



**HAL**  
open science

# Utilisation de la scintigraphie à la mébrofénine pour la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux

Guillaume de Meeus

► **To cite this version:**

Guillaume de Meeus. Utilisation de la scintigraphie à la mébrofénine pour la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03073881

**HAL Id: dumas-03073881**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03073881>**

Submitted on 16 Dec 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
**Guillaume de MEEUS**

le 23/09/2020

TITRE

UTILISATION DE LA SCINTIGRAPHIE A LA MEBROFENINE POUR LA PRISE  
EN CHARGE CHIRURGICALE DES METASTASES HEPATIQUES DES  
CANCERS COLORECTAUX

Directeur de thèse : Dr. François QUENET

JURY

Président : Pr. Fabrizio PANARO

Assesseurs :  
Pr Boris GUIU  
Pr. Marc YCHOU  
Dr. François QUENET

Membre invité : Dr. Emmanuel DESHAYES

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par  
**Guillaume de MEEUS**

le 23/09/2020

TITRE

UTILISATION DE LA SCINTIGRAPHIE A LA MEBROFENINE POUR LA PRISE  
EN CHARGE CHIRURGICALE DES METASTASES HEPATIQUES DES  
CANCERS COLORECTAUX

Directeur de thèse : Dr. François QUENET

JURY

Président : Pr. Fabrizio PANARO

Assesseurs :  
Pr. Boris GUIU  
Pr. Marc YCHOU  
Dr. François QUENET

Membre invité : Dr. Emmanuel DESHAYES

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérard	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire





DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie



TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

#### **2<sup>ème</sup> classe :**

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### **1<sup>re</sup> classe :**

LAMBERT Philippe

#### **2<sup>ème</sup> classe :**

AMOUYAL Michel

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

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

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

##### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

##### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

#### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## REMERCIEMENTS

Il est aisé de froisser un esprit et plus difficile encore de le flatter sans excès.

Et j'peux vous dire que c'est encore pire quand on ne dit rien du tout...

Alors si j'oublie quelqu'un, surtout faut pas se vexer hun... c'est juste que mon cerveau de crevette ressemble à une huitre au soleil un après-midi du 15 aout...

A mon directeur de thèse : Merci Monsieur QUENET de m'avoir donné l'occasion de travailler sur ce sujet, pour l'enseignement que vous m'avez apporté lors de mon internat et de la confiance que vous m'accordez en m'accueillant prochainement au sein de votre équipe.

Au Dr. DESHAYES, merci pour l'aide précieuse dans la réalisation des volumétries et pour la rédaction de ce travail.

Au Dr. CUSUMANO, merci pour tout, pour m'avoir aidé et guidé dans ce travail de thèse, de m'avoir supporté pendant ce dernier semestre difficile.

Au Dr. FORT, pour le temps qu'il a bien voulu m'accorder pour la réalisation des statistiques de ce travail. Pas besoin d'être médecin pour être docteur, et c'est très bien comme ça.

A Madame ma Tante (je sais, elle va détester), ma chère Marianne, je crois que sens toi, cet tèse auré étéé ilisibles, provocants des seignements de rétine a tous lecteur, qui ce seraient pencher dessus. Pour tes corrections orthographiques, grammaticales, de conjugaison, de syntaxe... merci. Et puis, il y aurait eu bien trop peu de virgules... mais bon, je les aime aussi, ces petites caresses aériennes du dessous de la ligne.

A Marco, pour m'avoir aidé a ne pas devenir fou avec les outils office, pour les premières figures et pour le travail remarquable que tu as fait pour la mise en page de ce document, merci.

Aux praticiens qui m'ont enseigné la chirurgie tout au long de cet internat :

Par ordre d'apparition, comme au cinéma :

Pr. FABRE, merci pour votre constance. Dr. GUILLON, merci pour votre encadrement et pour vous être si bien occupée de mon oncle. Pr. NOCCA, merci pour votre vision. Dr. SKALLI, ahhh Meeehhdiii merci pour ton esprit critique. Dr. BOULAY, merci pour les heures de nuits. Dr. COSTE, merci pour ton intransigeance.

Dr. CAMOUS, merci de m'avoir ouvert l'esprit. Dr. BESOMBES, merci pour votre tolérance. Dr. BELLOT, merci pour vos conversations illuminées. Dr. GATI, merci pour votre méfiance envers les

germes. Dr. POPOV, merci pour votre capacité à relativiser. Dr. STARTUN, merci pour l'ambiance au bloc. Dr. DAMBRON, merci pour votre méticulosité. Dr. PASSEBOIS, merci pour votre intensité. Dr. RABELAZA, merci pour les Rabelazades...

Pr. PRUDHOMME, merci d'avoir cru en mes capacités. Pr. BORIE, merci pour votre exigence et votre dévouement. Dr. LE MOINE : merci pour ces gardes passées ensembles. Dr. RIPOCHE, merci de m'avoir enseigné le prix du silence. Dr. DONICI, merci pour votre efficacité. Dr. SABATIER, merci pour votre confiance. Dr. BOUTRY, merci pour ton lâcher prise. Dr. DESPEYROUX, merci pour ta rigueur. Dr. BERTRAND, merci pour Noël...

Dr. CARRERE, merci de m'avoir appris à rester calme. Dr. SGARBURA, merci pour ta prestance. Dr. PISSAS, merci pour ta patience et ta gentillesse.

Pr. NAVARRO, merci pour votre bienveillance envers moi dans les moments de doutes, et les coups de gueule aussi. Ça réveille. Pr. PANARO, merci pour l'authenticité. Pr. DOMERGUE, merci pour votre expérience. Dr. HERRERO, ma chère Astrid, merci pour tout ce que tu fais pour nous, les internes, en tant que chirurgien, mais aussi, en tant que soutien physique et moral. J'espère pouvoir un jour être aussi bienveillant. Dr. BOUYABRINE, merci pour ton abnégation. Dr. HACINA-BOUYABRINE, merci pour ces moments en ambu. Dr. HABIBEH, merci pour les transferts de Mil-lau et les protocoles OVD. Dr. GONOT-GASCHARD, merci pour ta capacité de remise en question. Dr. LEON, merci pour ta complicité. Dr. AL-HASHMI, merci pour la déconne et les subway...

Dr. SOUCHE, et non tu n'étais pas la pendant le premier semestre, du coup tu as droit à un début de paragraphe ! La chance... et à toi aussi, un remerciement tout particulier. Merci de nous forcer à relâcher un peu et prendre du recul. Ça fait du bien d'être entendu. Dr. SILVESTRI, merci de m'avoir appris à courir partout et pour ta bonne humeur. Dr. WILK, parti plus loin mais merci pour les trucs et astuces... Dr. COIGNAC, un paragraphe entier il faudrait pour toi... Merci pour ton tutorat et ta gentillesse, ta patience et ta confiance. Tu occupes une place particulière dans mon apprentissage. Un peu comme un grand frère chirurgical, qui franchit les étapes avant et te file les tuyaux au fur et à mesure.

Pr. ALRIC, merci pour votre accueil. Pr. MARTY ANE, merci pour les heures de thoracique passées dans l'ambiance la plus strict que je connaisse au bloc opératoire. Pr. CANNAUD, merci pour les hémostases... Dr. HIRECHE, merci de m'avoir fait peur. Dr. SOLOVEI, merci pour tes conseils. Dr. BOGE, merci pour tous les services rendus. Dr. LOUNES, merci de m'avoir aidé. Dr. ALONSO, merci de ne pas m'avoir considéré comme encore un de ces diges qui ne comprennent rien...

Pr. ROUANET, merci pour votre présence, votre force et votre dévouement. Pr. COLOMBO, merci

pour la considération que vous avez pour les internes. Dr. GUTOWSKI, merci pour ton humour. Dr. MOURREGOT, merci pour votre persévérance, Dr. DELMOND, merci pour ces moments de sénologies plus que réussis. Dr. NERON, merci pour tes gestes spécifiques. Dr. CARRIER, merci pour tous ces moments au robot, avec ou sans loukoum...

Dr. BURGEL, ce semestre a été riche en rebondissements puisque teinté par le COVID-19 qui nous a permis de travailler un mois de plus ensemble. Merci pour vos conseils, nos conversations, nos moments de folies musicales au bloc et pour votre application dans ce que vous entreprenez.

Dr. BOUILLIN, merci pour ta sincérité, je suis ravi de commencer cette prochaine étape avec toi !  
Ça va chauffer !

A tous ceux qui n'ont pas dormi pendant mes gardes ou astreintes : MERCI de ne pas m'avoir jeté par la fenêtre !

A tous mes co-internes qui ont dû me subir moi et ma folie pendant ces 5 années, a tous ces moments partagés dans le service, au bloc, à l'internat, au café, au broc café, derrière un comptoir, avec une bière, à la Jallade...

Antoine (COIGNAC dit l'ancien dans mon répertoire), Antoine (GAUTIER dit le Grand dans ce même répertoire), Pauline, Souleyman, Marie (FINIELS), Célia, Christophe, Bader, Marie (DELONCA), Mathieu, Lorenzo, Giusi, Alexandru, Tarek, Celeste, Luca, Charlotte (POLI), Amin, Mathieu (Mokqa), Aurélien, Sylvain, Donia, Mathilde, Charlène, Danildo, Roberta, Guillaume, Delphine...

A toutes les infirmières et infirmiers qui ont accompagné mon parcours, a toutes les ASH, tous les personnels soignants, les régulatrices (spéciale à Mona, Coco et Nadine), les IBOs, les IBODEs (spéciale à Nicole, Claude, Martine, Marga, Sandra et Maguelonne) ... merci.

Grosse spéciale pour Charlotte qui m'a accompagné pendant touuuuuuuuuutes mes études de médecine, avec des hauts et des bas mais finalement les meilleurs restent.

C'est également avec beaucoup d'émotions que je remercie mademoiselle Tallet pour tous ces moments partagés, de coups de gueule, de rigolade, de décompensation, de club Saint Germain, de petit jardin, d'escapade en bateau gonflable, de délires, de désespoir, d'hilarité, de tristesse, de bêtises, de conseils, de vacances, de boulot. Bref, il y a des gens comme ça, s'ils n'existaient

pas, la vie serait bien triste...

Merci à Mélanie et Marco pour leur soutien indéfectible.

Merci à Anne et Aurélien qui représentent bien plus pour moi que je n'ose l'avouer.

Merci à Églantine pour m'avoir appris à être un peu moins mou.

Merci à Aude, précieusement folle et terriblement brillante. Un vrai diamant.

Merci à Angèle, pour être toujours constante et drôle.

Merci à Marion, pour ta fidélité et ton intelligence.

A mon oncle et ma tante qui m'ont accueilli pendant mon premier semestre, merci.

A mon Dadou, merci pour le soutien familial que tu représentes.

A Maman (et non pas ma mère comme elle déteste), merci pour ton soutien, merci pour ta tolérance, ton écoute, ta patience.

A Papa, merci pour toute l'aide que tu m'as fourni pour ce travail, merci d'avoir tenté de me dissuader de faire médecine, sinon je n'aurais pas compris l'enjeu, merci de m'avoir soutenu dès que j'ai mis un premier pied à la fac, merci de m'avoir empêché de lâcher quand tout paraissait insurmontable, que tu l'aies fait consciemment ou non. Même si pour certain, tu ne possèdes pas le titre officiel de Professeur, tu restes pour moi l'enseignant principal de ma vie. Aucun enfant ne pourrait être plus fier de son père, bravo, merci, courage.

A mon frère et ma sœur, c'est cool de vous avoir. Vraiment. Je vous aime fort. Darwin aussi je t'aime fort...

Merci à Jérémy, l'homme qui, pendant ces temps troublés, a su me maintenir dans la lumière et m'éviter de m'enfoncer dans les méandres de questionnements inutiles, de m'avoir supporté au quotidien, de m'avoir épaulé, d'avoir supporté mes conneries, mes manquements, mes manies, mon irritabilité et d'être resté à mes côtés. Merci de m'avoir changé les idées, de m'avoir permis de rester conscient que la vie, ce n'est pas que la chirurgie.

L'année 2020 sera marquante pour chacun d'entre nous, et particulièrement pour moi. Merci à l'univers de m'avoir fait grandir plus vite que la lumière pendant cette année (c'est mon frère qui m'a inspiré, selon lui, il faut envoyer du positif à l'univers pour que l'univers te renvoie du positif... alors je fais un effort... fingers crossed)

## Table des matières

I	Introduction .....	3
I.A	Contexte.....	3
I.B	Définitions .....	3
I.B.1	Seuil de la volumétrie et de la scintigraphie .....	3
I.B.2	Hépatectomie majeure .....	4
I.B.3	Hépatectomie en 2 temps.....	5
I.B.4	Embolisation veineuse hépatique (EVH) .....	5
I.B.5	Défaillance hépatique post hépatectomie DHPH.....	6
I.B.6	Hémorragie post hépatectomie HPH .....	6
I.B.7	Survie globale OS, survie sans récurrence SSR, survie sans récurrence hépatique SSRH ..	7
I.C	Pratiques à l'ICM Val d'Aurelle.....	7
I.D	Objectifs .....	8
I.D.1	Objectif principal.....	8
I.D.2	Objectifs secondaires .....	8
I.E	Type d'étude .....	9
II	Matériel et méthodes .....	9
II.A	Population étudiée.....	9
II.B	Méthodes .....	11
II.B.1	Méthodes de recueil .....	11
II.B.2	Analyses statistiques.....	12
III	Résultats .....	14
III.A	Analyse descriptive de la population .....	14
III.B	Données volumétriques et scintigraphiques.....	20
III.B.1	SHM initiales et volumétries initiales.....	20

III.B.2	SHM pré opératoires et volumétries pré opératoires.....	23
III.C	Objectif principal .....	28
III.C.1	Données de morbi-mortalités .....	28
III.C.2	Tests statistiques pour les seuils individuels.....	29
III.C.3	Tests statistiques pour les seuils combinées de la volumétrie et de la scintigraphie pré opératoire.....	32
III.C.4	Étude des DPH en fonction des résultats des SHM et volumétries pré opératoires .....	33
III.D	Objectifs secondaires .....	34
III.D.1	Embolisation veineuse hépatique.....	34
III.D.2	Facteurs de risque de morbidité post hépatectomie.....	37
III.D.3	Foie non tumoral et taux d'extraction foie entier.....	38
III.D.4	Suivis et survies .....	39
IV	Conclusions et discussions .....	44
IV.A	Objectif principal .....	44
IV.B	Objectifs secondaires .....	45
IV.B.1	Embolisation veineuse hépatique .....	45
IV.B.2	Facteurs de risques de morbidité post hépatectomie .....	46
IV.B.3	Foie non tumoral et taux d'extraction foie entier.....	46
IV.B.4	Survies.....	46
V	Bibliographie .....	48
VI	ANNEXES & ENTRETIENS.....	53

# I Introduction

## I.A Contexte

La prise en charge des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) présente de nombreuses modalités<sup>1,2</sup>. Les MHCCR peuvent être synchrones (découvertes en même temps que la lésion primitive) ou métachrones (découvertes secondairement au diagnostic de la lésion primitive). L'arbre décisionnel reste complexe. A ce jour, la prise en charge à privilégier est chirurgicale<sup>3</sup>. La nécessité d'une hépatectomie majeure implique le contrôle de la suffisance fonctionnelle du futur foie restant (FFR) afin de prévenir une défaillance hépatique post hépatectomie (DHPH). Historiquement, ce contrôle se fait par volumétrie hépatique (VH), évaluation anatomique du FFR. Aujourd'hui, d'autres techniques existent pour évaluer la fonction du FFR<sup>4,5</sup>, permettant de ne pas méconnaître un trouble fonctionnel au-delà de l'anatomie seule<sup>6</sup>. Celle offrant le plus de possibilité est la scintigraphie hépatique à la <sup>99m</sup>Tc-mébrofénine (SHM) évaluant la fonction du foie total et du FFR<sup>7</sup>.

Lorsque cette évaluation initiale met en évidence un risque accru de DHPH, il est possible de réaliser une embolisation veineuse hépatique (EVH). Elle permet d'augmenter le volume et la fonction du futur foie restant<sup>8</sup>. Une nouvelle évaluation peut être réalisée en préopératoire et permettre une chirurgie avec un risque minoré de DHPH.

## I.B Définitions

### I.B.1 Seuil de la volumétrie et de la scintigraphie

La VH est une technique de mesure pouvant être réalisée sur tomographie ou IRM avec logiciels de reconstruction 3D.

Lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée, cette technique est utilisée pour mesurer le volume du foie total (VFT), du futur foie restant (VFFR) et possiblement du foie tumoral et/ou embolisé exprimé en mL. C'est une mesure anatomique. Cela permet d'obtenir un pourcentage du futur foie restant (%FFR) par rapport au foie total après hépatectomie, selon le projet chirurgical envisagé. Plus le %FFR est élevé, plus le risque de DHPH est diminué.

Il est retrouvé dans la littérature plusieurs seuils de décision pour le %FFR. Plus le foie sous-jacent est considéré comme pathologique, plus le seuil est élevé. Le but est de prendre en compte la fonction hépatique. Cela implique une recherche préalable des antécédents du patient pouvant influencer la fonction hépatique. Le seuil de 30% a été retenu pour notre étude. Lorsqu'il est atteint, ce seuil permet de diminuer significativement le risque de DHPH. Ce seuil varie de 25% à 40% selon les séries<sup>2,9,10,11</sup>, influencé par la pathologie hépatique sous-jacente<sup>12</sup>.

La SHM est une technique de mesure réalisée avec l'association d'une tomographie et d'une tomographie par émission monophotonique et logiciel de reconstruction 3D après injection de mébrofénine marquée au technétium 99 métastable<sup>13</sup>.

Lorsqu'une hépatectomie majeure est envisagée, cette technique est utilisée pour mesurer le taux d'extraction (TE) de la mébrofénine exprimé en %/min/m<sup>2</sup>. C'est une mesure fonctionnelle. Cela permet d'obtenir un taux d'extraction pour le foie total (TEFT) et pour le futur foie restant (TEFFR) après hépatectomie, selon le projet chirurgical envisagé. Plus le TEFFR est élevé, plus le risque de DHPH est diminué.

Lors des SHM, le seuil choisi par l'établissement est de 2,69%/min/m<sup>2,14,13</sup>. Lorsqu'il est atteint, ce seuil permet de diminuer significativement le risque de DHPH. Un foie total est considéré comme sain avec un TEFT > 8,5%/min/m<sup>2</sup> et un foie pathologique avec un TEFT < 7,5%/min/m<sup>2</sup>. Le foie non fonctionnel ou embolisé n'est pas pris en compte du fait de sa non-fonction. Il n'est donc pas nécessaire de rechercher une pathologie hépatique sous-jacente, celle-ci est intrinsèquement prise en compte par la SHM.

## I.B.2 Hépatectomie majeure

L'anatomie hépatique est constituée de plusieurs segments numérotés de I à VIII.

Les segments II et III représentent le lobe gauche ; les segments IV à VIII représentent le lobe droit ; le segment I représente le lobe caudé.

Le foie gauche est constitué des segments II à IV ; le foie droit est constitué des segments V à VIII.

Le foie droit et le foie gauche sont définis selon la vascularisation hépatique.

La lobectomie droite résèque le lobe droit, la lobectomie gauche, le lobe gauche.

L'hépatectomie droite résèque les segments du foie droit, elle peut être dite élargie au segment IV et/ou au segment I.



L'hépatectomie gauche résèque les segments du foie gauche, elle peut être dite élargie au segment I.

Cette segmentation hépatique permet de définir 2 grands types d'hépatectomie : l'hépatectomie mineure, qui intéresse moins de 3 segments hépatiques, et l'hépatectomie majeure, qui intéresse 3 segments et plus dans notre étude<sup>15,16</sup>.

### I.B.3 Hépatectomie en 2 temps

L'hépatectomie en 2 temps est proposée dans le cadre des MHCCR lorsque les lésions sont situées des deux côtés du foie et que le futur foie restant nécessite une résection étendue. Une résection complète en un temps ne permettrait pas de garder suffisamment de parenchyme fonctionnel.

C'est une stratégie chirurgicale codifiée<sup>17,2</sup>. Dans notre centre, cette stratégie a pu être décidée soit en pré opératoire, soit en per opératoire.

Le premier temps consiste à réséquer les lésions du foie le moins atteint, le second temps à réaliser l'hépatectomie controlatérale emportant le foie le plus atteint. Une chimiothérapie entre les deux temps est parfois proposée. Une embolisation veineuse hépatique du foie le plus atteint est réalisée dans la plupart des cas, surtout si le futur foie restant après le deuxième temps est évalué à risque de DPH (TEFFR initial < 2,69%/min/m<sup>2</sup>)

### I.B.4 Embolisation veineuse hépatique (EVH)

Le foie possède une vascularisation afférente artérielle et veineuse (artère hépatique et veine portale) et une vascularisation efférente veineuse (veines sus hépatiques).

La vascularisation afférente suit la segmentation hépatique séparant le foie droit et le foie gauche. Il existe de nombreuses variantes anatomiques.

La vascularisation efférente est représentée par 3 veines sus hépatiques (droite, médiane et gauche). De façon schématique, la veine sus hépatique droite draine le foie droit, la veine sus hépatique médiane le segment IV et la partie médiale du foie droit, la veine sus hépatique gauche le lobe gauche. Il existe de nombreuses variantes anatomiques.

L'embolisation veineuse hépatique est une technique de privation du parenchyme hépatique de sa vascularisation veineuse afférente et/ou efférente. Le but est de favoriser une hypertrophie compensatrice du futur foie restant avant une hépatectomie pour qu'il puisse assurer une

fonction suffisante post opératoire et ainsi éviter une DHPH<sup>8 18 19</sup>. Dans la littérature, sont retrouvées des études de l'embolisation veineuse portale, de l'embolisation veineuse sus hépatique et de la méthode combinée d'embolisation veineuse portale et sus hépatique (*LVD technique*). Dans notre centre, cette dernière a été pratiquée si besoin grâce à l'équipe du Dr. DES-HAYES et du Pr. GUIU, actuellement en cours d'étude de cette technique de privation veineuse hépatique<sup>20</sup>.

#### I.B.5 Défaillance hépatique post hépatectomie DHPH

Cette définition est proposée par l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)<sup>21</sup> :

« La DHPH est une détérioration acquise post opératoire de la capacité du foie à maintenir ses fonctions de synthèse, d'excrétion et de détoxification, caractérisée par une augmentation de l'INR (ou la nécessité de l'utilisation de facteurs de coagulation pour maintenir un INR normal) et une hyperbilirubinémie (selon le seuil normal défini par le laboratoire local) le 5e jour post opératoire ou après. Si l'INR ou la concentration de bilirubine sérique sont augmentés en pré opératoire, la DHPH est définie par une augmentation de l'INR (diminution du temps de prothrombine) et une augmentation de la concentration en bilirubine sérique le 5e jour post opératoire ou après (comparés avec les valeurs du jour précédent). D'autres causes évidentes d'altérations clinico-biologiques comme une obstruction biliaire doivent être écartées.

Grade A : DHPH uniquement biologique et ne nécessitant pas de changement de protocole de prise en charge.

Grade B : DHPH avec changement de protocole de prise en charge mais maîtrisable sans traitement invasif.

Grade C : DHPH avec changement du protocole de prise en charge et nécessitant un traitement invasif. »

Dans cette étude, ont été considérés comme une augmentation significative des marqueurs biologiques un taux de prothrombine <50% et une bilirubine sérique <50µg<sup>22,23</sup>.

#### I.B.6 Hémorragie post hépatectomie HPH

Cette définition est proposée par l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)<sup>24</sup> :

« L'HPH est une diminution du taux d'hémoglobine >3g/dL après la fin de la chirurgie comparée à la valeur post opératoire de référence et/ou une transfusion de concentré de globule rouge

(CGR) pour une baisse d'hémoglobine et/ou la nécessité d'un geste invasif (ex : embolisation ou re-laparotomie) pour arrêter le saignement.

Pour le diagnostic d'HPH (et pour exclure d'autres sources d'hémorragie), des preuves de saignement intra-abdominal devraient être obtenues comme une perte de sang franche par les drains abdominaux si présents (ex : taux d'hémoglobine >3g/dL dans le liquide de drain) ou la détection d'un hématome intra-abdominal ou une hémorragie active par imagerie abdominale (échographie, scanner, angiographie). Les patients transfusés en post opératoire immédiat pour saignement per opératoire avec un maximum de 2 CGR (ex : sans évidence d'hémorragie active) ne présentent pas d'HPH.

Grade A : HPH nécessitant une transfusion jusqu'à 2 CGR

Grade B : HPH nécessitant une transfusion >2CGR mais maîtrisable sans traitement invasif

Grade C : HPH nécessitant de la radiologie interventionnelle (ex : embolisation) ou une re-laparotomie. ».

#### I.B.7 Survie globale OS, survie sans récurrence SSR, survie sans récurrence hépatique SSRH

Dans cette étude, la survie globale (OS) correspond à la durée entre la date du diagnostic de la lésion primitive colique ou rectal et la date du décès ou des dernières nouvelles.

La survie sans récurrence (SSR) correspond à une survie sans progression et/ou récurrence de la maladie, quelle que soit la localisation de la progression/récurrence. C'est la durée entre la date de l'hépatectomie en 1 temps ou la date du 2nd temps de l'hépatectomie en 2 temps et la date de progression et/ou récurrence.

La survie sans récurrence hépatique (SSRH) est la durée entre la date de l'hépatectomie en 1 temps ou la date du 2nd temps de l'hépatectomie en 2 temps et la date de la récurrence hépatique.

#### I.C Pratiques à l'ICM Val d'Aurelle

L'ICM Val d'Aurelle propose une prise en charge des patients présentant des MHCCR validée en RCP après discussion d'une chimiothérapie, de la résecabilité des lésions, de la priorité ou non du traitement des lésions primitives lorsque le primitif est en place... Un plan personnalisé de

soins est proposé incluant ou non une chimiothérapie, une prise en charge chirurgicale et l'ordre de leur réalisation.

Dans le parcours patient, lorsque les métastases hépatiques sont résécables ou potentiellement résécables, et qu'elles impliquent une hépatectomie majeure ou une nouvelle hépatectomie, une évaluation du FFR est réalisée par une SHM initiale (SHMi) mesurant le TEFFR initial (TEFFRi). Si celui-ci autorise une prise en charge chirurgicale d'emblée, une chirurgie peut être programmée, la SHMi est la même que la SHM pré opératoire. Si la SHMi n'autorise pas une prise en charge chirurgicale d'emblée, une chimiothérapie pré opératoire et/ou une EVH peut être proposée. Une SHM pré opératoire (SHMp) est ensuite réalisée pour s'assurer de la fonction du FFR avec mesure du TEFFR pré opératoire (TEFFRp). S'il est suffisant, la chirurgie est proposée. S'il est insuffisant, la chirurgie peut être soit contre-indiquée, soit minorée par une résection avec épargne parenchymateuse hépatique.

Parfois, le plan personnalisé de soins comprend d'emblée une EVH, qu'elle soit réalisée avant ou après la SHMi.

Parfois, la nécessité d'une résection hépatique plus importante est découverte en per opératoire, modifiant le protocole de soins lors de l'exploration systématique par échographie. Cela peut survenir avec ou sans l'existence d'une SHMi.

Les résections en 2 temps ont pu être accompagnées d'une chimiothérapie entre les deux temps, et ce, de façon non systématique.

## I.D Objectifs

### I.D.1 Objectif principal

Cette étude compare la SHM à la VH dans l'évaluation pré opératoire des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR). Les critères d'étude sont : la défaillance hépatique post hépatectomie (DHPH) et l'hémorragie post hépatectomie (HPH) selon ISGLS ; la fistule biliaire (FB) et la morbi-mortalité post hépatectomie (MPH) selon Clavien-Dindo<sup>25</sup>.

### I.D.2 Objectifs secondaires

#### *I.D.2.a Embolisation veineuse hépatique*

Le but est d'étudier les résultats des patients ayant eu une EVH. Les critères d'études sont : les volumes hépatiques chez les embolisés et les non embolisés ; les volumes du foie total avant et après embolisation, le %FFR avant et après embolisation, le TEFFR avant et après embolisation. Les critères de volumétries et de scintigraphies ont été comparés. L'existence d'une relation entre EVH et DPH, HPH, fistule et morbi-mortalité selon Clavien-Dindo a été recherchée.

#### *I.D.2.b Facteurs de risque de morbidité post hépatectomie*

Le but est d'identifier les facteurs de risques de morbidité post hépatectomie. Les critères étudiés étaient la DPH, l'HPH, la fistule biliaire et la morbi-mortalité selon Clavien-Dindo.

#### *I.D.2.c Foie non tumoral et taux d'extraction foie entier*

Le but est de rechercher une relation entre le taux d'extraction foie total et la qualité du foie non tumoral à l'examen anatomopathologique de la pièce d'hépatectomie.

#### *I.D.2.d Survies*

Le but est d'évaluer la survie globale, la survie sans récurrence et la survie sans récurrence hépatique pour notre échantillon de patient.

### I.E Type d'étude

Cette étude est observationnelle de cohorte rétrospective mono-centrique.

## II Matériel et méthodes

### II.A Population étudiée

Les patients inclus étaient des patients ayant réalisé une SHM de juin 2013 à avril 2020 et présentant des MHCCR ayant eu une prise en charge chirurgicale sur l'ICM Val d'Aurelle. Le critère d'exclusion était la non-réalisation d'une SHM pré opératoire lorsque la SHM initiale montrait un TEFFR < 2,69%/min/m<sup>2</sup>. Cf. figure 1.

Lors de cette étude, 84 patients ont été étudiés pour les objectifs secondaires. Pour l'objectif primaire, deux patients ont été exclus en raison de l'absence d'une SHM pré opératoire, rendant ininterprétable leurs résultats.

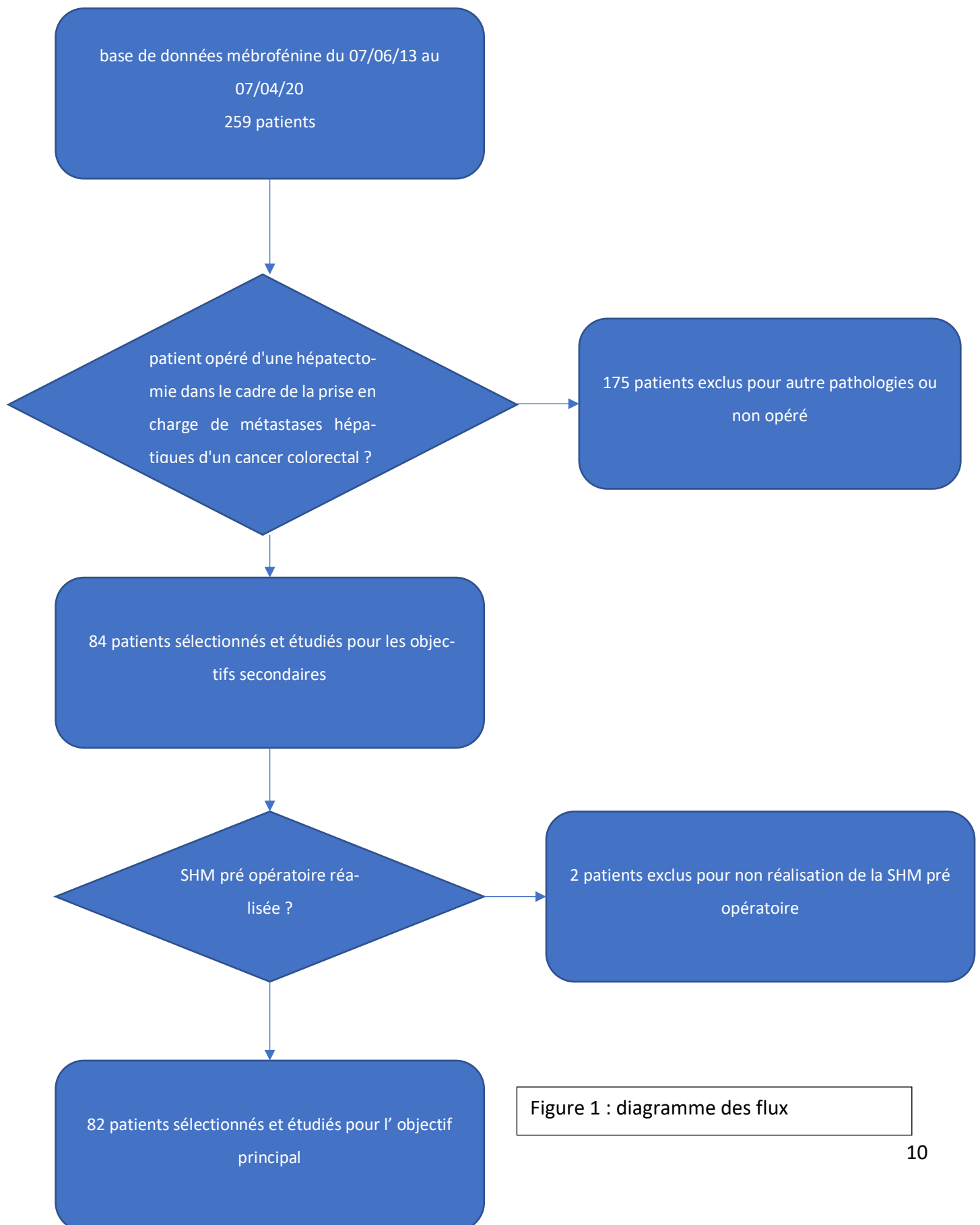


Figure 1 : diagramme des flux

## II.B Méthodes

### II.B.1 Méthodes de recueil

#### *II.B.1.a Données des patients*

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir du dossier informatique du centre.

#### *II.B.1.b Scintigraphies*

Les données scintigraphiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des comptes rendus de SHM dans le dossier informatique du centre.

#### *II.B.1.c Volumétries*

Lors de l'étude, le centre Val d'Aurelle ne réalisait pas de volumétrie en plus des SHM dans l'évaluation pré opératoire des MHCCR. Elles ont été mesurées secondairement pendant l'étude selon la technique classique<sup>26</sup>. Le %FFR correspond à la formule suivante :

$$\%FFR = 100 \left( \frac{\text{Volume futur foie restant}}{\text{Volume foie total} - \text{Volume tumoral}} \right)$$

Les valeurs standardisées ont été calculées comme suit<sup>27</sup> :

$$\begin{aligned} & \%FFR \text{ indexé à la surface corporelle} \\ & = 100 \left( \frac{\text{Volume futur foie restant}}{-794,41 + (1267,28 \times \text{surface corporelle } m^2) - \text{Volume tumoral}} \right) \end{aligned}$$

$$\%FFR \text{ indexé au poids} = 100 \left( \frac{\text{Volume futur foie restant}}{191,8 + 18,51 \times \text{poids } kg} \right)$$

$$\text{Ratio de Lille} = \frac{\text{Volume futur foie restant } L}{\text{poids } kg}$$

Les mesures ont été réalisées de façon appariée pour chaque SHM initiale et chaque SHM pré opératoire en utilisant le scanner réalisé lors de la SHM. Elles ont été faites par reconstruction 3D à partir des ROIs (regions of interest) réalisées sur l'application OSIRIX. Lorsque la qualité du

scanner réalisé lors de la SHM n'était pas suffisante, le scanner ou l'IRM injecté le plus récent a été pris en compte en excluant les scanners réalisés à un moment différent de la prise en charge (ex : avant une EVH, avant une chimiothérapie...) avec un délai maximum de 15 jours avec la SHM. Dans les cas contraires, la volumétrie était réalisée sur le scanner de la SHM quelle que soit sa qualité.

## II.B.2 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel R, le site internet biostat TGV et le module XLStat sur Excel.

### *II.B.2.a Études des variances*

Les variances pour les SHM et les volumétries ont été étudiées après transformation de données. Elles ont été normo-centrées puis étudiées par test ANOVA et d'homogénéité de variance de BARTLETT.

### *II.B.2.b Tableaux de contingences*

Les études de contingences ont été faites par  $\chi_2$ .

Les études univariées des DPH, HPH, fistule et morbi-mortalité selon Clavien-Dindo par tableaux de contingence ont été étudiées par  $\chi_2$  avec correction de Yates et test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles.

### *II.B.2.c Études univariées et multivariées*

Les études univariées étaient des études linéaires.

Les études multivariées étaient des régressions linéaires gaussiennes sans puis avec test de modèles basé sur AIC de sélection de variables. Les critères étudiés étaient la DPH ; l'HPH ; la fistule ; la morbi-mortalité selon Clavien-Dindo.



#### *II.B.2.d Courbes de survies*

Réalisation de courbes de survies en valeurs absolues puis avec transformation selon Kaplan-Mayer.

#### *II.B.2.e Tests de comparaison de moyenne*

Utilisation du test de Student bilatéral supérieur ou inférieur en fonction des données plus ou moins appariées.

### III Résultats

#### III.A Analyse descriptive de la population

Les caractéristiques démographiques sont retrouvées dans le tableau 1.

84 patients ont été étudiés, dont 2 exclus pour l'analyse pré opératoire.

Il y avait 48(57%) hommes pour 36(43%) femmes, la moyenne d'âge au diagnostic était de 59 ans. Le poids moyen était de 72kg pour un indice de masse corporel (IMC) moyen à 24,62 et une surface corporelle moyenne de 1,85m<sup>2</sup>.

Total		Nombre (%)
		84
Sexe	Homme	48 (57%)
	Femme	36 (43%)
Age au diagnostique années	Moyenne/médiane ± écart type [min-max]	59/59 ± 10 [35-79]
Données anatomiques		Moyenne / médiane ± écart type
	Poids kg	72 / 70 ± 17
	Taille m	1,70 / 1,71 ± 0,08
	Surface corporelle m <sup>2</sup>	1,85 / 1,83 ± 0,26
	IMC	24,62 / 24,15 ± 4,54

**Tableau 1 : caractéristiques générales de la population**

Les caractéristiques cancérologiques sont retrouvées dans le tableau 2.

17(20%) présentaient une tumeur colique droite, 41(50%) une tumeur colique gauche et 25(23%) une tumeur rectale. 71(84%) présentaient des métastases hépatiques synchrones. Et 22(26%) présentaient des métastases extra hépatiques synchrones. 53(63%) eurent une prise en charge chirurgicale du primitif avant la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques.

Localisation colique du primitif	Nombre(%)
Droite	17(20%)
Gauche	41(50%)
Rectum	25(30%)
Inconnu	1(1%)
Primitif opéré avant le foie	53(63%)
Métastases hépatiques synchrones	71(84%)
Autres métastases au diagnostic	22(26%)

**Tableau 2 : caractéristiques cancérologiques**

Les données rassemblant les différentes chimiothérapies sont retrouvées dans le tableau 3.

75(89%) eurent une chimiothérapie néo adjuvante à leur prise en charge métastatique, 9(10%) eurent une chimiothérapie intra artérielle hépatique. Lorsqu'une prise en charge en 2 temps était décidée, 10(35%) eurent une chimiothérapie entre les deux temps. 58(69%) eurent une chimiothérapie adjuvante à leur geste de résection hépatique.

Les protocoles de chimiothérapies devront être étudiés prochainement. Néanmoins, une première analyse est faite sur l'utilisation d'une bithérapie, d'une trithérapie ou d'une thérapie ciblée.

Chimiothérapie néo adjuvante	75(89%)
Chimiothérapie intra artérielle hépatique	9(10%)
Thérapie ciblée	54(64%)
Bithérapie	52(62%)
Trithérapie	36(43%)
Ni bi ni trithérapie	3(4%)
Bithérapie seule	45(53%)
Trithérapie seule	29(35%)

Bi et trithérapie	7(8%)
Thérapie ciblée et bithérapie	34(40%)
Thérapie ciblée et trithérapie	14(17%)
Thérapie ciblée + bi et trithérapie	6(7%)
<b>Chimiothérapie adjuvant</b>	<b>58(69%)</b>
Chimiothérapie entre deux temps hépatiques sur 28 patients	10(35%)

**Tableau 3 : chimiothérapies**

Les données chirurgicales sont retrouvées dans le tableau 4.

L'âge à la chirurgie était de 60 ans en moyenne. 12(14%) patients avaient eu un antécédent de chirurgie hépatique ; 28(33%) eurent une hépatectomie en deux temps.

Age à la chirurgie (années)	60/61 ±10 [36-82]
Antécédents chirurgicaux hépatiques	12(14%)
Hépatectomie en deux temps	28(33%)
Type de chirurgie	
Résection hépatique majeure	71(84%)
Résection hépatique mineure	13(16%)
Hépatectomie droite	
Hépatectomie droite élargie au segment IV	26(31%)
Hépatectomie droite élargie au segment I	4(5%)
Hépatectomie droite élargie aux segments IV et I	6(7%)
Hépatectomie gauche	
Hépatectomie gauche élargie au I	4(5%)
Résections atypiques per opératoire	25(30%)
Thermoablations per opératoire	17(20%)
Chirurgie RO	55(65%)

**Tableau 4 : données chirurgicales.**

71(84%) eurent une hépatectomie majeure ; 27(32%) une hépatectomie droite ; 26(31%) une droite élargie au IV ; 4(5%) une droite élargie au I ; 6(7%) une droite élargie au IV et I ; 3(4%) une hépatectomie gauche et 4(5%) une hépatectomie gauche élargie au segment I.

Lors de la chirurgie, les patients purent bénéficier de résections atypiques seules ou en association à une hépatectomie (25 soit 30%) et/ou de thermo-ablations seules et/ou en association à une hépatectomie (17 soit 20%). Résections atypiques et/ou thermo-ablations étaient réalisées seules lorsque la chirurgie majeure n'était pas nécessaire ou non réalisable lors de l'échographie per opératoire (mise en évidence de contre-indication). Elles étaient associées au geste d'hépatectomie lorsque le FFR présentait des lésions. 55(65%) avaient une chirurgie R0 (marges de résections saines). Les données per opératoires sont résumées dans le tableau 5.

Temps opératoire (minutes)	248/240 ±59 [140-420]
Saignement per opératoire (ml)	919/600 ±721 [50-3200]
Transfusion peropératoire	32(38%)
Nombre de CGR chez les transfusés	2,25/2 ±1,27 [1-6]
Hypotension per opératoire	7(8%)
Pringle per opératoire	22(26%)
Utilisation d'amine per opératoire	systématique

**Tableau 5 : données per opératoires**

Les données anatomopathologiques pour la tumeur primitive sont retrouvées dans le tableau 6. Les tumeurs sont toutes des adénocarcinomes d'origine colique ou rectal, les mutations RAS, RAF et micro-satellitaires ont été répertoriées mais beaucoup de données sont manquantes. Les stades TNM<sup>28</sup> au moment de la chirurgie du primitif sont répertoriés dans le tableau 6 avec une nette majorité de lésion T3 et T4 qui représentent, à elles seules, 56(78%) patients.

Les données anatomopathologiques pour les métastases sont retrouvées dans le tableau 7.

Le diamètre du nodule principal était de 5,25cm avec une médiane à 3cm pouvant aller jusqu'à 40cm, pour une moyenne du nombre de nodule de 4,7 et une médiane de 4 pouvant aller jusqu'à 21 nodules.

L'étude de la réponse anatomopathologique montrait une mauvaise réponse (TRG4-5 et/ou Blazer 2) dans 50% des cas.

L'étude du foie non tumoral montrait seulement 25 soit 30% de foies normaux, mais aucun foie de cirrhose.

Mutations		RAS muté / non muté / inconnu	42(50%) / 33(39%) / 9(11%)
		/ non muté / inconnu	45(54%) / 6(7%) / 33(39%)
		MSS/MSI/inconnu	1(1%) / 43(51%) / 40(48%)
Stades			
T	0		2(2%)
	Is		1(1%)
	1		0(0%)
	2		6(7%)
	3		48(57%)
	4		18(21%)
	Inconnu		9(10%)
N	0		22(26%)
	1		37(44%)
	2		15(18%)
	Inconnu		10(12%)
M	0		9(10%)
	1		65(75%)
	Inconnu		10(14%)
Emboles vasculaires	oui / non / inconnu		24(29%) / 45(54%) / 15(18%)
Engainements péri-nerveux	oui / non / inconnu		28(33%) / 39(46%) / 17(20%)

**Tableau 6 : données anatomopathologiques de la lésion primitive**

Diamètre du nodule principal (cm)	Moyenne/médiane $\pm$ écart type [min-max]	5,25 / 3 $\pm$ 7,52 [0,6-40]
Diamètre du nodule principal nombre(%)	Moins de 3 cm	42(50%)
	De 3 à 6 cm	24(28%)
	Plus de 6 cm	16(19%)
	Inconnu	2(2%)
Nombre de nodules	Moyenne / médiane $\pm$ écart type [min-max]	4,71 / 4 / $\pm$ 3,6 [1-21]
Strates du nombre de nodules nombre(%)	1 à 3 nodules	34(40%)
	4 à 6 nodules	32(38%)
	7 à 9 nodules	9(11%)
	Plus de 9 nodules	8(10%)
	Inconnu	1(1%)
Réponse anatomopathologique		nombre (%)
	Trg 1-3/blazer 1	37(44%)
	Trg 4-5/ blazer 2	42(50%)
	Inconnu	5(6%)
Foie non tumoral	Normal	25(30%)
	Dilatation sinusoïdale	31(37%)
	Syndrome d'obstruction sinusoïdal et stéatose <40%	11(13%)
	Stéatose macronodulaire >40%	7(8%)
	Cirrhose	0
	Inconnu	10(12%)

**Tableau 7 : données anatomopathologiques des métastases hépatiques et du foie non tumoral**

Les données sur les embolisations veineuses hépatiques sont retrouvées dans le tableau 8. 44(52%) patients de l'effectif ont eu une EVH sous la forme d'embolisation portale et/ou de 1 à 2 sus hépatique. 15(18%) ont eu une technique de privation veineuse hépatique totale (TLVD)

Total	44(52%)
Embolisation portale droite ou gauche	17(20%)
Embolisation portale droite et 1 sus hépatique	12(14%)
Embolisation portale droite et 2 sus hépatiques (TLVD)	15(18%)

**Tableau 8 : effectifs des embolisations veineuses hépatiques**

Dans le déroulement de la prise en charge des patients, et pour l'interprétation des données, la SHM initiale (SHMi) et la pré opératoire (SHMp) ont été identifiées séparément lorsque cela était nécessaire (délai trop long entre la SHMi et l'intervention chirurgicale ou l'existence d'une EVH ou l'existence d'un protocole d'hépatectomie en 2 temps). On retrouve 40(48%) patients pour lesquelles la SHMi est la même que la SHMp, dont deux ont été exclus pour la non-réalisation d'une SHMp, qui aurait été nécessaire. Leurs données n'ont pas été interprétées dans les statistiques évaluant l'objectif principal.

### III.B Données volumétriques et scintigraphiques

#### III.B.1 SHM initiales et volumétries initiales

Les données concernant les volumétries et les scintigraphies initiales sont répertoriées dans le tableau 9.

##### *III.B.1.a Scintigraphies*

Pour le foie total, 53(63%) patients présentaient un taux d'extraction considéré comme normal, 18(22%) présentaient un taux d'extraction considéré comme pathologique et 13(15%) un foie intermédiaire.

**Pour le TEFFR, 53(63%) présentaient un TEFFR<2,69%/min/m<sup>2</sup>.**

Cette SHMi a fait réaliser un changement de stratégie pour 17(20%) patients, dont 15 avec un TEFFR<2,69%/min/m<sup>2</sup>. Il existe une nette proportion de patient présentant un TEFFR<2,69%/min/m<sup>2</sup> sans changement de stratégie (28 patients, soit 33%) expliquée par un projet thérapeutique incluant d'emblée une EVH.



### III.B.1.b Volumétries

Pour le foie total, les volumes mesurés étaient significativement plus élevés comparé aux volumes standardisés au poids (différence Moyenne : -94.1667mL IC95%[-155.3769 ; -32.9565]  $p < 0,003$ ) et comparé aux volumes standardisés à la surface corporelle (Moyenne : 67.25mL IC95%[-129.033 ; -5.467]  $p < 0,03$ )

Pour le volume du FFR, lors de la réalisation des SHM, des volumétries à titre indicatif non protocolées ont été réalisées à titre indicatif (volumétrie sur scintigraphie). Les volumétries réalisées pour cette étude sont identifiées comme volumétries sur scanner.

Sur scanner, la moyenne était de 35%FFR ; sur la SHM, la moyenne était de 30%FFR. Cette différence est significative (différence Moyenne : -3.2481 IC95%[-4.8826 ; -1.6136]  $p = 0.00016$ ). La volumétrie réalisée sur la scintigraphie sous-estime le %FFR.

Les résultats pour %FFR standardisés au poids et à la surface corporelle surestiment le %FFR respectivement de -4.459% IC95%[-8.2485;-0.6696]  $p < 0,022$  et de -4.9573 IC95%[-8.6099;-1.3047]  $p < 0,0085$ .

**Pour le %FFR sur scanner, 42 (53%) patients présentaient un %FFR < 30%.**

### III.B.1.c Études comparatives

Pour les TEFFRi et les %FFRi avec les seuils respectifs de 2,69%/min/m<sup>2</sup> et 30% :

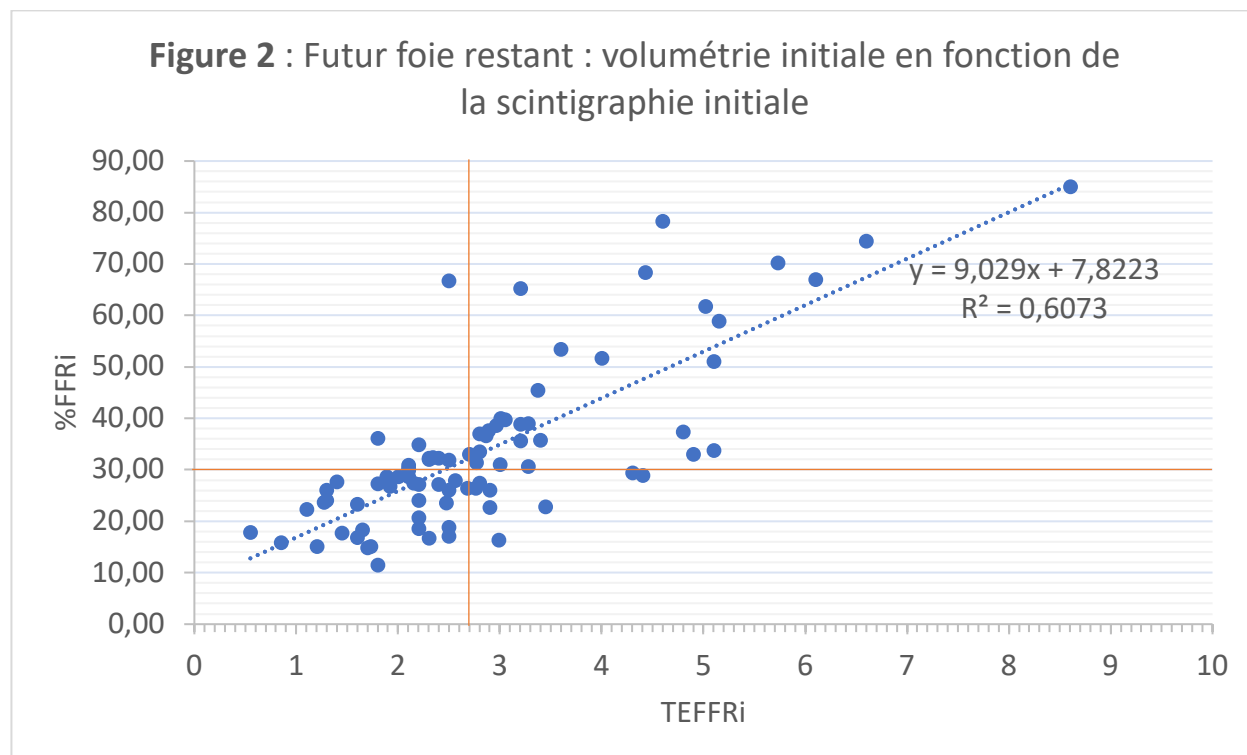
- 67(80%) patients avaient une SHM en accord avec la volumétrie,
- 8(10%) patients avaient une SHM favorable à la chirurgie et une volumétrie défavorable.
- 9(11%) patients avaient une SHM défavorable et une volumétrie favorable.

L'étude de la concordance entre volumétrie et SHM initiales par test d'indépendance montre une forte association (80%) de façon significative ( $p = 1 \times 10^{-7}$ ).

Scintigraphies initiales		
	Taux d'extraction foie global >8,5	53(63%)
	7,5<taux d'extraction foie global<8,5	13(15%)
	Taux d'extraction foie global <7,5	18(22%)
Taux d'extraction futur foie restant	<2,69 nombre(%)	43(51%)
	≥2,69 nombre(%)	41(49%)
Changement de stratégie	Global	17(20%)
	Et taux d'extraction <2,69	15(17%)
	Et taux d'extraction ≥2,69	2(2%)
Pas de changement de stratégie	Global	67(80%)
	Et taux d'extraction <2,69	28(33%)
	Et taux d'extraction ≥2,69	39(46%)
Volumétries initiales		Moyenne/médiane ± écart type
Foie total sur scanner		1611/1512 ± 421
Foie total standardisé à la Surf. corp.		1544/1524 ± 327
Foie total standardisé au poids		1517/1488 ± 314
Volume futur foie restant sur scanner pour 84 patients		533/440 ± 288
Volume futur foie restant sur scintigraphie pour 46 patients		700/570 ± 422
Volume foie tumoral sur scanner		68/15
% Futur foie restant		
Sur scanner pour 84 patients		35/30±16,72
Sur scintigraphie pour 79 patients		30/28 ± 14,20
Sur scanner indexé à la surf. Corp.		38/30 ± 22,34
Sur scanner indexé au poids		38/32 ± 22,00
Ratio de Lille		0,75/0,65±0,35
Futur Foie restant inférieur à 30%		42(50%)
Ratio de Lille <0,5		22(26%)
Volumétries vs SHM initiales		
Volumétrie en accord avec la scintigraphie		67(80%)
Foie restant < 30% et taux ≥ 2,69		8(10%)
Foie restant ≥ 30 et taux < 2,69		9(11%)

**Tableau 9 : données scintigraphiques et volumétriques initiales**

Ces données ont permis de réaliser un graphique de corrélation entre %FFRi et TEFFRi disponible dans la figure 2. La variance élevée ( $R^2$ ) montre une forte corrélation.



### III.B.2 SHM pré opératoires et volumétries pré opératoires

Les données concernant les volumétries et les scintigraphies pré opératoires sont répertoriées dans le tableau 10.

Une étude globale puis en sous-groupes a été réalisée : les non embolisés et les embolisés veineux hépatiques.

#### III.B.2.a Scintigraphies

- Globalement :

**71(85%)** avaient une SHM avec un TEFFRp favorable à une hépatectomie majeure. 2 patients n'ont pas bénéficié de cette SHM pré opératoire et 11(13%) avaient un TEFFRp défavorable à une chirurgie, dont 9(11%) ont bénéficié d'une chirurgie d'épargne parenchymateuse. 2 ont tout de même eu une chirurgie de résection majeure après embolisation portale, leur volumétrie initiale sur scanner était avec un %FFRi de 32% et 30%.

Le délai entre la SHMp et la chirurgie était en moyenne de 23 jours, avec une médiane de 15 jours.

- Chez les non embolisés

31(78%) avaient un TEFFRp favorable. 9(22%) avaient un TEFFRp défavorable.

- Chez les embolisés

40(95%) avaient un TEFFRp favorable. 2(5%) avaient un TEFFRp défavorable. 2(5%) n'ont pas eu de SHM pré opératoire après leur embolisation.

La comparaison entre les embolisés et les non embolisés montre une proportion plus importante de taux favorable chez les embolisés que chez les non embolisés ( $p < 0,02$ )

### *III.B.2.b Volumétries*

- Globalement

**56(68%) avaient un %FFRp favorable à la chirurgie.** 26(32%) avaient un %FFRp défavorable.

- Chez les non embolisés

31(88%) avaient un %FFRp favorable à la chirurgie. 9(22%) avaient un %FFRp défavorable.

- Chez les embolisés

25(60%) avaient un %FFRp favorable à la chirurgie. 17(40%) avaient un %FFRp défavorable.

La comparaison entre les embolisés et les non embolisés ne montre pas une proportion plus importante de %FFR favorable chez les embolisés que chez les non embolisés ( $p = 0,08$ ). Cela semble paradoxal étant donné que l'embolisation devrait améliorer ce taux. Comme si l'embolisation portale n'avait pas permis d'améliorer le %FFR. Une étude plus détaillée sera traitée dans les objectifs secondaires.

Scintigraphies pré opératoires		
Global		
Taux d'extraction foie restant	<2,69	11(13%)
	≥2,69	71(85%)
	Non réalisée	2(2%)
Chirurgie d'épargne parenchymateuse et taux <2,69		9(11%)
Hépatectomie majeure et taux <2,69		2(2%)
Délais entre la scintigraphie pré opératoire et la chirurgie (jours)	moyenne/médiane ± écart type [min-max]	23/15 ± 24,37 [1-109]
Scintigraphie pré opératoire = scintigraphie initiale		40(48%)
Chez les non embolisés 40 patients		
Taux d'extraction foie restant	<2,69	9(22%)
	≥2,69	31(78%)
Chez les embolisés 44 patients		
Taux d'extraction foie restant	<2,69	2(5%)
	≥2,69	40(95%)
	Non réalisé	2(5%)
Volumétries pré opératoire		
Global (ml) 82 patients		moyenne/médiane ± écart type
	foie total sur scanner	1686/1655 ± 429
	foie restant sur scanner	633/584 ± 247
	foie non fonctionnel (tumoral et/ou embolisé) sur scanner	633/689 ± 312
	% foie restant	39,85/35,86 ± 15
	%FFR < 30%	26(30%)
	Non réalisée	2(2%)
Chez les non embolisés 40 patients		
	foie total sur scanner	1515/1450 ± 404
	foie restant sur scanner	649/558 ± 332
	foie non fonctionnel (tumoral) sur scanner	36/15 ± 59
	% foie restant	44/38 ± 18

foie restant inférieur à 30% nombre 9(22%)  
(%des non embolisés)

Chez les embolisés 44 patients	foie total sur scanner	1711/1655 ± 407
	foie restant sur scanner	618/569 ± 255
	foie non fonctionnel (tumoral et/ou embolisé) sur scanner	636/689 ± 308
	% foie restant	36/32 ± 11
	foie restant inférieur à 30% nombre (% des embolisés)	17(40%)
	Non réalisée	2(5%)

#### Analyses volumétries vs scintigraphies pré opératoire

##### Global

volumétries en accord avec la scintigraphie	61(72%)
Foie restant < 30% et taux ≥ 2,69	17(20%)
Foie restant ≥ 30 et taux < 2,69	4(4%)

##### Chez les non embolisés 40 patients

volumétries en accord avec la scintigraphie	36(90%)
Foie restant < 30% et taux ≥ 2,69	2(5%)
Foie restant ≥ 30 et taux < 2,69	25(5%)

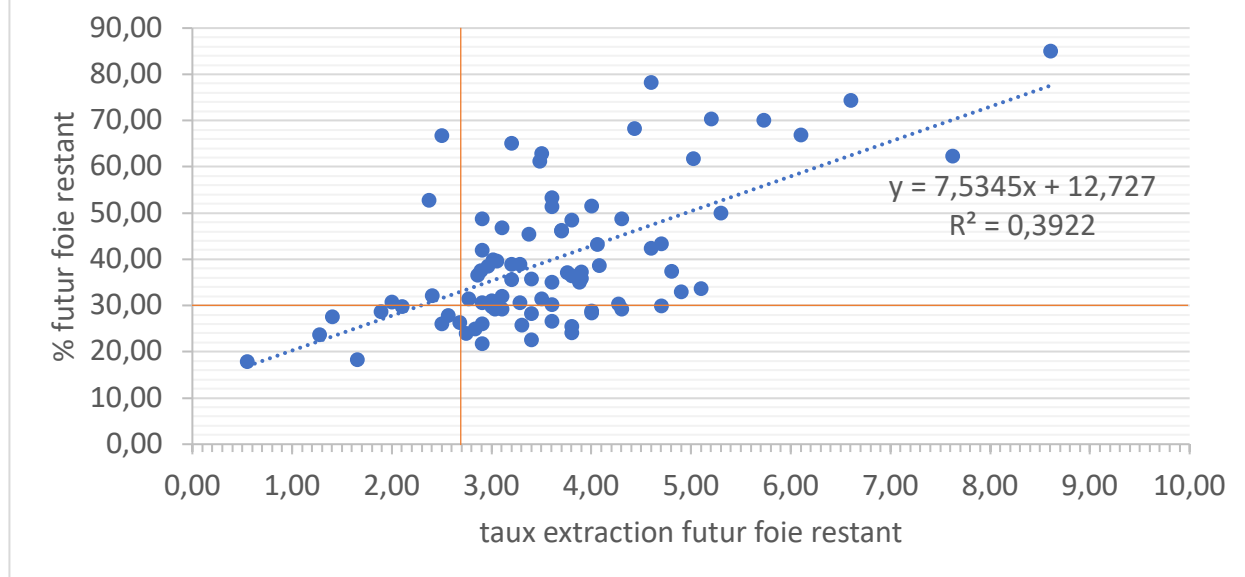
##### Chez les embolisés 42 patients

volumétries en accord avec la scintigraphie	25(60%)
Foie restant < 30% et taux ≥ 2,69	15(36%)
Foie restant ≥ 30 et taux < 2,69	2(5%)

**Tableau 10 : données scintigraphiques et volumétriques pré opératoire.**

Ces données ont permis de réaliser un graphique de corrélation entre %FFRp et TEFFRp disponible dans la figure 3.

**Figure 3 : Futur foie restant : volumétrie pré opératoire en fonction de la scintigraphie pré opératoire**



On constate que la force de la corrélation entre volumétrie et scintigraphie diminue avec une variance de 0,39. L'EVH semble ainsi perturber fortement cette corrélation.

Un test de comparaison de variance de type ANOVA a été réalisé comparant les variances des différences entre le TEFFR initial et pré opératoire et les variances des différences entre %FFR initial et pré opératoire après normalisation et centrage des valeurs. Ce test ne montre pas de différence significative. Cela ne permet pas d'affirmer que la SHM pré opératoire est moins dispersive dans son amélioration que la volumétrie. De ce fait, même si l'on sait que la corrélation entre SHM et volumétrie est moins forte lorsqu'une embolisation veineuse hépatique existe, on ne peut pas conclure si c'est le fait d'une plus grande dispersion pour les SHM ou les volumétries. On ne sait pas laquelle des deux est la plus perturbée par l'EVH.

Un test comparant le nombre de SHMp défavorable et le nombre de VHp défavorable montrait plus de VH défavorable que de SHM défavorable ( $p < 0,006$ ). Il semble donc que malgré l'utilisation du seuil de 30% assez bas, la SHM permet de proposer significativement plus de prises en charge chirurgicales que la volumétrie. En effet, 17 patients (20%) présentaient une SHM favorable et une volumétrie défavorable. De même, 4 patients (4%) n'ont pas été opérés de façon majeure du fait d'un TEFFR insuffisant alors que leur %FFR était favorable.

### III.C Objectif principal

#### III.C.1 Données de morbi-mortalités

La morbi-mortalité des patients est récapitulée dans le tableau 11

Il est à noter qu'un seul décès est survenu chez un patient possédant un TEFFR et un %FFR favorable et que le décès est dû à une DHPH.

Morbidity attendue		
	Selon la volumétrie pré-opératoire	26(30%)
	Selon la scintigraphie pré opératoire	11(13%)
TP % entre J6-8 nombre (%)		
	>75%	55(65%)
	75%>TP>50	22
	<50%	4(5%)
	Inconnu	3(4%)
Bilirubine $\mu\text{mol/L}$ entre J6-8 nombre (%)		
	<50	78(93%)
	>50	4(5%)
	Inconnu	2(2%)
Durée d'hospitalisation jours	Moyenne/médiane $\pm$ écart type [min-max]	13,5/11 $\pm$ 7,47 [6-44]
Fistule biliaire		12(14%)
Hémorragie post opératoire HPH		
	grade A	5(6%)
	grade B	0(0%)
	grade C	2(2%)
Défaillance hépatique post hépa-tectomie DHPH		
	grade A	3(4%)
	grade B	8(10%)



grade C	1(1%)
Avec SHM et volumétrie permissive nombre (%des DHPH)	10(83%)
Avec SHM permissive et volumétrie non permissive nombre (%des DHPH)	2(17%)
<b>Clavien</b>	
0	45(53%)
1	8(10%)
2	16(19%)
3a	6(7%)
3b	7(8%)
4	1(1%)
5	1(1%)

**Tableau 11 : complications post hépatectomie**

### III.C.2 Tests statistiques pour les seuils individuels

La SHM et la volumétrie pré opératoire ont été évaluées séparément dans la prédiction de chaque paramètre (DHPH ; HPH ; Fistule ; Clavien) en prenant les seuils prédéfinis de 2,69%/min/m<sup>2</sup> et 30% pour définir le groupe à risque et le groupe à risque diminué.

De plus, une analyse en sous-groupe étudiant séparément les patients avec EVH et sans EVH a été réalisée.

Le fait que seulement 2 patients aient été opérés avec une hépatectomie majeure malgré une SHM défavorable doit être pris en compte.

Les tableaux de contingence étaient réalisés comme suit :

<b>Complication</b>	non	oui
Seuil non atteint		
Seuil atteint		

Le tableau récapitulatif des p-values est le suivant : tableau 12.

Scintigraphie hépatique à la mébrofénine pré opératoire		
DHPH	Global	p-value : 0.67986991584357
	Non embolisés	p-value : 1
	Embolisés	p-value : 1
HPH	Global	p-value : 0.30629324503327
	Non embolisés	p-value : 1
	Embolisés	p-value : 0.25946033546714
Fistule biliaire	Global	p-value : 1
	Non embolisés	p-value : 1
	Embolisés	p-value : 1
Morbidity selon Clavien	Global	p-value : 0.92300313747668
	Non embolisés	p-value : 0.66058097451967
	Embolisés	p-value : 0.92768937262627
Volumétrie hépatique pré opératoire		
DHPH	Global	p-value : 0.326315737958
	Non embolisés	p-value : 1
	Embolisés	p-value : 0.22249592339451
HPH	Global	p-value : 0.42767048893779
	Non embolisés	p-value : 0.54504048582996
	Embolisés	p-value : 0.2787456445993
Fistule biliaire	Global	p-value : 0.74639006845185
	Non embolisés	p-value : 0.65533808505945
	Embolisés	p-value : 0.60801393728223
Morbidity selon Clavien	Global	p-value : 0,83686263584417
	Non embolisés	p-value : 0.0417217563487*
	Embolisés	p-value : 0.79528675640391

\* Les conditions du test ne sont pas remplies, le résultat n'est pas interprétable.

**tableau 12** : p-values des tests statistiques évaluant la corrélation entre les complications et le seuil de la SHM ou de la volumétrie hépatique pré opératoire

### *III.C.2.a DHPH*

#### *III.C.2.a.1 Scintigraphies*

Statistiquement, il n'existe pas plus de DHPH lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de DHPH lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

#### *III.C.2.a.2 Volumétries*

Statistiquement, il n'existe pas plus de DHPH lorsque le %FFR est inférieur à 30%.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de DHPH lorsque le %FFR est inférieur à 30%, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

### *III.C.2.b HPH*

#### *III.C.2.b.1 Scintigraphies*

Statistiquement, il n'existe pas plus d'HPH lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus d'HPH lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup> que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

#### *III.C.2.b.2 Volumétries*

Statistiquement, il n'existe pas plus d'HPH lorsque le %FFR est inférieur à 30%.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus d'HPH lorsque le %FFR est inférieur à 30%, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

### *III.C.2.c Fistule*

#### *III.C.2.c.1 Scintigraphies*

Statistiquement, il n'existe pas plus de fistule lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de fistule lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

### III.C.2.c.2 Volumétries

Statistiquement, il n'existe pas plus de fistule lorsque le %FFR est inférieur à 30%.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de fistule lorsque le %FFR est inférieur à 30%, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

### III.C.2.d *Morbi-mortalité selon Clavien-Dindo*

#### III.C.2.d.1 Scintigraphies

Statistiquement, il n'existe pas plus de morbidité lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de morbidité lorsque le TEFFRp est inférieur à 2,69%/min/m<sup>2</sup>, que ce soit chez les embolisés ou les non embolisés.

#### III.C.2.d.2 Volumétries

Statistiquement, il n'existe pas plus de morbidité lorsque le %FFR est inférieur à 30%.

Lors de l'analyse en sous-groupe, il n'existe pas plus de morbidité lorsque le %FFR est inférieur à 30% chez les embolisés, mais une différence significative ( $p= 0.041$ ) apparaît chez les non embolisés. Toutefois, les effectifs théoriques sont inférieurs à 5, rendant le test de  $\chi_2$  ininterprétable.

### III.C.3 Tests statistiques pour les seuils combinés de la volumétrie et de la scintigraphie pré opératoire

A la suite de l'étude statistique n'utilisant que la volumétrie ou que la SHM, étant donné que ni l'un ni l'autre n'était capable de prédire les complications post hépatectomie, il a été réalisé une étude statistique combinant les seuils de la SHM et de la volumétrie de façon globale sans analyse en sous-groupe. La DPH, l'HPH, la fistule et la morbidité selon Clavien ont été étudiées sans pouvoir montrer que la combinaison d'un TEFFR<2,69%/min/m<sup>2</sup> et d'un %FFR<30% était associée à plus de DPH, d'HPH, de fistule ou d'une morbidité augmentée avec respectivement des p-value de 0,52 ; 0,36 ; 0,78 ; 0,83.

### III.C.4 Étude des DPH en fonction des résultats des SHM et volumétries pré opératoires

Il semble intéressant de savoir, pour les patients ayant eu une DPH, quels étaient leurs résultats de TEFFR et de %FFR. Les données sont répertoriées dans le tableau 13.

Ce tableau permet de mettre en avant qu'aucun des patients ne présentait un TEFFR < 2,69%/min/m<sup>2</sup> et que 2 présentaient un %FFR défavorable mais que leur DPH était de grade A. 1 patient a présenté un grade C. Il possédait à la fois un TEFFR et une %FFR favorable.

De plus, un test de comparaison de moyenne des TEFFRp chez les patients avec une DPH ou non a été réalisé sans montrer de différence significative (p=0,48).

		Grade de la DPH			
%FFRp	TEFFRp	A	B	C	Total
25,46	3,80	1			1
26,01	2,90	1			1
30,63	3,28		1		1
31,44	3,50		1		1
36,42	3,80		1		1
36,65	2,86	1			1
37,13	3,76		1		1
37,63	2,89		1		1
43,31	4,70		1		1
46,08	3,70			1	1
48,78	2,90		1		1
61,19	3,48		1		1
<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>12</b>

**Tableau 13 : Grade de DPH selon le %FFRp et le TEFFRp**

En conclusion, pour cette étude, il n'existe pas de différence dans la prédiction du risque de complications post opératoire entre la SHM et la VH.

### III.D Objectifs secondaires

#### III.D.1 Embolisation veineuse hépatique

Les données concernant les complications post embolisation et les données concernant la modification du TEFFR sont réunies dans le tableau 14.

Seuls 2(4%) patients ont présenté des complications post embolisation.

**Seulement 3(7%) n'ont pas montré de franchissement du seuil** du TEFFR de 2,69%/min/m<sup>2</sup> lorsque celui-ci n'était pas atteint avant l'embolisation, avec en moyenne 3 SHM post embolisation allant de 0 à 5 SHM.

**29(65%) ont présenté un franchissement du seuil** lorsqu'il n'était pas atteint avant l'embolisation, en sachant que 10(23%) patients présentaient un TEFFR au-dessus du seuil avant embolisation.

Complication post embolisation (% parmi les embolisés)	
Total	2(4%)
Embolisation portale droite	1(2%)
Embolisation portale droite et 1 sus hépatique	1(2%)
Embolisation portale droite et 2 sus hépatiques	0
Données de scintigraphies post embolisation	
Taux restant insuffisant	3(7%)
Taux devenant favorable	29(65%)
Taux initial déjà suffisant	10(23%)
Scintigraphie post embolisation non réalisée	3(7%)

**Tableau 14 : données post embolisation veineuse hépatique**

### III.D.1.a Analyses foie restant

Une étude des volumes FFR chez les embolisés et chez les non embolisés retrouve les données du tableau 15.

L'étude des TEFFR et %FFR est répertorié dans les tableaux 16 et 17.

Non embolisés	Embolisés
Moyenne	Moyenne
649	618
Médiane	Médiane
558	569
Ecart type	Ecart type
332	255

**Tableau 15 : volume FFR pré opératoire selon l'EVH**

Non embolisés	Embolisés
Moyenne	Moyenne
3,59	3,61
Médiane	Médiane
3,20	3,60
Ecart type	Ecart type
1,547245997	0,935571343

**Tableau 16 : TEFFR pré opératoire selon l'EVH**

Non embolisés	Embolisés
Moyenne	Moyenne
44,28	36,01
Médiane	Médiane
37,63	32,04
Écart type	Écart type
17,99114237	10,67410705

**Tableau 17 : %FFR pré opératoire selon l'EVH**

L'évolution du foie restant a été évaluée en récupérant les données scintigraphiques avant et après l'embolisation.

Le TEFFR a augmenté de façon significative après l'embolisation avec en moyenne +1.42% IC95% [1.1558; 1.6795] p=7.4E-14.

Le %FFR a augmenté de façon significative également, avec en moyenne +10% IC95% [7.6974; 13.5133] p=4.5E-9.

Le volume du FFR en valeur absolue a également augmenté en moyenne de 190mL IC95%[126 ;255] p=5,30E-7.

### *III.D.1.b Analyses foie total*

Non embolisés	Embolisés
Moyenne	Moyenne
1515	1711
Médiane	Médiane
1450	1655
Ecart type	Ecart type
405	407

**Tableau 18 : volume foie total pré opératoire selon l'EVH**

Les résultats des volumes du foie total sont répertoriés dans le tableau 18.

Une comparaison entre les volumes des foies totaux chez les embolisés et chez les non embolisés a montré que les foies embolisés étaient statistiquement plus gros que les foies non embolisés (en moyenne +195ml IC95%[18 ;373] p= 0,03). En revanche, le volume du FFR chez les embolisés ne montre pas de différence significative avec le volume du FFR chez les non embolisés. On imagine donc que chez les non embolisés, le %FFR sera plus élevé que chez les embolisés.

### *III.D.1.c Analyse des complications post hépatectomie.*

Une analyse statistique ayant pour but de mettre en avant une différence entre les embolisés et les non embolisés en termes de complication a été réalisée pour la DPH, l'HPH, la fistule biliaire



et la morbi-mortalité selon Clavien-Dindo. Il n'existait pas de différence significative entre ces groupes avec des p-values respectivement de 0,31 ; 1 ; 0,13 et 0,40.

En conclusion, l'EVH a permis d'augmenter significativement le TEFFR et le %FFR. On observe cependant que l'augmentation moyenne du TEFFR représente près de 53% du seuil de 2,69%/min/m<sup>2</sup>, tandis que l'augmentation moyenne du %FFR représente seulement 35% du seuil de 30%. Il semble ainsi que la fonction du FFR s'améliore de façon plus importante que le volume du FFR. Cela tend à faire utiliser préférentiellement la SHM dans l'évaluation pré opératoire du FFR.

Cet élément peut également expliquer en partie pourquoi la volumétrie est plus souvent défavorable que la SHM.

De plus, l'embolisation veineuse hépatique ne semble pas apporter plus de complications post opératoire.

### III.D.2 Facteurs de risque de morbidité post hépatectomie

Il serait intéressant de retrouver des facteurs de risque de complications. Les études multivariées réalisées dans ce sens sont retrouvées en annexe. Elles ont mis en avant un certain nombre de facteurs de risques de façon non probante pour la DHPH, l'HPH et la fistule, mais de façon significative pour la morbidité selon Clavien à partir du moment où l'étude n'impliquait pas le patient décédé de notre étude. Elle est donc significative pour la morbidité mais pas pour la morbi-mortalité.

Pour la DHPH, de façon non significative, on peut mettre en avant les facteurs dont l'augmentation fait baisser le risque de DHPH : l'indice de masse corporel et le TP entre J5 et J8 et les facteurs dont l'augmentation augmente le risque de DHPH ; la bilirubine entre J5 et J 8 et une anatomopathologie du foie non tumoral dégradée.

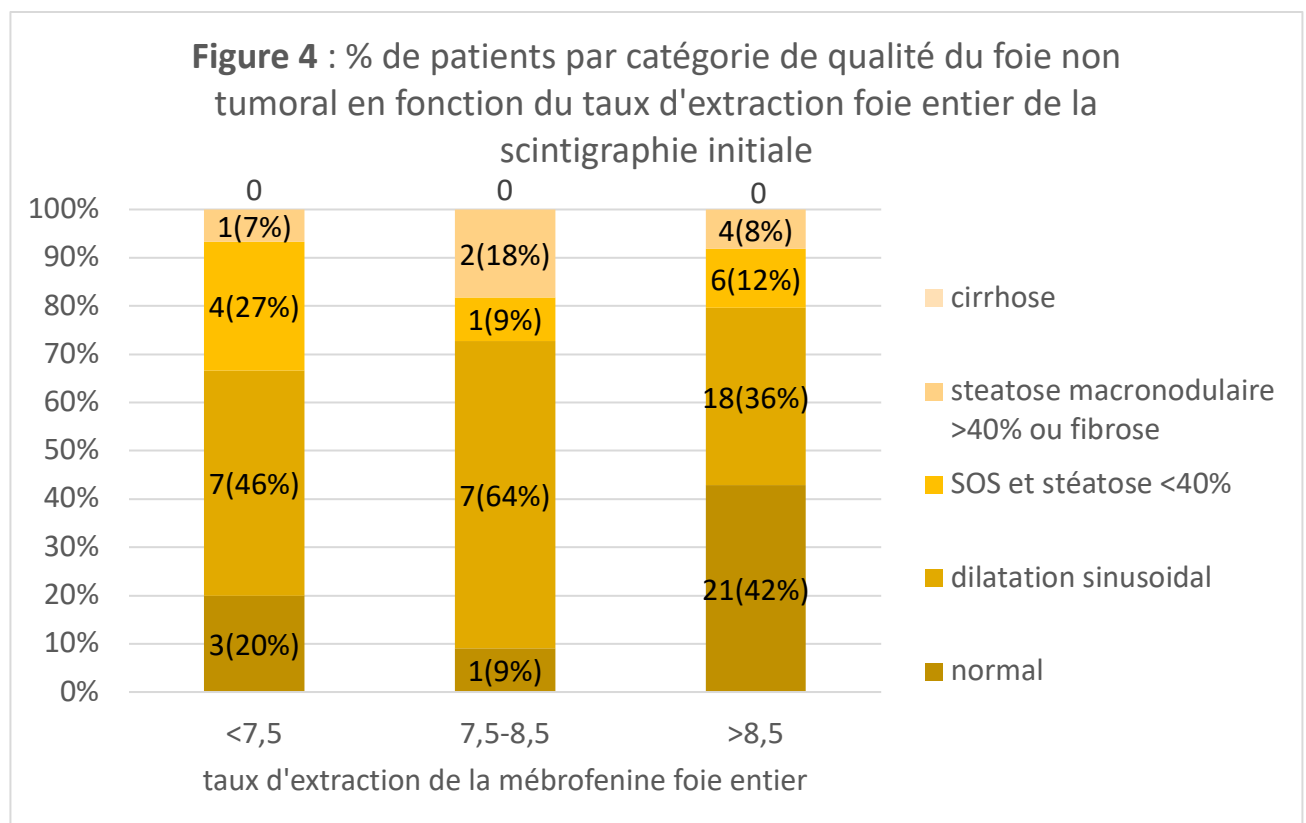
Pour l'HPH, de façon non significative, on peut mettre en avant, de la même manière, des facteurs protecteurs comme l'augmentation du TP entre J5 et J8 et des facteurs favorisants comme l'hypotension per opératoire et la durée opératoire.

Pour la fistule biliaire, de façon non significative, comme facteurs protecteurs on retrouve le sexe masculin, l'EVH et l'augmentation du TP entre J5 et J8, et comme facteur de risque l'hypotension per opératoire.

Pour la morbidité selon Clavien, de façon significative, on retrouve comme facteurs protecteurs le sexe masculin ( $p < 0,03$ ) ; l'EVH ( $p < 0,002$ ), l'augmentation du TP entre J5 et J8 ( $p = 1,44 \times 10^{-5}$ ), et comme facteurs de risque l'âge ( $p < 0,012$ ), l'hypotension per opératoire ( $p < 0,0002$ ), et l'utilisation d'une manœuvre de Pringle per opératoire ( $p < 0,03$ ).

### III.D.3 Foie non tumoral et taux d'extraction foie entier

Il aurait été intéressant de déterminer une relation entre le TE foie entier et l'existence d'une anomalie anatomopathologique hépatique sur le foie non tumoral. En effet, une telle relation marquerait le lien entre le TE et une pathologie hépatique sous-jacente dans cette population particulière de foie de chimiothérapie. Dans ce sens, les résultats sont résumés dans la figure 4.



Le test de  $\chi_2$  ne montre pas de différence significative entre les 3 groupes. On ne peut pas dire s'il y a plus de foie pathologique lorsque le TE foie total est inférieur à 7,5%/min/m<sup>2</sup>.

#### III.D.4 Suivis et survies

Les suivis et survies sont répertoriés dans le tableau 19 et sont représentés dans les figures 5, 6 et 7 suivies chacune de leur courbe de Kaplan Mayer.

Les suivis étant courts, les survies à 5 ans ne semblaient pas pertinentes comme on peut la retrouver dans la littérature.

Dans la population étudiée, 23 patients (27%) sont décédés pendant le suivi.

63 patients (75%) ont récidivé. Parmi eux 52 (62%) ont fait une récurrence hépatique et/ou 52 (62%) ont fait une récurrence extra hépatique.

24 patients (29%) ont été réopérés et/ou 50 (60%) ont eu une nouvelle chimiothérapie.

La durée du suivi était en moyenne de 3 ans, la médiane de survie globale était de 36 mois, la médiane de survie sans récurrence et/ou progression était de 7 mois, la médiane de survie sans récurrence hépatique était de 8 mois.

Données du suivi	nombre (%)
Décès pendant le suivi	23(27%)
Récidive	63(75%)
Inconnu	0
Récidive hépatique	52(62%)
Inconnu	1
Récidive extra hépatique	52(62%)
Inconnu	5
Réintervention	24(29%)
Inconnu	10
Reprise de la chimiothérapie	50(60%)
Inconnu	13
Survies	Moyenne/médiane ± écart type
Survie après diagnostique des métastases hépatiques (durée suivi)	36,9/27,9 ± 20,59
Survie globale=survie après diagnostique du primitif (OS)	42,0/36,5 ± 24,3
Survie sans récurrence après la chirurgie hépatique (SSR)	9,6/7,0 ± 9,30
Survie sans récurrence hépatique après la chirurgie hépatique (SSR hépatique)	11,9/8,1±12

**Tableau 19 : suivis et survies**

Figure 5 : Survie globale

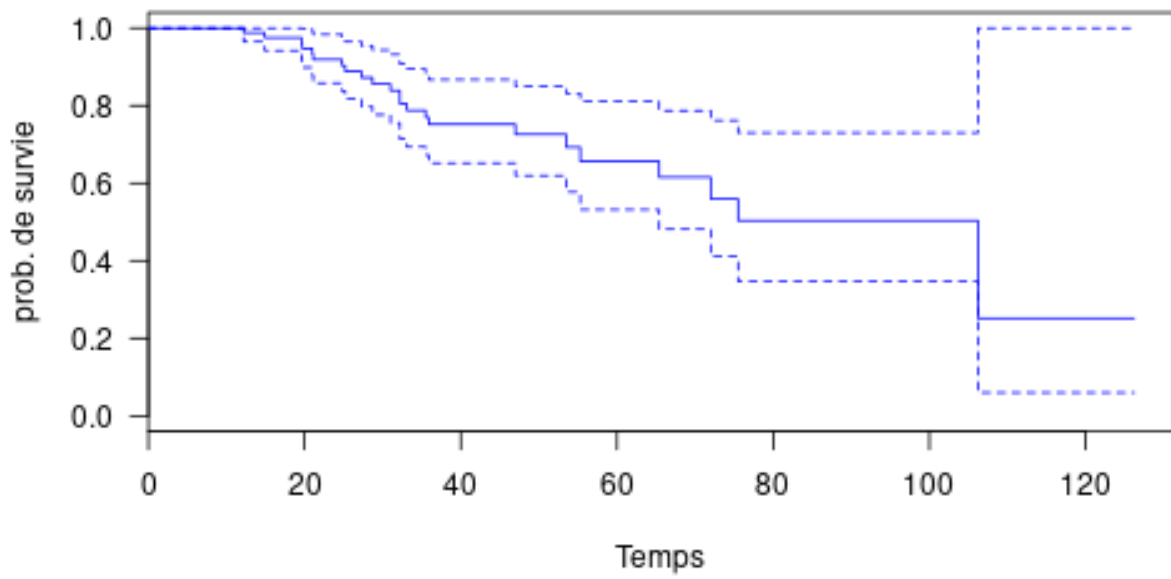
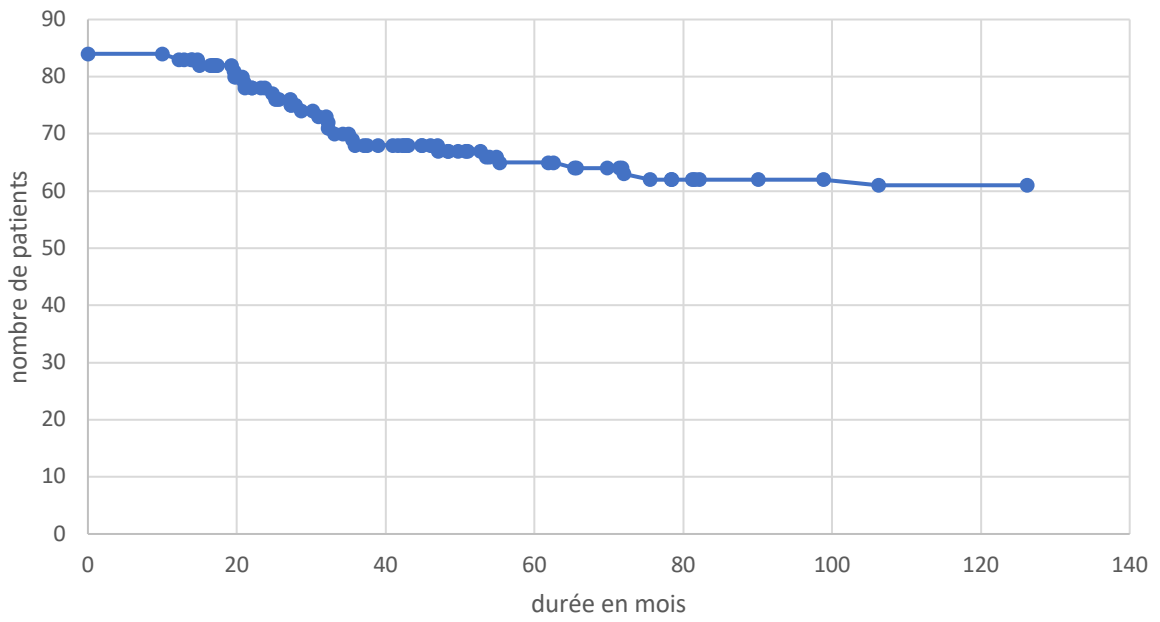


Figure 6 : Survie sans récurrence

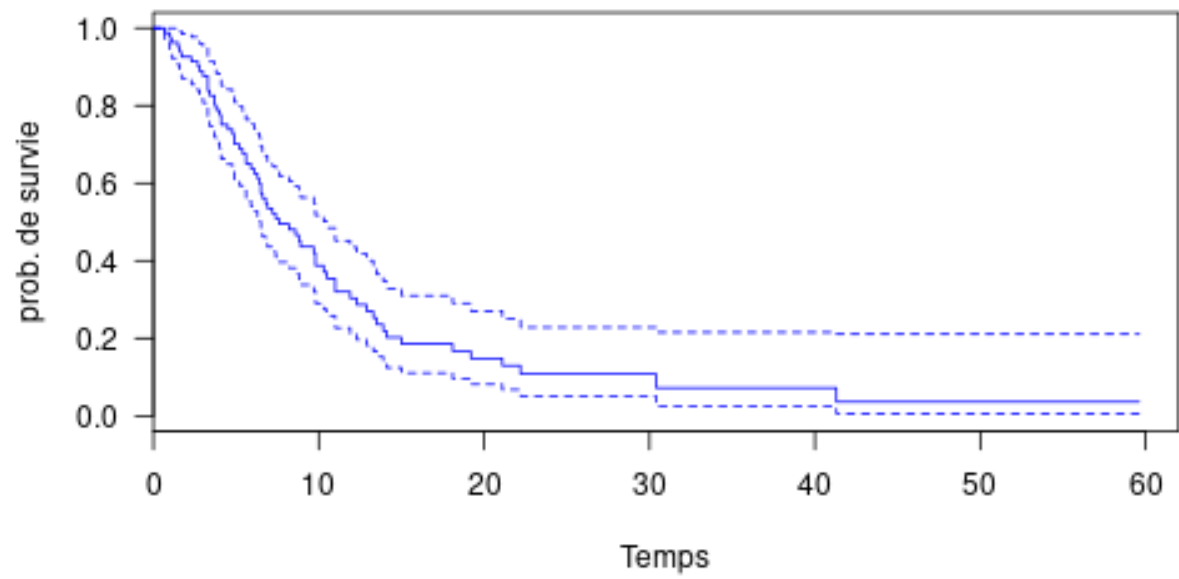
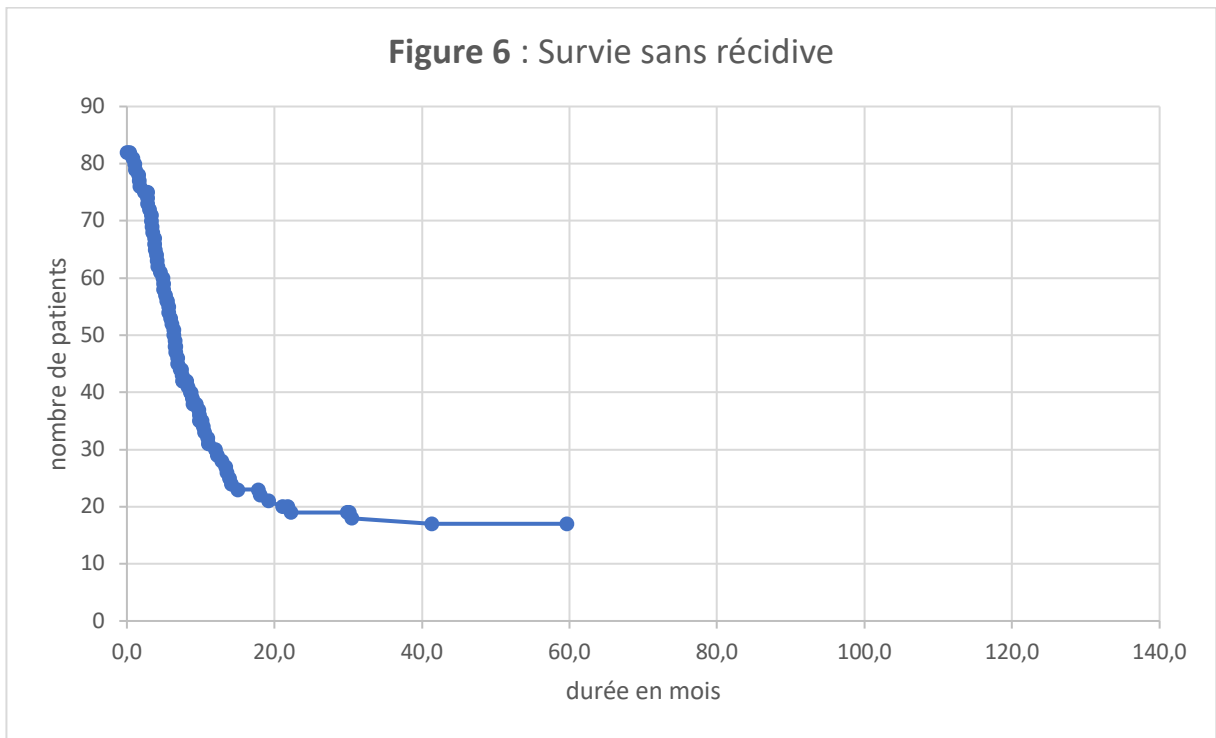
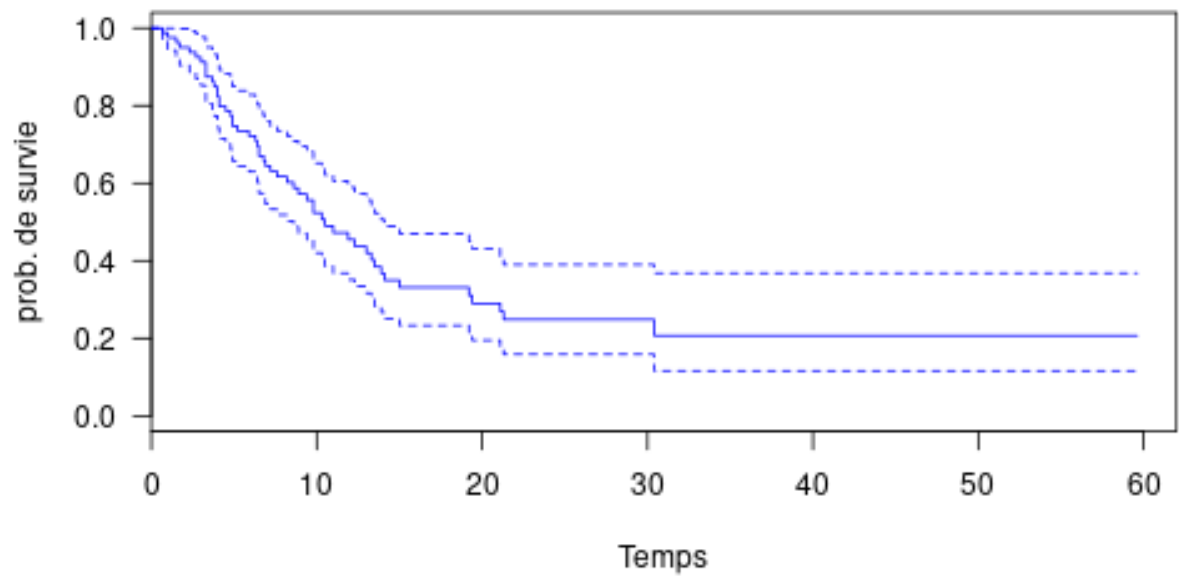
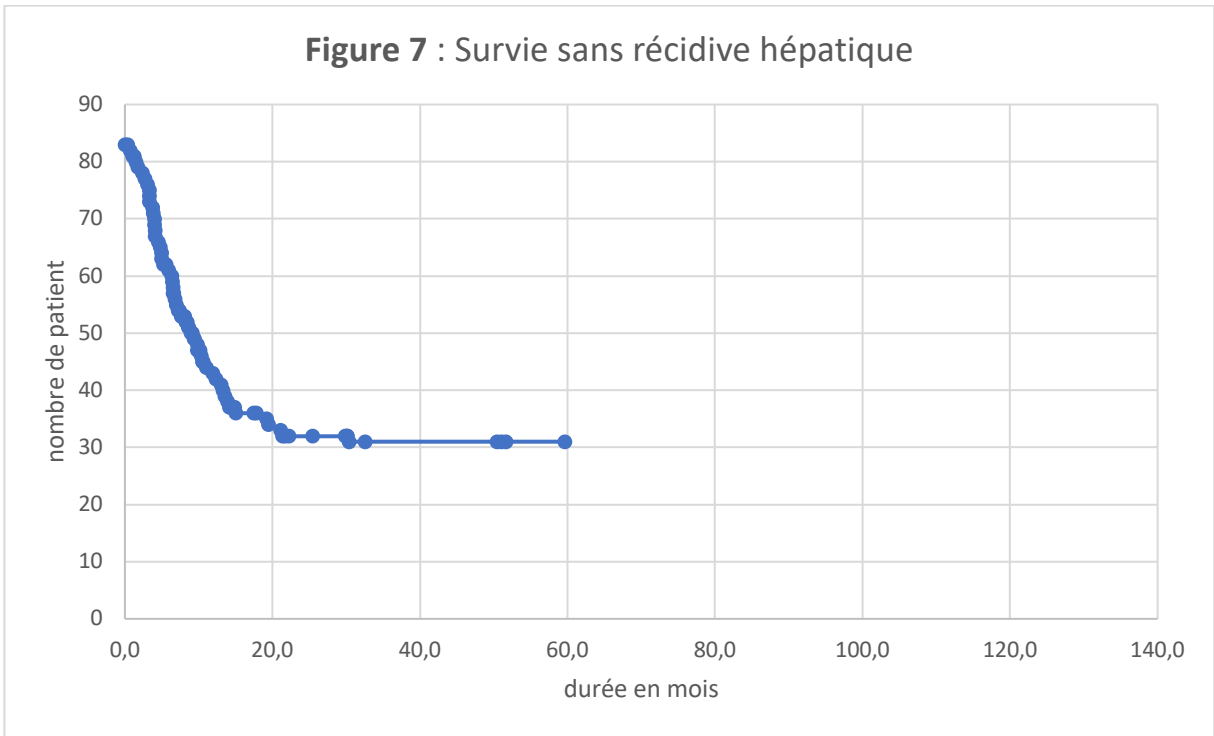


Figure 7 : Survie sans récurrence hépatique



## IV Conclusions et discussions

### IV.A Objectif principal

Dans cette étude, la SHM est une aide à la décision et ne présente pas de surrisque de morbi-mortalité comparée à la VH. Elle permet d'élargir la prise en charge chirurgicale par hépatectomie majeure à davantage de patients (20%).

En effet, lorsque la SHM est réalisée en début de prise en charge, elle permet d'orienter le patient vers des techniques d'amélioration du FFR comme l'EVH et de choisir le projet chirurgical le plus adapté possible lorsque la chirurgie est possible d'emblée. Lorsque les constatations per opératoire font envisager une majoration de l'hépatectomie, elle permet une réévaluation a posteriori. Lorsqu'elle est réalisée avant un geste d'EVH, elle permet d'être utilisée comme SHM de référence et de constater l'évolution du TEFFR avant de réaliser la chirurgie.

Comparé à la volumétrie hépatique, avec l'utilisation des seuils de 2,69%/min/m<sup>2</sup> pour la SHM et de 30% pour la VH, il n'a pas été mis en évidence de différence significative pour prédire la DHPH, l'HPH, la fistule ou la morbi-mortalité selon Clavien-Dindo, dans la limite où seulement 2 patients ont eu une résection respectant le projet chirurgical avec un TEFFR <2,69%/min/m<sup>2</sup>. Autrement dit, le résultat de la SHM pré opératoire a été respecté dans tous les cas, excepté pour 2 patients pour lesquels le geste chirurgical a été réduit en conséquence.

Elle permet de proposer la chirurgie à davantage de patients, sans augmentation du risque de DHPH par rapport à la volumétrie. Dans cette étude, 17 patients soit 20% de plus ont été opérés en utilisant la SHM plutôt que la volumétrie comme examen d'évaluation du risque pré opératoire de DHPH. C'est autant de patients pour lesquels, si la volumétrie seule avait été réalisée, une prise en charge optimale de leurs métastases n'aurait pas été réalisée. Parmi eux, 2 ont présenté une DHPH. De plus, 4 patients (4%) n'ont pas été opérés selon le projet chirurgical initial du fait d'un TEFFRp insuffisant, alors même que la volumétrie l'autorisait évitant ainsi une potentielle DHPH pour ces patients.

Dans cette étude, la faible survenue d'événements ne permet pas de mettre en évidence de différence statistiquement significative pour la prédiction du risque de DHPH entre la SHM et la VH. Un plus grand échantillon semble nécessaire pour mettre en évidence une telle différence si elle existe, d'autant que les tests statistiques avec de tels effectifs ne sont pas toujours fiables.



Nous savons que la SHM est un outils validé pour la prédiction du risque de DHPH<sup>4 14 6</sup>. De plus, cette étude s'intéresse à des patients pris en charge par des chimiothérapies intenses qu'il conviendra d'étudier plus en détail, avec des foies probablement altérés dans leur fonction par cette chimiothérapie<sup>29 30 31</sup>. Il ressort également une population particulière de cette étude : les patients ayant eu une EVH. En effet, sans pouvoir mettre en évidence de différence significative, la SHM semble plus adaptée à l'évaluation pré opératoire dans ce cas<sup>32</sup>.

L'utilisation du seuil de 30% est également critiquable. Pour notre population, si un seuil de 37%<sup>11 12</sup> avaient été utilisé - comme il est parfois décrit pour la prise en charge des patients traités par chimiothérapie - , 50% des DHPH auraient été mises en évidence, contre 16% avec le seuil des 30%. Toutefois, 45 patients (53%) auraient un %FFR insuffisant pour la chirurgie. Pour le choix de ce seuil, une étude de courbes ROC pourrait être réalisée.

Il pourrait être proposé une double évaluation systématique volumétrique et scintigraphique pour cette population spécifique<sup>33</sup>.

D'autres populations ont été étudiées dans cette comparaison de la volumétrie avec SHM<sup>34</sup> retrouvant des conclusions comparables.

De façon secondaire, il semble plus adapté de prendre en compte une volumétrie mesurée sur scanner qu'une volumétrie proposée par la SHM. De plus, l'utilisation des valeurs standardisées ne semble pas refléter les valeurs mesurées en les surestimant au risque de proposer une chirurgie avec un sur-risque de DHPH.

## IV.B Objectifs secondaires

### IV.B.1 Embolisation veineuse hépatique

Dans cette étude, l'EVH est une technique d'optimisation efficace du FFR dans cette série et reconnue qui a permis de proposer une prise en charge chirurgicale avec diminution du risque de DHPH chez 29 patients sans augmentation de la morbidité<sup>8</sup>. Son utilisation est à mettre en balance avec la technique ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy)<sup>35,36</sup> pour l'optimisation du FFR. Celle-ci nécessite une intervention chirurgicale supplémentaire, alors que l'EVH est une technique de radiologie interventionnelle<sup>19</sup>.

De plus, il ressort, dans ce groupe, une tendance à la perturbation de la corrélation volume-fonction faisant suspecter une meilleure évaluation du FFR avec la SHM<sup>32,37</sup>. De plus, une partie de nos patients ont participé à l'étude hyper-live01 en cours, ajoutant une nouvelle source d'influence potentielle sur les résultats de volumétrie et de scintigraphie pré opératoire ainsi que sur la morbi-mortalité post hépatectomie.

#### IV.B.2 Facteurs de risques de morbidité post hépatectomie

Dans notre étude, il est difficile de mettre en avant des facteurs de risque de DHPH, d'HPH et de fistule du fait du trop faible nombre d'occurrences dans la population étudiée. Pour la morbidité selon Clavien-Dindo, le modèle ne permet de prédire que 50% des morbidités. Il reste un modèle valide, mais qui ne permet pas de prédire efficacement le risque de DHPH. Les paramètres retrouvés concordent avec ceux retrouvés dans la littérature<sup>38,39,29,40,10</sup>.

En comparaison à la littérature, le taux DHPH est comparable, le taux de fistule semble un peu élevé, le taux de mortalité plutôt bas et le taux de morbidité dans la tranche basse<sup>23,29,22,33,41-44</sup>.

#### IV.B.3 Foie non tumoral et taux d'extraction foie entier

Dans notre étude, il n'est pas possible de mettre en évidence une relation entre le taux d'extraction foie total et la qualité du foie sur l'analyse anatomopathologique.

L'existence d'une telle association pourrait permettre, dans l'optique d'un score combiné entre SHM et VH, de déterminer le %FFR en fonction du TE foie entier et proposer la chirurgie avec un score prédictif de DHPH plus sensible et spécifique prenant en compte la fonction globale du foie et la valeur du seuil du %FFR adaptée individuellement avec le TEFFR.

#### IV.B.4 Survies

Comparées à la littérature pour la survie globale, sans récurrence ou sans récurrence hépatique, les survies de cette série sont plutôt courtes<sup>45,46,47,48</sup>. Cependant, ces articles prennent en compte des patients avec des métastases hépatiques de toutes sortes avec ou sans projet chirurgical. Il faut probablement mettre en avant le fait que dans la série étudiée ici, les patients présentent une maladie métastatique avancée avec des projets médicaux-chirurgicaux agressifs. Une étude

approfondie des survies pourrait être réalisée afin de comprendre, dans cette population particulière, quels sont les facteurs corrélés à des survies moindres.

## V Bibliographie

1. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(6):1274-1298. doi:10.21037/jgo.2019.08.06
2. Torzilli G, Adam R, Viganò L, et al. Surgery of Colorectal Liver Metastases: Pushing the Limits. *Liver Cancer.* 2017;6(1):80-89. doi:10.1159/000449495
3. Xu F, Tang B, Jin T-Q, Dai C-L. Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. *World J Clin Cases.* 2018;6(14):716-734. doi:10.12998/wjcc.v6.i14.716
4. Tomassini F, Giglio MC, De Simone G, Montalti R, Troisi RI. Hepatic function assessment to predict post-hepatectomy liver failure: what can we trust? A systematic review. *Updat Surg.* Published online August 4, 2020. doi:10.1007/s13304-020-00859-7
5. de Graaf W, Bennink RJ, Veteläinen R, van Gulik TM. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2010;51(5):742-752. doi:10.2967/jnumed.109.069435
6. Pruvot F-R, Truant S. Major hepatic resection: from volumetry to liver scintigraphy. *HPB.* 2016;18(9):707-708. doi:10.1016/j.hpb.2016.08.001
7. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GAA, et al. Physiological and Biochemical Basis of Clinical Liver Function Tests: A Review. *Ann Surg.* 2013;257(1):27-36. doi:10.1097/SLA.0b013e31825d5d47
8. Guiu B, Quenet F, Escal L, et al. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. *Eur Radiol.* 2017;27(8):3343-3352. doi:10.1007/s00330-017-4744-9
9. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB.* 2016;18(9):773-780. doi:10.1016/j.hpb.2016.06.006
10. Ribeiro HSC, Costa WL, Diniz AL, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol EJSO.* 2013;39(4):380-385. doi:10.1016/j.ejso.2012.12.020
11. Cassinotto. preview : Preoperative evaluation of the liver: which volume of future liver remnant is associated with sufficient function on mebrofenin hepatobiliary scintigraphy ?

12. Narita M, Oussoultzoglou E, Fuchshuber P, et al. What Is a Safe Future Liver Remnant Size in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases and Treated by Intensive Preoperative Chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2526-2538. doi:10.1245/s10434-012-2274-x
13. Rassam F, Olthof PB, Richardson H, van Gulik TM, Bennink RJ. Practical guidelines for the use of technetium-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function: *Nucl Med Commun*. 2019;40(4):297-307. doi:10.1097/MNM.0000000000000973
14. Gupta M, Choudhury PS, Singh S, Hazarika D. Liver Functional Volumetry by Tc-99m Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy before Major Liver Resection: A Game Changer. *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India*. 2018;33(4):277-283. doi:10.4103/ijnm.IJNM\_72\_18
15. Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog Liver Dis*. 1993;11:269-285.
16. Morris-Stiff G, Marangoni G, Hakeem A, et al. Redefining major hepatic resection for colorectal liver metastases: Analysis of 1111 liver resections. *Int J Surg*. 2016;25:172-177. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.711
17. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-Stage Hepatectomy: A Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors: *Ann Surg*. 2000;232(6):777-785. doi:10.1097/0000658-200012000-00006
18. Wajswol E, Jazmati T, Contractor S, Kumar A. Portal Vein Embolization Utilizing N-Butyl Cyanoacrylate for Contralateral Lobe Hypertrophy Prior to Liver Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(9):1302-1312. doi:10.1007/s00270-018-1964-6
19. Guiu B, Chevallier P, Denys A, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4259-4267. doi:10.1007/s00330-016-4291-9
20. Deshayes E, Piron L, Bouvier A, et al. Study protocol of the HYPER-LIV01 trial: a multicenter phase II, prospective and randomized study comparing simultaneous portal and hepatic vein embolization to portal vein embolization for hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy for colo-rectal liver metastases. *BMC Cancer*. 2020;20(1):574. doi:10.1186/s12885-020-07065-z
21. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-724. doi:10.1016/j.surg.2010.10.001

22. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. Sinusoidal Injury Increases Morbidity After Major Hepatectomy in Patients With Colorectal Liver Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy: *Ann Surg*. 2008;247(1):118-124. doi:10.1097/SLA.0b013e31815774de
23. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The 50-50 Criteria on Postoperative Day 5: An Accurate Predictor of Liver Failure and Death After Hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824-829. doi:10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e
24. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB*. 2011;13(8):528-535. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x
25. Clavien PA, sanabria, J., strasberg, S. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 111 5, 518-26 . April 1992.
26. de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2010;51(2):229-236. doi:10.2967/jnumed.109.069724
27. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. 2002;8(3):233-240. doi:10.1053/jlts.2002.31654
28. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER Executive Office. *AJCC Cancer Staging Form Supplement AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition.*; 2018.
29. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, et al. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: *Ann Surg*. 2006;243(1):1-7. doi:10.1097/01.sla.0000193603.26265.c3
30. Komori H, Beppu T, Baba Y, et al. Histological liver injury and surgical outcome after FOLFOX followed by a hepatectomy for colorectal liver metastases in Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(3):263-270. doi:10.1007/s10147-010-0046-9
31. Khan AZ, Morris-Stiff G, Makuuchi M. Patterns of chemotherapy-induced hepatic injury and their implications for patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(2):137-144. doi:10.1007/s00534-008-0016-z
32. Rassam F, Olthof PB, van Lienden KP, et al. Functional and volumetric assessment of liver segments after portal vein embolization: Differences in hypertrophy response. *Surgery*. 2019;165(4):686-695. doi:10.1016/j.surg.2018.11.004

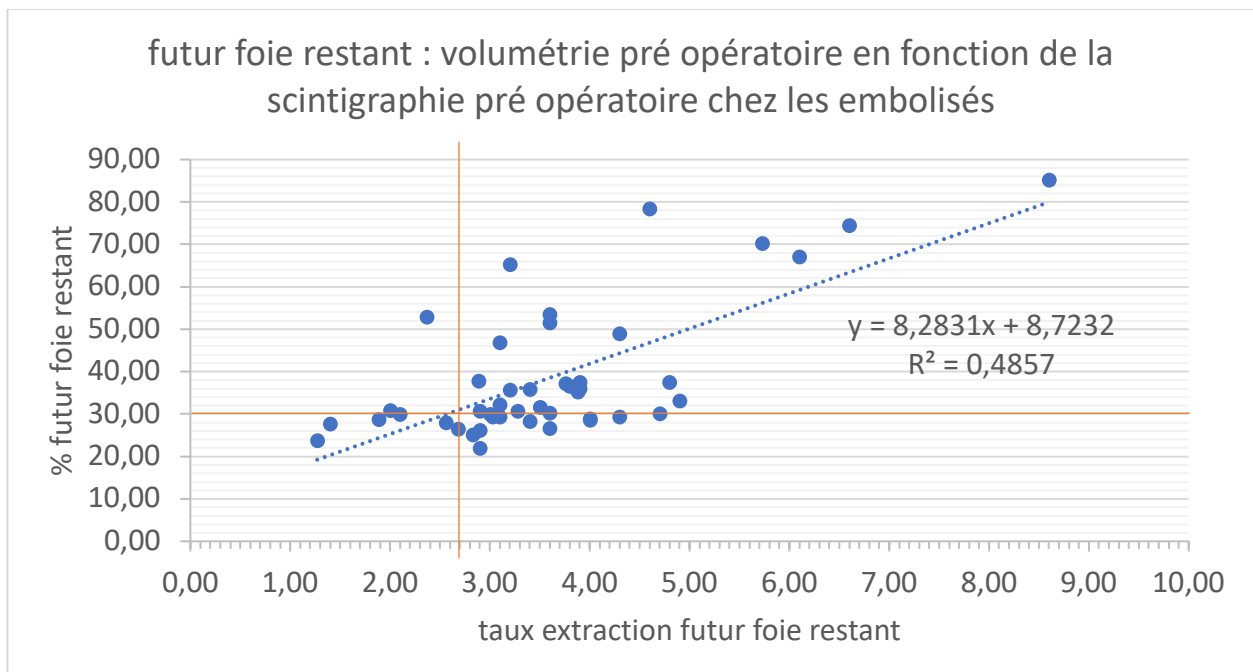
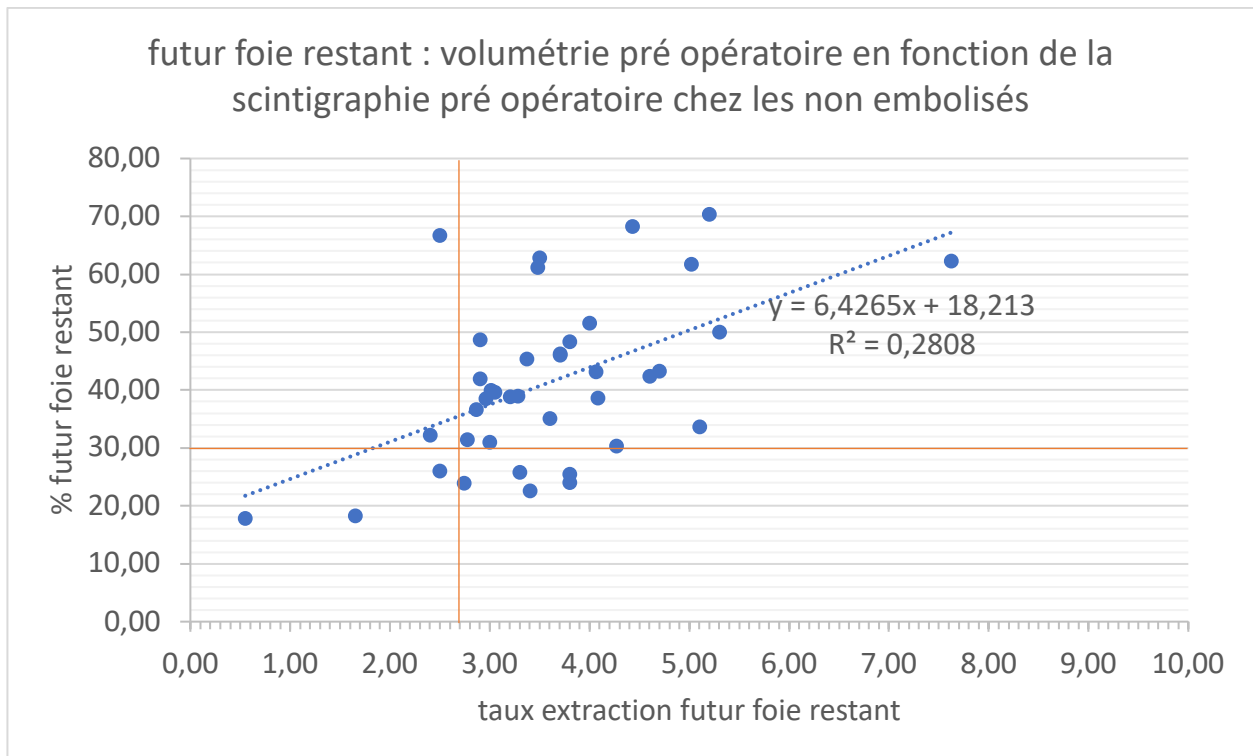
33. Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I, et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB*. 2016;18(6):494-503. doi:10.1016/j.hpb.2015.08.002
34. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007;48(5):685-692. doi:10.2967/jnumed.106.038430
35. Shindoh J, Vauthey J-N, Zimmitti G, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll Surg*. 2013;217(1):126-133; discussion 133-134. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.004
36. Jiao LR, Fajardo Puerta AB, Gall TMH, et al. Rapid Induction of Liver Regeneration for Major Hepatectomy (REBIRTH): A Randomized Controlled Trial of Portal Vein Embolisation versus ALPPS Assisted with Radiofrequency. *Cancers*. 2019;11(3). doi:10.3390/cancers11030302
37. Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery*. 2017;162(4):775-783. doi:10.1016/j.surg.2017.05.022
38. van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2008;28(6):767-780. doi:10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x
39. Fujii Y, Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, Yano K, Hamada T. Risk factors for hepatic insufficiency after major hepatectomy in non-cirrhotic patients. *Asian J Surg*. 2019;42(1):251-255. doi:10.1016/j.asjsur.2018.03.002
40. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000;191(1):38-46. doi:10.1016/s1072-7515(00)00261-1
41. Truant S, Oberlin O, Sergent G, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. 2007;204(1):22-33. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.09.007
42. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*

*Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2010;14(2):369-378. doi:10.1007/s11605-009-1085-2

43. Olthof PB, Coelen RJS, Bennink RJ, et al. 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB.* 2017;19(10):850-858. doi:10.1016/j.hpb.2017.05.007
44. Chapelle T, Op de Beeck B, Driessen A, et al. Estimation of the future remnant liver function is a better tool to predict post-hepatectomy liver failure than platelet-based liver scores. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2017;43(12):2277-2284. doi:10.1016/j.ejso.2017.08.009
45. Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, et al. [Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases]. *Chir Ital.* 2005;57(5):555-570.
46. John SKP, Robinson SM, Rehman S, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg.* 2013;30(4-6):293-301. doi:10.1159/000354310
47. Lemke J, Cammerer G, Ganser J, et al. Survival and Prognostic Factors of Colorectal Liver Metastases After Surgical and Nonsurgical Treatment. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(4):e183-e192. doi:10.1016/j.clcc.2016.04.007
48. Dorcaratto D, Mazzinari G, Fernandez M, et al. Impact of Postoperative Complications on Survival and Recurrence After Resection of Colorectal Liver Metastases: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2019;270(6):1018-1027. doi:10.1097/SLA.0000000000003254



## VI ANNEXES & ENTRETIENS



## VII STATISTIQUES

### VII.A Complications post opératoire vs scinti pré opératoire

```
# PHLF vs scinti pre op

tab<-matrix(c(58,14,11,1),nrow=2,ncol=2,byrow=TRUE)
tab
##      [,1] [,2]
## [1,]  58  14
## [2,]  11   1

chisq.test(tab)

## Warning in chisq.test(tab): Chi-squared approximation may be incorrect

##
## Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction
##
## data:  tab
## X-squared = 0.27391, df = 1, p-value = 0.6007

# PHH vs scinti SHM pre op

tab<-matrix(c(64,13,5,2),nrow=2,ncol=2,byrow=TRUE)
tab
##      [,1] [,2]
## [1,]  64  13
## [2,]   5   2

chisq.test(tab)

## Warning in chisq.test(tab): Chi-squared approximation may be incorrect

##
## Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction
##
## data:  tab
## X-squared = 0.066403, df = 1, p-value = 0.7966

# Fistule vs scinti pre op

tab<-matrix(c(59,13,10,2),nrow=2,ncol=2,byrow=TRUE)
tab
##      [,1] [,2]
## [1,]  59  13
## [2,]  10   2

chisq.test(tab)

## Warning in chisq.test(tab): Chi-squared approximation may be incorrect
```

```

##
## Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction
##
## data:  tab
## X-squared = 3.0545e-31, df = 1, p-value = 1

# Clavien vs scinti pre op

# Trois strates
tab<-matrix(c(38,7,19,5,11,3),nrow=3,ncol=2,byrow=TRUE)
tab

##      [,1] [,2]
## [1,]  38   7
## [2,]  19   5
## [3,]  11   3

chisq.test(tab)

## Warning in chisq.test(tab): Chi-squared approximation may be incorrect
##
## Pearson's Chi-squared test
##
## data:  tab
## X-squared = 0.42259, df = 2, p-value = 0.8095
7107, df = 2, p-value = 0.1564

```

## VII.B Relation linéaire entre complication et variables

### VII.B.1 Clavien

### VII.B.2 Modèle complet

```

data<-read.table("Data1.csv",header=TRUE,sep=";",dec=",")
Data2<-na.omit(data)

Data1<-Data2[Data2$numéro!=26,]

m1<-lm(Clavien~Sexe+surface+BMI+Age+Mebro_PreOP+Emboli+Atcd+Duree_Op+saignement+CGR+
        HYPOTENSION+pringle+Résection_majeure+TP+bili+Chimio_IAH+Chir_2T+FFR
        Bsa+FFRpoids+Ratio_Lille+Fibrose,
        data=Data1, na.action="na.pass")
summary(m1)

##
## Call:
## lm(formula = Clavien ~ Sexe + surface + BMI + Age + Mebro_PreOP +
##     Emboli + Atcd + Duree_Op + saignement + CGR + HYPOTENSION +
##     pringle + Résection_majeure + TP + bili + Chimio_IAH + Chir_2T +
##     FFRBsa + FFRpoids + Ratio_Lille + Fibrose, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##

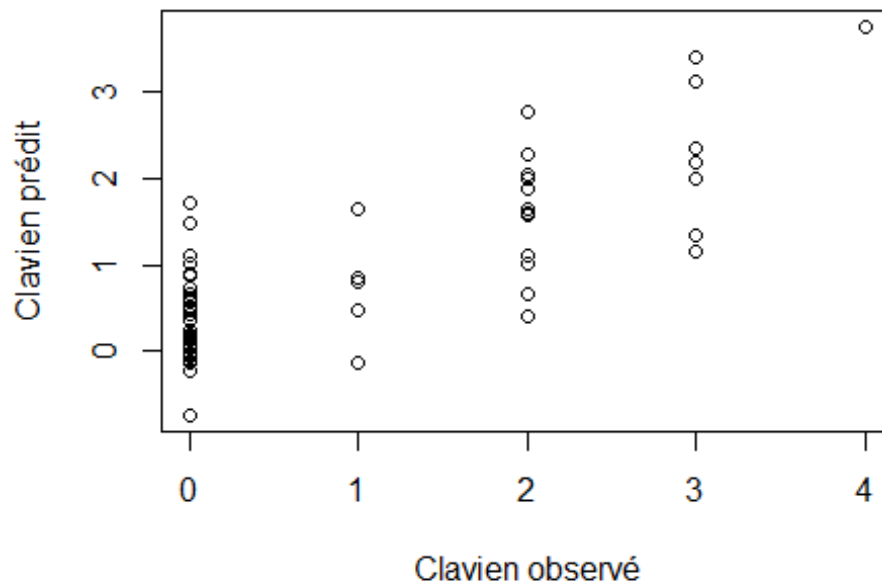
```

```

## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.72026 -0.47762 -0.05027  0.37479  1.83959
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)   1.0713343  1.8597761   0.576  0.56765
## Sexe          -0.6236627  0.3842712  -1.623  0.11208
## surface       1.9014611  1.7527932   1.085  0.28419
## BMI           -0.0924972  0.0866496  -1.067  0.29185
## Age           0.0227023  0.0117337   1.935  0.05977 .
## Mebro_PreOP   0.0486465  0.1499822   0.324  0.74728
## Emboli        -0.5561289  0.3348136  -1.661  0.10416
## Atcd          0.3089377  0.4287817   0.721  0.47521
## Duree_Op      0.0020041  0.0022204   0.903  0.37191
## saignement    0.0000791  0.0002396   0.330  0.74291
## CGR           -0.1898652  0.1230023  -1.544  0.13019
## HYPOTENSION   1.2539253  0.4197407   2.987  0.00468 **
## pringle       0.3586671  0.3025721   1.185  0.24253
## Résection_majeure -0.1487032  0.4206419  -0.354  0.72547
## TP            -0.0356899  0.0115916  -3.079  0.00365 **
## bili          0.0089784  0.0057604   1.559  0.12658
## Chimio_IAH    0.2637829  0.4651917   0.567  0.57370
## Chir_2T       -0.1026014  0.2892323  -0.355  0.72456
## FFRBsa        0.0910108  0.1966585   0.463  0.64591
## FFRpoids      -0.0959936  0.2039384  -0.471  0.64029
## Ratio_Lille   0.0372583  0.7209074   0.052  0.95903
## Fibrose       0.1209907  0.1558082   0.777  0.44178
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.872 on 42 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.6476, Adjusted R-squared:  0.4713
## F-statistic: 3.675 on 21 and 42 DF,  p-value: 0.000163

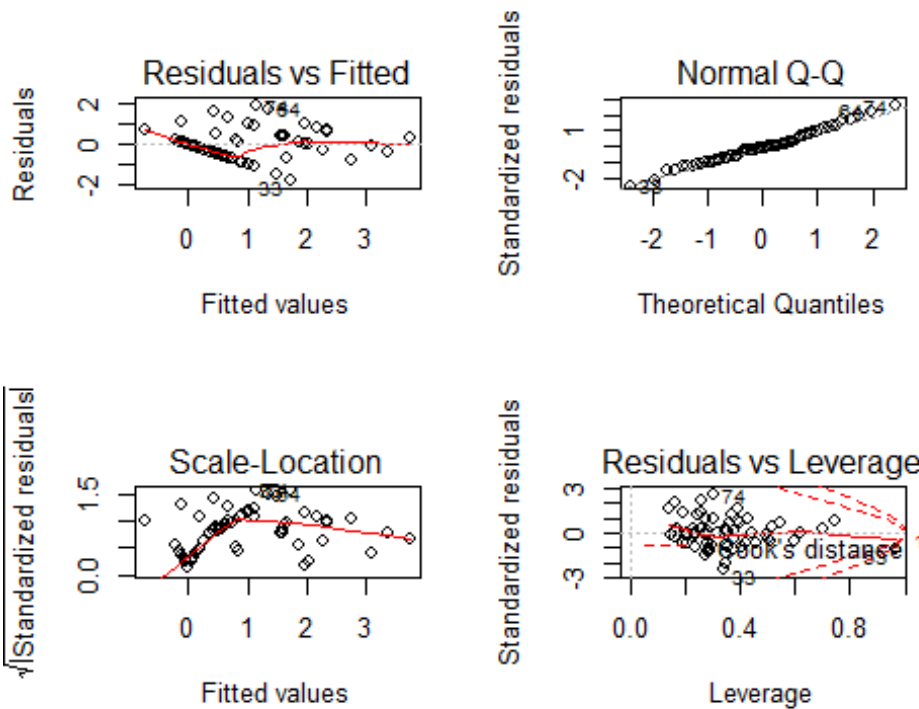
y<-predict(ml)
x<-Data1$Clavien
plot(y~x,xlab="Clavien observé",ylab="Clavien prédit")

```



```
par(mfrow=c(2,2))
plot(ml)
```

```
## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN
## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN
```



```
shapiro.test(ml$residuals)
```

```
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: ml$residuals
## W = 0.9793, p-value = 0.3567
```

### VII.B.3 selection de variables

#### VII.B.3.a modèle choisi par l'AIC

```
m11<-lm(Clavien ~ Sexe + Age + Emboli + CGR + HYPOTENSION +
  pringle + TP + bili, data = Data2[Data2$numéro != 26,
  ], na.action = "na.pass")

summary(m11)

##
## Call:
## lm(formula = Clavien ~ Sexe + Age + Emboli + CGR + HYPOTENSION +
##   pringle + TP + bili, data = Data2[Data2$numéro != 26, ],
##   na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.70191 -0.44639 -0.01085  0.47318  2.18541
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  2.746507   0.905461   3.033  0.00369 **
## Sexe        -0.415664   0.216175  -1.923  0.05969 .
## Age          0.027045   0.009987   2.708  0.00900 **
## Emboli      -0.651433   0.214263  -3.040  0.00361 **
## CGR         -0.108075   0.077466  -1.395  0.16859
## HYPOTENSION  1.403424   0.328648   4.270 7.78e-05 ***
## pringle      0.470062   0.237598   1.978  0.05290 .
## TP          -0.039646   0.008199  -4.835 1.11e-05 ***
## bili         0.008637   0.004469   1.933  0.05844 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.8051 on 55 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.6066, Adjusted R-squared:  0.5493
## F-statistic: 10.6 on 8 and 55 DF, p-value: 7.384e-09

shapiro.test(m11$residuals)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: m11$residuals
## W = 0.98726, p-value = 0.7529
```

```

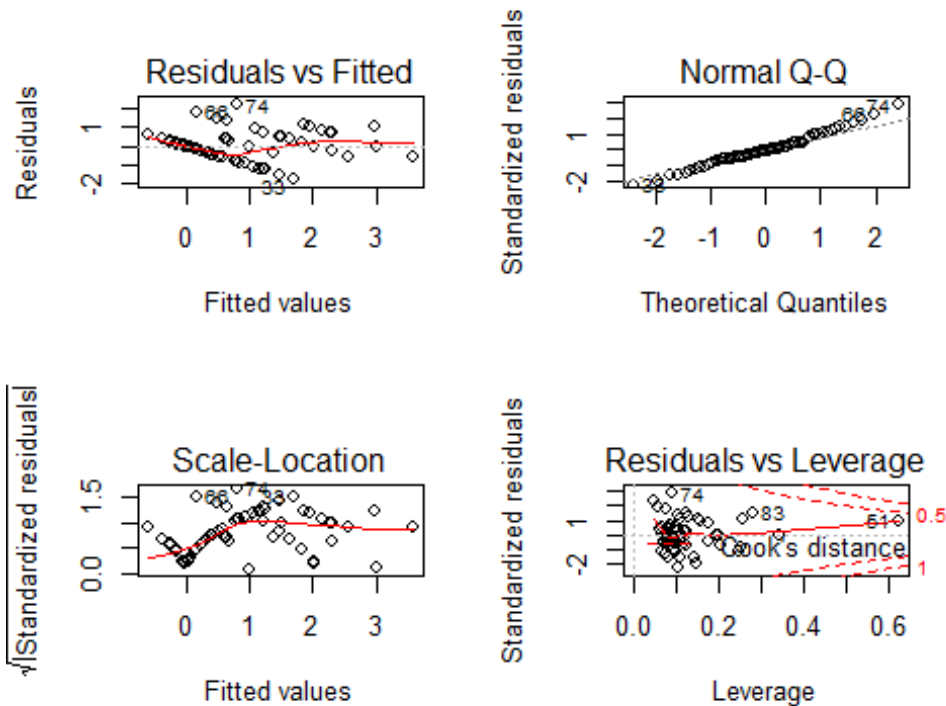
m12<-lm(Clavien ~ Sexe + Age + Emboli + HYPOTENSION +
  pringle + TP + bili, data = Data2[Data2$numéro != 26,
  ], na.action = "na.pass")

summary(m12)

##
## Call:
## lm(formula = Clavien ~ Sexe + Age + Emboli + HYPOTENSION + pringle +
##     TP + bili, data = Data2[Data2$numéro != 26, ], na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.70790 -0.42636 -0.03958  0.36322  2.19006
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  2.722815   0.912919   2.983 0.004227 **
## Sexe        -0.481113   0.212799  -2.261 0.027672 *
## Age          0.026116   0.010048   2.599 0.011927 *
## Emboli      -0.702926   0.212836  -3.303 0.001672 **
## HYPOTENSION  1.355977   0.329634   4.114 0.000129 ***
## pringle      0.532146   0.235357   2.261 0.027663 *
## TP          -0.039279   0.008264  -4.753 1.44e-05 ***
## bili         0.008365   0.004502   1.858 0.068422 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.8119 on 56 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.5926, Adjusted R-squared:  0.5417
## F-statistic: 11.64 on 7 and 56 DF,  p-value: 4.999e-09

par(mfrow=c(2,2))
plot(m12)

```



```
shapiro.test(ml2$residuals)
```

```
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: ml2$residuals
## W = 0.98433, p-value = 0.593
```

VII.B.4 PHLF

VII.B.5 Modèle complet

```
data<-read.table("Data1.csv",header=TRUE,sep=";",dec=",")
Data2<-na.omit(data)
Data1<-Data2[Data2$numéro!=26,]

ml<-lm(PHLF_grade~Sexe+surface+BMI+Age+Mebro_PreOP+Emboli+Atcd+Duree_Op+saignement+CGR+
      HYPOTENSION+pringle+Résection_majeure+TP+bili+Chimio_IAH+Chir_2T+FFR
      Bsa+FFRpoids+Ratio_Lille+Fibrose,
      data=Data1,na.action="na.pass")
summary(ml)

##
## Call:
## lm(formula = PHLF_grade ~ Sexe + surface + BMI + Age + Mebro_PreOP +
##     Emboli + Atcd + Duree_Op + saignement + CGR + HYPOTENSION +
##     pringle + Résection_majeure + TP + bili + Chimio_IAH + Chir_2T +
##     FFRBsa + FFRpoids + Ratio_Lille + Fibrose, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##
```



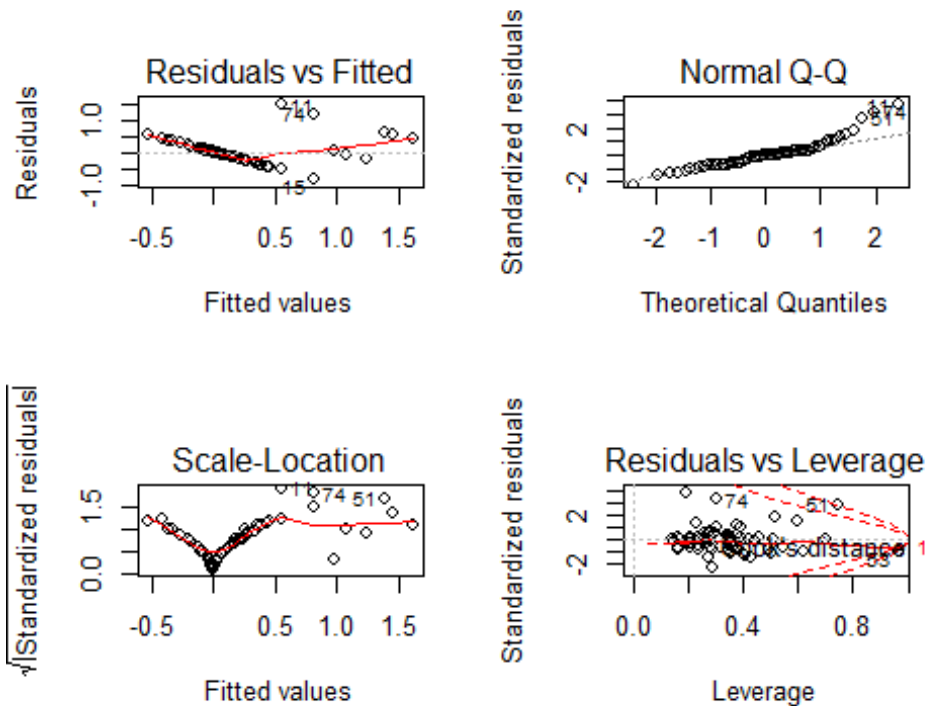
```

## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.81917 -0.23762 -0.00837  0.10063  1.45397
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  -2.669e-01  9.334e-01  -0.286  0.77635
## Sexe        -1.297e-01  1.929e-01  -0.672  0.50507
## surface     2.598e+00  8.797e-01   2.953  0.00513 **
## BMI        -1.510e-01  4.349e-02  -3.472  0.00121 **
## Age        -3.014e-04  5.889e-03  -0.051  0.95943
## Mebro_PreOP  1.010e-02  7.528e-02   0.134  0.89394
## Emboli     -8.305e-02  1.680e-01  -0.494  0.62372
## Atcd       -5.168e-02  2.152e-01  -0.240  0.81139
## Duree_Op    7.542e-04  1.114e-03   0.677  0.50228
## saignement  7.187e-05  1.202e-04   0.598  0.55325
## CGR        -1.102e-01  6.174e-02  -1.785  0.08150 .
## HYPOTENSION 1.749e-01  2.107e-01   0.830  0.41122
## pringle     1.497e-01  1.519e-01   0.986  0.32989
## Résection_majeure -6.522e-02  2.111e-01  -0.309  0.75893
## TP         -1.195e-02  5.818e-03  -2.054  0.04627 *
## bili        8.721e-03  2.891e-03   3.016  0.00433 **
## Chimio_IAH  3.068e-01  2.335e-01   1.314  0.19591
## Chir_2T     1.867e-01  1.452e-01   1.286  0.20554
## FFRBsa     1.770e-01  9.871e-02   1.793  0.08011 .
## FFRpoids   -1.749e-01  1.024e-01  -1.709  0.09491 .
## Ratio_Lille -2.066e-01  3.618e-01  -0.571  0.57102
## Fibrose     1.846e-01  7.820e-02   2.360  0.02297 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.4377 on 42 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.6049, Adjusted R-squared:  0.4073
## F-statistic: 3.061 on 21 and 42 DF,  p-value: 0.000996

par(mfrow=c(2,2))
plot(ml)

## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN
## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN

```



```
shapiro.test(ml$residuals)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: ml$residuals
## W = 0.8885, p-value = 3.029e-05
```

## VII.B.6 Sélection de modèle

```
ml4<-lm(PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + pringle + TP +
      bili + Chimio_IAH + Fibrose,data=Data1,na.action="na.pass")
summary(ml4)

##
## Call:
## lm(formula = PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + pringle + TP +
##     bili + Chimio_IAH + Fibrose, data = Data1, na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.72248 -0.20491 -0.03681  0.13561  1.58275
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  1.189162   0.570210   2.085  0.04168 *
## surface      0.936316   0.499314   1.875  0.06608 .
## BMI         -0.074761   0.028884  -2.588  0.01231 *
## CGR         -0.056417   0.043506  -1.297  0.20013
## pringle      0.221197   0.134489   1.645  0.10573
## TP          -0.014935   0.004575  -3.265  0.00189 **
```

```
## bili          0.007520    0.002558    2.940  0.00479 **
## Chimio_IAH    0.507519    0.201793    2.515  0.01485 *
## Fibrose       0.126343    0.067712    1.866  0.06739 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.441 on 55 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.4745, Adjusted R-squared:  0.3981
## F-statistic: 6.209 on 8 and 55 DF,  p-value: 1.061e-05
```

### VII.B.7 Ajustement basé sur les pentes

```
m15<-lm(PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + TP +
  bili + FFRBsa + FFRpoids + Fibrose,data=Data1,na.action="na.pass")
summary(m15)

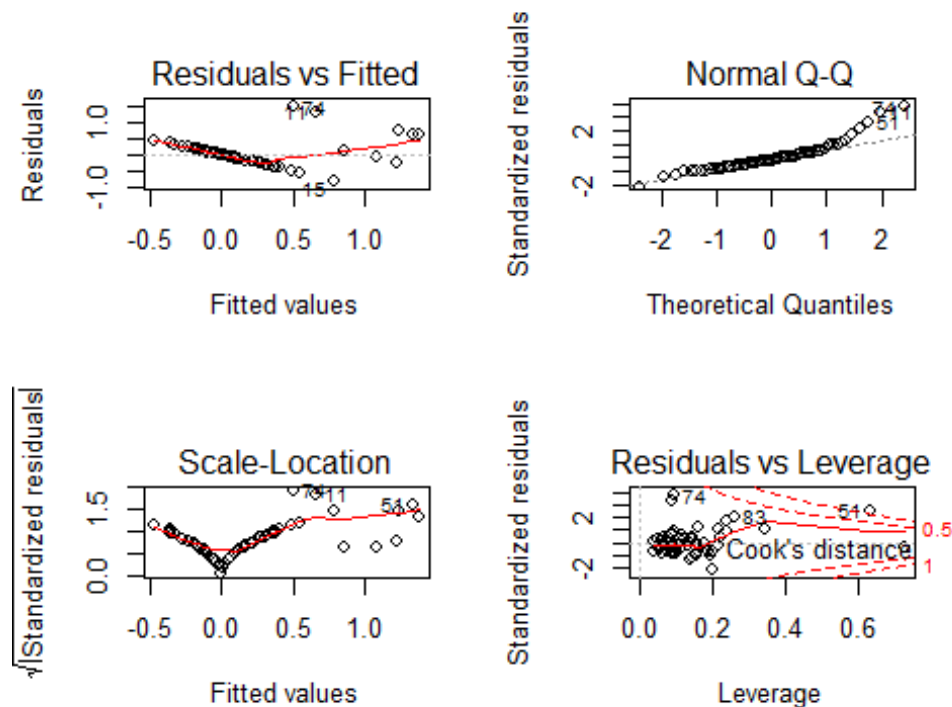
##
## Call:
## lm(formula = PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + TP + bili + FFRBsa +
##     FFRpoids + Fibrose, data = Data1, na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.79148 -0.23556 -0.07465  0.14052  1.48956
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -0.033617   0.604319  -0.056  0.955840
## surface      2.504117   0.603908   4.147  0.000118 ***
## BMI          -0.147331   0.033312  -4.423  4.65e-05 ***
## CGR          -0.091875   0.040708  -2.257  0.028006 *
## TP           -0.011548   0.004333  -2.665  0.010077 *
## bili         0.008556   0.002314   3.697  0.000504 ***
## FFRBsa       0.223510   0.057354   3.897  0.000267 ***
## FFRpoids    -0.222700   0.057987  -3.841  0.000320 ***
## Fibrose     0.161483   0.065139   2.479  0.016268 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.4166 on 55 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.5311, Adjusted R-squared:  0.4629
## F-statistic: 7.787 on 8 and 55 DF,  p-value: 6.332e-07

anova(m14,m15) # pas de différence entre Les modèles m14 et m15

## Analysis of Variance Table
##
## Model 1: PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + pringle + TP + bili + Chimio_I
## AH +
##     Fibrose
## Model 2: PHLF_grade ~ surface + BMI + CGR + TP + bili + FFRBsa + FFRpoids
## +
##     Fibrose
## Res.Df    RSS Df Sum of Sq F Pr(>F)
```

```
## 1      55 10.6980
## 2      55  9.5462  0    1.1518
```

```
par(mfrow=c(2,2))
plot(m15)
```



```
shapiro.test(m15$residuals)
```

```
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  m15$residuals
## W = 0.8876, p-value = 2.814e-05
```

VII.B.8 PHH

VII.B.9 Modèle complet

```
data<-read.table("Data1.csv",header=TRUE,sep=";",dec=",")
Data2<-na.omit(data)
Data1<-Data2[Data2$numéro!=26,]

m1<-lm(PHH_grade~Sexe+surface+BMI+Age+Mebro_PreOP+Emboli+Atcd+Duree_Op+saignement+CGR+
      HYPOTENSION+pringle+Résection_majeure+TP+bili+Chimio_IAH+Chir_2T+FFR
      Bsa+FFRpoids+Ratio_Lille+Fibrose,
      data=Data1,na.action="na.pass")
summary(m1)

##
## Call:
```

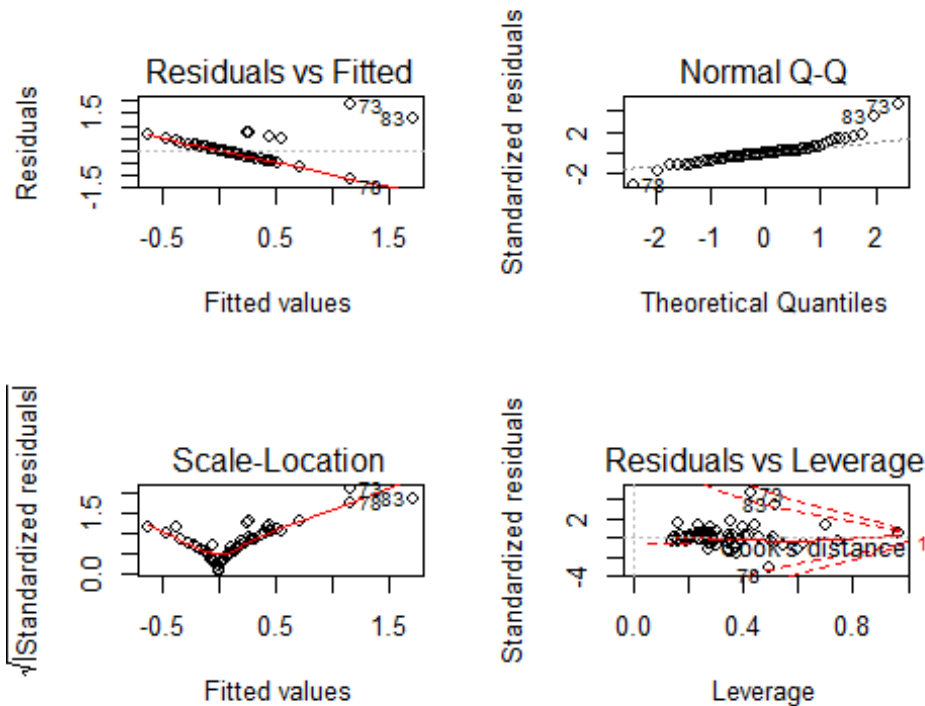
```

## lm(formula = PHH_grade ~ Sexe + surface + BMI + Age + Mebro_PreOP +
##     Emboli + Atcd + Duree_Op + saignement + CGR + HYPOTENSION +
##     pringle + Résection_majeure + TP + bili + Chimio_IAH + Chir_2T +
##     FFRBsa + FFRpoids + Ratio_Lille + Fibrose, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.16345 -0.20059 -0.04775  0.10876  1.83727
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  -6.802e-02  1.131e+00  -0.060  0.9523
## Sexe         -3.866e-01  2.337e-01  -1.654  0.1056
## surface      1.626e+00  1.066e+00   1.525  0.1347
## BMI          -6.694e-02  5.270e-02  -1.270  0.2110
## Age          -1.049e-02  7.137e-03  -1.470  0.1490
## Mebro_PreOP  -5.725e-03  9.122e-02  -0.063  0.9503
## Emboli       2.070e-01  2.036e-01   1.017  0.3152
## Atcd         -4.720e-03  2.608e-01  -0.018  0.9856
## Duree_Op     2.296e-03  1.351e-03   1.700  0.0965 .
## saignement  -6.258e-05  1.457e-04  -0.429  0.6698
## CGR          -3.476e-02  7.481e-02  -0.465  0.6446
## HYPOTENSION  5.258e-01  2.553e-01   2.060  0.0457 *
## pringle      1.577e-01  1.840e-01   0.857  0.3964
## Résection_majeure -4.594e-01  2.558e-01  -1.796  0.0797 .
## TP          -1.012e-02  7.050e-03  -1.435  0.1588
## bili         2.868e-03  3.504e-03   0.819  0.4176
## Chimio_IAH   3.650e-02  2.829e-01   0.129  0.8980
## Chir_2T     -4.011e-02  1.759e-01  -0.228  0.8208
## FFRBsa       5.707e-03  1.196e-01   0.048  0.9622
## FFRpoids    -3.601e-03  1.240e-01  -0.029  0.9770
## Ratio_Lille  9.292e-03  4.385e-01   0.021  0.9832
## Fibrose     1.311e-01  9.477e-02   1.384  0.1737
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.5304 on 42 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.4219, Adjusted R-squared:  0.1329
## F-statistic: 1.46 on 21 and 42 DF, p-value: 0.1462

par(mfrow=c(2,2))
plot(ml)

## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN
## Warning in sqrt(crit * p * (1 - hh)/hh): production de NaN

```



```
shapiro.test(ml$residuals)
```

```
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: ml$residuals
## W = 0.88131, p-value = 1.694e-05
```

#### VII.B.10 Sélection de modèle

```
m14<-lm(PHH_grade ~ Sexe + surface + Age + Duree_Op + HYPOTENSION +
Résection_majeure + TP + Fibrose,data=Data1,na.action="na.pass")
summary(m14)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = PHH_grade ~ Sexe + surface + Age + Duree_Op + HYPOTENSION +
## Résection_majeure + TP + Fibrose, data = Data1, na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.09648 -0.23104 -0.05932  0.13251  2.15623
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)    0.575687   0.793437   0.726   0.4712
## Sexe           -0.248122   0.186549  -1.330   0.1890
## surface         0.503315   0.350496   1.436   0.1567
## Age            -0.010869   0.006103  -1.781   0.0804 .
## Duree_Op        0.002092   0.001131   1.850   0.0697 .
## HYPOTENSION     0.497852   0.204058   2.440   0.0179 *
```

```
## Résection_majeure -0.344038  0.173225 -1.986  0.0520 .
## TP -0.011423  0.005044 -2.264  0.0275 *
## Fibrose 0.100964  0.074620  1.353  0.1816
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.4959 on 55 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.3381, Adjusted R-squared:  0.2418
## F-statistic: 3.511 on 8 and 55 DF,  p-value: 0.002409
```

## VII.B.11 Ajustement basé sur les pentes

```
m15<-lm(PHH_grade ~ Duree_Op + HYPOTENSION +
        TP,data=Data1,na.action="na.pass")
summary(m15)

##
## Call:
## lm(formula = PHH_grade ~ Duree_Op + HYPOTENSION + TP, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.78346 -0.22765 -0.04272  0.07579  2.29283
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  0.172459   0.530894   0.325  0.7464
## Duree_Op     0.002886   0.001104   2.614  0.0113 *
## HYPOTENSION  0.415118   0.206922   2.006  0.0494 *
## TP          -0.009409   0.005057  -1.861  0.0677 .
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.5152 on 60 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.2206, Adjusted R-squared:  0.1816
## F-statistic: 5.661 on 3 and 60 DF,  p-value: 0.001753

anova(m14,m15) # Le modèle simple n'est pas moins bon

## Analysis of Variance Table
##
## Model 1: PHH_grade ~ Sexe + surface + Age + Duree_Op + HYPOTENSION + Résec
tion_majeure +
##      TP + Fibrose
## Model 2: PHH_grade ~ Duree_Op + HYPOTENSION + TP
##   Res.Df    RSS Df Sum of Sq    F Pr(>F)
## 1      55 13.528
## 2      60 15.929 -5    -2.4007 1.952 0.1005

shapiro.test(m15$residuals)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
```

```
## data: ml5$residuals
## W = 0.73621, p-value = 2.133e-09
```

## VII.C Fistule

### VII.C.1 Modèle complet

```
Data1<-Data2[Data2$numéro!=26,]
```

```
ml<-lm(Fistule~Sexe+surface+BMI+Age+Mebro_PreOP+Emboli+Atcd+Duree_Op+saignement+CGR+
      HYPOTENSION+pringle+Résection_majeure+TP+bili+Chimio_IAH+Chir_2T+FFR
      Bsa+FFRpoids+Ratio_Lille+Fibrose,
      data=Data1,na.action="na.pass")
summary(ml)
```

```
##
## Call:
## lm(formula = Fistule ~ Sexe + surface + BMI + Age + Mebro_PreOP +
##     Emboli + Atcd + Duree_Op + saignement + CGR + HYPOTENSION +
##     pringle + Résection_majeure + TP + bili + Chimio_IAH + Chir_2T +
##     FFRBsa + FFRpoids + Ratio_Lille + Fibrose, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.50656 -0.13024 -0.03740  0.07685  0.71878
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)   3.034e-01  6.293e-01  0.482  0.6322
## Sexe          -8.118e-02  1.300e-01 -0.624  0.5358
## surface       -7.485e-02  5.931e-01 -0.126  0.9002
## BMI           3.881e-03  2.932e-02  0.132  0.8953
## Age           3.527e-03  3.970e-03  0.888  0.3795
## Mebro_PreOP  -2.409e-02  5.075e-02 -0.475  0.6374
## Emboli        -1.603e-01  1.133e-01 -1.415  0.1645
## Atcd          2.097e-01  1.451e-01  1.446  0.1557
## Duree_Op     -4.995e-04  7.513e-04 -0.665  0.5098
## saignement   -1.321e-05  8.106e-05 -0.163  0.8714
## CGR          -6.246e-03  4.162e-02 -0.150  0.8814
## HYPOTENSION   3.283e-01  1.420e-01  2.312  0.0258 *
## pringle       1.050e-01  1.024e-01  1.025  0.3111
## Résection_majeure 2.108e-01  1.423e-01  1.481  0.1461
## TP           -2.924e-03  3.922e-03 -0.746  0.4601
## bili          1.276e-03  1.949e-03  0.655  0.5161
## Chimio_IAH   -1.977e-01  1.574e-01 -1.256  0.2161
## Chir_2T      -9.029e-02  9.786e-02 -0.923  0.3615
## FFRBsa        2.378e-02  6.654e-02  0.357  0.7226
## FFRpoids     -2.520e-02  6.900e-02 -0.365  0.7168
## Ratio_Lille   1.921e-01  2.439e-01  0.788  0.4354
## Fibrose      -7.226e-02  5.272e-02 -1.371  0.1777
## ---
```



```
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.295 on 42 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.4777, Adjusted R-squared:  0.2166
## F-statistic: 1.829 on 21 and 42 DF,  p-value: 0.0475
```

## VII.C.2 Sélection de modèle

```
m14<-lm(Fistule ~ Sexe + Emboli + HYPOTENSION + TP,data=Data1,na.action="na.p
ass")
summary(m14)

##
## Call:
## lm(formula = Fistule ~ Sexe + Emboli + HYPOTENSION + TP, data = Data1,
##     na.action = "na.pass")
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.64329 -0.13178 -0.01345  0.05204  0.77404
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  0.734803   0.239893   3.063 0.003299 **
## Sexe        -0.129681   0.069322  -1.871 0.066347 .
## Emboli      -0.193810   0.069155  -2.803 0.006849 **
## HYPOTENSION  0.446914   0.109865   4.068 0.000143 ***
## TP          -0.005917   0.002693  -2.197 0.031969 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.2719 on 59 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.377, Adjusted R-squared:  0.3348
## F-statistic: 8.927 on 4 and 59 DF,  p-value: 1.048e-05

shapiro.test(m14$residuals)

##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  m14$residuals
## W = 0.86254, p-value = 4.036e-06
```

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## RESUME

### UTILISATION DE LA SCINTIGRAPHIE A LA MEBROFENINE POUR LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES METASTASES HEPATIQUES DES CANCERS COLORECTAUX

**Objectif** : Cette étude compare la scintigraphie hépatique à la  $^{99m}\text{Tc}$ -mébrofénine (SHM) à la volumétrie hépatique (VH) dans l'évaluation préopératoire des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR). Les critères d'étude sont : la défaillance hépatique post hépatectomie (DHPH) et l'hémorragie post hépatectomie (HPH) selon ISGLS ; la fistule biliaire (FB) et la morbi-mortalité post hépatectomie (MPH) selon Clavien-Dindo.

**Matériel et méthode** : Les patients porteurs de MHCCR, inclus de février 2013 à juin 2020 à l'ICM Val d'Aurelle, ont bénéficié au minimum d'une SHM et d'une hépatectomie. La SHM initiale avec ou sans embolisation veineuse hépatique (EVH) et la SHM préopératoire si réalisée ont été rétrospectivement étudiées. Les volumétries correspondantes ont été mesurées a posteriori en accord avec le projet chirurgical. Le seuil d'augmentation du risque de DHPH a été placé à un taux d'extraction de la mébrofénine (TEM) pour le futur foie restant (TEMFFR) de 2,69%/min/m<sup>2</sup> et à un pourcentage de futur foie restant (%FFR) de 30%. Les analyses des DHPH, HPH, FB, MPH ont été comparées pour les volumétries et les scintigraphies par test de  $\chi^2$ .

**Résultats** : 84 patients inclus : 71(84%) ont eu une hépatectomie majeure ; 44(52%) ont eu une embolisation portale et 1(1%) une ligature chirurgicale sus hépatique droite. 28(33%) ont eu une hépatectomie en 2 temps. Pour les SHM pré opératoires : 11(13%) patients présentaient un TEMFR <2,69%/min/m<sup>2</sup> dont 2 avec respect du projet chirurgical. Pour les VH pré opératoires : 26(30%) présentaient un %FFR <30%. Pour 61(72%), la SHM était en accord avec la VH ; pour 17(20%), la SHM ne prédisait pas de risque de DHPH et la VH prédisait un risque ; pour 4(4%), la SHM prédisait un risque et la VH ne prédisait pas de risque. Il existait 12 patients (14%) avec DHPH ; 12(14%) avec fistule biliaire ; 7(8%) avec HPH ; 39(46%) avec Clavien $\geq$ 1 dont 1 décès. L'étude comparative SHM vs VH n'a montré aucune différence significative pour la prédiction des morbidités post hépatectomie pour la DHPH, HPH, FB, MPH.

**Conclusion** : Dans cette étude, la SHM est une aide à la décision et ne présente pas de sur-risque de morbi-mortalité comparée à la VH. Elle permet d'élargir la prise en charge chirurgicale par hépatectomie majeure à davantage de patients (20%).

**Mots clefs** : cancer colorectal ; complications post opératoires ; défaillance hépatique ; embolisation veineuse hépatique ; fonction du futur foie restant ; hépatectomie ; métastases hépatiques ; scintigraphie hépatique à la mébrofénine.