de 80 % pendant l'intervention a été suggérée comme réduisant le risque d'infections pariétales postopératoires, sans que son effet sur les complications pulmonaires ne soit connu. Le but de cette étude randomisée était d'évaluer l'impact d'une supplémentation en O_2 à 80 % sur la diminution des complications de type ISO sans augmenter les complications pulmonaires chez les patients bénéficiant d'une chirurgie abdominale (50 % de cancers, 20 % de chirurgie gynécologique et 45 % de chirurgie colorectale). Cet essai multicentrique mené de 2006 à 2008 au Danemark a inclus 1400 patients opérés par laparotomie de façon élective ou en urgence, randomisés entre supplémentation à 80 % *versus* 30 % en O_2 pendant l'intervention et deux heures après l'intervention. L'objectif principal était le taux d'ISO dans les 14 jours, les objectifs secondaires étaient le taux d'atélectasie, de pneumopathie, d'insuffisance respiratoire et de mortalité. Le taux d'ISO était de 19,1 % après utilisation d' O_2 à 80 % *vs* 20,1 % avec de l' O_2 à 30 % (OR 0,94 ; IC à 95 % 0,75–1,66 ; $p = 0,64$). De façon respective, les atélectasies sont survenues dans 7,9 % *vs* 7,1 % des cas ($p = 0,60$), les pneumopathies dans 6,0 % *vs* 6,3 % des cas ($p = 0,82$), les défaillances respiratoires dans 5,5 % *vs* 4,4 % des cas ($p = 0,34$) avec des taux de mortalité à 30 jours de 4,4 % *vs* 2,9 % ($p = 0,13$). À noter que pour maintenir une saturation correcte 7,1 % des patients du groupe 30 % d' O_2 ont dû recevoir une concentration en O_2 plus élevée. La conclusion des auteurs est que comparativement à la supplémentation en O_2 à 30 %, la supplémentation à 80 % ne permet pas de réduire le taux d'ISO après chirurgie abdominale.

Commentaires

La concentration tissulaire en oxygène est fréquemment basse au niveau de la paroi et des anastomoses, cela pouvant être responsable d'une diminution de la cicatrisation par la destruction oxydative des neutrophiles, la réduction de la formation du collagène et la réduction des phénomènes de néovascularisation et d'épithélialisation. Le rationnel pertinent de vouloir augmenter la concentration en O₂ périopératoire n'a cependant pas induit ici de modification du taux d'ISO.

Les résultats de cet essai vont à l'encontre des résultats de deux autres essais randomisés qui retrouvaient un avantage à une supplémentation en O₂ à haute concentration par rapport à un taux standard [2,3].

L'originalité de cette étude tient dans le fait que les patients étaient aveuglés de leur bras de traitement, mais également les statisticiens, amenant à la rédaction de deux manuscrits différents, un avec le bras A à 80 % d'O₂, l'autre avec le bras B à 30 % d'O₂. C'est une fois que tous les investigateurs ont approuvé la teneur des deux manuscrits que l'aveugle a été levé.

À noter enfin que sur le plan statistique l'hypothèse de départ d'une réduction de 33 % du risque d'ISO était peut-être un peu optimiste.

Mots clés : Obésité ; Chirurgie ; Diabète ; Méta-analyse

Références

- [1] J Hosp Infect 2005 ; 60 : 93-103.
- [2] N Engl J Med 2000 ; 342 : 161-7.
- [3] JAMA 2005 ; 294 : 2035-42.

Comment faciliter l'insertion d'une sonde nasogastrique au cours d'une anesthésie générale ? En la congelant bien sûr ! Résultats d'un essai contrôlé

CHUN DH, KIM NY, SHIN YS, KIM SH.

A randomized, clinical trial of frozen versus standard nasogastric tube placement. World J Surg 2009 ; 33 : 1789-92.

Parfois l'insertion d'une sonde nasogastrique (SNG) chez un malade intubé et ventilé peut être difficile avec un enroulement de la SNG dans la bouche. La difficulté d'insertion est le plus souvent due au fait que la SNG qui est souple vient buter contre les sinus piriformes ou les cartilages aryénoïdes [1].

Les auteurs ont donc évalué l'intérêt de l'utilisation d'une SNG préalablement congelée en réalisant un essai contrôlé chez 100 malades opérés électivement sous anesthésie générale et pour qui une SNG devrait être posée. La sonde utilisée était une SNG siliconée de diamètre 16 Fr. La congélation consistait à ouvrir un coin de l'emballage de la SNG puis de la remplir avec

de l'eau stérile, puis de congeler l'ensemble. Le tirage au sort avait lieu au bloc opératoire et 50 malades ont eu une SNG congelé (groupe congelé) et 50 malades une sonde normale (groupe contrôle). Les malades des deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le poids et la taille. La SNG était posée par un anesthésiste senior avec un malade ayant sa tête dans la même position que pour l'intubation. La procédure d'insertion de la SNG était considérée comme étant un succès si la SNG était bien positionnée dans l'estomac après un maximum de deux tentatives.

La SNG a été posée avec succès chez 44 des 50 malades (88 %) du groupe congelé et chez 29 des 50 malades (58 %) du groupe contrôle ($p = 0,001$). Le temps d'insertion de la SNG était en moyenne de 83 ± 44 secondes dans le groupe congelé et de 120 ± 133 secondes dans le groupe contrôle ($p = 0,07$). L'insertion de la SNG a entraîné un saignement bucconasal chez trois malades (6 %) du groupe congelé et six malades (12 %) du groupe contrôle (NS).

Les auteurs concluent que la congélation préalable permet de rigidifier la SNG et donc de faciliter ainsi son insertion chez un malade intubé et ventilé.

Commentaires

Il s'agit d'une petite étude originale qui propose un moyen simple et peu onéreux pour faciliter l'insertion d'une SNG. Ce procédé pourrait être utilisé dans les cas difficiles.

On peut toutefois être étonné du taux d'échec après deux tentatives assez élevé de 42 % dans le groupe contrôle, alors qu'il s'agit quand même d'une procédure assez standardisée.

Un des risques de la technique est que l'eau se décongèle trop vite au niveau de la bouche avec la survenue d'une inhalation.

Mots clés : Estomac ; Anesthésie générale ; Sonde nasogastrique ; Congélation ; Essai randomisé

Référence

[1] Anesthesiology 1999 ; 91 : 137-43.

Nouvelle méta-analyse actualisée sur l'intérêt d'une préparation colique avant chirurgie colorectale



SLIM K, VICAUT E, LAUNAY-SAVARY MV, CONTANT C, CHIPPONI J.
Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery.
Ann Surg 2009 ; 249 : 203-9.

L'intérêt de la préparation colique avant une chirurgie colorectale est toujours débattu. En effet, si plusieurs méta-analyses incluant des

essais contrôlés de faible puissance avaient montré qu'elle devait être abandonnée car délétère [1,2], deux essais contrôlés récents plus larges ont montré au contraire que si elle ne diminuait pas le risque de fistule anastomotique, elle diminuait le risque d'abcès pelvien ou intra-abdominal [3,4].

Les auteurs ont donc actualisé leur méta-analyse de 2004 [1] en incluant les données des essais récents les plus larges. Cette méta-analyse a porté sur 14 essais contrôlés sélectionnés parmi 87 disponibles permettant l'inclusion de 4859 malades. Parmi eux, 2452 avaient eu une préparation colique et 2047 n'en avaient pas eu. Le taux de fistule anastomotique qui était le critère de jugement principal pour la majorité des essais était de 4 % après préparation et de 3,44 % en l'absence de préparation ($p = 0,46$). Le taux d'abcès pelvien ou intra-abdominal était de 1,9 % après préparation et de 2,5 % en l'absence de préparation ($p = 0,75$). De même, la préparation n'avait pas d'influence significative sur le taux de mortalité opératoire, le taux d'infection de paroi, le taux d'infection extra-abdominale et le taux de réopération. Lorsque l'on considérait l'ensemble des infections du site opératoire, le taux était de 15,7 % après préparation et de 14,58 % en l'absence de préparation ($p = 0,02$). Les résultats restaient semblables lorsque l'on ne considérait que les études utilisant comme préparation le PEG ou que les études utilisant comme préparation le phosphate de sodium. Enfin les données sur le sous-groupe de malades ayant eu une chirurgie du rectum étaient trop peu nombreuses pour autoriser la réalisation d'une méta-analyse spécifique à cette chirurgie.

En conclusion, cette méta-analyse montre que la préparation colique, quelle qu'elle soit, n'avait aucun intérêt avant une chirurgie colique mais n'était pas non plus délétère comme cela avait été rapporté précédemment.

Commentaires

Cette méta-analyse bien conduite au plan méthodologique devrait définitivement clore le débat sur l'intérêt de la préparation colique avant une chirurgie du côlon.

En revanche, le débat reste ouvert pour la chirurgie du rectum. Il est probable que l'essai multicentrique français Prepacol ayant évalué cette question et dont les inclusions sont terminées donnera des éléments de réponse dans un futur proche.

Dans la majorité des essais inclus dans cette méta-analyse, la chirurgie était réalisée par laparotomie. La question se pose donc de savoir si les résultats peuvent être transposables à la chirurgie colique sous cœlioscopie. La réponse est probablement oui, dans la mesure où en cœlioscopie, le temps septique d'ouverture du côlon est réalisé de façon extracorporelle.

Il reste un problème qui n'est pas abordé par cette méta-analyse et qui concerne les colectomies réalisées pour des tumeurs de moins de 2 cm ou de rattrapage après exérèse d'un polype transformé. En effet, dans ces

indications, le repérage de la lésion ou de la cicatrice en peropératoire peut nécessiter une colotomie ou une endoscopie qui deviennent très difficiles en l'absence de préparation.

Références

- [1] Br J Surg 2004 ; 91 : 1125–30.
- [2] Arch Surg 2004 ; 139 : 1359–64.
- [3] J Br J Surg 2007 ; 94 : 689–95.
- [4] Lancet 2007 ; 370 : 2112–7.

Intérêt d'un programme de réhabilitation précoce en cas de résection colique par laparotomie : résultat d'un essai contrôlé multicentrique

MULLER S, ZALUNARDO MP, HUBNER M, CLAVIEN PA, DEMARTINES N, ZURICH FAST TRACK STUDY GROUP.

A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 842-7.

Plusieurs études ont suggéré l'intérêt d'un programme de réhabilitation précoce (PRP) en chirurgie colorectale mais son impact sur la morbidité opératoire n'a pas encore été démontré par un essai contrôlé de puissance suffisante [1-3]. Afin d'évaluer cet impact, les auteurs ont réalisé un essai contrôlé multicentrique chez 151 malades opérés à froid par laparotomie d'une colectomie segmentaire avec rétablissement de la continuité en un temps. Parmi eux, 76 avaient un PRP (groupe PRP) et 75 n'en n'avaient pas (groupe témoin). Dans les deux groupes, une péridurale analgésique était systématiquement utilisée, il n'était jamais utilisé de drainage ni laissé de sonde gastrique en postopératoire et les malades étaient mobilisés dès j1. Le PRP consistait en une limitation des perfusions en pré- et peropératoire, une reprise des boissons le soir de l'intervention, un arrêt des perfusions à j1, un apport de boissons protéinées pendant trois jours, et une reprise de l'alimentation solide à j1. Dans le groupe témoin, une perfusion de 2l était laissée en postopératoire pendant trois jours et l'alimentation orale n'était reprise qu'à j2 puis augmentée progressivement pour être normale à j4. La morbidité opératoire, qui était le critère de jugement principal, était de 17 % dans le groupe PRP et de 37 % dans le groupe témoin ($p = 0,006$). Le taux de complications chirurgicales était comparable dans les deux groupes (12 vs 21 %, $p = 0,13$) alors que le taux de complications médicales était significativement plus bas dans le groupe PRP (9 vs 28 %, $p = 0,006$). La durée d'hospitalisation médiane était de cinq jours dans le groupe PRP et de neuf jours dans le groupe témoin ($p < 0,001$). En analyse multivariée, les deux facteurs de risque de morbidité étaient l'échec de l'utilisation de la péridurale et l'importance des apports hydriques.

Les auteurs concluent qu'un PRP devrait être utilisé systématiquement en cas de colectomie à froid par laparotomie dans la mesure où il diminue les complications médicales et la durée d'hospitalisation.

Commentaires

Cette étude avait prévu l'inclusion de 460 malades mais a été arrêtée prématurément du fait d'une différence déjà très significative entre les deux groupes pour la morbidité à l'analyse intermédiaire programmée. Cette étude dont la méthodologie est correcte confirme de façon formelle l'intérêt d'un PRP pour diminuer la morbidité de la chirurgie colique par laparotomie [1-3].

Les modalités d'un PRP sont très variables d'une équipe à l'autre. L'étude multivariée confirme que parmi les différentes mesures possibles d'un PRP, l'utilisation d'une péridurale analgésique et une limitation des apports hydriques intraveineux sont particulièrement importantes [4].

Cet essai est malheureusement presque déjà obsolète dans la mesure où actuellement la voie d'abord préférentielle pour les colectomies à froid est la cœlioscopie. Il sera intéressant dans un futur proche d'évaluer l'intérêt d'un PRP en cas de colectomie cœlioscopique.

Mots clés : Colectomie ; Réhabilitation précoce ; Morbidité ; Essai randomisé

Références

- [1] Dis Colon Rectum 2003 ; 46 : 851-9.
- [2] Br J Surg 2005 ; 92 : 1354-62.
- [3] Ann Surg 2007 ; 245 : 867-72.
- [4] J Chir 2007 ; 144 : 191-6.

Intérêt d'un programme de réhabilitation précoce en chirurgie hépatique

VAN DAM RM, HENDRY PO, COOLSEN MM, BEMELMANS MH, LASSEN K, REVHAUG A, FEARON KC, GARDEN OJ, DEJONG CH.
Initial experience with a multimodal enhanced recovery program in patients undergoing liver resection. Br J Surg 2008 ; 95 : 969-75.

Si l'intérêt d'un programme de réhabilitation précoce a beaucoup été étudié en chirurgie colorectale [1], il n'a été que peu étudié en chirurgie hépatique. Les auteurs ont donc évalué de manière prospective la faisabilité et l'intérêt d'un programme de réhabilitation précoce dans deux centres chez 61 malades (groupe REAB) sans hépatopathie chronique ayant eu une chirurgie hépatique le plus souvent pour métastases de février 2005 à août 2006. Ces 61 malades ont été comparés à 100 malades ayant eu une résection hépatique dans les mêmes centres au cours de l'année précédente (groupe témoin). Le programme de réhabilitation associait une utilisation

sélective d'un drainage abdominal, une analgésie par voie péridurale pendant 48 heures, une mobilisation soutenue, la reprise d'une alimentation normale et un arrêt des perfusions dès le lendemain de l'intervention. La sortie de l'hôpital était envisagée à j3 si le taux de bilirubine était normal, si l'alimentation orale était bien tolérée, si la mobilité était suffisante et en cas de douleur bien contrôlée par des antalgiques oraux. Les malades des deux groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, le score ASA, la pathologie hépatique et le type de résection effectuée, qui était une hépatectomie majeure chez la majorité des malades. La durée opératoire était significativement plus courte dans le groupe REAB (220 min *versus* 270 min, $p < 0,001$) et un drainage abdominal n'était réalisé que chez 2 % des malades du groupe REAB contre 66 % des malades du groupe témoin ($p < 0,001$). La mortalité et la morbidité opératoires étaient comparables dans les deux groupes. La durée médiane d'hospitalisation, incluant les réadmissions éventuelles, était de six jours dans le groupe REAB *versus* huit jours dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Dans le groupe REAB, 29 malades (48 %) étaient sortis avant j5. Le délai médian de la reprise d'une alimentation était d'un jour dans le groupe REAB et de trois jours dans le groupe témoin ($p < 0,01$). Le taux de réadmission était de 13 % dans le groupe REAB et de 10 % dans le groupe témoin (ns).

Les auteurs concluent qu'un programme de réhabilitation précoce est faisable et sûr en chirurgie hépatique et permet de diminuer significativement la durée d'hospitalisation.

Commentaires

Il s'agit de la première étude évaluant l'intérêt de la réhabilitation précoce en chirurgie hépatique. Elle confirme la faisabilité de ce programme qui avait été suggéré par une étude préliminaire n'incluant que 12 malades [2].

Ce programme n'est sans doute pas applicable chez tous les malades et dans cette étude, ils ont été très sélectionnés puisque 87 % d'entre eux avaient un score ASA inférieur ou égal à 2.

Il est dommage que dans ce travail prospectif, il n'y ait pas eu une analyse de la qualité de vie ou au moins un questionnaire sur le ressenti des malades et des soignants du programme.

Il aurait été intéressant chez les malades ayant une pathologie cancéreuse d'évaluer l'impact de cette attitude sur le délai d'administration d'un traitement adjuvant.

Cette étude confirme indirectement la probable inutilité d'un drainage abdominal pour la majorité des résections hépatiques [3].

Références

- [1] Br J Surg 2006 ; 93 : 800-9.
- [2] Scott Med J 2008 ; 53 : 22-4.
- [3] Ann Surg 2004 ; 240 : 1074-84.

Intérêt du drainage biliaire préopératoire pour cancer de la tête du pancréas

VAN DER GAAG NA, RAUWS EA, VAN EIJCK CH ET AL.
Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas.
N Engl J Med 2010 ; 362 : 129-37.

Le drainage biliaire préopératoire, initialement introduit dans le but d'améliorer les suites opératoires chez les patients avec ictère rétionnel sur obstacle tumoral pancréatique [1], a un bénéfice incertain. Cet essai randomisé multicentrique a comparé chez 202 patients porteurs d'un ictère obstructif, avec taux de bilirubinémie entre 40 et 250 $\mu\text{mol/L}$, le drainage biliaire préopératoire pour quatre à six semaines avant la chirurgie ($n = 106$) versus chirurgie première dans la semaine suivant le diagnostic ($n = 96$). Six patients ont été exclus de l'analyse du fait d'un non-respect des critères d'inclusion ($n = 4$) ou d'un retrait du consentement ($n = 2$). Le drainage biliaire préopératoire était tenté primitivement par cathétérisme rétrograde endoscopique et mise en place de prothèse. L'objectif primaire était le taux de complications sévères dans les 120 jours suivants la randomisation. Les taux de complications sévères étaient de 39 % ($n = 37$) dans le groupe chirurgie précoce versus 74 % ($n = 75$) dans le groupe drainage biliaire (RR = 0,54, IC à 95 % 0,41-0,71, $p < 0,001$). Le drainage biliaire préopératoire était un succès dans 94 % des cas ($n = 96$) après un ou plusieurs essais, avec des complications dans 46 % des cas ($n = 47$, essentiellement cholangite, nécessité de changement de prothèse, occlusion de celle-ci). Les complications liées à la chirurgie sont survenues dans 37 % des cas ($n = 35$) dans le groupe chirurgie versus 47 % ($n = 48$) dans le groupe drainage biliaire préopératoire (RR = 0,79, IC à 95 % 0,57-1,11, $p = 0,14$), essentiellement de type gastroparésie, fistule pancréatique, infection de paroi. La mortalité (7 %) et la durée d'hospitalisation ne différaient pas significativement entre les groupes. Le taux de réadmission pour complication était significativement plus élevé dans le groupe drainage versus chirurgie première (39 % vs 19 %). Les auteurs concluent que le drainage biliaire systématique préopératoire, pour les patients devant bénéficier d'une chirurgie pour cancer de la tête du pancréas, augmente le taux de complications.

Commentaires

Cet essai randomisé confirme les résultats de deux méta-analyses d'essais randomisés et une revue de la littérature [2,3]. Le taux de complications plus élevé dans le groupe drainage biliaire est en partie dû aux complications de la procédure elle-même.

Il n'y a donc plus lieu de drainer de façon systématique les voies biliaires avant duodéno pancréatectomie céphalique pour cancer, sous réserve de pouvoir opérer le patient rapidement (en moyenne 1,2 semaine dans cet essai) du fait :

- d'un taux de complications postopératoires pas moins élevé après drainage ;
- des complications propres au drainage ;
- d'une tendance à plus de complications infectieuses postopératoires dans le groupe drainage.

La bile infectée a effectivement déjà été identifiée comme facteur de risque de complication infectieuse postopératoire.

En étant rigoureux, le drainage se faisant dans cette étude par voie endoscopique rétrograde, on ne peut conclure sur le non-intérêt du drainage radiologique percutané. Néanmoins, on voit mal comme un geste *a priori* techniquement plus difficile pourrait amener dans ce contexte un quelconque bénéfice.

Mots clés : Pancréas ; Cancer ; Drainage biliaire préopératoire ; Complication ; Essai randomisé

Références

- [1] J Gastrointest Surg 2009 ; 13 : 814-0.
 [2] Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 3 : CD005444.
 [3] Ann Surg 2002 ; 236 : 17-27.

Effet de la somatostatine retard dans le traitement des fistules pancréatiques et entérocutanées : résultats d'un essai randomisé, contrôlé en double insu



GAYRAL F, CAMPION JP, REGIMBEAU JM ET AL.
 Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. Ann Surg 2009 ; 250 : 872-7.

La perfusion continue de somatostatine améliore le devenir des fistules digestives. Le lanréotide 30 mg PR (Ipsen) est un analogue synthétique de la somatostatine, avec une activité pharmacologique d'au moins dix jours après son injection intramusculaire. Le but de cet essai randomisé, en double insu, était de démontrer l'efficacité de cette forme retard dans le traitement des fistules digestives simples. Les patients ayant démontré une diminution d'au moins 50 % du débit de leur fistule dans les 72 heures après l'injection intramusculaire de lanréotide ou du placebo étaient considérés comme répondeurs (objectif primaire) et continuaient alors le traitement pour un maximum de six injections à dix jours d'intervalle. Les objectifs secondaires étaient le taux et le délai de fermeture de la fistule. L'aveugle était levé chez les non-répondeurs et ceux chez qui le placebo était administré bénéficiaient alors du traitement par lanréotide

en ouvert. L'analyse était faite en intention de traiter. Après la première injection 35/54 patients étaient répondeurs (64,8 %) dans le groupe lanréotide (groupe L) vs 20/53 (37,7 %) dans le groupe placebo (P), soit 3,1 fois plus de chances d'être répondeur dans le groupe L ($p = 0,006$). L'efficacité était plus marquée sur ce critère en cas de fistule pancréatique qu'en cas de fistule digestive. La réduction moyenne du débit de la fistule dans les groupes L et P était respectivement de 45,1 et 8,9 % ($p = 0,005$). Le lanréotide n'avait en revanche pas d'effet sur le taux de fermeture de fistule (77 %) avec cependant une tendance vers un délai médian de fermeture plus court dans le groupe L (ns). Les auteurs concluent que comparativement au placebo, le lanréotide 30 mg PR diminue significativement le débit des fistules digestives à j3 et raccourcit le délai de fermeture de neuf jours.

Commentaires

La fistule externalisée est une complication sévère de la chirurgie pancréatique et gastro-intestinale, avec une mortalité de 5 à 30 % [1]. Les principes de prise en charge comprennent un drainage de la fistule, une correction des pertes hydroélectrolytiques, une nutrition parentérale totale et un contrôle du sepsis, avec alors une fermeture de la fistule de 60 à 100 % des cas. Un débit de fistule élevé a cependant été rapporté comme un facteur de risque de non-fermeture spontanée [2,3].

La somatostatine, hormone naturelle, permet d'inhiber les sécrétions gastro-intestinale, biliaire et pancréatique et d'augmenter l'absorption hydroélectrolytique. L'efficacité de la forme naturelle en intraveineuse est prouvée dans la prise en charge des fistules [4,5]. Néanmoins sa demi-vie courte, nécessitant une administration à la seringue électrique, et son coût élevé en limitent l'utilisation.

Il s'agit ici du premier essai randomisé bien construit à tester la forme retard de la somatostatine (lanréotide). Le pourcentage de patients répondeurs était significativement plus élevé dans le groupe L vs P (64,8 vs 37,7%) et dans les fistules pancréatiques. À noter le taux élevé de répondeurs dans le groupe placebo, lié à l'évolution spontanément favorable de certaines fistules.

Il n'est pas surprenant que le taux de fermeture ne soit pas différent entre les groupes comme déjà rapporté [5], le bénéfice chez les répondeurs étant plutôt sur le délai de fermeture plus court et donc la réduction de la durée d'hospitalisation et des coûts inhérents. Cependant cette étude n'a pas convaincu les autorités françaises, le lanréotide n'ayant pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

Mots clés : Pancréas ; Duodénum ; Fistule ; Somatostatine ; Lanréotide ; Essai randomisé

Références

- [1] Can J Gastroenterol 2004 ; 18 : 303-7.
- [2] Curr Probl Surg 1994 ; 31 : 469-566.
- [3] Ann Surg 1993 ; 217 : 615-23.
- [4] J Parent Enteral Nutr 1987 ; 11 : 465-70.
- [5] Arch Surg 1992 ; 127 : 97-9.

Ablation précoce du drainage après pancréatectomie : résultats d'un essai prospectif randomisé

BASSI C, MOLINARI E, MALLEO G ET AL.

Early versus late drain removal after standard pancreatic resections : results of a prospective randomized trial. Ann Surg 2010 ; 252 : 207-14.

Le rôle du drainage intra-abdominal après pancréatectomie est mal défini, son influence sur le taux de morbidité et le délai optimal pour son retrait restent controversés. Les auteurs avaient déjà évalué l'intérêt du dosage de l'amylase sur le liquide de drainage dès j1 pour prédire le risque de fistule pancréatique [1]. Ils ont poursuivi leur raisonnement en randomisant 114 patients ayant une pancréatectomie réglée et à faible risque de fistule pancréatique postopératoire selon leur précédent travail (taux d'amylase dans le liquide de drainage inférieur ou égal à 5000 UI/L à j1) en deux bras : retrait précoce du drainage à j3 ou retrait habituel à j5 ou plus tard. Le critère principal de jugement était l'incidence de la fistule pancréatique. Les critères secondaires étaient les taux de complications abdominales et pulmonaires, la durée de séjour et la mortalité opératoire. Une étude de coût comparative a également été faite. L'ablation précoce (j3) du drainage a été associée à une diminution du taux de fistule (2 % vs 26 %, $p = 0,0001$), des taux de complications abdominales (12 % vs 53 %, $p = 0,002$) et de complications pulmonaires (26 % vs 53 %, $p = 0,007$). La durée médiane de séjour totale (incluant les réadmissions) était plus courte ($11,3 \pm 7,2$ j vs $8,7 \pm 4,0$ j, $p = 0,018$) avec un coût de séjour diminué ($p = 0,02$) dans le bras ablation précoce. La mortalité a été nulle. En analyse univariée, il existait un lien significatif entre le taux de fistule pancréatique et le délai d'ablation du drainage ($p < 0,001$), un amaigrissement préopératoire involontaire supérieur à 10 % au cours des six mois précédents ($p = 0,022$), la consistance du parenchyme pancréatique ($p = 0,015$), l'amylasémie à j1 ($p = 0,001$) et l'albuminémie à j1 ($p = 0,039$). En analyse multivariée, le délai d'ablation du drainage ($p = 0,0003$) et un amaigrissement préopératoire ($p = 0,02$) étaient des facteurs de risque indépendants de fistule pancréatique.

Les auteurs concluent que, chez les patients à faible risque de fistule pancréatique, les drains abdominaux peuvent être enlevés dès j3 après pancréatectomie réglée. Une période de drainage plus longue est associée à un taux plus élevé de complications, entraînant un allongement de la durée de séjour et une augmentation des coûts.

Commentaires

Cet essai ne démontre pas que le drainage abdominal est délétère et/ou superflu après pancréatectomie car le rôle de monitoring permis par le drain est ici souligné. Le message est différent de celui de Conlon *et al.* [2] qui ont montré que le drainage systématique augmentait la morbidité après pancréatectomie, mais proche de celui de Kawai *et al.* [3] en faveur de l'intérêt d'une ablation précoce du drainage pour limiter sa morbidité.

Les auteurs n'ont randomisé que les patients ayant un taux d'amylase dans le liquide de drainage inférieur ou égal à 5000 U/L à j1 mais ont aussi exclu ceux avec un drainage d'aspect hémorragique, bilieux ou même « pancréatique ». Il eût été plus intéressant de définir sur des critères pré- et peropératoires les patients à faible risque de fistule pancréatique chez lesquels on pourrait se passer de drainage.

Certaines limites de ce travail sont :

- l'absence d'analyse en fonction du type d'intervention ;
- l'utilisation d'un drainage « ouvert » (drain de Penrose) pouvant expliquer l'augmentation des complications notamment infectieuses ;
- l'absence de données sur la gestion de la dénutrition préopératoire.

Malgré ces quelques limites, cet essai randomisé est une contribution importante et pourrait changer les pratiques : doser à j1 et enlever à j3 semble désormais raisonnable pour une majorité de patients après pancréatectomie.

Mots clés : Pancréas ; Chirurgie ; Fistule pancréatique ; Drainage ; Essai randomisé

Références

- [1] Ann Surg 2007 ; 246 : 281-7.
 [2] Ann Surg 2001 ; 234 : 487-93.
 [3] Ann Surg 2006 ; 244 : 1-7.

Le bévacizumab augmente-t-il le risque de perforation gastro-intestinale ? Résultats d'une méta-analyse

HAPANI S, CHU D, WU S.

Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab : a meta-analysis. Lancet Oncol 2009 ; 10 : 559-68.

Le bévacizumab est un agent ciblé de plus en plus utilisé en cancérologie en particulier digestive [1]. Comme cet agent a pour cible le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) intervenant dans de nombreux mécanismes de cicatrisation, il a été suspecté d'augmenter le risque de perforation

gastro-intestinale [2]. Néanmoins, ce risque n'a jamais été démontré par un essai contrôlé. Les auteurs ont donc réalisé une méta-analyse à partir de 17 essais contrôlés de phase II ($n = 3$) ou III ($n = 14$) évaluant l'efficacité du bévacizumab dans le traitement de différentes tumeurs pour estimer le risque de perforation intestinale. Ainsi, 12 294 malades ont été inclus : 6490 traités avec et 5804 traités sans bévacizumab. Le taux global de perforation chez les malades recevant du bévacizumab était de 0,9 %. En cas de perforation sous bévacizumab, le risque de mortalité était de 22 %. La méta-analyse sur l'ensemble de la population montrait que le bévacizumab augmentait significativement le risque de perforation ($p = 0,01$) avec un risque relatif de 2,14. Si l'on prenait en compte les huit essais où la dose du bévacizumab était de 2,5 mg/kg par semaine, le risque d'augmentation de perforation n'était pas significatif ($p = 0,21$, RR = 1,6) alors qu'il l'était si l'on prenait en compte les dix essais où la dose du bévacizumab était de 5 mg/kg par semaine ($p = 0,02$, RR = 2,64). Si l'on s'intéressait uniquement à la sous-population de malades traités pour un cancer colorectal ($n = 5958$), le taux de perforation en cas de traitement par bévacizumab était de 0,9 % et le risque de perforation était significativement augmenté par le bévacizumab ($p = 0,01$) avec un risque relatif de 3,10. Ce risque de perforation restait significativement augmenté même si la dose prescrite de bévacizumab était de 2,5 mg/kg par semaine.

Les auteurs concluent que le bévacizumab augmente significativement le risque de perforation intestinale et que ce risque est dose dépendant.

Commentaires

Cette méta-analyse bien conduite au plan méthodologique permet de clore le débat sur le risque de perforation intestinale au cours d'un traitement par bévacizumab.

De plus, elle permet de donner précisément l'incidence des perforations qui reste très faible, moins de 1 %, y compris chez les malades ayant un cancer colorectal. Donc, en pratique clinique, ce risque doit être pris en compte mais ne doit en aucun cas être considéré comme une contre-indication à l'utilisation du bévacizumab.

Il est dommage que les auteurs n'aient pas réalisé une étude des facteurs prédictifs de perforation pour essayer de définir une population à risque.

En cas de cancer colorectal, il aurait été intéressant de connaître la localisation de la perforation et en particulier de savoir s'il s'agissait le plus souvent d'une perforation tumorale dont les conséquences peuvent être dramatiques au plan carcinologique [3].

Références

- [1] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335–42.
- [2] Ann Oncol 2008 ; 19 : 577–82.
- [3] Br J Surg 2006 ; 93 : 1456–63.

L'hypertrophie hépatique induite par l'occlusion veineuse portale avant hépatectomie majeure pour métastases peut être altérée par le bévacizumab F

AUSSILHOU B, DOKMAK S, FAIVRE S, PARADIS V, VILGRAIN V, BELGHITI J.
Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab.
Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 1553-9.

Le risque opératoire a été montré comme pouvant être plus élevé chez les patients bénéficiant d'une hépatectomie majeure après polychimiothérapie [1,2]. De plus l'effet anti-angiogénique du bévacizumab peut altérer la cicatrisation et la régénération hépatique [3]. Cette étude prospective a cherché à évaluer l'effet du bévacizumab sur l'hypertrophie du futur foie restant après occlusion veineuse portale (OVP) avant hépatectomie majeure pour métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCR). Le degré d'hypertrophie du foie restant après OVP a été évalué chez 27 patients avec MHCR traitées par chimiothérapie par FOLFOX ou FOLFIRI depuis 2002. Les résultats ont été comparés avec un groupe similaire de 13 patients traités depuis 2006 avec un schéma de chimiothérapie incluant le bévacizumab et l'OVP. Le volume du foie restant (VFR) a été mesuré par volumétrie tomographique réalisée quatre semaines avant et après OVP. Avant OVP, les VFR étaient similaires chez les patients recevant du bévacizumab ($497 \pm 136 \text{ cm}^3$) et chez ceux n'en recevant pas ($511 \pm 122 \text{ cm}^3$, ns). Après OVP, l'augmentation du VFR était significativement moins élevée dans le groupe bévacizumab ($561 \pm 171 \text{ cm}^3$) comparé au groupe sans bévacizumab ($667 \pm 213 \text{ cm}^3$, $p < 0,031$). Dans le groupe bévacizumab, les patients qui avaient reçu six cycles ou plus et étaient âgés de plus de 60 ans étaient les plus touchés par la moindre augmentation de VFR. Une hépatectomie droite a été réalisée chez 29 patients (72 %) avec une mortalité nulle et pas de différence cliniquement pertinente de morbidité entre les deux groupes.

Les auteurs concluent que le bévacizumab pourrait avoir un rôle négatif sur l'hypertrophie du foie restant après OVP dans la préparation des patients à une hépatectomie majeure, particulièrement chez les patients de plus de 60 ans et ceux ayant reçu plus de six cycles de chimiothérapie. Cela suggère que l'hépatectomie majeure devrait être envisagée avec précaution chez les patients recevant du bévacizumab.

Commentaires

Alors que deux études ne retrouvaient pas de différence entre les patients recevant du bévacizumab et ceux n'en recevant pas, cette nouvelle étude laisse penser le contraire avec comme avantage méthodologique :

- son caractère prospectif ;
- une évaluation du VFR à date fixe (quatre semaines) et non sur une période de temps ;

- une standardisation de la mesure ;
- une période d'étude récente avec allongement des durées de chimiothérapie.

Cette étude comme d'autres ne retrouve pas d'effet délétère du bévacizumab sur la morbidité postopératoire, probablement lié au fait que l'hépa-tectomie majeure n'était pas réalisée en cas d'absence d'hypertrophie du foie restant.

Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les groupes sur les variables préthérapeutiques testées, du fait des petits effectifs, on est difficilement convaincu par la réelle comparabilité des groupes, et donc par le fait que la différence observée sur le VFR soit uniquement due à l'administration du bévacizumab. De même si les patients sont comparables, on ne comprend pas bien pourquoi certains ont reçu du bévacizumab et d'autres non.

Mots clés : Foie ; Métastase hépatique ; Occlusion portale ; Hypertrophie ; Bévacizumab

Références

- [1] Ann Surg 2006 ; 243 : 1-7.
 [2] Br J Surg 2007 ; 94 : 274-86.
 [3] J Surg Res 2001 ; 96 : 173-82.

Utilisation d'une prothèse pariétale dans la prévention des hernies parastomiales. Résultats d'un essai randomisé

SERRA-ARACIL X, BOMBARDO-JUNCA J, MORENO-MATIAS J ET AL.
 Randomized, controlled, prospective trial of the use of a mesh to prevent parastomal hernia. Ann Surg 2009 ; 249 : 583-7.

La survenue d'une hernie parastomiale autour d'une colostomie terminale est fréquente et survient chez 4 à 50 % des patients [1,2]. Une étude contrôlée a comparé deux techniques, groupe 1 : colostomie sigmoïdienne terminale ($n = 27$) et groupe 2 : prothèse péristomiale initiale ($n = 27$). La prothèse utilisée était souple, biodégradable à 50 % (polypropylène et polyglactine) et installée entre le muscle droit et son aponévrose postérieure, réalisant une collerette d'au moins 5 cm de largeur autour de la stomie. Les patients étaient examinés un mois après l'intervention, puis tous les six mois avec un scanner de contrôle. Le suivi médian était de 29 mois. Les deux groupes étaient comparables, cependant l'indice de masse corporelle était un peu plus élevé dans le groupe 1 (27,3 kg/m² versus 25,6 kg/m², ns). La morbidité dans le groupe 2 était plus élevée (45,3 % versus 41,7 %, ns). Aucun patient n'a présenté d'infection de la prothèse ou de cellulite pariétale. Aucune réintervention ni ablation de prothèse n'ont été nécessaires.

Le taux de hernies parastomiales était de 4/27 (14,8 %) dans le groupe 2 *versus* 11/27 (40,7 %) dans le groupe 1 ($p = 0,03$). Le contrôle par scanner confirmait 6/27 (22 %) de hernies dans le groupe 2 *versus* 14/27 (44,4 %) dans le groupe 1 ($p = 0,08$). L'apparition d'une hernie parastomiale survenait plus tôt dans le groupe prothèse (dans les 15 mois).

La conclusion des auteurs est que l'installation péristomiale d'une prothèse réduit la survenue d'une hernie, sans augmenter de façon significative la morbidité.

Commentaires

L'installation d'une prothèse péristomiale d'emblée, « allégée » et semirésorbable, réduit de 50 % le risque de survenue d'une hernie parastomiale, ce qui correspond aux données déjà publiées [3].

Dans une colostomie terminale, le côlon doit normalement être sous-péritonisé sur un long trajet avant d'arriver à la peau, ce qui réduit sensiblement le risque de hernie parastomiale et qui ne semble pas avoir été ici réalisé.

L'installation préperitonéale de la prothèse sous le muscle grand droit est certainement le meilleur site à choisir pour limiter les contaminations de dehors en dedans.

Mots clés : Colostomie terminale ; Traitement ; Hernie parastomiale ; Prothèse ; Essai randomisé

Références

- [1] World J Surg 1989 ; 13 : 569–72.
- [2] Arch Surg 1992 ; 127 : 1246–7.
- [3] Br J Surg 2004 ; 91 : 280–2.

Une chimiothérapie adjuvante par Glivec® après chirurgie à visée curative des tumeurs stromales localement avancée diminue le risque de récurrence : résultats d'un essai contrôlé

DEMATTEO RP, BALLMAN KV, ANTONESCU CR ET AL.
Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009 ; 373 : 1097-104.

La place du traitement adjuvant par Glivec® après chirurgie complète d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) est encore inconnue. Les auteurs ont donc réalisé un essai contrôlé multicentrique en double insu comparant un traitement adjuvant par Glivec® ou par placebo chez 713 malades ayant eu une résection macroscopiquement complète (R0 ou

R1) d'une GIST (C-KIT +) de plus de 3 cm. Le traitement par Glivec® était à la posologie de 400 mg/jour pendant un an. Une stratification était réalisée en fonction de la taille (3 à 6 cm, 6 à 10 cm et supérieure à 10 cm). En cas de survenue d'une récurrence, l'anonymat était levé et la récurrence quel que soit le groupe était traitée par Glivec®. Après tirage au sort, 359 malades étaient traités par Glivec® (groupe G) et 354 par le placebo (groupe P). Une toxicité de grade 1 à 2 et de grade 3 à 4 était observée dans respectivement 68 et 31 % des cas dans le groupe G. Avec un suivi médian de 20 mois, la survie sans récurrence à un an était de 98 % dans le groupe G et de 83 % dans le groupe P ($p < 0,0001$). Cette différence persistait quand la survie sans récurrence était analysée en fonction des trois classes de taille tumorale et était maximale pour les tumeurs de plus de 10 cm. À la fin de l'étude, le taux de récurrence était de 8 % dans le groupe G et de 20 % dans le groupe P. À deux ans, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes concernant la survie globale.

Les auteurs concluent qu'un traitement adjuvant par Glivec® permet de diminuer le risque de récurrence après chirurgie des GIST et devrait constituer le nouveau traitement de référence.

Commentaires

C'est le premier essai qui montre l'intérêt du Glivec® en adjuvant pour les GIST et cet essai a conduit à ce que le Glivec® obtienne l'AMM aux États-Unis dans cette indication. Cet essai devra cependant être confirmé par plusieurs essais actuellement en cours en Europe.

Le taux de résection R1 est de 8 %, ce qui paraît élevé alors que la majorité des lésions mesurait moins de 10 cm et était localisée à l'estomac [1]. Les malades avec une résection R1 auraient dû être exclus de l'étude car étant à très haut risque de récurrence, ils ont contribué à accentuer l'efficacité du Glivec® pour diminuer le risque de récurrence.

Le gros biais de cette étude est que les auteurs n'ont tenu compte que de la taille pour la stratification sans prendre en compte l'index mitotique qui est un facteur pronostique majeur reconnu [2]. Il est à espérer que les tumeurs à haut index mitotique, même de petite taille, aient été également réparties dans les deux groupes par le tirage au sort.

Enfin, du fait d'un faible recul et de l'absence de prise en compte de l'index mitotique, cet essai ne permet pas de répondre à de nombreuses questions en suspens concernant la durée du traitement adjuvant et l'intérêt d'un tel traitement pour les GIST de risque de récurrence faible ou intermédiaire.

Mots clés : Tumeur stromale ; Chirurgie ; Glivec® ; Survie sans récurrence

Références

- [1] Ann Surg 2000 ; 231 : 51-8.
[2] Surg Clin North Am 2008 ; 88 : 1009-18.

13.2. Examens complémentaires

Valeur pronostique de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) postopératoire précoce après résection à visée curative de métastases hépatiques d'origine colorectale F

OUSSOULTZOGLU E, ROSSO E, FUCHSHUBER P, STEFANESCU V, DIOP B, GIRAUDO G, PESSAUX P, BACHELLIER P, JAECK D.
 Perioperative carcinoembryonic antigen measurements to predict curability after liver resection for colorectal metastases. A prospective study. *Arch Surg* 2008 ; 143 : 1150-8.

Si plusieurs études [1,2] ont montré que le taux d'ACE préopératoire était un facteur pronostique en cas de métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR), peu se sont intéressées à la valeur pronostique de l'ACE en postopératoire.

Les auteurs ont donc évalué prospectivement sur cinq ans l'impact pronostique de la valeur de l'ACE en postopératoire chez 215 malades ayant eu une résection R0 de MHCR. Les malades qui avaient des métastases extra-hépatiques en place au moment de la résection ont été exclus. Chez tous les malades, l'ACE était dosée une semaine avant et six semaines après la résection hépatique. Les malades ont été répartis en trois groupes en fonction des valeurs pré-et postopératoires de l'ACE : 69 malades avec un ACE pré- et postopératoire normal (groupe A), 111 avec un ACE préopératoire élevé et un ACE postopératoire normal (groupe B) et 33 avec un ACE pré- et postopératoire élevé (groupe C). Cent soixante-quatorze malades (82 %) ont eu une chimiothérapie néoadjuvante et 178 (85 %) une chimiothérapie adjuvante. Avec un suivi moyen de 34 mois, 99 malades étaient décédés et 114 étaient survivants dont 64 (30 %) sans récurrence. En analyse multivariée, les facteurs de mauvais pronostic pour la survie globale et la survie sans récurrence étaient un taux d'ACE postopératoire élevé (groupe C vs A + B), des métastases ganglionnaires du pédicule hépatique, une taille des MHCR supérieure à 5 cm et un nombre de MHCR supérieur à 1. Chez les 158 malades ayant des MHCR initialement résecables, la survie à cinq ans était de 55 % dans le groupe A, de 36 % dans le groupe B et de 0 % dans le groupe C ($p = 0,007$). Chez les 135 malades ayant un score pronostique de Fong de 2 à 3, la survie à cinq ans était de 45 % dans le groupe A, de 40 % dans le groupe B et de 0 % dans le groupe C ($p < 0,01$).

Les auteurs concluent qu'après une résection à visée curative de MHCR, une absence de normalisation de l'ACE en postopératoire précoce est un facteur de mauvais pronostic qui devrait être pris en compte pour la décision d'une chimiothérapie adjuvante.

Commentaires

Comme la demi-vie de l'ACE est de quatre jours, l'absence de normalisation de l'ACE six semaines après la chirurgie suggère que cette chirurgie a été incomplète et qu'il persiste une maladie résiduelle non visible. Dans cette situation, un pet-scan pourrait être éventuellement utile pour dépister cette maladie résiduelle.

Comme il n'existait pas de différence pour la survie globale ou la survie sans récurrence entre le groupe A et B, qui ne différait l'un de l'autre que pour la valeur de l'ACE préopératoire, il semble que le taux d'ACE postopératoire soit donc un facteur pronostique plus fort que l'ACE préopératoire.

Il est dommage que dans l'analyse multivariée de nombreux facteurs pourtant reconnus comme étant des facteurs pouvant influencer la survie n'aient pas été testés comme la marge de résection, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [3] et la réponse radiologique et histologique à la chimiothérapie adjuvante [4].

Les auteurs recommandent l'administration d'une chimiothérapie en cas d'ACE postopératoire augmenté. Cependant dans leur étude, comme 85 % des malades ont reçu une chimiothérapie adjuvante, on peut penser que la majorité des malades du groupe C avec un taux d'ACE postopératoire augmenté ont reçu une chimiothérapie adjuvante, ce qui n'a apparemment pas été très efficace pour améliorer leur survie globale et sans récurrence.

Références

- [1] Cancer 1996 ; 77 : 1254–62.
- [2] J Gastrointest Surg 2005 ; 9 : 374–80.
- [3] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 4906–11.
- [4] J Clin Oncol 2008 ; 26 : 5344–51.

Impact de la chimiothérapie sur les performances du scanner pour l'évaluation des métastases hépatiques des cancers colorectaux



ANGLIVIEL B, BENOIST S, PENNA C ET AL.

Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2009 ; 16 : 1247-53.

C'est une notion de plus en plus répandue que la chimiothérapie néoadjuvante des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) peut modifier la prise en charge prévue au plan diagnostique et thérapeutique par un double effet : l'action que la chimiothérapie a sur les métastases hépatiques mais aussi les modifications induites par la chimiothérapie sur le parenchyme hépatique [1,2]. Il a d'ailleurs été montré récemment que

la disparition des métastases hépatiques, après chimiothérapie, sur le scanner ne signifiait pas de disparition des métastases hépatiques au cours de l'exploration chirurgicale [3]. Le but de cette étude cas-témoins était d'évaluer l'impact de la chimiothérapie sur les performances du scanner dans l'évaluation préopératoire des MHCCR. Pour cela, 92 malades répondant aux critères suivants (moins de six métastases, chirurgie avec échographie peropératoire moins de quatre semaines après le scanner, pas de maladie extra-hépatique, pas de geste hépatique préalable) ont été inclus sous la forme de 60 cas (ayant reçu la chimiothérapie) comparés à 32 témoins (pas de traitement préopératoire). Parmi les 60 patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante, 45 étaient considérés comme non résécables d'emblée et 15 résécables d'emblée. Les scanners ont été réalisés selon un protocole standardisé et analysés de manière indépendante par deux radiologues expérimentés. Dans une première analyse par lésion, la sensibilité et la valeur prédictive positive du scanner sur la population entière étaient de 73 % et 95 %. Elles étaient de 71,5 % et 93,5 % dans le groupe chimiothérapie et 76,5 % et 100 % dans le groupe témoin. Dans une seconde analyse par patient, la sensibilité et la valeur prédictive positive du scanner étaient dans le groupe chimiothérapie de 54 % et 78 % et dans le groupe témoin de 69 % et 100 % respectivement. Le geste chirurgical a été modifié par rapport au geste planifié chez 26 patients du groupe chimiothérapie et dix patients du groupe témoin ($p = 0,27$). En analyse multivariée, trois facteurs avaient une influence indépendante sur les mauvaises performances du scanner : une chimiothérapie préopératoire, un nombre de métastases supérieur à trois et une stéatose hépatique supérieure à 30 %.

Les auteurs concluent que la chimiothérapie systémique altère les performances du scanner dans l'évaluation préopératoire des MHCCR. Ils proposent que chez les patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante, le scanner préopératoire soit couplé à une autre imagerie de type pet-scan, IRM ou échographie sonoview.

Commentaires

Voici une démonstration scientifique d'une impression très répandue comme quoi la chimiothérapie systémique altère l'évaluation préopératoire et la planification des résections.

Il faut souligner la rigueur du protocole, en particulier le fait que :

- les radiologues ayant analysé les scanners ont pratiqué eux-mêmes l'échographie peropératoire éliminant ainsi un biais ;
- les altérations du parenchyme liées à la chimiothérapie ont été décrites et quantifiées.

Cependant sur le plan méthodologique, une étude cas-témoins aurait dû inclure au moins autant de témoins que de cas, voire 2, 3 ou 4 fois plus afin de bien s'assurer que l'effet observé ne soit pas lié à l'échantillonnage. Ici, le nombre de témoins était deux fois plus petit que le nombre de cas.

On constate, au final, que l'opération prévue a été modifiée avec la même fréquence dans le groupe chimiothérapie et dans le groupe témoin, laissant à penser que, en pratique, l'impact de ces résultats est limité.

Mots clés : Cancer colorectal ; Métastase hépatique ; Chimiothérapie ; Tomodensitométrie

Références

- [1] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2065–72.
- [2] Ann Oncol 2004 ; 15 : 460–6.
- [3] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3939–45.

Nouveaux critères d'évaluation de la réponse tumorale et de la survie en tomodensitométrie chez des patients traités par bévacizumab pour métastases hépatiques de cancer colorectal

CHUN YS, VAUTHEY JN, BOONSIRIKAMCHAI P.

Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. JAMA 2009 ; 302 : 2338-44.

Les critères RECIST habituellement utilisés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie (CT) sont probablement pris à défaut pour évaluer l'efficacité des biothérapies. À cette fin, les auteurs ont cherché à valider les modifications morphologiques observées en TDM après CT (homogénéisation des métastases, moins d'atténuation tumorale, bordure mieux délimitée) en les corrélant avec la réponse tumorale évaluée par RECIST à partir de 234 MHCCR chez 50 patients consécutifs, qui avaient reçu une première ligne de CT comprenant du bévacizumab avant résection hépatique. Tous les patients étaient explorés par TDM au début et à la fin de la CT préopératoire. Trois observateurs indépendants ont évalué le degré de réponse selon les critères suscités. Puis ceux-ci ont été validés dans une seconde cohorte de 82 patients porteurs de MHCCR non résécables traités par une CT à base de bévacizumab. Le taux de concordance pour évaluer la réponse morphologique était bon entre les trois observateurs (k 0,68–0,78). Chez les patients réséqués, les pourcentages médians de cellules tumorales résiduelles étaient pour une réponse morphologique optimale de 20 %, pour une réponse incomplète de 50 % et pour l'absence de réponse de 70 % ($p < 0,001$). Avec les critères RECIST, les pourcentages médians de cellules tumorales résiduelles étaient de 30 % pour la réponse partielle, 50 % pour la stabilité tumorale et de 70 % pour la progression tumorale ($p = 0,04$). Parmi les patients ayant bénéficié d'une résection hépatique, la médiane de survie n'était pas atteinte en cas de réponse morphologique optimale *versus* 25 mois en cas de réponse partielle ou absence de réponse ($p = 0,03$).

Dans la cohorte de validation, les patients avec une réponse morphologique optimale avaient une médiane de survie de 31 mois vs 19 mois en cas de réponse partielle ou absence de réponse ($p = 0,009$). Les critères RECIST n'étaient pas corrélés à la survie ni dans la cohorte des patients réséqués, ni dans la cohorte de validation.

La conclusion des auteurs est que chez les patients porteurs de MHCCR traités par chimiothérapie à base de bévacizumab, les critères morphologiques de réponse identifiés par la TDM étaient corrélés significativement à la réponse tumorale et à la survie globale.

Commentaires

Ce travail bien mené a permis d'établir de nouveaux critères morphologiques donnés par la TDM qui permettent donc de prédire la réponse à la CT à base de bévacizumab chez les patients porteurs de MHCCR. La bonne reproductibilité interobservateur assure la reproductibilité et la validation dans une seconde cohorte de patients robustes. Reste à savoir quelle est la reproductibilité de ces critères dans d'autres équipes.

Les critères RECIST apparaissent pertinents pour évaluer les réponses histologiques majeures mais moins spécifiques pour ce qui est des réponses mineures.

L'atténuation TDM homogène des métastases répondant au traitement semble correspondre plus au remplacement tumoral par des fibroblastes que par de la nécrose, cette dernière étant présente dans moins de 5 % des patients de l'étude. À noter que pour un patient donné la réponse était homogène pour l'ensemble des lésions hépatiques.

Les principales limites de ce travail sont sa nature rétrospective, l'utilisation de TDM monophasiques et la reproductibilité externe.

Mots clés : Foie ; Métastase ; Bévacizumab ; Tomodensitométrie

Quelle est la valeur de la TEP dans l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie dans le cancer de l'œsophage ?

VALLBÖHMER D, HÖLSCHER AH, DIETLEIN M ET AL.
[18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009 ; 250 : 888-94.

La radiochimiothérapie (RCT) plus ou moins combinée à la chirurgie est un des traitements efficaces du cancer de l'œsophage localement avancé. Deux essais randomisés suggèrent que les patients répondeurs à la RCT ne bénéficient pas de la chirurgie adjuvante comparativement à une RCT

exclusive [1,2], le problème majeur étant qu'il n'existe actuellement aucun moyen non invasif pour évaluer la réponse à la RCT. La TEP a récemment été montrée comme un outil utile dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, avec corrélation de la réponse en TEP et des données histopathologiques et de survie. Le but de cette étude prospective était donc d'évaluer la place de la TEP dans l'évaluation de la réponse à la RCT chez 119 patients (98 hommes, d'âge médian 59,4 ans, 55,5 % de carcinome épidermoïde) inclus entre 1997 et 2006. La RCT (5-FU, cisplatine, 36 Gy) était proposée pour des tumeurs cT2-T3-T4, Nx, M0 avant chirurgie en bloc transthoracique. La réponse histopathologique était définie comme majeure (moins de 10 % de cellules tumorales résiduelles, 39,5 %) ou à l'inverse mineure (60,5 %). La TEP était réalisée avant et deux à trois semaines après la fin de la RCT sur la base de la mesure de la SUV (*standard uptake value*). La réponse histologique majeure a été confirmée comme marqueur pronostique majeur ($p = 0,005$). La RCT néoadjuvante a permis une réduction significative de la SUV intratumorale ($p < 0,0001$). Une association non significative a été mise en évidence entre les données de la TEP et la réponse histologique majeure ($p = 0,056$). Cependant, aucune valeur seuil de SUV ayant une valeur prédictive de la réponse histologique n'a pu être mise en évidence en courbe ROC. Aucune association entre les résultats de la TEP et la survie n'a été mise en évidence. Les auteurs concluent que la TEP ne semble pas être efficace pour différencier bon et mauvais réponders à la RCT néoadjuvante dans le cancer de l'œsophage.

Commentaires

Alors que la TEP semble intéressante dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et dans l'algorithme thérapeutique [3], son intérêt après RCT est plus controversé d'où l'intérêt de ce travail. Même si une association entre réponse métabolique et réponse histologique complète est identifiée, la TEP ne permet dans ce travail de prédire ni la réponse à la RCT, ni la survie.

Les différences entre résultats publiés peuvent être expliquées par : l'effet inflammatoire de la radiothérapie pouvant entraîner des faux positifs ; la diversité des protocoles de RCT utilisés ; le délai d'évaluation de la réponse ; la mesure de la réponse métabolique et différentes classifications pour évaluer la réponse histologique.

Une étude prospective française, financée par PHRC, devrait donner plus d'éléments de réponse prochainement.

Mots clés : Œsophage ; Cancer ; Tomographie à émission de positrons ; Radiochimiothérapie

Références

- [1] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2310-7.
- [2] J Clin Oncol 2007 ; 25 : 1160-8.
- [3] Lancet Oncol 2007 ; 8 : 797-805.

14.1. Œsophage, estomac

Le nombre de ganglions envahis et le rapport ganglions envahis sur ganglions examinés sont des facteurs pronostiques majeurs après chirurgie du cancer de l'œsophage



MARIETTE C, PIESSEN G, BRIEZ N, TRIBOULET JP.

The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 365-371.

À l'inverse de beaucoup d'autres cancers, dans le cancer de l'œsophage, il n'existe pas de subdivision en fonction du nombre de ganglions envahis pour l'évaluation du stade ganglionnaire et donc du pronostic dans la sixième classification TNM établie par l'UICC.

Les auteurs ont évalué la valeur pronostique du nombre de ganglions envahis (N+) et du rapport du nombre de ganglions envahis au nombre de ganglions examinés (N+/NT), sur une cohorte consécutive de 536 patients ayant eu une résection R0 pour cancer de l'œsophage. Chirurgicalement, un abord thoracique était réalisé chez plus des trois quarts des malades avec curage ganglionnaire abdominal et médiastinal étendu systématique. Les malades N+ étaient divisés en deux groupes en fonction du nombre de N+ (≤ 4 versus > 4) et du rapport N+/NT ($\leq 0,2$ versus $> 0,2$). À l'examen anatomopathologique, 219 malades étaient classés N+ et le nombre moyen de ganglions examinés était de $19,6 \pm 10$. Après un suivi médian de 50 mois, le taux de récurrence était de 48,5 %. En analyse multivariée, le seul facteur indépendant de récurrence était un nombre de N+ > 4 ($p = 0,02$). La survie globale à 5 ans était de 47 %. En analyse multivariée, les seuls facteurs indépendants de mauvais pronostic étaient un nombre de N+ > 4 ($p = 0,008$) et un rapport N+/NT $> 0,2$ ($p = 0,014$), alors que le stade pTNM n'influait pas la survie de façon significative. La valeur pronostique du nombre de N+ > 4 et du rapport N+/NT $> 0,2$ était maintenue que les malades aient eu ou non une radiochimiothérapie néoadjuvante. En analyse multivariée, le seul facteur pronostique était le rapport N+/NT chez les 205 malades ayant eu

moins de 15 ganglions examinés, alors que chez les 331 malades ayant eu plus de 15 ganglions examinés, le seul facteur pronostique était le nombre de $N+ > 4$.

Les auteurs concluent que le nombre de ganglions envahis et le rapport $N+/NT$ sont des facteurs pronostiques majeurs après chirurgie du cancer de l'œsophage. Ils devraient donc être intégrés aux classifications pronostiques utilisées en pratique clinique courante.

Commentaires

C'est la première étude incluant un grand nombre de malades qui montre l'intérêt pronostique du nombre de ganglions envahis et du rapport $N+/NT$ dans le cancer de l'œsophage. Elle confirme ainsi les conclusions de précédentes études qui avaient montré l'intérêt pronostique de ces facteurs pour d'autres cancers, comme le cancer du côlon, du pancréas et de l'estomac [1-3]. Cette importante étude, confirmant d'autres publiées plus modestes, devrait conduire à une modification prochaine de la classification TNM.

Les points originaux résident dans le fait que les auteurs montrent pour la première fois que : la valeur pronostique de ces deux paramètres $N+$ et $N+/NT$ persiste que les patients aient reçu ou non une radiochimiothérapie néoadjuvante ; $N+$ doit être utilisé si le staging ganglionnaire est satisfaisant (≥ 15 ganglions examinés) alors que $N+/NT$ doit être plutôt utilisé si le staging ganglionnaire est insuffisant (< 15 ganglions examinés) ; et enfin, une stratégie optimale permet des taux de survie approchant les 50 % de survie à 5 ans.

Les auteurs ont choisi *a priori* une seule valeur seuil pour le nombre de $N+$ (4) et pour le rapport $N+/NT$ (0,2). Ces valeurs seuils ont été identifiées comme pertinentes à partir d'études antérieures de la littérature [4,5] et permettent surtout la mise en évidence d'un sous-groupe de malades de très mauvais pronostic, assez réduit cependant puisque dans cette très large série, seuls 7,5 % des malades avaient plus de 4 $N+$ et 15,5 % avaient un rapport $N+/NT > 0,2$.

En pratique clinique, la connaissance de ces deux facteurs peut être très intéressante pour guider le choix d'un traitement adjuvant, licite à proposer aux malades avec $> 4 N+$ ou un rapport $N+/NT > 0,2$. En revanche étant donné les difficultés d'évaluation de l'envahissement ganglionnaire en imagerie, il paraît difficile d'utiliser ces deux facteurs en préopératoire pour aider à la décision d'un traitement néoadjuvant.

Mots clés : Œsophage ; Traitement ; Cancer ; Ganglion ; Ratio ganglionnaire

Références

- [1] J Clin Oncol 2005 ; 23 : 8706-12.
- [2] Surgery 2007 ; 141 : 610-8.
- [3] Ann Surg 2007 ; 245 : 543-52.
- [4] Cancer 2002 ; 95 : 1434-43.
- [5] Br J Surg 1994 ; 81 : 410-3.

Bénéfices à long terme de la reconstruction digestive par anse en Y et réservoir interposé après gastrectomie totale : résultats d'un essai randomisé

FEIN M, FUCHS KH, THALHEIMER A, FREYS SM, HEIMBUCHER J, THIEDE A.
Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy : a randomized trial. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 759-65.

Les essais randomisés comparant les techniques de reconstruction après gastrectomie totale ont montré à ce jour des résultats controversés. Le but de ce nouvel essai était de comparer les techniques de reconstruction par anse en Y avec ou sans réservoir jéjunal après gastrectomie totale afin d'identifier la meilleure procédure en termes de qualité de vie. L'étude a inclus, entre janvier 1993 et juin 1998, 138 patients opérés d'une gastrectomie totale pour cancer avec reconstruction par anse en Y et interposition ($n = 71$, groupe R) ou non ($n = 67$, groupe SR) d'un réservoir jéjunal, les patients étant stratifiés selon le caractère curatif ou palliatif de la résection. L'objectif principal était la qualité de vie évaluée par le score de GIQLI. Les objectifs secondaires étaient les complications per- et postopératoires et le poids. Les évaluations étaient faites à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois pendant les cinq premières années. La durée moyenne de suivi était de $3,6 \pm 3,5$ ans. Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'incidence de pathologies concomitantes et de stade de la maladie néoplasique. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de durée opératoire, de taux de complications ou de mortalité postopératoires, de perte de poids à court ou à long terme. Dans la première année postopératoire, il n'existait pas de bénéfice au réservoir jéjunal sur la qualité de vie, indépendamment du caractère curatif ou non de la résection. Au cours des 3^e, 4^e et 5^e années postopératoires, la qualité de vie était significativement meilleure dans le groupe R.

Les auteurs concluent que la reconstruction par anse en Y avec réservoir jéjunal est simple à réaliser et ne génère pas de surmorbidity. Les patients survivants au long cours tirent bénéfice du réservoir jéjunal, ils recommandent ce type de reconstruction chez les patients à bon pronostic.

Commentaires

Le réservoir jéjunal a été proposé comme alternative à l'anastomose ceso-jéjunale directe du fait de :

- l'agression de la muqueuse œsophagienne par le reflux jéjunal ;
- la perte pondérale persistante ;
- le dumping syndrome parfois sévère altérant la qualité de vie.

Plusieurs essais randomisés comparant différentes techniques de reconstruction à l'anastomose directe n'ont globalement pas convaincu la communauté chirurgicale, notamment du fait du faible nombre de patients inclus,

du suivi court et du nombre de variantes techniques proposées [1-3]. Les auteurs montrent ici un bénéfice du réservoir sur la qualité de vie chez les patients à bon pronostic.

Une des conclusions de cet essai est que la principale variable influençant la qualité de vie n'est pas l'existence ou non d'un réservoir mais le caractère R0 de la résection chirurgicale, mettant donc en question l'intérêt de la gastrectomie palliative en dehors des situations d'intolérance digestive ou de saignement.

Quelques précautions sont à prendre dans l'interprétation des résultats : l'étude est monocentrique, non en aveugle, le réservoir n'apporte aucun bénéfice nutritionnel, aucun patient n'a reçu de chimiothérapie périopératoire qui est désormais le standard pour les tumeurs localement avancées...

Mots clés : Estomac ; Traitement ; Cancer ; Gastrectomie totale ; Réservoir ; Qualité de vie ; Essai randomisé

Références

- [1] Ann Surg 1995 ; 222 : 27-35.
- [2] World J Surg 1987 ; 11 : 699-712.
- [3] Scand J Gastroenterol 2000 ; 35 : 679-85.

Chimiothérapie périopératoire *versus* chirurgie seule dans les adénocarcinomes gastriques et du cardia : résultat de l'étude contrôlée « MAGIC »

CUNNINGHAM D, ALLUM WH, STENNING SP, THOMPSON JN, VAN DE VELDE CJH, NICOLSON M, SCARFFE JH, LOFTS FJ, FALK SJ, IVESON TJ, SMITH DB, LANGLEY RE, VERMA M, WEEDEN S, CHUA YJ.

Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006 ; 335 : 11-20.

Le pronostic des adénocarcinomes de l'estomac et du cardia est lié au stade tumoral. Lorsque la tumeur ne dépasse pas la sous-muqueuse, la survie à 5 ans et de 70 à 95 % ; lorsque la sous-muqueuse est dépassée, la survie n'est pas supérieure à 30 %. Pour ces malades, une chirurgie extensive n'a pas fait la preuve de son efficacité. Une chimiothérapie de type ECF (épirubicine, cisplatine, fluorouracile) a montré une amélioration de la survie des cancers gastriques évolués avec un taux de réponse de 49 à 56 % [1], pour un taux de complications acceptables.

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude multicentrique anglaise (essai « MAGIC ») dans laquelle étaient inclus les malades ayant un stade OMS 0 ou 1, porteurs d'un adénocarcinome de l'estomac ou du cardia, de stade II ou III, sans métastase apparente et sans tumeur localement avancée (non résécable). Étaient exclus les malades ayant déjà reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie, porteurs d'une cardiopathie incompatible, ou avec une

clairance de la créatinine < 60 mL/min. L'étude portait ainsi sur 503 malades traités entre juillet 1994 et avril 2002, randomisés en chimiothérapie (ECF) + chirurgie ($n = 250$, groupe CTC) ou chirurgie seule ($n = 253$, groupe CS).

Pour le groupe CTC, la chimiothérapie (ECF) comportait trois cycles préopératoires, suivis d'une résection chirurgicale trois à six semaines après, suivie de trois cycles de chimiothérapie postopératoire réalisés six à douze semaines après la chirurgie. Dans le groupe CS, la résection chirurgicale avait lieu six semaines après la randomisation. Le geste chirurgical était laissé à la discrétion de l'opérateur, avec une résection estimée curative chez 69,3 % (groupe CTC) et 66,4 % (groupe CS) : œsogastrectomie totale (26,5 % et 21,8 %), gastrectomie totale (37 % et 38,7 %), gastrectomie partielle (23,3 % et 22,7 %), curage ganglionnaire D1 (17,8 % et 21 %), curage ganglionnaire D2 (42,5 % et 40,4 %).

Pour la chimiothérapie, dans le groupe CTC ($n = 250$), 215 malades (86 %) ont reçu la chimiothérapie préopératoire et 209 ont été opérés ; parmi ceux-ci 137 ont reçu une chimiothérapie postopératoire (59,8 % de ce groupe) et seuls 104 malades ont finalement reçu les trois cycles postopératoires (41,6 %) du fait de la progression de la maladie : décès, choix du patient, complication postopératoire, toxicité à ECF, notamment.

Pour la chirurgie, dans le groupe CTC, 229 malades ont été opérés (91,6 %) et 244 (96,4 %) dans le groupe CS. La mortalité (5,6 et 5,9 %) et la morbidité (45,7 et 45,3 %) opératoires ont été comparables dans les deux groupes CTC et CS, respectivement. Concernant les résultats histologiques, le diamètre tumoral médian était plus petit dans le groupe CTC que dans le groupe CS (3 *versus* 5 cm, $p < 0,001$), attestant de la réponse à la chimiothérapie. De même, il y avait plus de stades T1/T2 (51,7 % *versus* 36,8 %, $p = 0,001$) et plus de maladies ganglionnaires moins avancées (N0 et N1) (84,4 % *versus* 70,5 %, $p = 0,01$) dans le groupe CTC que dans le groupe CS.

La médiane de suivi à la fin de l'étude était de 49 mois (groupe CTC) et de 47 mois (groupe CS). Au total, 319 malades sont décédés, dont 149 dans le groupe CTC *versus* 170 dans le groupe CS. En comparaison avec le groupe CS, le groupe CTC avait une meilleure probabilité de survie sans récurrence (HR 0,66, $p < 0,001$), ainsi qu'une meilleure survie globale (HR 0,75, $p = 0,009$). Ainsi la survie à 5 ans était de 36,3 % dans le bras avec chimiothérapie *versus* 23 % dans le bras chirurgie seule ($p = 0,001$).

La conclusion des auteurs est que, chez les malades porteurs d'un adénocarcinome gastrique ou du cardia opérable, une chimiothérapie périopératoire type ECF diminuait la taille tumorale, réduisait le stade et améliorait significativement la survie globale et la survie sans récurrence.

Commentaire

Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée majeure, démontrant de façon indiscutable le bénéfice d'une chimiothérapie périopératoire dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique et du cardia, attestée par la réponse anatomopathologique et le bénéfice sur la survie globale et la survie sans récurrence.

La chimiothérapie ECF semble très supérieure au FAMTX pour le traitement néoadjuvant des adénocarcinomes gastriques résécables [2].

Deux travaux importants corroborant ces résultats ont été présentés à l'ASCO 2006 : l'ECF semble pouvoir être remplacé par l'EOX, c'est-à-dire avec de l'oxaliplatine moins néphrotoxique que le cisplatine et le Xeloda®, version orale du 5-FU, avec la même efficacité [3]. Une chimiothérapie périopératoire par trois cycles pré- et postopératoires de 5-FU-CDDP a montré un avantage significatif de survie par rapport à la chirurgie seule [4].

Mots clés : Estomac ; Traitement ; Cancer ; Chimiothérapie ; Étude contrôlée

Références

- [1] J Chir Oncol 2002 ; 20 : 1996-2004.
 [2] Eur J Chir Oncol 2004 ; 30 : 643-9.
 [3] Cunningham D et al. ASCO 2006. Abstract 4017.
 [4] Ychou M et al. ASCO 2006. Abstract 4026.

14.2. Côlon, rectum

Colectomie pour cancer par coelioscopie ou laparotomie : résultats d'une méta-analyse

BONJER HJ, HOP WC, NELSON H, SARGENT DJ, LACY AM, A. CASTELLS A, GUILLOU PJ, THORPE H, BROWN J, DELGADO S, KUHRUJ E, HAGLIND E, PAHLMAN L, TRANSATLANTIC LAPAROSCOPICALLY ASSISTED VS OPEN COLECTOMY TRIALS STUDY GROUP. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer : a meta-analysis. Arch Surg 2007 ; 142 : 298-303.

Quatre essais contrôlés [1-4], incluant plus de 150 malades, ont montré que les résultats carcinologiques à moyen terme des colectomies pour cancer réalisées par coelioscopie ou par laparotomie étaient comparables. Cependant ces quatre essais avaient des durées de suivi différentes et souvent courtes, inférieures à 3 ans. Les auteurs ont donc réalisé une méta-analyse de ces quatre essais en retournant aux données sources qu'ils ont actualisées afin d'avoir un suivi d'au moins 3 ans chez tous les malades. Dans cette méta-analyse, les critères d'exclusion étaient l'existence d'un autre cancer ou de métastases synchrones. Ainsi 1536 malades ont été inclus : 796 opérés par coelioscopie (groupe cœlio) et 740 par laparotomie (groupe laparo). Les critères de jugement principaux étaient les survies globale et sans récurrence à 3 ans. L'analyse était réalisée en intention de traiter. Dans le groupe cœlio, le taux de conversion en laparotomie était de 19 %. Le nombre moyen de ganglions analysés sur la pièce opératoire était de 12 ± 7 dans les deux groupes (ns). Le taux de résection R1 était de 1,3 % dans le groupe

cœlio et de 2,1 % dans le groupe laparo (ns). La mortalité opératoire était de 1,5 % dans les deux groupes. La survie globale à 3 ans était de 82,2 % dans le groupe cœlio et de 83,5 % dans le groupe laparo (ns). La survie sans récurrence à 3 ans était de 76 % dans le groupe cœlio et de 75 % dans le groupe laparo (ns). Lorsque l'analyse était faite par stade tumoral, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour la survie globale et sans récurrence à 3 ans, quel que soit le stade tumoral.

Les auteurs concluent que les résultats carcinologiques des colectomies pour cancer sont semblables par cœlioscopie et par laparotomie.

Commentaires

Cette méta-analyse rigoureuse au plan méthodologique permet d'affirmer avec un niveau de preuve élevé que la cœlioscopie donne des résultats carcinologiques semblables à la laparotomie pour les colectomies réalisées pour cancer.

La principale critique est qu'elle ne fait aucun cas d'une éventuelle chimiothérapie adjuvante administrée aux malades des deux groupes, variable pouvant avoir une influence sur les survies globale et sans récurrence. Les stades tumoraux étant répartis de façon comparable entre les groupes par la randomisation, on peut supposer que le nombre de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante l'était aussi.

Mots clés : Côlon ; Traitement ; Cancer ; Cœlioscopie ; Laparotomie

Références

- [1] Lancet 2002 ; 359 : 2224-9.
- [2] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2050-9.
- [3] Lancet Oncol 2005 ; 6 : 477-84.
- [4] Lancet 2005 ; 365 : 1718-26.

Colectomie droite par laparoscopie ou laparotomie : résultat d'un essai randomisé

BRAGA M, FRASSON M, VIGNALI A, ZULIANI W, DI CARLO V.
Open right colectomy is still effective compared to laparoscopy : results of a randomized trial. Ann Surg 2007 ; 246 : 1010-4.

En chirurgie colorectale, la laparoscopie permet, par rapport à la laparotomie, une récupération postopératoire plus rapide et une durée d'hospitalisation plus courte sans compromettre les résultats carcinologiques en cas de cancer [1,2]. Dans la plupart des études, les différents types de résection colorectale (côlon droit ou gauche) étaient regroupés et aucune étude contrôlée n'a comparé la laparoscopie et la laparotomie pour la réalisation spécifique d'une colectomie droite. Les auteurs ont donc réalisé une étude randomisée monocentrique comparant les résultats opératoires de la laparoscopie et de

la laparotomie pour la réalisation d'une colectomie droite chez 226 malades. Après tirage au sort au bloc opératoire, 113 malades étaient opérés par laparoscopie (groupe coelio) et 113 par laparotomie médiane (groupe laparo). Dans les deux groupes, l'indication opératoire était un cancer dans plus de 80 % des cas. Dans le groupe coelio, après mobilisation du côlon droit et section des pédicules vasculaires intra-abdominales, l'anastomose iléocolique était réalisée en extracorporel par une incision médiane. Dans les deux groupes, un protocole de réhabilitation précoce, comprenant une analgésie péridurale pendant 3 jours, était réalisé.

La durée opératoire était significativement plus courte de 19 minutes ($p = 0,01$) dans le groupe laparo. Dans le groupe coelio, le taux de conversion était de 2,6 %. Le taux de mortalité opératoire était de 0,9 % dans le groupe coelio et nul dans le groupe laparo (ns). Le taux de morbidité était de 13 % dans le groupe coelio et de 18 % dans le groupe laparo (ns). En particulier, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux de fistule ou de réintervention. La taille moyenne de l'incision médiane était de 5,3 cm dans le groupe coelio et de 14,1 cm dans le groupe laparo. La durée d'hospitalisation était significativement plus courte d'un jour dans le groupe coelio ($5,4 \pm 1,8$ vs $6,4 \pm 2,8$ j, $p = 0,002$). À 6 et 12 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour la qualité de vie. Une étude de coût incluant l'ensemble des frais liés à la procédure chirurgicale au bloc opératoire et aux soins prodigués durant l'hospitalisation montrait un surcoût de la laparoscopie de 590 euros.

Les auteurs concluent que pour la colectomie droite, les avantages de la laparoscopie par rapport à la laparotomie sont moindres que pour les autres types de résection colorectale et qu'en raison du surcoût qu'elle entraîne, elle ne doit pas être réalisée en routine.

Commentaires

Il s'agit de la première étude randomisée comparant spécifiquement la colectomie droite par laparoscopie et par laparotomie. Cette étude confirme que même pour une colectomie droite, où une partie de la procédure chirurgicale est réalisée en extracorporel, la laparoscopie offre des avantages postopératoires.

La conclusion des auteurs est assez tendancieuse et repose sur une étude de coût très incomplète. En effet, un des avantages de la laparoscopie est la reprise plus rapide des activités, en particulier professionnelles, qui engendre une économie majeure, non évaluée par une simple étude de coûts directs.

Il est assez surprenant que les auteurs aient réalisé une étude de qualité de vie à 6 et 12 mois, alors que la laparoscopie confère des avantages essentiellement dans la période opératoire immédiate [3]. Une évaluation plus précoce aurait été intéressante.

En conclusion, cette étude montre que pour la colectomie droite la laparoscopie offre des avantages immédiats par rapport à la laparotomie, certes moins marqués que pour les autres résections colorectales, sans majorer la

morbidity opératoire. Sur ces arguments, la laparoscopie peut être proposée dans cette indication.

Mots clés : Côlon ; Traitement ; Cancer ; Côlon droit ; Laparoscopie ; Essai randomisé

Références

- [1] Br J Surg 2004 ; 91 : 1111-24.
 [2] Arch Surg 2007 ; 142 : 298-303.
 [3] Ann Surg 2006 ; 243 : 143-9.

La récupération fonctionnelle après résection colique est-elle plus rapide après laparoscopie ? Résultats d'un essai contrôlé en double aveugle

BASSE L, JAKOBSEN DH, BARDRAM L, BILLESBOLLE P, LUND C, MOGENSEN T, ROSENBERG J, KEHLET H.

Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection : a randomized, blinded study. Ann Surg 2005 ; 241 : 416-23.

Plusieurs essais contrôlés et une récente méta-analyse [1] ont montré qu'après colectomie par laparoscopie, la récupération fonctionnelle était significativement plus rapide et les douleurs postopératoires moins importantes qu'après laparotomie. Les auteurs rapportent les résultats d'un essai contrôlé « en aveugle » (patient, personnel soignant et observateur ignorant la technique, l'abdomen étant recouvert de pansements recouvrants) comparant la colectomie par laparoscopie à la laparotomie. Tous les malades étaient soumis à un programme de réhabilitation précoce [2]. Celui-ci incluait :

- une analgésie péridurale continue pendant 48 heures ;
- une réalimentation et une mobilisation active très précoces ;
- une sortie planifiée au second jour postopératoire. Le critère d'évaluation principal était la durée d'hospitalisation. L'analyse statistique a été menée en intention de traiter.

Soixante malades, de plus de 55 ans, opérés entre 1999 et 2001 d'une colectomie droite ou d'une résection sigmoïdienne, ont été tirés au sort entre exérèse par laparoscopie ($n = 30$) et par laparotomie ($n = 30$). Les deux groupes étaient comparables pour les données démographiques, le score ASA, les comorbidités, le pourcentage de résection pour cancer (environ 74 %) et leur stade histologique. Le taux de conversion en laparotomie a été de 10 % (adhérences, $n = 1$; extension tumorale, $n = 2$). La durée opératoire a été significativement plus longue dans le groupe laparoscopie ($p << 0,05$) et les transfusions sanguines peropératoires ont été plus importantes dans le groupe laparotomie ($p << 0,05$). La durée d'hospitalisation a été en moyenne de 2,3 jours et semblable dans les deux groupes. De même, les paramètres de

récupération ont été semblables dans les deux groupes : douleur postopératoire, fatigue, fonction respiratoire, rythme cardiaque, qualité du sommeil, fonctions mentales, mobilité et activité physique, nausées, vomissements et retour du transit, durée de la convalescence. Il y a eu huit réadmissions dans le groupe laparotomie (27 %) et six dans le groupe laparoscopie (20 %). Incluant ces seconds séjours, la durée totale d'hospitalisation est restée semblable dans les deux groupes (3,9 jours). Trente p. cent des malades opérés par laparotomie *versus* 17 % par laparoscopie ont jugé rétrospectivement que leur séjour avait été trop court. La différence n'était pas statistiquement significative. Six malades dans le groupe laparotomie (20 %) et huit dans le groupe laparoscopie (27 %) ont eu des complications postopératoires. Elles n'ont été graves que dans le groupe laparotomie conduisant au décès dans trois cas (10 %) : complications cardiorespiratoires, $n = 2$; fistule anastomotique, $n = 1$. La différence n'était pas statistiquement significative.

Les auteurs concluent qu'avec un programme de réhabilitation précoce, la récupération fonctionnelle après résection colique est semblable après laparoscopie et laparotomie.

Commentaires

Cette étude confirme l'efficacité des programmes de réhabilitation précoce sur la récupération des malades après une chirurgie abdominale et leur capacité à réduire la durée du séjour postopératoire et ceci quelle que soit la voie d'abord. La population étudiée avait en moyenne 75 ans avec des extrêmes de 57 à 90 ans et n'a pas été sélectionnée. La faisabilité de ce type de prise en charge postopératoire mérite d'être évaluée en France.

Elle suggère qu'avec ce mode de prise en charge, la laparoscopie n'offre pas d'avantage sur la laparotomie pour la récupération fonctionnelle et la durée d'hospitalisation. Cependant, 30 % des malades opérés par laparotomie et seulement 17 % par laparoscopie ont jugé rétrospectivement que leur séjour avait été trop court. Bien que non significative, cette différence mérite d'être réévaluée avec un plus grand nombre de malades.

De même 20 à 30 % des malades de chaque groupe ont été réadmis, pour des problèmes mineurs mais aussi majeurs, et ont conduit à 10 % de décès dans le groupe laparotomie contre 0 % dans le groupe laparoscopie. Même si cette différence n'était pas statistiquement significative, une nouvelle évaluation de l'incidence des complications postopératoires et des réadmissions avec ce programme de réhabilitation précoce mérite d'être réalisée pour comparer les deux approches. En effet, un taux de mortalité de 10 % après chirurgie colique élective paraît franchement rédhibitoire !

Mots clés : Côlon ; Traitement ; Laparoscopie ; Réhabilitation précoce ; Étude contrôlée

Références

- [1] Br J Surg 2004 ; 91 : 1111-24.
- [2] Lancet 2003 ; 362 : 1921-8.

Facteurs de risque associés à la mortalité postopératoire précoce dans la chirurgie en urgence du cancer colique

IVERSEN LH, BLOW S, CHRISTENSEN JJ, LAURBERG S, HARLING H, DANISH COLORECTAL CANCER GROUP.

Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2008 ; 95 : 1012-9.

La chirurgie en urgence du cancer colique comporte une morbidité et une mortalité élevées (10–27 %) [1], avec une survie à long terme inférieure à celle des résections électives. Les indications d'une chirurgie en urgence sont essentiellement l'occlusion, la perforation ou une hémorragie.

Cette étude a cherché à identifier les facteurs de risque de mortalité postopératoire (30 jours) après une chirurgie en urgence pour cancer colique, sur une population de 2157 patients consécutifs porteurs d'une tumeur située à plus de 15 cm de la marge anale, principalement pour une occlusion (73,9 %) ou une perforation (21,3 %).

La mortalité à 30 jours était de 22,1 %. Celle-ci était plus élevée après chirurgie palliative qu'après chirurgie potentiellement curative (30 % vs 13,3 %, $p < 0,001$). Les gestes associés aux taux les plus élevés de mortalité postopératoire étaient la chirurgie palliative et la colectomie totale avec iléostomie terminale. Une prothèse transtumorale était mise en place chez 84 patients (0,3 %) avec 20,2 % de mortalité. La mortalité passait à 43,6 % lorsque survenait un incident peropératoire (blessure splénique, intestinale...).

Le principal facteur de risque de décès postopératoire était la survenue de complications médicales (cardiopulmonaire, rénale, thrombo-embolique, infectieuse). Une complication médicale était développée chez 24,4 % des patients avec un taux de mortalité à 30 jours de 57,8 %. Ainsi, la mortalité pour les patients sans complication postopératoire passait de 8,5 % à 39,4 % pour une complication, et 47,4 % pour deux complications. Les complications chirurgicales postopératoires (20,4 %) n'ont pas eu d'incidence significative sur la mortalité.

En analyse multivariée, les autres facteurs de risque de décès postopératoire étaient : un âge > 70 ans, le sexe masculin, un score ASA ≥ 3 , une intervention palliative, une perforation tumorale, une splénectomie, une complication peropératoire.

La conclusion des auteurs est que la chirurgie en urgence du cancer colique est associée à un taux élevé de décès, impliquant une amélioration de la prise en charge périopératoire.

Commentaires

Cette étude multicentrique confirme la forte morbidité des interventions réalisées en urgence pour cancer colique. Le taux de complications médicales

est élevé sur cette longue série, mais comparable à celui d'autres séries [2], soit un patient sur quatre avec plus de 50 % de décès.

Les complications chirurgicales postopératoires ne changent pas le taux de mortalité, ce qui signifie que la prise en charge médicale postopératoire doit être optimisée avec un suivi intensif afin de pouvoir agir au mieux sur les complications médicales évitables.

À noter que la relative faible mortalité après Hartmann (17,8 %) doit être contrebalancée par la forte morbidité (49 %) et mortalité (2 %) lors du rétablissement ultérieur de la stabilité [3].

Mots clés : Côlon ; Cancer ; Chirurgie ; Urgence ; Mortalité

Références

- [1] Br J Surg 2005 ; 92 : 94–100.
 [2] World J Surg 2005 ; 29 : 1013–21.
 [3] Dis Colon Rectum 2005 ; 48 : 2117–28.

Validation du score « AFC » pour prédire la mortalité opératoire après chirurgie pour cancer colorectal ou diverticulite



ALVES A, PANIS Y, MANTION G, SLIM K, KWIATKOWSKI F, VICAUT E.

The AFC score : validation of a 4-item predicting score of postoperative mortality after colorectal resection for cancer or diverticulitis : results of a prospective multicenter study in 1,049 patients. Ann Surg 2007 ; 246 : 91-6.

En dehors du CR-POSSUM qui n'est pas utilisé du fait de sa complexité, il n'existe pas de score permettant de prédire la mortalité opératoire en chirurgie colorectale. Dans une précédente étude [1], les auteurs ont mis au point, à partir d'une cohorte de 1400 malades, un score simple (score AFC) reposant sur quatre items (âge > 70 ans, perte de poids > 10 %, chirurgie en urgence, antécédent neurologique) permettant de prédire la mortalité opératoire après chirurgie pour cancer colorectal ou diverticulite.

Le but de cette étude était de valider ce score AFC sur une cohorte de malades distincte de celle qui avait permis son élaboration. Ainsi 1049 malades opérés, en urgence ou électivement, d'un cancer colorectal ou d'une diverticulite, sur une période de 4 mois, dans 41 centres français, ont été inclus. L'indication était un cancer colorectal dans 75 % des cas ; l'intervention était réalisée en urgence dans 17 % des cas et 45 % de la population était âgée de plus de 70 ans. La mortalité hospitalière était de 4,6 %. En analyse multivariée, qui a porté sur 47 items, les seuls facteurs indépendants prédictifs de mortalité hospitalière étaient les quatre items du score AFC, à savoir un âge de plus de 70 ans ($p = 0,0002$), une perte de

poids de plus de 10 % au cours des six derniers mois ($p < 0,0001$), une chirurgie réalisée en urgence ($p < 0,0001$) et un antécédent neurologique ($p = 0,011$). La mortalité hospitalière était de 0,5 % lorsqu'aucun facteur n'était présent, de 1,6 % avec un facteur, de 7,2 % avec deux, de 46,8 % avec trois et de 70 % avec quatre. Pour la prédiction de la mortalité, le score AFC était beaucoup plus performant que le score ASA ou le score de Glasgow.

Les auteurs concluent que le score AFC est un score simple, validé et performant pour prédire la mortalité hospitalière après chirurgie pour cancer colorectal ou diverticulite.

Commentaires

Cette étude permet de disposer maintenant d'un outil simple et fiable pour prédire la mortalité opératoire en chirurgie colorectale. Ce score devrait pouvoir être utilisé pour l'évaluation des pratiques de santé dans la chirurgie du cancer colorectal et de la diverticulite.

En pratique clinique, ce score est cependant assez décevant, puisque pour trois des quatre critères (âge, urgence et antécédent neurologique), il n'est pas possible d'agir en préopératoire pour diminuer la mortalité opératoire. Pour le quatrième facteur, qui est la dénutrition de plus de 10 %, plusieurs études avaient déjà montré l'intérêt d'une immunonutrition préopératoire en chirurgie abdominale majeure [2,3]. Ce score devrait cependant permettre au clinicien de donner une information éclairée aux malades et à leur famille sur le risque opératoire.

Mots clés : Côlon ; Pronostic ; Cancer ; Diverticulite ; Mortalité

Références

- [1] Arch Surg 2005 ; 140 : 278-83.
- [2] Arch Surg 2002 ; 137 : 174-80.
- [3] J Chir 2005 ; 142 : 14-28.

Résultats à long terme de l'excision transanale par microchirurgie endoscopique (TEM) des tumeurs bénignes et malignes du rectum

BRETAGNOL F, MERRIE A, GEORGE B, WARREN BF, MORTENSEN NJ.
Local excision of rectal tumours by transanal endoscopic microsurgery. Br J Surg 2007 ; 94 : 627-33.

La TEM est une technique chirurgicale peu connue en France qui permet l'exérèse par voie endorectale des tumeurs du rectum. Son principe repose sur l'utilisation d'un rectoscope opérateur permettant le passage simultanément

de plusieurs instruments. Le rectoscope est relié à un insufflateur de CO₂, permettant une distension continue du rectum, et à une caméra réalisant ainsi l'équivalent d'une « laparoscopie endorectale ».

Les auteurs rapportent les résultats à long terme de 200 TEM réalisées pour 148 adénomes bénins et 52 adénocarcinomes du rectum. En moyenne, les lésions étaient situées à 8 cm de la marge anale. Le suivi médian était de 33 mois. Un toucher rectal et une rectoscopie étaient réalisés tous les 3 mois durant la première année et tous les 6 mois ensuite. La durée opératoire médiane était de 45 min. La mortalité et la morbidité opératoires étaient respectivement de 0,5 % et de 28 %. La durée d'hospitalisation médiane était de 3 jours. En cas d'adénome, la résection était R0 dans 84 % des cas et au terme du suivi, le taux de récurrence locale était de 7,6 %. En cas de cancer, la lésion était classée pT1 dans 31 cas, pT2 dans 17 cas et pT3 dans quatre cas. Le taux de résection R0 était de 83 %. À 34 mois, une récurrence locale était observée dans 9 % des cas pour les tumeurs pT1, 12 % des cas pour pT2 et 75 % des cas pour pT3. En cas de cancer, les survies globale et sans récurrence à 5 ans étaient respectivement de 76 et 65 %.

Les auteurs concluent que la TEM est une technique sûre qui devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique en cas de tumeur bénigne du rectum mais qui doit être réservée à des cas très sélectionnés de cancer.

Commentaires

Cette large série confirme de très nombreuses études concernant la faisabilité, avec une faible morbidité, de la TEM pour l'exérèse de petites tumeurs du rectum [1,2].

Elle confirme très clairement que la TEM n'est pas une bonne indication en cas de cancer. En effet, le taux de récurrence de 9 % en cas de tumeur pT1 n'est pas acceptable, puisqu'il n'était que de 0,7 % en cas de proctectomie sans radiothérapie dans l'essai contrôlé hollandais [3]. Comme pour l'exérèse transanale classique, la TEM ne devrait être réservée qu'aux tumeurs classées Tis ou T1sm1. En revanche, la TEM pourrait être une option thérapeutique à visée palliative en cas de cancer métastatique.

Bien que la TEM constitue une bonne alternative à la proctectomie en cas de tumeur bénigne, elle est encore méconnue en France mais devrait prochainement se développer dans plusieurs centres universitaires.

Mots clés : Rectum ; Traitement ; Adénome ; Cancer ; Excision transanale par microchirurgie endoscopique (TEM)

Références

- [1] Surg Endosc 1988 ; 2 : 71-5.
- [2] Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 369-74.
- [3] N Engl J Med 2001 ; 345 : 638-46.

Graciloplastie d'interposition pour le traitement des fistules périnéales complexes

WEXNER SD, RUIZ DE, GENUA J, NOGUERAS JJ, WEISS EG, ZMORA O.
Gracilis muscle interposition for the treatment of rectourethral, rectovaginal, and pouch-vaginal fistulas : results in 53 patients.
Ann Surg 2008 ; 248 : 39-43.

Les fistules uréthrorectales (FUR) ou rectovaginales (FRV) complexes constituent un challenge thérapeutique et de nombreuses techniques chirurgicales ont été proposées. Les auteurs rapportent les résultats de la graciloplastie d'interposition chez 17 femmes atteintes de FRV et chez 36 hommes atteints de FUR. Chez les 17 femmes, l'étiologie de la FRV était une maladie de Crohn dans la majorité des cas. Chez les 30 hommes, la fistule était secondaire au traitement d'un cancer de la prostate dans 82 % des cas. Deux tiers des malades avait déjà eu un échec d'un traitement chirurgical. Au plan technique, il était réalisé une dissection à la face antérieure du sphincter externe entre le rectum et le vagin ou la prostate jusqu'à 3 cm au-delà de la fistule. Les orifices fistuleux étaient ensuite fermés parfois à l'aide d'une prothèse. Le lambeau de muscle gracilis était préparé par deux incisions à la face interne de la cuisse puis interposé et fixé entre les deux orifices fistuleux [1]. Une stomie était systématiquement réalisée dans le même temps. La cicatrisation de la fistule était vérifiée à 3 mois par un lavement aux hydrosolubles, une cystoscopie, un examen anal sous AG avec exploration au stylet. Chez les 17 femmes avec une FRV, la morbidité était de 47 %. Chez les neuf femmes ayant une maladie de Crohn, la FRV était guérie après fermeture de la stomie dans trois cas (33 %). Chez les huit femmes n'ayant pas de maladie de Crohn, le taux de succès était de 75 % (6/8). Chez les 36 hommes avec une FUR, la morbidité était de 47 % et le taux de succès de 78 %. En cas d'échec, cinq malades ont eu une deuxième graciloplastie et le taux de succès global incluant les deux procédures était de 97 % (35/36).

Les auteurs concluent que la graciloplastie d'interposition est une technique peu morbide et efficace pour le traitement des FRU et FRV complexes et qu'elle devrait donc être proposée de première intention.

Commentaires

Cette étude rétrospective constitue la plus grosse série mondiale de graciloplastie d'interposition pour le traitement des fistules uréthrorectales et rectovaginales.

Il est dommage que les auteurs n'aient pas précisé la durée du suivi, car il n'est pas certain que les résultats soient aussi bons à long terme, en particulier en cas de maladie de Crohn.

Le taux de succès de 33 % en cas de fistule rectovaginale sur maladie de Crohn n'est pas exceptionnel et comparable à ce qui est rapporté avec la technique du lambeau de Martius ou la technique du lambeau d'avancement rectal [2].

En cas de FRV, il aurait été intéressant que les auteurs donnent des informations sur les résultats fonctionnels et en particulier sur le taux de dyspareunie.

Mots clés : Fistule uréthrorectale ; Fistule rectovaginale ; Graciloplastie

Références

[1] J Chir 2008 ; 145 : 51-6.

[2] Dis Colon Rectum 2007 ; 50 : 2215-22.

14.3. Foie

Essai contrôlé comparant la chirurgie seule à la chimiothérapie périopératoire pour le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale initialement résécables

NORDLINGER B, SORBYE H, GLIMELIUS B, POSTON GJ, SCHLAG PM, ROUGIER P, BECHSTEIN WO, PRIMROSE JN, WALPOLE ET, FINCH-JONES M, JAECK D, MIRZA D, PARKS RW, COLLETTE L, PRAET M, BETHE U, VAN CUTSEM E, SCHEITHAUER W, GRUENBERGER T.

Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 1007-16.

En cas de métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR) résécables, le traitement de référence repose sur l'exérèse chirurgicale. Cependant, plus de deux tiers des malades récidivent après la chirurgie et la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante n'a jusqu'à présent pas fait la preuve de son efficacité [1], [2].

Les auteurs ont réalisé un essai contrôlé européen multicentrique comparant la chirurgie seule à la chirurgie associée à une chimiothérapie périopératoire à base d'oxaliplatine avec six cycles avant et six cycles après la chirurgie. Les critères d'inclusion étaient : la présence au maximum de quatre MHCR synchrones ou métachrones au scanner, sans lésion extra-hépatique. Après tirage au sort, 182 malades ont reçu une chimiothérapie périopératoire (groupe chimio) et 182 une chirurgie seule (groupe chirurgie). Dans chaque groupe, 11 malades étaient inéligibles, le plus souvent parce qu'il avait été découvert, après le tirage au sort, que la maladie métastatique était trop étendue et que ces malades n'auraient pas dû être inclus. L'analyse a porté sur les 342 malades éligibles (171 dans chaque groupe). Dans le groupe chimio, 12/171 malades (7 %) ont eu une progression. Au total 159 malades (93 %) dans le groupe chimio et 170 (99 %) dans le groupe chirurgie ont été

opérés (ns) et une résection à visée curative a été possible chez 151 malades (88 %) du groupe chimio et 152 (89 %) du groupe chirurgie (ns). Le taux de mortalité opératoire était de 0,6 % dans le groupe chimio et de 1 % dans le groupe chirurgie (ns). La morbidité opératoire était de 25 % dans le groupe chimio et de 16 % dans le groupe chirurgie ($p = 0,04$). En intention de traitement chez les malades éligibles et avec un suivi médian de 3,9 ans, la survie sans récurrence était de 36,2 % dans le groupe chimio et de 28,1 % dans le groupe chirurgie ($p = 0,041$). Dans le sous-groupe des malades ayant eu une résection, la survie sans récurrence à 3 ans était de 42,4 % dans le groupe chimio et de 33,2 % dans le groupe chirurgie ($p = 0,025$).

Les auteurs concluent qu'une chimiothérapie périopératoire par FOLFOX permet d'augmenter la survie sans récurrence à long terme, par rapport à la chirurgie seule, pour le traitement des MHCR résécables et devrait donc constituer le traitement de référence dans le futur.

Commentaires

La chimiothérapie n'avait jamais démontré clairement son intérêt avant ou après une résection pour MHCR. Seule une étude de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) avait obtenu un bénéfice en termes de survie sans rechute de 34 % à 5 ans dans une série de 173 patients avec une chimiothérapie postopératoire aujourd'hui obsolète [1]. Une étude américaine plus récente, utilisant une chimiothérapie intra-artérielle hépatique avait également dégagé un bénéfice de survie à 2 ans mais non retrouvé à 5 ans [3]. Il s'agit donc de la première étude qui démontre le bénéfice carcinologique de l'association de la chirurgie et de la chimiothérapie pour le traitement des MHCR résécables.

Cette étude confirme définitivement qu'une chimiothérapie préopératoire d'au moins six cycles n'augmente pas la mortalité mais augmente la morbidité opératoire des résections hépatiques pour MHCR [4,5]. Pour cette raison, il est préférable que dans de futurs essais, évaluant l'intérêt d'une chimiothérapie périopératoire avec de nouvelles drogues, la durée de la chimiothérapie préopératoire soit réduite.

Cette étude, dont ce n'était d'ailleurs pas le but, ne permet pas de savoir si l'effet bénéfique observé sur la survie sans récurrence est dû à la chimiothérapie préopératoire ou à la chimiothérapie postopératoire ou aux deux. Un essai comparant la chimiothérapie préopératoire à la chimiothérapie postopératoire est en préparation aux États-Unis pour répondre à cette question.

Mots clés : Foie ; Traitement ; Métastase ; Chimiothérapie ; Essai randomisé

Références

- [1] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4976–82.
- [2] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3524.
- [3] N Engl J Med 1999 ; 341 : 2039–48.
- [4] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4954–5.
- [5] Br J Surg 2007 ; 94 : 274–86.

La présence de lésions sinusoidales chimio-induites augmente la morbidité des hépatectomies majeures réalisées pour métastases de cancers colorectaux



NAKANO H, OUSSOULTZOGLOU E, ROSSO E, CASNEDI S, CHENARD-NEU MP, DUFOUR P, BACHELLIER P, JAECK D.
Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 118-24.

Il a été clairement montré qu'une chimiothérapie, en particulier à base d'oxaliplatine, pouvait induire des lésions sinusoidales (SI) au sein du parenchyme hépatique non tumoral [1-3]. Les auteurs ont réalisé une étude chez 90 malades ayant eu une hépatectomie pour métastases colorectales après une chimiothérapie adjuvante pour évaluer l'effet des SI sur la morbidité opératoire. Plus de trois quarts des malades avaient reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan. Le nombre moyen de cycles de chimiothérapie préopératoire était de neuf, et 24 malades (27 %) avaient reçu deux lignes de chimiothérapie. L'examen anatopathologique montrait la présence de SI de grade 2 ou 3 chez 38 malades (42 %). Dans l'ensemble de la population, la morbidité était de 29 % chez les 38 malades ayant des SI et de 17 % chez les malades sans SI (ns). Dans le sous-groupe des 36 malades ayant eu une hépatectomie majeure, la morbidité opératoire était de 40 % chez les 20 malades avec SI et de 6 % chez les 16 malades sans SI ($p = 0,02$). En analyse multivariée, les facteurs de risque préopératoire de développer des SI étaient le sexe féminin, une chimiothérapie > 6 cycles, un taux de transaminase > 36 UI/L et un taux de rétention de vert d'indocyanine à 15 minutes > 10 % de la normale. Enfin, la durée entre la fin de la chimiothérapie et la résection hépatique était significativement plus longue chez les malades sans SI que ceux avec SI (6,5 versus 3,6 mois, $p = 0,04$).

Les auteurs concluent que chez une femme ayant reçu une chimiothérapie prolongée et/ou ayant une perturbation des tests de fonction hépatique préopératoire, une hépatectomie majeure devrait être soit retardée par rapport à la fin de la chimiothérapie, soit précédée d'une embolisation portale systématique.

Commentaires

Le principal message original de cette étude est que les SI augmentent la morbidité opératoire des hépatectomies majeures. En effet, dans les travaux précédents, les SI n'augmentaient pas la morbidité opératoire globale des hépatectomies, mais une analyse séparée de la morbidité des hépatectomies mineures et majeures n'avait pas été réalisée [3,4].

Pour les facteurs prédictifs de survenue de SI, l'analyse multivariée n'a pris en compte que peu de facteurs et finalement peu de ces facteurs sont utilisables en pratique clinique. En particulier, le taux de rétention du vert

d'indocyanine est peu utilisé en routine et la valeur seuil du taux de transaminase correspond à une valeur normale, variable d'un centre à l'autre. Le seul facteur intéressant est le nombre de cycles de chimiothérapie ≥ 6 , soulignant ainsi l'importance de ne pas surtraiter les malades en préopératoire, en particulier en cas de métastases résecables.

En conclusion, les auteurs recommandent la réalisation d'une embolisation portale préopératoire avant une hépatectomie majeure en cas de chimiothérapie préopératoire prolongée. Cependant dans cette étude, cinq des huit malades avec des SI qui ont eu une complication après une hépatectomie majeure avaient eu une embolisation et seuls deux de ces huit malades ont eu une insuffisance hépatique postopératoire. Si bien qu'il n'est pas certains que cette embolisation portale soit très efficace. L'attitude qui consiste à retarder la chirurgie par rapport à la fin de la chimiothérapie pour permettre la réversibilité des SI paraît plus adaptée.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Pronostic ; Cancer ; Métastase ; Hépatectomie ; Lésion sinusoidale

Références

- [1] Ann Oncol 2004 ; 15 : 460–6.
- [2] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4954–5.
- [3] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 4983–90.
- [4] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 2065–72.

Quels sont les facteurs prédictifs et la valeur pronostique d'une réponse histologique complète en cas de métastases hépatiques d'origine colorectale traitées par chimiothérapie ?



ADAM R, WICHERTS DA, DE HAAS RJ, ALOIA T, LVI F, PAULE B, GUETTIER C, KUNSTLINGER F, DELVART V, AZOULAY D, CASTAING D.
Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases : myth or reality ? J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1635-41.

Il a été montré que, pour des métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCR), une réponse radiologique complète n'était que rarement synonyme de réponse histologique complète (RHC) [1].

Néanmoins, un certain nombre de malades peuvent avoir une RHC. Les auteurs ont évalué rétrospectivement les facteurs prédictifs potentiels et la valeur pronostique d'une RHC chez 767 malades opérés à visée curative de MHCR, après une chimiothérapie néoadjuvante. En peropératoire, il était réalisé systématiquement une résection de toutes les lésions visibles ainsi que des cicatrices fibreuses et des foyers de calcifications pouvant correspondre à des MHCR nécrosées. La RHC était définie par une absence

de cellule viable au sein des lésions réséquées à l'examen histologique. Une RHC était observée chez 29 malades (4 %). Il n'y avait aucune corrélation entre la réponse radiologique complète et la RHC puisque d'une part, aucun des 29 malades avec une RHC n'avait de réponse radiologique complète et d'autre part, aucun des deux malades avec une réponse radiologique complète n'avait de RHC. La survie globale à 5 ans était de 76 % chez les 29 malades avec RHC et de 45 % chez les 738 sans RHC ($p = 0,04$). De même, la survie sans récurrence à 5 ans était significativement plus élevée chez les malades avec RHC que chez ceux sans RHC (69 *versus* 19 % ; $p < 0,001$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de RHC étaient un âge < 60 ans, une taille initiale maximale des MHCR < 3 cm, un taux d'ACE initial < 30 ng/mL et une réponse objective à l'imagerie. En l'absence de facteur, la probabilité d'avoir une RHC était de 0,9 %, alors qu'elle augmentait jusqu'à 30,9 % lorsque les quatre facteurs étaient présents.

Les auteurs concluent qu'en cas de MHCR traitées par chimiothérapie, la RHC est rare mais constitue un facteur pronostique majeur.

Commentaires

Il s'agit de la première étude qui évalue la valeur pronostique de la RHC en cas de MHCR. Elle confirme de précédentes études qui montraient que la réponse tumorale, même partielle, était un facteur pronostique [2], [3].

L'étude des facteurs prédictifs est décevante car il est impossible de pouvoir agir sur les quatre facteurs qui ont été mis en évidence. De plus, il est probable que les petites MHCR répondant bien étaient celles pour lesquelles il y avait le plus de chances d'observer une RHC. Enfin, ces facteurs devraient être validés dans une population indépendante.

Cette étude pose une excellente question à laquelle elle ne répond pas : est-ce que la RHC, du fait de sa valeur pronostique, doit être à l'avenir un objectif à atteindre par le traitement par chimiothérapie ? En cas de MHCR non résécables initialement, la réponse est probablement non car l'objectif le plus important est plutôt la résécabilité et il ne faudrait pas manquer la fenêtre de la chirurgie en voulant trop prolonger la chimiothérapie. En cas de MHCR résécables d'emblée, la réponse est probablement également non, car comme il n'existe pas de corrélation entre la réponse complète radiologique et la RHC, il va être difficile en préopératoire de décider quand la chimiothérapie doit être arrêtée.

Mots clés : Foie ; Pronostic ; Métastase ; Chimiothérapie ; Réponse histologique complète

Références

- [1] J Clin Oncol 2006 ; 24 : 3939-45.
- [2] J Gastrointest Surg 2003 ; 7 : 109-15.
- [3] Ann Surg 2004 ; 240 : 1052-61.

Intérêt de la chimiothérapie première en cas de cancer colorectal asymptomatique avec métastases hépatiques synchrones non résécables

MURATORE A, ZORZI D, BOUZARI H, AMISANO M, MASSUCCO P, SPERTI E, CAPUSSOTTI L.

Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases : immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy ?
Ann Surg Oncol 2007 ; 14 : 766-70.

La prise en charge des malades ayant un cancer colorectal peu symptomatique ou asymptomatique avec des métastases hépatiques (MH) synchrones reste controversée. En particulier, la stratégie thérapeutique doit-elle commencer par une résection du cancer primitif ou par une chimiothérapie ?

Les auteurs ont suivi prospectivement 35 malades ayant un cancer colorectal avec des MH synchrones non résécables qui ont été traités par une chimiothérapie première associant de l'oxaliplatine, du 5-FU et de l'acide folinique (FOLFOX 6). La tumeur primitive était située sur le côlon droit dans huit cas, sur le côlon gauche dans 13 cas et sur le rectum dans 14 cas. Les MH étaient jugées non résécables du fait de leur dissémination dans le foie dans 26 cas, d'un envahissement vasculaire hépatique dans deux cas et de la présence de métastases extra-hépatiques dans sept cas. En cas de bonne réponse à la chimiothérapie, une chirurgie était décidée dès que les MH paraissaient résécables. En cas de progression, une chimiothérapie de deuxième ligne à base d'irinotécan était instaurée. Le critère de jugement principal était le taux de complication lié à la tumeur primitive laissée en place nécessitant une chirurgie en urgence.

Trois malades (8 %) ont développé une complication liée à la tumeur en place dont une a nécessité une chirurgie en urgence (2,8 %). Il s'agissait de deux occlusions et d'une hémorragie. Ces trois malades n'avaient pas répondu à la chimiothérapie. Du fait d'une bonne réponse, une chirurgie à visée curative de la tumeur primitive et des MH a été envisagée chez 15 malades et a été finalement possible chez 13 malades (37 %). Avec un suivi moyen de 30 mois, dix de ces 13 malades étaient survivants dont cinq sans récurrence. Parmi les 20 autres malades n'ayant pas eu une réponse suffisante à la chimiothérapie, 14 étaient décédés de leur maladie au terme du suivi moyen de 18 mois.

Les auteurs concluent qu'en cas de cancer colorectal asymptomatique avec MH synchrones non résécables, une chimiothérapie première à base d'oxaliplatine permet une chirurgie à visée curative chez un peu plus d'un tiers des malades et n'expose qu'à un risque très faible de complications intestinales liées à la tumeur primitive laissée en place.

Commentaires

Cette étude non comparative suggère qu'en cas de cancer colorectal avec MH synchrones non résécables, une chimiothérapie première est probablement la meilleure option thérapeutique. Ceci avait été déjà suggéré par plusieurs études comparatives [1-4].

Le taux de résection à visée curative de 37 % est nettement plus élevé que celui rapporté habituellement en cas de MH synchrones non résécables [1-4]. Ce résultat peut être dû au fait que :

- tous les malades étaient traités par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, permettant d'obtenir un taux de réponse objective de 68 % contrairement aux études précédentes où le 5-FU était majoritaire ;
- peu de précisions étant données sur le degré d'envahissement métastatique hépatique, il est probable que les malades avaient une maladie métastatique moins grave que ceux des précédentes études.

À l'heure des thérapies ciblées, cette chimiothérapie est probablement déjà obsolète. En cas de cancer colorectal métastatique, il est recommandé actuellement d'administrer en première intention une chimiothérapie à base d'irinotécan et de bévacizumab [5]. Or le bévacizumab augmente le risque de perforation des tumeurs colorectales laissées en place relançant ainsi le débat de l'intérêt d'une chirurgie première du cancer primitif en cas de MH synchrones. Un essai contrôlé de la FRENCH et de la FFCD bientôt ouvert comparant la chimiothérapie première utilisant du bévacizumab à la résection première du primitif en cas de cancer colique avec MH synchrones non résécables permettra, on l'espère, de répondre à cette question.

Mots clés : Côlon ; Foie ; Traitement ; Cancer ; Métastase hépatique synchrone ; Chimiothérapie

Références

- [1] Br J Surg 2005 ; 92 : 1155-60.
- [2] Ann Surg Oncol 1999 ; 6 : 651-7.
- [3] Gastroenterol Clin Biol 2004 ; 28 : 434-7.
- [4] Gut 2003 ; 52 : 568-73.
- [5] N Engl J Med 2004 ; 350 : 2335-40.

Chimiothérapie néoadjuvante et résection des métastases hépatiques synchrones avant traitement du cancer colorectal primitif

MENTHA G, MAJNO PE, ANDRES A, RUBBIA-BRANDT L, MOREL P, ROTH AD.
Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary.
Br J Surg 2006 ; 93 : 872-8.

Les cancers colorectaux avec métastases hépatiques synchrones sont de mauvais pronostic et concernent 15 % des malades. Seuls 30 à 40 % de ces malades ont des métastases résécables. Plutôt que de réséquer d'emblée la tumeur primitive et les métastases hépatiques lorsqu'elles sont potentiellement résécables, retardant le début de la chimiothérapie [1], plusieurs auteurs ont proposé une chimiothérapie première traitant d'emblée la maladie métastatique, pouvant rendre les métastases hépatiques opérables dans 20 % des cas [2,3], avec

un risque faible (15 %) de voir survenir une complication (occlusion) de la tumeur primitive au cours de la chimiothérapie, et évitant une intervention chez trois quarts des malades [4]. Les auteurs proposent ici un traitement en trois temps, avec une chimiothérapie première, suivie d'une résection des métastases hépatiques, puis de celle de la tumeur primitive colorectale.

Cette série comprend 20 malades consécutifs de moins de 70 ans, OMS 0 ou 1, porteurs d'un carcinome colique ($n = 9$), ou rectal ($n = 11$), non obstructif associé à des métastases hépatiques (nombre médian, $n = 5$) bilobaires chez 14 malades et potentiellement résécables, n'ayant pas plus de trois métastases pulmonaires résécables, sans autre site métastatique (métastases ganglionnaires du pédicule hépatique ou de la région coeliaque inclus).

La chimiothérapie comportait deux à six cycles d'un protocole associant oxaliplatine, irinotécan, 5-FU, leucovorine (FOLFIRINOX) répété toutes les cinq semaines pour 12 malades, ou avec capécitabine au lieu de 5-FU pour sept malades. Un patient a été traité par capécitabine et oxaliplatine. Une évaluation était réalisée au bout de trois cycles, avec éventuellement des cycles additionnels.

En cas de réponse à la chimiothérapie, une résection hépatique était décidée après le 3^e cycle, éventuellement en deux temps après embolisation portale lorsque le volume du futur foie restant était jugé insuffisant ; une ligature de la branche portale droite était réalisée suivie d'une hépatectomie droite 4 à 6 semaines plus tard. La résection de la tumeur colorectale était réalisée 3 à 8 semaines après la chirurgie hépatique, et après la fin d'une radiothérapie pelvienne (50 Gy) lorsque des adénopathies métastatiques périrectales étaient présentes.

La réponse à la chimiothérapie concernait 16 malades qui ont eu une hépatectomie. Trois autres malades sont décédés, un a reçu plusieurs lignes de chimiothérapie. Il y a eu 13 hépatectomies majeures réalisées 6 fois en deux temps (quatre ligatures de veine porte droite et deux embolisations) avec résection complète des métastases. Tous ces malades ont ensuite eu une résection colorectale, soit dans le même temps ($n = 3$), soit 6 semaines après la résection hépatique ($n = 13$). Le taux de résécabilité était de 80 %.

Dix malades ont présenté une récurrence, en moyenne à 25 mois, soit hépatique ($n = 4$), soit pulmonaire ($n = 4$), soit autre site ($n = 3$). La survie actuarielle globale 1, 2, 3 et 4 ans après le début du traitement était de 85, 79, 71 et 56 %, et pour les 16 malades avec des tumeurs réséquées, de 100, 93, 81 et 61 %. La survie médiane de la série était de 46 mois.

La conclusion des auteurs est que cette stratégie améliore notablement le taux de résécabilité et de survie par rapport à d'autres séries, permettant de réduire les métastases hépatiques et de réaliser une radiothérapie rectale tout en contrôlant la maladie métastatique.

Commentaires

Cette stratégie, pour le moins inhabituelle, a été proposée par plusieurs équipes, se fondant sur un pronostic surtout dominé par l'éradication de la maladie métastatique, plutôt que par l'exérèse de la tumeur primitive.

Ceci, pour les auteurs, trouve toute sa justification, pour les cancers rectaux avec métastases hépatiques synchrones, puisqu'il faut, selon eux, intégrer une radiothérapie pelvienne dans le protocole thérapeutique.

En réalité, rien dans cette expérience n'autorise les auteurs à leurs conclusions : c'est-à-dire une meilleure résecabilité et une meilleure survie après cette stratégie.

Le traitement du cancer du rectum avec métastases synchrones potentiellement résecables doit débiter par une chimiothérapie première. La radiothérapie lorsqu'elle est indiquée doit privilégier un schéma d'irradiation courte 5×5 grays sur une semaine pour limiter la durée de traitement sans chimiothérapie et surtout éviter les difficultés majeures de l'exérèse rectale après 45 grays lorsque l'intervention est menée plus de six semaines après l'irradiation.

Pour le cancer colique métastatique synchrone, plusieurs séries ont rapporté des résultats très convaincants avec une stratégie en deux temps comportant une exérèse combinée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques du foie gauche, une ligature ou embolisation de la branche portale droite, suivie 2 à 3 mois plus tard (avec chimiothérapie d'intervalle) d'une hépatectomie droite ou droite élargie.

En termes de stratégie, la question essentielle reste celle du bénéfice d'une chimiothérapie première ou d'une chirurgie première de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques synchrones non ou potentiellement résecables. Ceci va faire l'objet d'une étude française multicentrique contrôlée, sous l'égide de la FFCD et de FRENCH.

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Traitement ; Cancer ; Chimiothérapie première

Références

- [1] Ann Oncol 2005 ; 16 : 762-6.
- [2] J Chir 2006 ; 143 : 55-61.
- [3] Ann Oncol 2005 ; 16 : 1311-9.
- [4] Br J Surg 2005 ; 92 : 1155-60.

Résultats carcinologique à long terme des résections hépatiques en deux temps pour métastases hépatiques synchrones des tumeurs digestives endocrines F

KIANMANESH R, SAUVANET A, HENTIC O, COUVELARD A, LÉVY P, VILGRAIN V, RUSZNIEWSKI P, BELGHITI J.

Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors : a safe approach for radical resection.
Ann Surg 2008 ; 247 : 659-65.

Les métastases hépatiques (MH) des tumeurs endocrines sont souvent synchrones et bilobaires au moment du diagnostic. Les auteurs avaient

précédemment montré [1] qu'une stratégie chirurgicale en deux temps, consistant en une résection première de la tumeur primitive et des MH du foie gauche associée à une ligature de la branche portale droite, suivie d'une résection hépatique des MH du foie droit dans un second temps, permettait d'obtenir une résection complète de lésions multiples considérées initialement comme non résécables. Le but de cette étude était d'évaluer les résultats carcinologiques à long terme de cette stratégie en deux temps réalisée chez 23 malades sélectionnés parmi 43 traités pour des MH synchrones bilobaires d'origine endocrine. Les critères de sélection étaient que la tumeur primitive soit résécable, bien ou moyennement différenciée, avec un index de prolifération < 15 %, sans métastase extra-hépatique, et que les MH du foie gauche puissent être réséquées sans section du pédicule gauche. Au cours du premier temps, la résection de la tumeur primitive a été possible chez les 23 malades, mais les MH du foie gauche étaient trop diffuses pour être réséquées chez trois malades. Au cours du deuxième temps réalisé huit semaines plus tard, les MH du foie droit ont pu être réséquées en totalité par une hépatectomie droite ± élargie aux segments IV et I chez 19 des 20 malades. Au total, la stratégie en deux temps a donc permis une résection complète des MH chez 19 des 23 malades (82 %) et la résection était R0 dans 74 % des cas. La mortalité était nulle, et la morbidité de l'ensemble de la stratégie était de 37 %. Avec un suivi moyen de 55 mois, la survie globale et sans récurrence à cinq ans des 19 malades ayant eu une résection complète était respectivement de 94 % et 50 %.

Les auteurs concluent que cette stratégie en deux temps constitue une bonne alternative à la transplantation hépatique chez des malades sélectionnés ayant des MH multiples bilobaires synchrones d'une tumeur endocrine digestive.

Commentaires

Cette stratégie chirurgicale agressive permet d'obtenir des résultats carcinologiques à long terme très satisfaisants et comparables à ceux rapportés après transplantation hépatique [2,3].

Au cours de cette stratégie en deux temps, l'intérêt de la ligature portale droite systématique n'est pas évident. En effet, le foie non tumoral est sain, les malades n'ont généralement pas reçu de chimiothérapie et dans cette série, le deuxième temps chirurgical a consisté en une simple hépatectomie droite dans 30 % des cas. Cette ligature portale pourrait être remplacée par une embolisation portale percutanée qui pourrait être réalisée à la demande en fonction de l'étendue de la résection hépatique droite.

Cette stratégie en deux temps ne peut être réalisée que chez des malades ayant des MH du foie gauche de petite taille, sous-capsulaires, accessibles à une résection non anatomique. Pour augmenter les indications de cette stratégie en deux temps, la radiofréquence peropératoire réalisée au cours du premier temps opératoire pourrait permettre la destruction de petites MH plus profondes du foie gauche non accessibles à une résection non anatomique.

Mots clés : Foie ; Traitement ; Métastase hépatique ; Tumeur endocrine ; Résection

Références

- [1] J Am Coll Surg 2003 ; 197 : 164-70.
 [2] J Gastrointest Surg 2004 ; 8 : 208-12.
 [3] Ann Surg 2004 ; 239 : 210-9.

14.4. Pancréas

Duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) pour adénocarcinome pancréatique : une atteinte microscopique des tranches de section influence-t-elle la survie et la récurrence ?

RAUT CP, TSENG JF, SUN CC, WANG H, WOLFF RA, CRANE CH, HWANG R, VAUTHEY JN, ABDALLA EK, LEE JE, PISTERS PW, EVANS DB.
 Impact of resection status on pattern of failure and survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma.
 Ann Surg 2007 ; 246 : 52-60.

L'envahissement des tranches de section pancréatique, biliaire ou rétro-péritonéale, au cours des DPC pour adénocarcinome, est de très mauvais pronostic. Cependant les études rapportées ne distinguent pas dans leur majorité l'envahissement macroscopique (R2) d'un envahissement microscopique (R1). La section la plus fréquemment positive dans la littérature est la marge rétro-péritonéale (lame rétroportale – MRP) le long de l'axe mésentérique supérieur.

Le but de cette étude était d'évaluer le devenir des résections R1 soumis à une thérapie multimodale périopératoire associant une radiothérapie (50 Gy) à une chimiothérapie par paclitaxel, 5-FU ou gemcitabine. Le suivi minimal était de 12 mois (médiane 51,9 mois) ou jusqu'au décès. Une DPC a été réalisée chez 360 patients porteurs d'un adénocarcinome pancréatique considéré comme résécable. Les marges étaient R1 chez 60 patients (16,7 %) et saines (R0) chez 300 patients. La MRP était positive chez 53/60 patients (88,3 %) et sept avaient une tranche pancréatique positive (11,7 %). Aucun patient n'a été classé R2. Concernant les 53 patients avec MRP positive, cinq étaient également positifs pour d'autres tranches de sections pancréatique ou biliaire. Les patients ayant eu une résection vasculaire avaient plus souvent une résection R1. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de résection R1 étaient des pertes sanguines importantes en peropératoire (moyenne 1737 mL – R1 *versus* 1125 mL – R0) et un large diamètre tumoral (moyenne 3,4 cm – R1 *versus* 2,8 cm – R0). La survie médiane des résections R1 était de 21,5 mois

versus 27,8 mois pour les résections R0 ($p = 0,026$). En analyse multivariée, les facteurs influençant la survie étaient un envahissement ganglionnaire, une complication postopératoire majeure et des pertes sanguines peropératoire importantes. Le type R1 de la résection n'influencait pas la survie même en considérant les patients avec MRP positive. Une récurrence était identifiée chez 41/60 patients (68,3 %) après résection R1 et dans 66,3 % des cas après résection R0, avec une proportion de récurrences locales et à distance semblable.

La conclusion des auteurs est qu'il n'y a pas d'impact de l'envahissement microscopique de la marge de section sur la récurrence ou la survie.

Commentaires

Ce travail confirme l'impression clinique de plusieurs chirurgiens spécialistes comme quoi une marge microscopiquement envahie après résection pancréatique n'influence ni la récurrence, ni la survie. On peut d'ailleurs se demander si une étude standardisée et minutieuse des marges ne donnerait pas des taux de marges envahies beaucoup plus importants. L'essai multicentrique français prochainement ouvert en partenariat avec la FRENCH tentera de répondre à cette question (J.-R. Delperio, investigateur principal).

Ces résultats vont à l'encontre de l'essai ESPAC-1 [1] qui donnait comme d'autres [2] de moins bons résultats sur la survie en cas d'envahissement de la tranche de section.

Une association de chimiothérapie et de radiothérapie adjuvante, en particulier pour les patients R1, aurait pu améliorer le contrôle local et général de la maladie et donc la survie [3].

Mots clés : Pancréas ; Pronostic ; Adénocarcinome ; Marge de résection envahie

Références

- [1] N Engl J Med 2004 ; 350 : 1200-10.
- [2] J Chir 2006 ; 143 : 253-60.
- [3] J Surg Oncol 2005 ; 23 : 3509-16.

Intérêt de la préservation pylorique dans la duodéno pancréatectomie céphalique pour tumeurs péri-ampullaires ou pancréatiques : résultats d'une méta-analyse

DIENER MK, KNAEBEL HP, HEUKAUER C, ANTES G, BUCHLER MW, SEILER CM.
A systematic review and meta-analysis of pylorus-preserving versus classical pancreaticoduodenectomy for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. Ann Surg 2007 ; 245 : 187-200.

La question de l'intérêt de la préservation pylorique (PP) dans le traitement chirurgical des tumeurs péri-ampullaires et céphaliques

pancréatiques par duodéno pancréatectomie céphalique est débattue. Les avantages théoriques de la PP sont la diminution de la durée opératoire, des pertes sanguines, un accès plus simple à l'anastomose biliaire si besoin, un meilleur statut pondéral après l'intervention et une meilleure qualité de vie. À l'inverse, la PP est incriminée comme favorisant les gastroparésies postopératoires et pouvant compromettre la qualité carcinologique de l'exérèse. Une analyse exhaustive de la littérature a permis d'identifier les essais randomisés comparant la PP à l'absence de PP. La qualité méthodologique des essais était évaluée par deux lecteurs indépendants. Les données extraites concernaient des variables quantitatives périopératoires (pertes sanguines, transfusion, durées opératoire et d'hospitalisation), la mortalité, la morbidité et la survie. La quantification de l'effet était évaluée par un modèle aléatoire avec une mesure de l'hétérogénéité clinique et statistique. Les six essais randomisés retenus incluaient 465 patients analysables, 229 avec PP et 236 sans PP. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes pour la mortalité hospitalière (OR 0,49, $p = 0,18$), la morbidité globale (OR 0,89, $p = 0,69$), et la survie (OR 0,74, $p = 0,11$). Il n'existait pas de différence significative pour les différentes causes de morbidité prises isolément (fistule pancréatique, abcès de paroi, hémorragie, gastroparésie, fistule biliaire). En revanche, la durée opératoire (68 min, $p = 0,0004$) et les pertes sanguines (766 mL, $p = 0,00001$) étaient significativement réduites dans le groupe PP. Il existait une importante hétérogénéité méthodologique, mais aussi sur les résultats obtenus, entre les études.

Les auteurs concluent qu'en l'absence de différence pertinente sur les suites opératoires et la survie, les deux techniques peuvent être proposées.

Commentaires

Même si la qualité méthodologique de cette méta-analyse est indiscutable, l'hétérogénéité, clinique et méthodologique, des études analysées amène à recommander la réalisation à l'avenir d'essais randomisés de qualité en chirurgie.

Il est important de noter que la réalisation d'un traitement (néo)adjuvant n'a pas été prise en compte dans l'analyse, source potentielle de biais dans la mesure où ces traitements peuvent influencer les suites opératoires et la survie.

Ni le retentissement nutritionnel, ni la qualité de vie n'ont été évalués dans cette méta-analyse, la question de l'impact clair de la PP sur ces paramètres restant donc à résoudre.

Mots clés : Pancréas ; Traitement ; Cancer ; Duodéno pancréatectomie céphalique ; Préservation pylorique ; Méta-analyse

Faisabilité et résultats opératoires des résections pancréatiques pour tumeur sous coelioscopie



SA CUNHA A, RAULT R, BEAU C, LAURENT C, COLLET D, MASSON B.
A single-institution prospective study of laparoscopic pancreatic resection.
Arch Surg 2008 ; 143 : 289-95.

La voie d'abord coelioscopique est encore peu développée pour la chirurgie du pancréas. Les auteurs rapportent leur expérience de 60 résections pancréatiques réalisées par coelioscopie pour de tumeurs présumées bénignes ($n = 56$) ou des tumeurs malignes limitées ($n = 4$), d'une taille moyenne de 37 mm. Dans tous les cas, l'intervention commençait par une échographie peropératoire pour repérer la tumeur et déterminer la ligne de section pancréatique. Une fistule pancréatique était définie par un taux d'amylase dans le liquide de drainage 5 fois supérieur au taux sérique à partir de j5 ou par l'existence d'une collection au scanner au contact d'une anastomose ou d'une tranche pancréatique. Le taux de conversion était de 20 %. Une conversion en laparotomie était décidée dès le premier temps d'exploration chez cinq malades. Pour les 55 autres malades, il était réalisé une énucléation dans 15 cas, une pancréatectomie gauche dans 25 cas, une spléno pancréatectomie gauche (SPG) dans six cas, une pancréatectomie médiane dans six cas, une duodéno pancréatectomie céphalique dans un cas et une pancréatectomie totale dans un cas. Une conversion était nécessaire chez sept de ces 55 malades (13 %), dans la majorité des cas pour une hémorragie peropératoire. Le taux de mortalité était de 1,6 % et le taux de morbidité était de 36 %. Quinze malades (25 %) ont eu une fistule pancréatique qui était symptomatique dans la moitié des cas. Le taux de fistule était de 6 % en cas d'énucléation, de 20 % en cas de pancréatectomie gauche, de 45 % en cas de SPG et de 83 % en cas de pancréatectomie médiane. Le taux de réintervention était de 8 %. En cas de résection pancréatique réalisée entièrement par coelioscopie, la durée médiane d'hospitalisation était de 12,7 jours. En analyse multivariée, les deux facteurs de risque de fistule pancréatique étaient la consistance du pancréas ($p = 0,02$) et la réalisation d'une anastomose pancréatique ($p = 0,002$).

Les auteurs concluent qu'en cas de tumeur bénigne du pancréas, la résection pancréatique est faisable sous coelioscopie avec une morbidité acceptable.

Commentaires

Cette étude unicentrique confirme la faisabilité des résections pancréatiques sous coelioscopie qui avait été déjà suggérée par une première étude multicentrique [1]. Néanmoins, elle souligne la difficulté de la procédure puisque le taux de conversion est quand même de 20 % alors qu'il s'agit d'une équipe entraînée et que les malades ont été très sélectionnés. En effet, ces 60 malades ont été sélectionnés parmi 397 malades ayant eu une résection pancréatique durant la même période.

Cette étude permet également d'affiner les bonnes indications de la coelioscopie. En effet, si la morbidité paraît acceptable pour les énucléations et les pancréatectomies gauches avec ou sans conservation de la rate, le taux de fistule de plus de 80 % en cas de résection nécessitant une anastomose pancréatique paraît trop élevé pour pouvoir recommander cette voie d'abord en routine [2].

Ce travail devrait servir de référence pour la constitution d'un essai phase III comparant la coelioscopie à la laparotomie qui seul pourra démontrer un éventuel bénéfice de la coelioscopie dans cette indication.

Mots clés : Pancréas ; Traitement ; Tumeur ; Énucléation ; Pancréatectomie ; Coelioscopie

Références

- [1] Surgery 2005 ; 137 : 597-605.
[2] Surgery 2002 ; 135 : 836-43.

Le taux sérique de CA 19.9 préthérapeutique permet de sélectionner les patients candidats à une laparoscopie exploratrice visant à évaluer la résecabilité des cancers pancréatiques

HALLORAN CM, GHANEH P, CONNOR S, SUTTON R, NEOPTOLEMOS JP, RARATY MG.
Carbohydrate antigen 19.9 accurately selects patients for laparoscopic assessment to determine resectability of pancreatic malignancy.
Br J Surg 2008 ; 95 : 453-9.

Malgré les progrès de l'imagerie moderne ayant une bonne sensibilité dans la prédiction de la non-résecabilité des tumeurs pancréatiques, les possibilités de résecabilité sont en revanche souvent surestimées, pour presque un patient sur deux. C'est pourquoi de nombreux centres réalisent un complément d'imagerie, dont une évaluation laparoscopique avant toute décision de résection, en la couplant éventuellement à une échographie peropératoire. Les auteurs proposent ici d'affiner leurs indications de laparoscopie exploratrice en utilisant la valeur du CA 19.9 préthérapeutique.

À partir d'une base de données prospective, 164 patients consécutifs porteurs d'une tumeur pancréatique *a priori* résecable en tomодensitométrie ont été répartis en groupe 1 : intervention immédiate ($n = 94$, 57,3 %) si CA 19.9 < 150 kU/L (ou < 300 kU/L), si bilirubinémie > 35 $\mu\text{mol/L}$ et groupe 2 : laparoscopie avec échographie (L + E) si CA 19.9 > 150 (ou 300 kU/L) respectivement ($n = 70$, 42,7 %).

Dans le groupe 1, seuls 80 patients avaient un taux bas de CA 19.9, les autres étant inclus malgré un taux élevé du fait d'une obstruction gastrique

symptomatique. Le taux de résecabilité était de 63/80 (79 %) en cas de taux de CA 19.9 bas avec seulement 17 patients non résecables (sept métastases, dix envahissements vasculaires circonférentiel). Pour le groupe 2, seuls 55 patients avaient un taux élevé de CA 19.9, les autres avaient un faible taux avec des résultats de tomодensitométrie incertains incitant à une tentative de résection. Chez 55 patients avec un CA 19.9 élevé, L + E a identifié :

- huit patients avec envahissement vasculaire ou métastase qui n'ont donc pas eu de laparotomie ;
- une maladie *a priori* opérable chez 31 patients (avec finalement 26 résections et cinq dérivations du fait de métastases) ;
- une résecabilité douteuse chez 16 patients (cinq résections, sept dérivations du fait de métastases et quatre autres pour envahissement vasculaire).

Au total après L + E, 13 % des patients étaient récusés, 53 % réséqués et 34 % simplement dérivés. La sensibilité globale pour le diagnostic de non-résecabilité de la stratégie L + E était de 18 %, avec une spécificité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 %, une valeur prédictive négative de 71 % et une précision diagnostique de 73 %. Pour les patients avec un taux élevé de CA 19.9, la sensibilité pour le diagnostic de non-résecabilité était de 33 %.

La conclusion des auteurs est que le taux de CA 19.9 aide à sélectionner les patients porteurs d'une tumeur pancréatique, candidats à une chirurgie première ou à une laparoscopie exploratrice, dans le but d'évaluer la résecabilité et ainsi réduire le taux de laparotomies inutiles.

Commentaires

Le CA 19.9 est généralement considéré comme un marqueur pronostique corrélé à la survie des patients et surtout comme un marqueur d'efficacité de la réponse au traitement par radio- ou chimiothérapie dans les adénocarcinomes pancréatiques [2].

Cette étude suggère que le taux de CA 19.9 pourrait en outre aider à sélectionner les patients résecables (CA 19.9 faible) relevant d'une chirurgie immédiate, et ceux nécessitant une évaluation complémentaire par laparoscopie avec échographie (CA 19.9 élevé).

La non-résecabilité des patients à faible taux de CA 19.9 est liée ici surtout à une contre-indication vasculaire, alors que pour les taux élevés de CA 19.9, il s'agissait en général de métastases, plus spécifiques de ce marqueur.

Mots clés : Pancréas ; Traitement ; Cancer ; Chirurgie ; Résecabilité ; CA 19.9

Références

[1] Int J Gastrointest Cancer 2002 ; 32 : 35-41.

14.5. Péritoine

Cytoréduction chirurgicale itérative associée à la chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) pour traiter la carcinose péritonéale d'origine colorectale, avec ou sans métastases hépatiques



KIANMANESH R, SCARINGI S, SABATE JM, CASTEL B, PONS-KERJEAN N, COFFIN B, HAY JM, FLAMANT Y, MSIKA S.

Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007 ; 245 : 597-603.

Le pronostic des patients atteints de carcinose péritonéale (CP) d'origine colorectale reste mauvais avec une survie médiane de 6 mois [1]. Le but de cette étude était d'évaluer les résultats d'une stratégie agressive chez des patients présentant une CP, avec ou sans métastases hépatiques (MH), traitée par chirurgie de cytoréduction (CC) et chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP). De 1996 à 2006, l'étude incluait 43 patients ayant bénéficié de 54 CC + CHIP pour CP colorectale. Dix-sept patients (37 %) présentaient une ou plusieurs MH. Onze patients (25 %) présentaient une occlusion au moment du diagnostic et 12 patients (28 %) une ascite. Les patients étaient Gilly 3 (nodules diffus de 5 à 20 mm) ou 4 (nodules diffus > 20 mm) dans 77 % des cas. Les principales variables évaluées étaient la morbidité, la mortalité, le caractère complet de la résection colorectale et la survie actuarielle.

La CC était considérée complète (pas de nodule résiduel) ou quasi complète (nodules résiduels < 5 mm) chez 70 patients (30 %). Des procédures itératives ont été réalisées chez 26 % des patients. Trois patients avaient déjà bénéficié d'une CC + CHIP, dix ont eu une résection hépatique mineure concomitante et trois des résections hépatiques différées (essentiellement majeures) 2 mois après. La mortalité était de 2,3 %. Dix-sept patients (39 %) ont présenté une ou plusieurs complications avec une morbidité per-procédure de 31 %. Les complications incluaient un abcès profond ($n = 6$), une infection pariétale ($n = 6$), un épanchement pleural ($n = 5$), une fistule digestive ($n = 4$), une gastroparésie ($n = 4$) et une insuffisance rénale ($n = 3$). Deux patients (3,6 %) ont dû être réopérés. La médiane de survie était de 38,4 mois (IC à 95 % = 32,8–43,9). Les taux de survie actuarielle à 2 ans et à 4 ans étaient de 72 % et 44 % respectivement. Les survies n'étaient pas significativement différentes entre les patients ayant eu une CC + CHIP pour CP seule (incluant la résection de la tumeur primitive) et les patients chez lesquels était associée une résection hépatique pour métastase (médiane de survie 35,3 mois *versus* 36 mois respectivement, $p = 0,73$).

Les auteurs concluent que la CC suivie de CHIP est un traitement efficace dans les CP d'origine colorectale et que la présence de MH associée à la CC ne contre-indique pas l'objectif carcinologique chez ces patients.

Commentaires

Bien que réalisée sur une population très sélectionnée, cette étude montre que, chez les patients porteurs d'un cancer colorectal avec CP, une chirurgie de cytoréduction + CHIP itérative permet d'obtenir une survie appréciable avec une morbi-mortalité acceptable et ce, également pour des patients porteurs de MH [2].

Les procédures itératives permettent d'obtenir un taux de 70 % d'exérèses complètes ou quasi complètes, contre seulement 50 % après la première procédure.

Il est donc important d'adresser les patients porteurs de carcinose péritonéale d'origine colorectale à un centre expert avant même d'envisager tout geste d'exérèse de la tumeur primitive ou des lésions secondaires [2,3].

Mots clés : Péritoine ; Traitement ; Carcinose ; Chimio-hyperthermie intrapéritonéale

Références

- [1] Ann Surg 2006 ; 243 : 212-22.
- [2] Anticancer Res 1999 ; 19 : 2317-21.
- [3] J Chir 2007 ; 144 : 275-6.

Y a-t-il un intérêt à la réalisation systématique d'une laparotomie de « *second look* » chez les malades opérés d'un cancer colorectal à haut risque de récurrence péritonéale ? F

ELIAS D, GOÉRÉ D, DI PIETRANTONIO D, BOIGE V, MALKA D, KOHNEH-SHAHRI N, DROMAIN C, DUCREUX M.

Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 2008 ; 247 : 445-50.

L'une des principales raisons du mauvais pronostic des carcinoses péritonéales (CP) d'origine colorectale est que la CP, souvent peu symptomatique et difficilement détectable en imagerie, est diagnostiquée à un stade tardif. Dans le but de faire un diagnostic plus précoce de la CP, les auteurs ont évalué l'intérêt d'une laparotomie exploratrice xyphopubienne de principe à 1 an chez 29 malades opérés à visée curative d'un cancer colorectal à haut risque de récurrence péritonéale. Ces facteurs de risque étaient, lors de la résection initiale, une CP limitée ($n = 16$), des métastases ovariennes ($n = 4$) ou une tumeur perforée ($n = 9$). Tous ces malades ont eu après la résection

initiale une chimiothérapie pendant 6 mois. Au moment de la laparotomie exploratrice, tous ces malades étaient asymptomatiques et avaient des marqueurs et un scanner thoraco-abdomino-pelvien normaux. À la laparotomie, une CP limitée a été objectivée chez 16 malades (55 %) : dix des 16 malades (62 %) ayant une CP initialement, trois des quatre malades (75 %) avec métastases ovariennes et trois des neuf malades (33 %) avec une tumeur perforée. Ces 16 malades ont été traités par une péritonectomie étendue et une CHIP à base d'oxaliplatine. Pour les 13 autres malades sans lésion, une CHIP sans résection a été réalisée de principe chez les six malades qui avait une CP initialement et aucun geste n'a été réalisé chez les sept autres. La mortalité opératoire était nulle et la morbidité globale de 38 %. Cette morbidité était de 50 % chez les malades ayant eu une péritonectomie + CHIP et de 23 % chez ceux qui ont eu une CHIP ou une laparotomie exploratrice seule. En particulier une complication intra-abdominale grave n'était observée que chez deux des 16 malades (13 %) ayant eu une péritonectomie + CHIP. Après un suivi médian de 27 mois, chez les 16 malades ayant une CP à la laparotomie, une récurrence soit péritonéale ($n = 4$) soit viscérale ($n = 4$) était observée chez huit malades. Chez les 13 malades n'ayant pas de CP à la laparotomie, une récurrence était observée dans quatre cas (30 %).

Les auteurs concluent que cette attitude agressive a permis, chez des malades à haut risque de récurrence péritonéale, de diagnostiquer et de traiter dans plus de la moitié des cas une CP à un stade précoce.

Commentaires

Cette étude rapporte une stratégie thérapeutique très originale qui n'avait jamais été évaluée. De plus elle montre que chez des malades à risque, une CP asymptomatique et non visible en imagerie est présente dans plus de la moitié des cas à seulement 1 an de la résection à visée curative du cancer colorectal primitif. Ce taux de CP n'est que de 33 % en cas de tumeur perforée initialement et il est donc probable que chez ces malades, cette attitude agressive ne soit finalement pas justifiée.

Il aurait été intéressant d'évaluer si le pet-scan pouvait améliorer la sélection des malades candidats à cette stratégie.

Étant donné le taux de 62 % de récurrence péritonéale chez les malades ayant une CP initialement, on peut se demander s'il ne serait pas plus judicieux de réaliser la CHIP et la péritonectomie au moment de la résection du cancer primitif plutôt qu'à un an au cours d'une nouvelle laparotomie. Cette attitude est d'ailleurs préconisée et recommandée par la majorité des centres réalisant la CHIP.

Comme le reconnaissent les auteurs, du fait d'un suivi encore assez court, aucune conclusion ne peut être arrêtée concernant l'intérêt carcinologique d'une telle attitude. En revanche, cette stratégie de dépistage précoce de la récurrence péritonéale, permet de diminuer considérablement la morbidité de la péritonectomie associée à la CHIP [1-3].

Mots clés : Côlon ; Rectum ; Traitement ; Cancer ; Carcinose péritonéale ; Laparotomie exploratrice ; Dépistage

Références

- [1] Ann Surg 2007 ; 245 : 597-603.
- [2] Ann Surg Oncol 2004 ; 11 : 178-86.
- [3] Lancet Oncol 2004 ; 5 : 219-28.

Index

A

- Adénocarcinome, 96, 105, 184
- Adénome, 171
- Agrafage, 86
- Ampullectomie endoscopique, 106
- Ampullome, 106
- Amputation abdominopérinéale, 56
- Anastomose
 - iléo-anale, 119
 - pancréatico-jéjunale, 85
- Anesthésie générale, 136
- Anus, 55

B

- Bévacizumab, 148, 155
- Bride, 36

C

- CA 19.9, 188
- Cancer, 8, 12, 13, 15, 23, 24, 26–28, 30, 31, 34, 39, 46, 49, 50, 52, 53, 63, 65, 92, 94, 98–100, 102, 112, 121, 124, 125, 142, 156, 159, 161, 162, 164, 165, 169, 170, 171, 176, 179, 180, 185, 188, 191
 - colorectal, 60, 153
- Carcinome
 - épidermoïde, 55
 - de l'anus, 56
 - hépatocellulaire, 79, 80, 130
- Carcinose, 190
 - péritonéale, 112, 114, 191
- Cellule dépendante, 12
- Cétuximab, 73
- Chimio-hyperthermie intrapéritonéale, 190
- Chimiothérapie, 31, 63, 73, 98, 153, 162, 174, 177, 179
 - adjuvante, 96
 - intra-artérielle, 67, 68
 - intrapéritonéale, 112
 - itérative, 114
 - première, 180

- Chirurgie, 1, 2, 8, 23, 26, 27, 34, 63, 80, 92, 96, 99, 107, 112, 130, 135, 145, 150, 169, 188
- Cholangiocarcinome hilaire, 83
- Cœlioscopie, 121, 127, 128, 164, 187
- Colectomie, 107, 139
- Côlon, 23, 24, 26–28, 30, 31, 34, 63, 65, 73, 112, 119, 125, 164, 165, 167, 169, 170, 176, 179, 180, 191
 - droit, 165
- Colostomie, 55
 - terminale, 149
- Complication, 142
 - intestinale, 31
- Congélation, 136
- Critères de Milan, 79
- Curage ganglionnaire, 15, 39

D

- Dépistage, 191
- Diabète, 135
- Diagnostic, 36, 102
- Diverticulite, 170
- Drainage, 145
 - biliaire préopératoire, 142
- Duodéno pancréatectomie céphalique, 85, 185
- Duodénum, 143
- Dysplasie, 106

E

- Énucléation, 187
- Envahissement ganglionnaire, 13
- Essai randomisé, 15, 49, 52, 73, 85, 86, 96, 98, 124, 136, 139, 142, 143, 145, 149, 161, 165, 174
- Estomac, 12, 13, 15, 136, 161, 162
- Étude
 - contrôlée, 162, 167
 - de cohorte, 8
- Éventration, 125
- Excision transanale par microchirurgie endoscopique (TEM), 171

Exérèse du mésocôlon, 24

F

Femme, 1

Fistule, 143

– pancréatique, 145

– rectovaginale, 173

– tardive, 89

– uréthrorectale, 173

Foie, 60, 67, 68, 73, 74, 83, 127, 148, 155, 174, 177, 179, 182

G

Ganglion, 26, 27, 159

Gastrectomie totale, 161

Glivec®, 150

Graciloplastie, 173

Guérison, 63

H

Hépatectomie, 60, 127, 128, 176

Hernie parastomiale, 149

Histologie, 105

Hydrosoluble, 36

Hypertension portale, 80

Hypertrophie, 148

I

Imagerie, 74

Invagination, 85

L

Lambeau musculaire, 56

Lanréotide, 143

Laparoscopie, 119, 124, 125, 130, 165, 167

Laparotomie, 121, 128, 164

– exploratrice, 191

Lésion sinusoidale, 176

Ligature vasculaire, 24

Linite, 12

M

Marge

– circonférentielle, 46

– de résection, 92

– – envahie, 184

Méta-analyse, 2, 39, 135, 185

Métastase, 73, 74, 155, 174, 176, 177

– ganglionnaire, 60

– hépatique, 60, 63, 67, 68, 128, 148, 153, 182

– – synchrone, 30, 65, 179

– synchrone, 31

Morbidité, 15, 34, 124, 127, 139

Mortalité, 15, 169, 170

MSI, 28

O

Obésité, 135

Occlusion, 34

– du grêle, 36

– intestinale, 125

– portale, 148

Œsophage, 8, 156, 159

P

Pancréas, 85, 86, 89, 92, 94, 96, 98–100, 102, 105, 142, 143, 145, 184, 185, 187, 188

Pancréatectomie, 89, 187

– distale, 86

Péritoine, 190

Plaie, 107

Préservation pylorique, 185

Profession, 1

Pronostic, 12, 26, 28, 46, 53, 94, 170, 176, 177, 184

Prothèse, 34, 149

Q

Qualité de vie, 161

R

Radiochimiothérapie, 49, 50, 53, 55, 99, 156

Radiofréquence, 100

Radiothérapie, 50

Rate, 107

Ratio ganglionnaire, 159

Récidive, 23, 50, 65, 106

Rectum, 28, 31, 39, 46, 49, 50, 52, 53, 63, 119, 121, 124, 125, 171, 176, 180, 191

Reflux, 8

Réhabilitation précoce, 139, 167

Réponse

– complète, 53

– histologique complète, 177

Résécabilité, 67, 68, 73, 188

Résection, 182
– étendue, 83
– simultanée, 65
– vasculaire, 94
Réservoir, 161
Résultat oncologique, 121
Robot, 2

S

Sensibilité, 74
Situation familiale, 1
Somatostatine, 143
Sonde nasogastrique, 136
Stratégie thérapeutique, 30
Survie, 50, 60, 67, 79, 83, 92, 99, 105, 114, 128, 130
– sans récurrence, 150
Suture jéjunale, 86
Syndrome HNPCC, 23

T

TIPMP, 105
Tomodensitométrie, 153, 155
Tomographie à émission de positrons, 156
Traitement, 36, 49, 98, 149, 159, 161, 162, 164, 165, 167, 171, 174, 179, 180, 182, 185, 187, 188, 190, 191
– chirurgical, 83
– complémentaire, 52
– conservateur, 107
Transplantation hépatique, 79
Tumeur, 127, 187
– endocrine, 182
– kystique, 102
– neuroendocrine, 74
– stromale, 150

U

Urgence, 169