



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

La fermeture de stomie de dérivation digestive au cours d'une hépatectomie pour métastases hépatique de cancer colorectal a-t-elle un impact sur les suites postopératoires ? Etude cas témoin monocentrique rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Léo KLAPISZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

Madame la Docteur Anne PLOQUIN

Monsieur le Professeur Medhi KAROUI

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celle-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
1 - Epidémiologie et prise en charge du cancer colorectal	2
2 - Prise en charge d'un cancer du rectum non métastatique	2
3 - Stomie de dérivation digestive après proctectomie	4
4 - Prise en charge du cancer du rectum avec métastases hépatiques	5
5 - Problématique du travail.....	6
METHODES	8
1 – Patients.....	8
2 - Technique chirurgicale	9
3 - Données recueillies	9
4 - Critères de jugement.....	11
5 - Analyse statistique	11
RESULTATS.....	13
1 - Démographie (tableau 1)	13
2 - Situation oncologique (tableau 1)	13
3 - Procédure chirurgicale (tableau 1).....	14
4 - Données anesthésiques	15
5 - Suites opératoires (tableau 2)	15
DISCUSSION	19
CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE.....	24
ANNEXE 1	26

RESUME

INTRODUCTION : Un quart des cancers colorectaux se révèlent avec des métastases hépatiques synchrones. Lorsque la prise en charge chirurgicale débute par la tumeur primitive et qu'une stomie de dérivation est réalisée, le bon moment pour rétablir la continuité n'a pas encore été établi. Pour explorer la piste d'un rétablissement pendant l'exérèse secondaire des métastases hépatiques nous avons étudié la morbidité post-opératoire de ce double geste par une analyse rétrospective, cas témoins, monocentrique, comparant les suites opératoires d'un groupe de patients avec rétablissements de continuité au cours d'une hépatectomie à celles d'un groupe contrôle.

METHODE : Tous les patients ayant bénéficié d'une fermeture d'iléostomie ou de colostomie par abord direct au cours d'une hépatectomie pour métastase d'un cancer rectal dans le service depuis 2004 ont été inclus dans le groupe FERMETURE. Pour Le groupe TEMOIN, tous les patients ayant une stomie pendant hépatectomie pour métastases de cancer du rectum ont été inclus. Les données préopératoires, peropératoires et post-opératoires ont été extraites de base de données prospectives du service. Le critère de jugement principal était le score de morbidité post opératoire (Comprehensive complication index) L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0.

RESULTATS : Nous avons inclus 14 malades dans le groupe FERMETURE, 16 dans le groupe TEMOIN. Les patients avaient reçu en moyenne 5 cycles de chimiothérapie dans le groupe FERMETURE et 7 dans le groupe TEMOIN ($p = 0,2$). Sept patients du groupe FERMETURE avaient eu une hépatectomie majeure (50%) contre 13 dans le groupe TEMOIN (81%) ($p = 0,07$). Le saignement peropératoire était en moyenne de 217mL dans le groupe FERMETURE et 308mL dans le groupe TEMOIN ($p = 0,08$). Il n'y avait aucune mortalité post-opératoire. Il n'y avait pas de différence significative du score CCI avec une moyenne de 15 dans le groupe FERMETURE et 20,8 dans le groupe TEMOIN ($p = 0,6$). Il y avait 2 patients dans chaque groupe avec un score de Clavien ≥ 3 ($p = 1$). Il n'y a eu aucune fistule digestive.

CONCLUSION : La fermeture de stomie au cours d'un hépatectomie pour métastases d'un cancer rectal n'ajoute pas de morbidité supplémentaire au geste. Elle peut ainsi être envisagée lors de l'élaboration de la stratégie thérapeutique des patients.

INTRODUCTION

1 - Epidémiologie et prise en charge du cancer colorectal

Avec 43 068 nouveaux cas en 2015, le cancer colorectal se situe au 3e rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et au 2e rang chez la femme (1). Dans 25% des cas les patients présentent des métastases hépatiques au moment du diagnostic (2). On parle alors de métastases synchrones. La stratégie thérapeutique adoptée dans cette situation peut varier. Cependant, elle doit comporter, lorsque l'objectif est curatif c'est-à-dire lorsque les métastases hépatiques sont résécables, une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, des métastases hépatiques et une chimiothérapie systémique. Dans le cas du cancer du moyen et du bas rectum, une radiothérapie concomitante d'une chimiothérapie est réalisée la plupart du temps avant l'exérèse de la tumeur primitive. Il n'y a pas de recommandation quant à l'ordre dans lequel les résections doivent avoir lieu en revanche, le geste hépatique doit être encadré de chimiothérapie systémique. La situation est plus simple lorsque le cancer rectal n'est pas métastatique d'emblée ou bien, en cas de métastases hépatiques, lorsque celles-ci surviennent plus de 6 mois après le traitement de la tumeur primitive (métastases métachrones).

2 - Prise en charge d'un cancer du rectum non métastatique

Dans le cas d'un patient avec un cancer du rectum non métastatique, le traitement curatif consiste en l'exérèse carcinologique du rectum. Après un bilan préopératoire une classification du cancer est réalisée selon le stade TNM.

- Cancer du bas et du moyen rectum :

En dehors des stades I (T1-T2, N0, M0) tous les cancers doivent recevoir un traitement par radio-chimiothérapie néoadjuvante. Au décours, est réalisée l'exérèse chirurgicale. L'intervention standard consiste en une proctectomie avec excision complète du mésorectum (3). Exceptionnellement, lorsque le cancer est situé au contact le sphincter anal, la continuité digestive n'est pas rétablie. Une colostomie terminale et définitive est alors pratiquée en association au geste local : l'amputation abdomino-périnéale. Dans les cas d'un cancer à distance du sphincter anal, c'est-à-dire dans la majorité des cas, une anastomose colorectale ou colo-anale permet de rétablir la continuité digestive.

Après une telle intervention, une dérivation digestive par une stomie en amont de l'anastomose est réalisée. Elle a pour but de protéger l'anastomose colorectale ou colo-anale en dérivant les selles avant qu'elles ne traversent l'anastomose. Elle protège ainsi la suture colorectale ou colo-anale de manière temporaire, le temps de la cicatrisation. Elle permet de limiter le risque de fistule de l'anastomose. En théorie la stomie de dérivation est réalisée de manière systématique lors de l'exérèse du rectum étant donné le risque élevé de fistule que représente l'exérèse totale du mésorectum (4).

- Cancers du haut rectum et de la jonction colorectale :

La radiochimiothérapie néoadjuvante peut être discutée pour les cancers localement avancés (stades T4 résécables). L'intervention standard consiste en une exérèse du cancer et de son méso avec des marges de 5 cm. Le rétablissement de continuité est réalisé par anastomose colorectale. Une stomie de dérivation digestive est

réalisée au cas par cas selon l'évaluation des conditions locales et générales par le chirurgien.

3 - Stomie de dérivation digestive après proctectomie

La stomie de dérivation digestive au cours d'une proctectomie peut être réalisée au niveau de l'iléon terminale (iléostomie) ou bien au niveau du colon (colostomie). Aucune différence de morbidité n'a été démontrée quant à la réalisation d'une colostomie ou d'une iléostomie (5).

Bien qu'elles soient temporaires ces stomies sont responsables de multiples complications. Des pertes hydriques importantes par hyperdébit de la stomie peuvent entraîner une déshydratation extra-cellulaire et une insuffisance rénale aiguë. Elles peuvent se compliquer d'un prolapsus stomial, d'éventration péri-stomiale, de nécrose cutanée péristomiale ou bien de saignement muqueux. Une occlusion intestinale peut également survenir par sténose de la stomie (6).

Par ailleurs les études qui se sont intéressées à la qualité de vie des patients pris en charge d'un cancer du rectum ont montré que la stomie induisait à elle seule une baisse significative de la qualité de vie (7,8).

En théorie le rétablissement de la continuité digestive par la fermeture de cette stomie est réalisé entre 6 et 8 semaines après l'intervention. Un certain nombre d'études observationnelles ont cependant montré que le délai de rétablissement est souvent plus long. Ce délai peut être dû à la survenue de complications post-opératoires, d'une chimiothérapie adjuvante ou bien tout simplement du fait que la programmation du geste de rétablissement n'est pas prioritaire sur les gestes de la chirurgie carcinologique (9–11).

4 - Prise en charge du cancer du rectum avec métastases hépatiques

La chirurgie est le meilleur traitement des métastases lorsqu'elle permet d'obtenir des marges saines (R0) et un foie fonctionnel restant (de l'ordre de 30% du volume fonctionnel initial). La chimiothérapie néoadjuvante, l'embolisation portale préopératoire du futur foie réséqué, les hépatectomies en deux 2 temps ainsi que l'ablation thermique associée à l'hépatectomie sont les stratégies les plus utilisées pour obtenir l'éradication de la maladie tumorale intra-hépatique (12).

- Métastases hépatiques métachrones:

Lorsque les métastases hépatiques apparaissent plus de 6 mois après le cancer rectal on parle de métastases métachrones. Lorsqu'elles sont évaluées comme résécables d'emblée, il est recommandé de pratiquer 6 cycles de chimiothérapie par FOLFOX avant l'hépatectomie et 6 cycles après (13). Lorsque les métastases ne semblent pas résécables au diagnostic, une chimiothérapie « néo-adjuvante » dite « intensifiée », associant la chimiothérapie antitumorale à une thérapie ciblée telle que le BEVACIZUMAB ou le CETUXIMAB, voire une tri-chimiothérapie comme le FOLFIRINOX, est recommandée. Son objectif est d'obtenir une diminution suffisante du volume tumoral pour permettre une hépatectomie curative (2).

Du fait d'une morbidité post-opératoire accrue par le nombre de cycle de chimiothérapie reçu, les patients reçoivent en général un maximum de 6 cycles préopératoires (14). Un délai de 3 à 6 semaines (selon que le BEVACIZUMAB a été utilisé ou non) est alors recommandé entre la dernière cure de chimiothérapie et l'hépatectomie. Cela permet de minimiser les complications post-opératoires tout en limitant la durée sans traitement (15).

- Métastases hépatiques synchrones :

Lorsque les métastases hépatiques apparaissent de manière concomitante au cancer du rectum, on parle de métastases synchrones. Plusieurs stratégies sont alors possibles quant à l'ordre dans lequel les résections rectales et hépatiques peuvent être faites :

_ Les deux localisations (rectale et hépatique) peuvent être réséquées en un temps. Cette stratégie n'est pas recommandée étant donné la difficulté que représente généralement l'exérèse rectale (12)

_ Lorsque les deux localisations sont réséquées en deux temps, une des stratégies consiste à réaliser l'hépatectomie dans le premier temps. Le geste est encadré par de la chimiothérapie comme pour les métastases métachrones. On nomme cette stratégie « Liver first » (16)

_ La stratégie la plus courante actuellement consiste à réaliser une prise en charge chirurgicale en deux temps. L'exérèse rectale dans un premier temps, selon les mêmes principes que pour la prise en charge du cancer du rectum non métastatique. Puis l'hépatectomie après une chimiothérapie.

5 - Problématique du travail

Les différentes stratégies oncologiques ne prennent généralement pas en compte le temps du rétablissement de la continuité digestive par fermeture de la stomie. Pourtant, nous l'avons vu plus haut, la stomie est responsable de complications dans l'histoire du cancer rectal et, si ces complications sont exceptionnellement des complications majeures, la qualité de vie des patients peut en être altérée. Il est généralement admis d'attendre que le protocole de

chimiothérapie péri-opératoire soit parvenu à son terme avant de proposer le rétablissement de continuité (8). Cependant, afin de limiter le nombre de procédures anesthésiques et chirurgicales, il a été proposé d'associer la fermeture de la stomie à l'hépatectomie pour métastase dans la prise en charge du cancer du rectum métastatique.

Dans la mesure où la chimiothérapie doit obligatoirement être interrompue avant l'hépatectomie, il semble intéressant de mettre à profit cette pause pour fermer la stomie dans le même temps que l'hépatectomie.

Se pose alors la question des complications inhérentes à ce double geste.

Dans cette étude nous avons étudié la morbidité post-opératoire après hépatectomie pour métastase de cancer rectal lorsque celle-ci était associée à la fermeture d'une stomie de dérivation. Les résultats étaient comparés à ceux d'une population témoin.

METHODES

1 – Patients

Il s'agissait d'une étude clinique rétrospective de type cas-témoin.

Tous les patients ayant été opérés d'une fermeture de stomie de dérivation dans le même temps qu'une hépatectomie pour métastase(s) hépatique(s) de cancer du rectum entre 2004 et 2016 dans le service de chirurgie digestive et hépato-biliaire du CHRU de Lille ont été inclus dans le groupe FERMETURE. Le screening de ces patients pour l'ensemble de la période a été possible grâce à une extraction des données PMSI, demandée auprès du Département d'Information Médical (DIM) du CHRU de Lille. La requête utilisée reposait sur les codes CIM (classification internationale des maladies) indiqués en ANNEXE 1. Le recueil de données a été réalisé à partir de l'Observatoire ACHBT des hépatectomies (<https://hpbchir.u707.jussieu.fr>), auquel notre centre participe depuis 2012. Pour les patients opérés d'une hépatectomie avant 2012, les données ont été recueillies à partir des archives des dossiers médicaux des patients. Il n'y a eu aucune exclusion de patients.

Tous les patients opérés d'une hépatectomie pour métastase de cancer du rectum avec une stomie en place entre 2004 et 2016 dans le service de chirurgie digestive et hépato-biliaire du CHRU de Lille ont été inclus dans le groupe TEMOIN. Le screening de ces patients a été effectué, comme pour le groupe FERMETURE, grâce à une extraction des données PMSI.

2 - Technique chirurgicale

Les hépatectomies étaient réalisées par laparotomie sous costale droite. Une échographie per-opératoire était pratiquée pour évaluer l'étendue de la maladie hépatique et définir le plan de transsection. La transsection était réalisée à l'aide d'un bistouri à ultrason systématiquement. Un clampage du pédicule hépatique (manœuvre de Pringle) a été utilisée pour diminuer les pertes sanguines chaque fois que nécessaire en utilisant un clampage intermittent (15/5 minutes).

La décision d'effectuer simultanément l'hépatectomie et le rétablissement de continuité digestive était laissée à la discrétion du chirurgien en raison de l'absence de critères préopératoires établis dictant la séquence thérapeutique.

Le rétablissement de continuité digestive était réalisé en fin d'intervention après que la laparotomie sous costale ait été refermée. Il était réalisé par une incision péristomiale. La suture digestive était réalisée par surjets ou points séparés de mono-filament 4/0. La fermeture cutanée de l'ancien orifice de stomie était pratiquée par des points séparés largement espacés de fil tressé non résorbable.

3 - Données recueillies

Ont été recueillis :

- les données démographiques des patients : âge, sexe, poids, indice de masse corporelle (IMC) ;
- l'index de comorbidité de CHARLSON, utilisé dans de nombreuses études cliniques, notamment chirurgicales (17), dont la validation est fondée sur la prédiction du risque de mortalité opératoire ;

- les données chirurgicales peropératoires : voie d'abord, nombre de segments réséqués, nombre et durée des clampages du pédicule hépatique, durée opératoire ;
- les données anesthésiques peropératoires : pertes sanguines, nombres de culot globulaires transfusés ;
- les événements post-opératoires survenus dans les 90 jours : mortalité, morbidité globale, fistule digestive, fistule biliaire, insuffisance hépato-cellulaire, ascite.

La **fistule digestive** était définie par l'apparition d'une péritonite stercorale avec nécessité d'intervention chirurgicale, un abcès intra abdominal à l'étage sous mésocolique avec nécessité de prise en charge chirurgicale ou de drainage percutané, l'écoulement de liquide digestif par l'ancien orifice de stomie avec prise en charge chirurgicale ou la mise à jeun et la surveillance dans un service de chirurgie digestive.

La **fistule biliaire** était définie comme la persistance d'un liquide biliaire dans les drainages per-opératoires après les 24 premières heures post-opératoires ou comme la nécessité d'une nouvelle intervention pour drainer un biliome (par voie chirurgicale ou percutanée).

L'**insuffisance hépato-cellulaire** était définie par le « critère 50-50 » (bilirubinémie totale supérieure à 50 mg/L et Temps de Prothrombine (TP) inférieur à 50% au 5^{ème} jour post-opératoire) (18).

L'**ascite** était définie par la persistance d'un épanchement par les drainages per-opératoires plus de 5 jours après l'opération ou par la nécessité d'un drainage percutané.

Ont aussi été recensés la présence d'une insuffisance rénale aiguë, d'infections locales, pariétales ou générales, d'abcès intra-abdominaux, de complications

respiratoires, de complications cardiaques, d'une occlusion digestive fonctionnelle ou mécanique ainsi que le score de DINDO et CLAVIEN recensant la complication la plus grave (19).

4 - Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le *comprehensive complication index (CCI)*(20), calculé en fonction de l'incidence et de la conséquence des événements post-opératoires à 90 jours. Ce score est calculé en cumulant les différentes complications post-opératoires classées en grades de DINDO et CLAVIEN (19). Il est défini par un chiffre allant de 0 à 100 obtenu selon une formule qui pondère les grades de DINDO et CLAVIEN par un score de ressenti de chaque complication par les patients. Ce score a été établi par une analyse de questionnaires donnés à des patients. Le chiffre 0 étant attribué à l'absence de complication et 100 au décès. Pour le calcul du score nous avons utilisé le site internet proposé par l'article princeps: http://www.assessurgery.com/calculator_single/

Les critères de jugement secondaires étaient la morbidité globale, la morbidité hépatique, la durée d'hospitalisation et la fistule digestive.

5 - Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0 (IBM Corporation, Los Angeles, CA). Les variables continues étaient exprimées en moyenne écart-type et ont été comparées avec le test Mann Whitney, les variables discrètes ont été comparées à l'aide du test de Chi 2 de Pearson et le test de Fisher exact quand les

effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Les valeurs de P inférieures ou égales à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Entre 2004 et 2016 dans le service de chirurgie digestive et hépato-biliaire du CHRU de Lille, 137 hépatectomies ont été pratiquées pour métastases de cancer du rectum.

Parmi ces 137 hépatectomies, 14 (correspondant à 14 patients) ont été associées à la fermeture d'une stomie de dérivation (4 colostomies et 10 iléostomies latérales) (groupe FERMETURE).

Dans le même temps, 16 patients porteurs d'une stomie (2 colostomies et 14 iléostomies latérales) ont été opérés par hépatectomie pour métastases de cancer rectal sans fermeture concomitante de cette stomie (groupe TEMOIN).

Un patient ayant bénéficié de 2 hépatectomies à 2 ans d'intervalle sans que sa stomie n'ait été fermée a été inclus deux fois dans le groupe TEMOIN.

1 - Démographie (tableau 1)

Les caractéristiques démographiques des patients n'étaient pas différentes dans les 2 groupes avec en moyenne un âge de 60 ans, un IMC à 24 kg/m² et un score de Charlson à 8.

2 - Situation oncologique (tableau 1)

Dans le groupe FERMETURE tous les patients présentaient une pathologie métastatique d'emblée. On notait deux patients en situation métastatique métachrone (apparition de métastases plus de 6 mois après le diagnostic de cancer rectal) dans le groupe TEMOIN.

A l'exception de deux patients dans le groupe témoin et deux dans le groupe FERMETURE, tous avaient reçu de la chimiothérapie avant le geste hépatique : en moyenne 7 cycles dans le groupe TEMOIN et 5 cycles dans le groupe FERMETURE sans que la différence soit statistiquement significative.

Les chimiothérapies étaient systématiquement composées de 5 Fluoro-uracil avec la plupart du temps un sel de platine : 14 FOLFOX (11 FERMETURE vs 3 TEMOIN), 2 XELOX (2 TEMOIN) et 7 FOLFIRI (1 FERMETURE vs 6 TEMOIN). Certains avaient reçu une thérapie ciblée en association, principalement du BEVACIZUMAB (2 FERMETURE vs 4 TEMOIN) mais aussi du REGORAFENIB (1 FERMETURE) et de l'ERBITUX (2 TEMOIN).

3 - Procédure chirurgicale (tableau 1)

Bien que celle-ci ne soit pas statistiquement significative, on notait une différence entre les délais moyens séparant la réalisation de la stomie de protection du geste hépatique. Ce délai était de 197 jours dans le groupe FERMETURE contre 334 jours dans le groupe TEMOIN.

Aucune hépatectomie n'a été réalisée par voie coelioscopique.

Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, la fréquence des hépatectomies majeures (résection de 3 segments ou plus) était moindre dans le groupe FERMETURE (N = 7, 50%) que dans le groupe TEMOIN (N=13, 81%) ; $p=0,07$.

Sur 16 hépatectomies du groupe TEMOIN, 4 étaient des ré-hépatectomies vs 0/14 dans le groupe FERMETURE.

Le temps de clamage du pédicule hépatique était en moyenne deux fois supérieur dans le groupe TEMOIN bien que cette différence ne soit pas significative (44,8 minutes ; $p=0,2$).

4 - Données anesthésiques

De manière statistiquement significative, le volume moyen de pertes sanguines était moindre dans le groupe FERMETURE que dans le groupe TEMOIN (372 ml vs 694 ml ; $p=0,008$).

Sur les 16 hépatectomies du groupe TEMOIN, 8 ont été associées à un saignement de 750 ml ou plus, ce n'a jamais été le cas dans le groupe FERMETURE.

Il n'y avait pas de différence significative concernant le temps d'intervention (286 vs 345 minutes; $p= 0,1$).

5 - Suites opératoires (tableau 2)

Il n'y avait aucune mortalité post-opératoire dans les 2 groupes.

La morbidité globale était comparable dans les 2 groupes et concernait 8 patients (50%) du groupe TEMOIN et 9 (64%) du groupe FERMETURE.

Il n'y avait pas de différence significative entre le score CCI moyen, calculé respectivement à 15 et 20,8 pour le groupe FERMETURE et le groupe TEMOIN ($p= 0,6$).

Il n'y a eu aucune fistule digestive.

Les complications spécifiques à la chirurgie hépatique étaient trop peu nombreuses pour être comparées. Trois patients ont eu une ascite post-opératoire dans le groupe FERMETURE contre deux dans le groupe TEMOIN. Un seul patient a présenté une

insuffisance hépatocellulaire (groupe TEMOIN) et un seul a présenté une fistule biliaire (groupe FERMETURE).

De même il y a eu trop peu de complications d'ordre général pour qu'elles puissent être comparées. On notait 4 complications pulmonaires (une pneumopathie dans le groupe TEMOIN et trois épanchements pleuraux drainés dans le groupe FERMETURE), 6 patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë compliquant une déshydratation extra-cellulaire, un patient a eu un trouble du rythme cardiaque post-opératoire, 5 patients ont présenté sepsis dont deux d'origine urinaire et trois infections de cathéters, trois patients ont présenté un abcès profond correspondant à la surinfection d'une collection de la loge d'hépatectomie et d'un hématome. Il a également été noté, 4 occlusions traitées par la mise en place d'une sonde naso-gastrique en aspiration, trois iléus post-opératoires et une occlusion sur bride. La plupart de temps, plusieurs complications sont survenues chez le même patient. Seuls 8 patients du groupe TEMOIN et 9 dans le groupe FERMETURE ont cumulé les complications sus-citées.

Tableau 1 données démographiques et de procédure chirurgicale

	FERMETURE n = 14	TEMOIN n = 16	p
Age (δ)	61 (9)	60 (8)	0,8
Score ASA*	2,1	1,9	0,3
Indice de Charlson	8	8	0,5
Poids (kg) (δ)	69 (21)	72 (15)	0,4
Indice de masse corporelle (kg/m ²) (δ)	25 (5)	24 (5)	0,8
Nombre de cycles de chimiothérapie avant le geste hépatique, moyenne	5,1	7	0,2
Chimiothérapie >6 cycles, n(%)	6 (42)	8 (50)	0,6
Ré-hépatectomie, n(%)	0 (0%)	3 (19%)	-
Délai stomie-hépatectomie (jours) (δ)	197 (105)	334 (421)	0,6
Hépatectomie majeure (\geq 3 segments), n(%)	7 (50)	13 (81)	0,07
Durée de clampage (minutes) (δ)	20,8 (20,8)	44,8 (53,4)	0,2
Pertes sanguines (ml) (δ)	312 (217)	694 (308)	0,08
Nombre de culots globulaires transfusés (δ)	0,1 (0,5)	0,3 (0,7)	0,4
Durée opératoire (minutes) (δ)	286 (93)	345 (101)	0,1

* American Society of Anaesthesiology

Tableau 2 : Suites opératoires

	FERMETURE (n = 14)	TEMOIN (n =16)	<i>P</i>
Cardiaque	0(0)	1 (6)	
Respiratoire	1 (7)	3 (19)	
Rénale	2 (14)	4 (25)	
Thrombo-embolique	0(0)	0(0)	
Sepsis	2 (14)	3 (19)	
Abcès profond	2 (14)	1 (6)	
Infection de paroi	1 (7)	2 (13)	
Fistule digestive	0(0)	0(0)	
Occlusion digestive	3 (21)	1 (6)	
Fistule biliaire	1 (7)	0(0)	
Insuffisance hépato-cellulaire	0(0)	1 (6)	
Ascite	3 (21)	2 (13)	
Morbidité globale, n(%)	9 (64)	8 (50)	
Durée de séjour, moyenne (écart-type)	13 (7)	12 (5,6)	0,90
Dindo-Clavien ≥3, n(%)	2 (14)	2 (12)	1,00
CCI, moyenne (écart-type)	15 (14,9)	20,8 (23,8)	0,60
Mortalité 90 jours, n(%)	0(0)	0(0)	

DISCUSSION

Dans notre étude, il n'y a pas eu de sur-morbidité chez les patients à qui nous avons pratiqué la fermeture de stomie dans le même temps qu'une hépatectomie de métastases de cancer colorectal.

L'analyse de nos données démographiques et oncologiques préopératoires montre que les deux groupes de patients, FERMETURE et TEMOIN, étaient comparables. Ils étaient porteurs en majorité d'une iléostomie et les métastases hépatiques étaient synchrones. A l'exception de deux patients, tous avaient reçu une chimiothérapie préopératoire.

Concernant la durée opératoire, bien que cela ne soit pas significatif, il semble que les hépatectomies réalisées dans le même temps que la fermeture de stomie étaient moins complexes que lorsque la stomie était laissée en place. En effet il y a eu moins d'hépatectomies majeures dans le groupe FERMETURE et aucune ré-hépatectomie n'a été réalisée dans ce groupe alors que c'était le cas chez 25% des patients du groupe TEMOIN. La durée d'intervention était en moyenne légèrement inférieure et la durée de clampage deux fois inférieure (données non significatives). Le volume moyen de pertes sanguines, statistiquement inférieur dans notre groupe d'intérêt, peut, lui aussi, être interprété comme le reflet d'une hépatectomie moins complexe ou ayant entraîné peu ou pas d'incident(s) peropératoire(s). La fermeture de stomie ayant lieu systématiquement en fin d'intervention, il est probable que le chirurgien ait décidé à ce moment-là de ne pas la pratiquer lorsque l'hépatectomie avait été complexe ou avait donné lieu à un ou plusieurs incident(s). Dans notre étude, aucune stomie n'a été fermée lorsque le taux de perte sanguine dépassait 750 ml.

Nous avons choisi de prendre comme critère de jugement principal le *Comprehensive Complication Index* (CCI). Ce score nous semblait en effet plus sensible que le score DINDO et CLAVIEN, plus généralement utilisé en chirurgie, dans ce petit effectif avec peu de complications. Nous n'avons pas montré de différence significative en termes de complications post-opératoires immédiates entre les deux groupes. Il y avait peu de complications sévères dans le groupe étudié, peu de complications hépatiques et aucune fistule digestive bien que des hépatectomies majeures et des hépatectomies avec clampage aient été réalisées.

Les facteurs limitants de notre étude sont ceux d'une analyse rétrospective. Il n'y avait pas de stratégie préétablie de prise en charge de la stomie et donc l'absence de critères validés pour assigner les patients dans la stratégie de fermeture ou d'abstention. Un autre facteur limitant de l'étude est qu'elle porte sur un petit effectif de sujets malgré une période de recueil très étendue (12 ans). Parmi les 137 patients initialement sélectionnés, seuls 30 avaient une stomie. Lors de la sélection des patients par le codage CIM, il n'a pas été possible de sélectionner les patients en situation métastatique d'un cancer du rectum de manière synchrone. Il en résulte que la plupart des 107 autres patients sélectionnés par le codage (acte de hépatectomie avec un antécédent d'acte de proctectomie) étaient des patients avec une situation métastatique métachrone. Ils avaient bénéficié de la chirurgie rectale puis de la fermeture de leur stomie avant qu'une prise en charge de métastases hépatiques ne soit réalisée. D'autre part, il peut y avoir eu des erreurs de codage avec des résections sigmoïdiennes emportant la charnière colorectale codé dans les proctectomies. Or une stomie est rarement réalisée dans ce type d'intervention.

Comme nous l'avons signalé en introduction, il n'existe pas de prise en charge standardisée des patients avec métastases hépatiques synchrones d'un cancer

colorectal. Notre étude concerne uniquement les patients chez lesquels la tumeur primitive a été réséquée avant les métastases hépatiques. Bien que cette stratégie soit la plus proposée, notre population ne représente qu'une partie seulement des patients avec un cancer rectal et des métastases hépatiques synchrones (21). D'autre part, notre étude présente un biais de recrutement. En effet notre service étant doté d'une spécialité de chirurgie hépato-biliaire, les patients nous ont souvent été adressés pour la prise en charge des métastases hépatiques, la tumeur primitive ayant été réséquée dans un autre centre. Chez ces patients, la fermeture de stomie a souvent été réalisée dans le centre initial, avant ou après le geste hépatique.

L'analyse systématique de la littérature au travers de la base de données *Pubmed* n'a permis de retrouver que deux études portant sur le même sujet. Il s'agit des travaux de Luppinacci *et al.*, de l'équipe de Saint Antoine à Paris en 2014 et de Lordan *et al.*, du Royal Surrey Country Hospital à Guilford en 2008 (22,23). Dans ces deux études, le nombre de patients ayant bénéficié de la fermeture d'une stomie dans le même temps qu'une hépatectomie était similaire à celui de notre étude (24 patients pour Lupinacci et 14 patients pour Lordan). Ces deux études étaient elles aussi rétrospectives et monocentriques. Il faut noter que dans ces deux travaux, le groupe témoin était constitué de patients non porteurs de stomie. Il nous semble que le choix d'un groupe témoin constitué de patients porteur de stomie au moment de l'hépatectomie renforce la pertinence de la comparaison des résultats de morbidité péri-opératoire entre les deux groupes. Les résultats de ces deux études sont contradictoires. L'étude anglaise portant sur 14 malades entre 1996 et 2006 (23) rapportait une augmentation des complications et de la durée d'hospitalisation par rapport à 269 patients ayant eu une hépatectomie seule après appariement sur le

nombre de segments réséqués et les comorbidités. L'étude française, plus récente, portant sur 24 malades ne retrouvait pas de différence de suites opératoires par rapport à un groupe de 72 patients ayant eu une hépatectomie seule après appariement sur le type d'hépatectomie et la chimiothérapie néoadjuvante.

CONCLUSION

Bien que l'effectif de notre étude soit trop faible pour pouvoir en conclure des recommandations, il semble que la fermeture de stomie au cours d'une hépatectomie n'augmente pas le taux de complications, ni de l'hépatectomie, ni de la fermeture de la stomie. La fermeture concomitante de la stomie peut *a priori* être envisagée en association à une hépatectomie majeure et après clampage pédiculaire. Il pourrait être suggéré que la fermeture de stomie soit réalisée après le geste hépatique, à condition que celui-ci ne se soit pas compliqué d'incident per-opératoire. Cette attitude permettrait de diminuer la période de portage de la stomie, le risque de complications stomiales locales ou générales, et ainsi d'augmenter la qualité de vie de ces patients.

Les résultats de cette étude rétrospective monocentrique pourrait servir de rationnel à la mise en place d'un essai prospectif multicentrique, dans lequel la randomisation serait effectuée en per-opératoire en cas d'hépatectomie non compliquée. Ce type d'essai permettrait d'étudier non seulement les complications précoces de ce double geste mais également la qualité de vie à moyen terme de ces patients, au travers d'une méthodologie dédiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer du côlon-rectum / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-colon-rectum>
2. Phelip J, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, et al. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus Natl Cancérologie Dig [Internet]. juin 2016 [cité 6 mars 2018]; Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/phelip_vf_26_04_2016_tncd_crm.pdf
3. Heald R, Ryall R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1479-82.
4. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):207.
5. Matos D, Lustosa S. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cité 8 mars 2018]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004647>
6. Belkin N, Bordeianou LG, Shellito PC, Hawkins AT. Morbidity Associated with Diverting Loop Ileostomies: Weighing Diversion in Rectosigmoid Resection. *Am Surg*. 2017;83(7):786.
7. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Quality of Life in Rectal Cancer Patients. *Ann Surg*. août 2003;238(2):203-13.
8. Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, Post S, Runkel N, Kienle P. Quality of Life and Timing of Stoma Closure in Patients With Rectal Cancer Undergoing Low Anterior Resection With Diverting Stoma: A Multicenter Longitudinal Observational Study. *Dis Colon Rectum*. avr 2016;59(4):281-90.
9. den Dulk M, Smit M, Peeters KC, Kranenbarg EM-K, Rutten HJ, Wiggers T, et al. A multivariate analysis of limiting factors for stoma reversal in patients with rectal cancer entered into the total mesorectal excision (TME) trial: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):297–303.
10. Kuryba AJ, Scott NA, Hill J, van der Meulen JH, Walker K. Determinants of stoma reversal in rectal cancer patients who had an anterior resection between 2009 and 2012 in the English National Health Service. *Colorectal Dis*. juin 2016;18(6):O199-205.

11. Lordan JT, Heywood R, Shirol S, Edwards DP. Following anterior resection for rectal cancer, defunctioning ileostomy closure may be significantly delayed by adjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Colorectal Dis.* juin 2007;9(5):420-2.
12. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist.* oct 2012;17(10):1225-39.
13. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, et al. Predictive Factors for the Benefit of Perioperative FOLFOX for Resectable Liver Metastasis in Colorectal Cancer Patients (EORTC Intergroup Trial 40983): *Ann Surg.* mars 2012;255(3):534-9.
14. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: *Ann Surg.* janv 2006;243(1):1-7.
15. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey J-N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):278–286.
16. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST, Eggermont AMM, de Wilt JHW. The « Liver-First Approach » for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: *Dis Colon Rectum.* janv 2009;52(1):23-30.
17. Charlson. A new methode of classifying prognostic comorbidity in longtudinal studies: developement and validation.
18. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 Criteria” on Postoperative Day 5. *Ann Surg.* déc 2005;242(6):824-9.
19. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* août 2004;240(2):205-13.
20. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BPL, Breitenstein S, et al. The Comprehensive Complication Index: A Novel and More Sensitive Endpoint for Assessing Outcome and Reducing Sample Size in Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* nov 2014;260(5):757-63.
21. Conrad C, Vauthey J-N, Masayuki O, Sheth RA, Yamashita S, Passot G, et al. Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* déc 2017;24(13):3857-64.
22. Lupinacci RM, Agostini J, Chirica M, Balladur P, Chafaï N, Parc Y, et al. Combined stoma reversal and liver resection: a matched case–control study. *Am J Surg.* 1 sept 2015;210(3):501-5.
23. Lordan JT, Riga AT, Karanjia ND. Liver Resections Combined with Closure of Loop Ileostomies: A Retrospective Analysis. *HPB Surg.* 2008;2008:1-5.

ANNEXE 1

CODES UTILISES LORS DU SCREENING

CCAM :

Hépatectomies tout geste et voie d'abord confondues :

HLFA003 Résection du lobe caudé [de Spiegel] [segment I] du foie, par laparotomie

HLFA004 Hépatectomie droite élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment I], par laparotomie

HLFA005 Lobectomie hépatique droite [Hépatectomie droite élargie au segment IV], par laparotomie

HLFA006 Trisegmentectomie hépatique, par laparotomie

HLFA007 Hépatectomie gauche élargie au lobe caudé [de Spiegel] [segment I], par laparotomie

HLFA009 Bisegmentectomie hépatique, par laparotomie

HLFA010 Hépatectomie centrale, par laparotomie

HLFA011 Lobectomie hépatique gauche, par laparotomie

HLFA017 Hépatectomie droite, par laparotomie

HLFA018 Hépatectomie gauche, par laparotomie

HLFA019 Résection atypique du foie, par laparotomie

HLFA020 Unisegmentectomie hépatique, par laparotomie

HLFC002 Lobectomie hépatique gauche, par coelioscopie

HLFC003 Résection atypique du foie, par coelioscopie

HLFC004 Unisegmentectomie hépatique, par coelioscopie

HLFC027 Bisegmentectomie hépatique, par coelioscopie

HLFC032 Trisegmentectomie hépatique, par coelioscopie

HLFC037 Hépatectomie gauche, par coelioscopie

HLFC801 Hépatectomie droite, par coelioscopie

Fermeture de Stomie :

HHSA001 Fermeture de colostomie cutanée latérale, par abord direct

HGSA001 Fermeture d'entérostomie cutanée, par abord direct

CIM

C20 : Tumeur maligne du rectum

C787 : Tumeur maligne secondaire du foie et des voies biliaires intrahépatiques

Z93 : Stomie

AUTEUR : Nom : KLAPISZ

Prénom : Léo

Date de Soutenance : 25/05/2018

Titre de la Thèse : La fermeture de stomie de dérivation digestive au cours d'une hépatectomie pour métastases hépatiques de cancer colorectal a-t-elle un impact sur les suites postopératoires? Étude cas témoins rétrospective monocentrique.

Thèse - Médecine - Lille 2018

DES de Chirurgie générale, DESC de chirurgie digestive

Mots-clés : stomie, hépatectomie, cancer colorectal

INTRODUCTION : Un quart des cancers colorectaux se révèlent avec des métastases hépatiques synchrones. Lorsque la prise en charge chirurgicale débute par la tumeur primitive et qu'une stomie de dérivation est réalisée, le bon moment pour rétablir la continuité n'a pas encore été établi. Pour explorer la piste d'un rétablissement pendant l'hépatectomie pour des métastases hépatiques nous avons étudié la morbidité post-opératoire de ce double geste par une analyse rétrospective cas témoins monocentrique comparant les suites opératoires d'un groupe de patients avec rétablissements de continuité au cours d'une hépatectomie à celles d'un groupe contrôle

METHODE : Tous les patients ayant bénéficié d'une fermeture d'iléostomie ou de colostomie par abord direct au cours d'une hépatectomie pour métastase d'un cancer rectal dans le service depuis 2004 ont été inclus dans le groupe FERMETURE. Pour Le groupe TEMOIN tous les patients ayant une stomie pendant une hépatectomie pour métastase de cancer du rectum ont été inclus. Les données préopératoires, peropératoires et post-opératoires ont été extraites de la base de données prospective du service. Le critère de jugement principal était le score de morbidité post opératoire (Comprehensive complication index). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 23.0.

RESULTATS : Nous avons inclus 14 malades dans le groupe FERMETURE, 16 dans le groupe TEMOIN. Les patients avaient reçu en moyenne 5 cycles de chimiothérapie dans le groupe FERMETURE et 7 dans le groupe TEMOIN ($p = 0,2$). Sept patients du groupe FERMETURE avaient eu une hépatectomie majeure (50%) contre 13 dans le groupe TEMOIN (81%) ($p = 0,07$). Le saignement peropératoire était en moyenne de 217mL dans le groupe FERMETURE et 308mL dans le groupe TEMOIN ($p = 0,08$). Il n'y avait aucune mortalité post-opératoire. Il n'y avait pas de différence significative du score CCI avec une moyenne de 15 dans le groupe FERMETURE et 20,8 dans le groupe TEMOIN ($p = 0,6$). Il y avait 2 patients dans chaque groupe avec un score de Clavien ≥ 3 ($p = 1$). Il n'y a eu aucune fistule digestive.

CONCLUSION : La fermeture de stomie au cours d'un hépatectomie pour métastases d'un cancer rectal n'ajoute pas de morbidité supplémentaire au geste. Elle peut ainsi être envisagée lors de l'élaboration de la stratégie thérapeutique des patients.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Asseseurs : Monsieur le Professeur Philippe ZERBIB

Madame la Docteur Anne PLOQUIN

Monsieur le Professeur Medhi KAROUI

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESZLAWSKI