



HAL
open science

Métastases hépatiques dans le cancer colo-rectal : faut-il différencier les synchrones des métachrones ? Étude des critères pronostiques onco-chirurgicaux sur une série rétrospective grenobloise de 178 patients

Coralie Frenoux

► To cite this version:

Coralie Frenoux. Métastases hépatiques dans le cancer colo-rectal : faut-il différencier les synchrones des métachrones ? Étude des critères pronostiques onco-chirurgicaux sur une série rétrospective grenobloise de 178 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01621330

HAL Id: dumas-01621330

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01621330>

Submitted on 23 Oct 2017

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

**MÉTASTASES HÉPATIQUES DANS LE CANCER COLO-RECTAL :
FAUT-IL DIFFÉRENCIER LES SYNCHRONES DES MÉTACHRONES ?
ÉTUDE DES CRITÈRES PRONOSTIQUES ONCO-CHIRURGICAUX
SUR UNE SÉRIE RÉTROSPECTIVE GRENOBLOISE DE 178 PATIENTS.**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Coralie FRENOUX

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 11 octobre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU

Directrice de thèse : Docteur Christine REBISCHUNG

Membres : M. le Professeur Mircea CHIRICA

M. le Professeur Christian LETOUBLON

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

TABLE DES MATIERES

Table des matières	2
Abréviations	4
Remerciements	10
Résumé	14
1. Introduction	16
1.1. Carcinogénèse colo rectale et données de biologie moléculaire	16
1.1.1. La carcinogénèse colo-rectale.....	17
1.1.2. Classification moléculaire	19
1.1.3. Données de biologie moléculaire.....	19
1.1.4. Statut RAS/BRAF.....	21
1.2. Physiologie de la dissémination métastatique hépatique	22
1.2.1. Physiologie et anatomie hépatique	22
1.2.2. La dissémination métastatique hépatique.....	23
1.3. Définition de la classe et du caractère synchrone ou métachrone des métastases hépatiques	26
1.3.1. Métastases hépatiques synchrones.....	26
1.3.2. Métastases hépatiques métachrones	27
1.4. Chimiothérapie periopératoire des métastases hépatiques	28
1.4.1. Métastases résécables d'emblée	28
1.4.2. Chimiothérapie de cytoréduction et taux de conversion.....	29
1.5. Métastases hépatiques manquantes, quelle approche ?	30
1.6. Évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie	32
1.6.1. Score de régression tumorale.....	32
1.6.2. Score de Blazer	33
1.7. Toxicité hépatique de la chimiothérapie	33
1.7.1. Lésions de CASH	34
1.7.2. Lésions de syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS).....	34
1.8. Enjeu du diagnostic radiologique initial et secondaire comme bilan de résécabilité.....	35
1.8.1. Bilan radiologique initial	35
1.8.2. Bilan d'évaluation de la réponse radiologique	36

1.8.3.	Apport de l'échographie per opératoire	36
1.9.	Principes généraux de la chirurgie de métastases hépatiques de cancer colo-rectal	36
1.9.1.	Rôle de la marge de résection	37
1.9.2.	Volume hépatique minimal.....	37
1.9.3.	Exérèse non anatomique	38
1.9.4.	Exérèse anatomique	38
1.9.5.	Stratégie séquentielle.....	39
1.9.6.	Stratégie combinée en un temps	40
1.9.7.	Stratégie inversée.....	40
1.9.8.	Stratégie chirurgicale en deux temps	41
1.10.	Place des techniques de destruction focalisées.....	43
2.	Matériel et méthodes	45
2.1.	Type d'étude.....	45
2.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	45
2.3.	Objectifs principaux et objectifs secondaires	45
2.4.	Collection des données.....	45
2.5.	Analyse statistique	46
3.	Résultats	47
3.1.	Caractéristiques des patients	47
3.2.	Stratégies chirurgicales utilisées.....	48
3.3.	Schémas de chimiothérapie réalisés	49
3.4.	Survie globale et survie sans récurrence de la population totale.....	50
3.5.	Métastases hépatiques synchrones	54
3.6.	Métastases hépatiques métachrones.....	55
4.	Discussion et perspectives	59
4.1.	Survie globale de la population totale	59
4.2.	Facteurs pronostiques dans la population globale.....	60
4.2.1.	Statut ganglionnaire de la tumeur primitive	60
4.2.2.	Nombre de métastases hépatiques	60
4.2.3.	Résécabilité d'emblée des lésions	60
4.2.4.	Influence de la marge de résection	61
4.2.5.	Impact de la chimiothérapie.....	61
4.2.6.	Impact de l'exposition au Bevacizumab en préopératoire.....	62
4.3.	Pronostic des métastases hépatiques synchrones et métachrones	62

4.4. Facteurs pronostiques spécifiques aux métastases synchrones et métachrones.....	64
4.4.1. Métastases métachrones.....	64
4.4.2. Métastases synchrones.....	65
4.5. Limites de l'étude.....	66
4.6. Perspectives	67
Conclusion.....	70
Bibliographie.....	73
Tables des figures et des tableaux.....	81
Annexes	82
Classification TNM du Cancer colo rectal.....	82
Protocoles de chimiothérapie.....	83

ABRÉVIATIONS

APC : Adenomatous Polyposis Coli

ASAT : ASpartate Amino Transferase

CASH : Chimiotherapie Associated Steatose hepatitis

CCR : Cancer colorectal

CT : Chimiothérapie

NRAS : Neuroblastome RAS

KRAS : Kirsten RAS

MHCCR : Métastases hépatiques de cancer colo-rectal

MHM : Métastases hépatiques métachrones

MHS : Métastases hépatiques synchrones

MSI : Micro satellites instability (Instabilité des microsatellites)

MSS : Micro satellites stability (Stabilité des microsatellites)

RF : Radiofréquence

SOS : Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

Madame le Pr Mireille Mousseau, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude. Votre confiance, votre gentillesse et votre bienveillance m'ont été précieuses.

Monsieur le Pr Létoublon, professeur émérite, votre participation m'honore particulièrement. Je vous remercie de m'avoir confié ce travail si riche. Le rapprochement de nos disciplines nous fait réfléchir chaque jeudi soir et cette collégialité est fondamentale !

Monsieur le Pr Chirica, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie sincèrement de votre collaboration, votre disponibilité malgré votre programme opératoire dense, votre aide, votre expertise et vos conseils avisés dans l'élaboration de ce projet. Je vous en suis extrêmement reconnaissante.

À Christine, je te remercie d'avoir accepté si gentiment d'encadrer et de diriger ce travail. Ton expérience, ta disponibilité, ta grande patience, ton sens de la rigueur ont été de sérieux alliés pour le mener jusqu'au bout. J'admire ton enthousiasme, ton optimisme et ton dynamisme dans la logistique professionnelle et personnelle. Wonderwoman c'est toi.

[Données à caractère personnel]



[Données à caractère personnel]

[Données à caractère personnel]

[Données à caractère personnel]

RESUME

Introduction

Le cancer colorectal représente le 3^e cancer en termes d'incidence en Europe au sein des tumeurs solides. Les métastases hépatiques, qu'elles soient synchrones chez 40% des patients ou d'apparition métachrone dans le suivi de 50% des patients, grèvent son pronostic.

La prise en charge des métastases hépatiques relève d'une stratégie onco-chirurgicale parfois complexe et dépend de leur caractère résécable ou non résécable d'emblée. La résécabilité initiale en cas de métastases synchrones justifie une chimiothérapie périopératoire par FOLFOX encadrant la chirurgie hépatique et de la tumeur primitive tandis que les métastases métachrones ne requièrent pas forcément une chimiothérapie (CT) néoadjuvante si le geste hépatique est réalisable d'emblée. L'objectif principal de ce travail était donc l'évaluation des stratégies onco-chirurgicales en population réelle sur une série rétrospective grenobloise de 178 patients.

Matériel et méthodes

178 patients opérés et/ou traités par radiofréquence dans le service de chirurgie digestive du CHU de Grenoble pour des métastases hépatiques exclusives ont été inclus dans l'étude entre 2000 et 2011. Les données clinico-biologiques et radiologiques ont été collectées à partir des dossiers des patients opérés. Les caractéristiques démographiques, de la tumeur primitive et des métastases ainsi que les différentes stratégies onco-chirurgicales et les données de survie ont été analysées. L'intervalle diagnostique distinguant les deux populations était de 2 mois.

Résultats

La survie globale médiane de la cohorte était de 58,3 mois. Dans la population globale, en analyse univariée, l'envahissement ganglionnaire ($p=0,0075$), le nombre de métastases > 5 ($p=0,0004$), le caractère résécable d'emblée ($p=0,02$) et le caractère synchrone des métastases ($p=0,05$) ressortaient comme des facteurs statistiquement associés à une diminution de la survie globale. En analyse multi variée, le nombre de métastases > 5 ($p=0,04$), l'envahissement ganglionnaire ($p=0,004$) et l'absence de CT postopératoire ($p=0,04$)

diminuent significativement la survie globale. Le nombre de métastases supérieur à 5 est un facteur indépendant statistiquement associé à une survie sans récurrence péjorative ($p=0,017$).

La survie globale médiane de la population synchrone est de 52,5 mois. L'envahissement ganglionnaire initial ($p=0,03$) et la radiofréquence peropératoire ($p=0,04$) sont statistiquement associés à une survie globale péjorative en analyse uni- et multivariée. Dans la population métachrone, la survie globale médiane est de 70,2 mois. En analyse multivariée, seul le nombre de métastases >5 ($p=0,001$) et l'absence de CT post opératoire ($p=0,03$) diminuent significativement la survie globale. L'analyse multivariée montre que la stratégie en deux temps ($p=0,002$) est pronostique d'une diminution de la survie sans récurrence.

Conclusion

La présence de métastases synchrones au diagnostic est un facteur péjoratif associé à une diminution de la survie globale. Elle mérite une prise en charge onco chirurgicale ambitieuse à visée curative au prix d'une chirurgie en un temps ou séquentielle. Les patients avec une atteinte hépatique métachrone peuvent relever d'une exérèse exclusive, mais notre étude conforte les bénéfices d'un traitement adjuvant.

Mots clés : cancer colorectal, métastases hépatiques synchrones, métastases hépatiques métachrones, chirurgie hépatique, facteurs pronostiques

1. INTRODUCTION

La prise en charge des cancers colo-rectaux représente un défi et un enjeu majeur de santé publique. En effet, le cancer colorectal (CCR) reste le second cancer le plus diagnostiqué en Europe, et son incidence demeure élevée avec environ 43 000 nouveaux cas par an en France. Il représente, en fréquence, la seconde cause de pathologie tumorale chez la femme après le cancer du sein et la 3^e cause chez l'homme (après les cancers de la prostate et du poumon) (1). Chaque année, environ 17 800 patients décèdent d'un cancer colorectal en France, ce qui le place au deuxième rang des décès par cancer tous sexes confondus (2).

Il est maintenant bien établi que le caractère métastatique conditionne la survie, le pronostic et la prise en charge des patients. En effet, la survie spécifique à 5 ans est directement corrélée au stade TNM initial et atteint 93 mois pour les cancers de stade I contre environ 10 mois pour les cancers de stade IV. Néanmoins, la survie globale au stade métastatique, qui ne dépassait pas 6 mois dans les années 90, atteint ce jour plus de trente mois grâce à l'avènement des thérapeutiques ciblées et à une stratégie médico-chirurgicale parfois complexe. Le foie représente le site métastatique le plus fréquent des cancers colorectaux devant les métastases pulmonaires (25%). Environ 50% des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal développeront des métastases hépatiques (MHCCR) au cours de l'évolution de leur maladie.

1.1. Carcinogénèse colo rectale et données de biologie moléculaire

À l'état physiologique, l'homéostasie tissulaire requière une balance finement régulée entre prolifération contrôlée et mort cellulaire programmée, via des échanges inter-cellulaires constants. Le régulateur majeur de ces échanges est la membrane extra cellulaire. Elle agit comme un tuteur de la membrane basale, permet des échanges entre les différents types cellulaires et délivre par sa destruction des facteurs de croissance et des signaux de différenciation (3). La rupture de cet équilibre conduit à la perte de la régulation de la croissance et à un excès de prolifération cellulaire, première étape de la cancérisation.

La carcinogenèse colorectale et la dissémination métastatique hépatique sont des processus multi-étapes complexes faisant intervenir différentes voies de signalisation et interactions cellulaires dont la compréhension est fondamentale puisque source d'intérêt thérapeutique.

1.1.1. La carcinogenèse colo-rectale

À l'échelle moléculaire, cette dernière est maintenant bien décrite et explique l'acquisition d'un phénotype tumoral par les cellules épithéliales glandulaires au niveau des cryptes de la muqueuse intestinale. Deux voies principales existent :

La première, l'instabilité chromosomique est la voie la plus fréquemment impliquée (environ 80 % des CCR). Elle est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, APC, SMAD4...) ou de proto oncogènes comme la protéine KRAS et participent ainsi à l'inactivation bi-allélique de ces gènes, phénomène connu sous le nom de perte d'hétérozygotie ou LOH (Loss Of Heterozygoty).

La seconde, l'instabilité génétique, est caractérisée par la présence d'une instabilité des « microsatellites » et est impliquée dans 12 à 15% des CCR sporadiques. Ces dernières sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de sa réplication. Ces erreurs sont habituellement réparées par un complexe de protéines appartenant au système MMR (MisMatch Repair) comprenant les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. La voie MSI est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenu au cours de la réplication. Ce dernier est lié à une inactivation bi-allélique de gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Cette inactivation peut être due à une hyperméthylation somatique des îlots CpG de la région promotrice du gène MLH1 ou à une mutation survenant dans un des gènes du complexe. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (TGFβRII, BAX, TCF-4...).

Le phénotype tumoral est alors appelé MSI ou dMMR (deficient MisMatch Repair), en opposition aux tumeurs à microsatellites stables (MSS).

Ce mécanisme de carcinogénèse est aussi en cause dans les tumeurs développées dans le cadre d'un syndrome de Lynch défini par l'existence d'une mutation germinale constitutionnelle d'un gène MMR. Ce syndrome est rare et ne représente que 3 à 5% de tous les cancers colorectaux.

Elles sont diagnostiquées histologiquement par immunohistochimie qui met en évidence une perte d'expression de l'une des protéines nommées hMSH2/hPMS1, hPMS2/hMLH1, et confirmées par le test RER (Replication Error) en biologie moléculaire.

L'identification de la mutation en cause utilise une technique de séquençage moléculaire. Toutes les tumeurs développées dans le cadre d'un syndrome de Lynch présentent une instabilité des microsatellites et dans ce cadre, une surveillance standardisée du patient, un test génétique des apparentés et une surveillance personnalisée sont proposés.

En l'absence de traitement, un adénome colorectal va évoluer vers un adénocarcinome au cours d'une cascade d'altérations génétiques successives. Une fois ces mutations génétiques acquises et la prolifération tumorale débutée, des clusters de cellules malignes vont se détacher de la membrane basale et de la tumeur primitive pour migrer par voie lymphatique ou hématogène vers d'autres organes cibles, comme le foie et/ou le poumon, sous la forme de micro ou de macro métastases (< 2mm ou > 2mm respectivement).

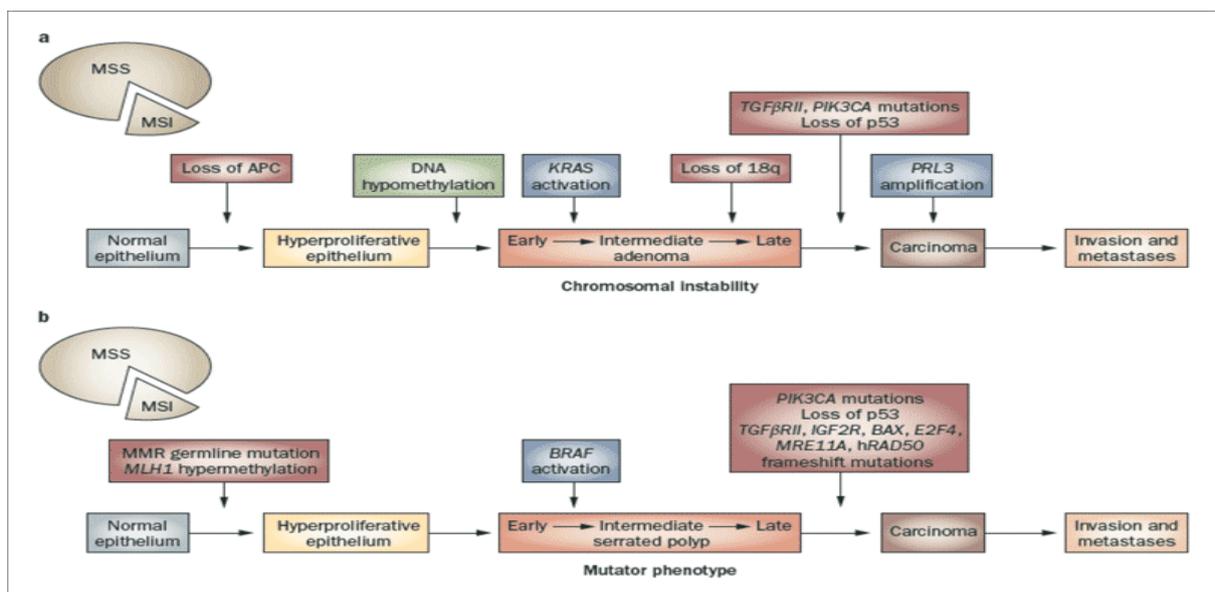


Figure 1 : Les deux voies principales de la carcinogénèse colo rectale

a) Instabilité chromosomique ou voie de la perte d'hétérozygotie

b) Instabilité génétique ou voie MSI

Source : Vilar E, et al. Nat Rev Clin Oncol 2010

1.1.2. Classification moléculaire

De plus, une nouvelle classification sur la base de données moléculaires a enrichi la classification du cancer colo-rectal en 4 sous types moléculaires différents. Cette nouvelle taxonomie reflète la diversité d'évolution du cancer colorectal à la lumière de différences biologiques basées sur une diversité d'expression génique. Elle aurait un rôle pronostique non utilisé en clinique actuellement.

CMS1 MSI Immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGFβ activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Figure 2 : Classification du cancer colorectal en 4 sous types moléculaires

Source : Guinney et al., Nature Med 2016

1.1.3. Données de biologie moléculaire

L'hétérogénéité moléculaire de type Loss Of Heterozygotie (LOH) ou instabilité chromosomique conduit vers des altérations communes des voies de signalisation impliquées de la cancérogenèse colorectale. Ces dernières sont la voie Pi3K et la voie des MAP kinases impliquant les protéines RAS. Ces dernières font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : KRAS (Kirsten RAS), HRAS (Harvey RAS) et NRAS (Neuroblastoma RAS). Elles jouent un rôle important dans la transduction du signal prolifératif à partir des récepteurs membranaires à tyrosine kinase et notamment de l'EGF-R. Ce sont donc des protéines cytosoliques qui nécessitent leur translocation sur la face interne

de la membrane cellulaire pour être activées. Une fois activées, elles activent à leur tour les voies de signalisation d'aval aboutissant aux phénomènes de prolifération, invasion, migration. RAS oscille entre un état actif et un état inactif. Sous sa forme active, RAS recrute et active par phosphorylation les 2 principales voies de signalisation de l'EGFR : celle des MAP kinases (RAS / RAF / MEK / MAPK) par le biais de la protéine RAF et la voie de signalisation PI3K / AKT (cette dernière voie pouvant aussi être activée par l'EGFR sans l'intermédiaire de RAS).

Dans les CCR, le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50 % des cas) ; la plupart des mutations (40 %) se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Dans moins de 10 % des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146). Le gène NRAS est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas). Enfin, il n'est pas décrit de mutation du gène HRAS au cours des CCR. Au total environ 50 à 60 % des CCR présentent une mutation RAS. Ce sont des mutations ponctuelles « faux sens » qui aboutissent à une forme de protéine RAS bloquée en phase active. Par son activation constante, elle active elle-même les voies de signalisation d'aval qui stimulent la prolifération, survie, différenciation, migration cellulaire et angiogenèse (4).

Les protéines RAF sont des protéines sérine/thréonine – Kinases. Il en existe 3 isoformes codées par trois gènes différents : A-RAF, B-RAF et C-RAF. La protéine BRAF appartient à la voie de signalisation RAS / RAF / MEK / MAPK mise en jeu lors de l'activation de l'EGFR. Son rôle est bien établi dans la carcinogenèse colorectale. Située en aval de RAS, la protéine BRAF est activée par RAS et elle va activer à son tour MEK, elle-même activant ERK qui induit, après translocation intra nucléaire, l'expression de gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose.

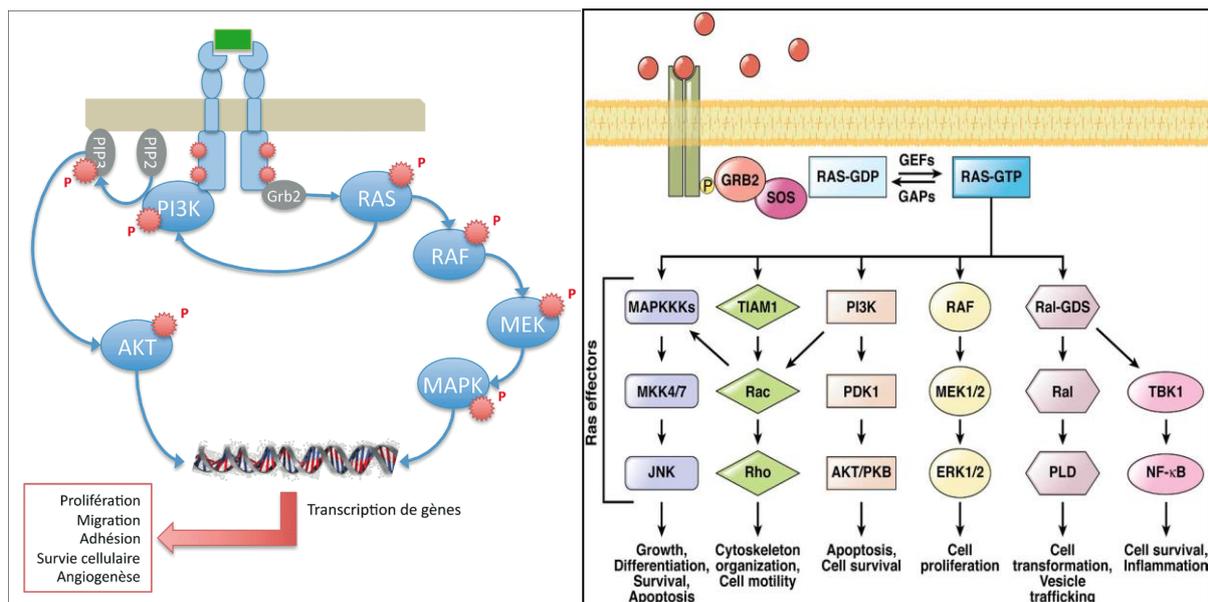


Figure 3 : Voies de signalisation RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT en aval du récepteur transmembranaire à l'EGF

Source : www.fmcgastro.org

1.1.4. Statut RAS/BRAF

Conformément aux recommandations internationales, depuis juin 2013, l'utilisation des thérapies ciblées nécessite en routine le génotypage moléculaire de chaque patient. Il comprend le statut RAS complet avec recherche des mutations activatrices des exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS ainsi que l'analyse de l'exon 15 du gène BRAF (mutation V600E).

Les mutations de RAS confèrent une résistance aux anticorps anti-récepteurs à l'EGF (5–7). Le statut RAS est donc un facteur prédictif essentiel de sensibilité à cette classe thérapeutique ; il serait également d'après certains auteurs un facteur pronostic (8–10).

Les mutations de BRAF concernent environ 9% des patients et elles sont mutuellement exclusives des mutations de RAS. Les cancers colorectaux BRAF mutés se distinguent par leur présentation clinique et physiopathologique : ils sont plus souvent associés à une instabilité des micro-satellites et au phénotype mucineux, au sexe féminin, au stade IV et sont majoritairement localisés au niveau du colon droit. Si elle n'a pas d'impact au stade adjuvant, la voie de signalisation oncogénique BRAF, quand elle est activée, est un facteur pronostic sombre sur la survie sans progression et la survie globale en cas d'extension viscérale puisque

la survie médiane est d'environ 10,8 mois versus 16,4 mois chez les patients non mutés (11, 12).

Chez les patients d'emblée métastatiques au niveau hépatique et dont la tumeur est BRAF muté, les données issues de l'étude TRIBE recommandent l'utilisation d'une trichimiothérapie associée au bévacizumab, compte tenu de l'agressivité de la maladie et de son pronostic défavorable (13). Dans cette niche de patients, les agents ciblant BRAF muté comme le Vemurafénib n'ont pas démontré d'efficacité.

1.2. Physiologie de la dissémination métastatique hépatique

1.2.1. Physiologie et anatomie hépatique

Le foie est un organe vital dont le rôle intrinsèque, à la fois dans la synthèse protéique, le métabolisme glucidique et l'élimination des toxiques sanguins, suscite un intérêt scientifique majeur. Il est constitué de deux lobes divisés en huit segments et sa double vascularisation à la fois artérielle et veineuse en fait le premier organe cible de la dissémination métastatique.

Le foie droit est formé de 2 secteurs : le secteur antérieur divisé en segment V et VIII et le secteur postérieur représenté par les segments VI et VII.

Le foie gauche comprend les segments II, III et IV. Le dernier segment, plus isolé, est en contact avec la veine cave inférieure à la partie postérieure du foie et désigné par le segment I.

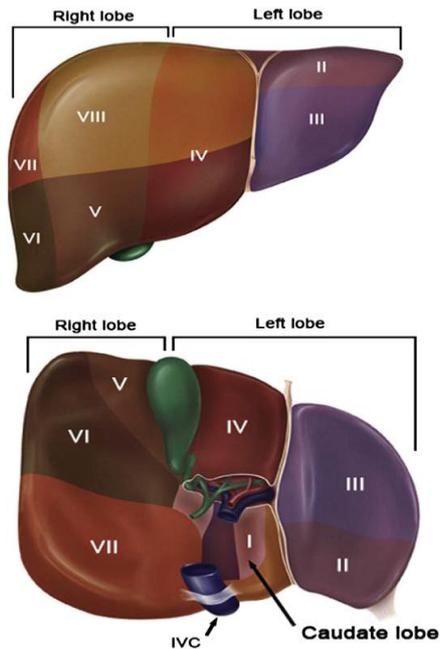


Figure 4 : Anatomie de la segmentation hépatique

Source : Abdel-Misih SR. Surg Clin North Am. 2010

1.2.2. La dissémination métastatique hépatique

Depuis la théorie du ‘seed’ and ‘soil’ décrite par Paget en 1889, dans laquelle l’auteur démontrait que la localisation métastatique dépendait de la tumeur primitive, une nouvelle théorie du ‘self-seeding paradigm’ se développe. Elle suggère qu’il existe des cellules tumorales circulantes ‘multidirectionnelles’ détachées de la tumeur primitive pouvant générer des métastases, se comportant elles-mêmes comme une tumeur primitive. Ainsi, on peut définir la dissémination métastatique comme le détachement de cellules malignes de la tumeur primitive puis leur échappement au système immunitaire, leur survie dans la circulation sanguine en résistant aux forces mécaniques puis enfin à leur implantation et croissance dans un organe privilégié à distance (3).

Elle se fait par deux voies principales, la voie hématogène et la voie lymphatique. C’est l’étape initiale primordiale vers l’intravasation dans des vaisseaux capillaires et lymphatiques préexistants ou issus de la lymphangiogénèse ou néoangiogénèse. Pour migrer, les cellules tumorales perdent leur pouvoir d’adhésion et acquièrent un phénotype invasif par l’expression de N-Cadhérine notamment et nécessitent l’intervention de nombreuses enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire comme les métalloprotéases afin de permettre le passage de cellules vers les capillaires. À partir de cette étape, la maladie tumorale peut être

considérée comme micrométastatique. La vasculature néoformée participe directement au passage intra- et extra-luminal de cellules tumorales par la perte des jonctions serrées au niveau de l'endothélium et le recouvrement vasculaire imparfait des péricytes. Après l'intravasation vasculaire lymphatique, les cellules tumorales vont pouvoir atteindre les structures ganglionnaires. De là, elles vont pouvoir être éliminées par le système immunitaire, mais certaines vont échapper à l'immunosurveillance et vont envahir le tissu ganglionnaire, correspondant au stade N+ final de la classification TNM. Un moyen pour les cellules tumorales de ne pas être reconnues et lysées par les cellules immunes est la formation de larges thrombi par interaction avec les plaquettes, médiée par l'expression de facteurs tissulaires, de la P et L-selectine (3).

La phase suivante du processus métastatique consiste en l'extravasation de cellules tumorales à travers l'endothélium capillaire vers le parenchyme cible, se manifestant par des variations d'expression protéique à la surface de la membrane au profit de molécules d'adhésion comme les sélectines ou à l'activation de ces dernières comme les intégrines (14).

Au niveau hépatique, les capillaires sinusoides constituent un réseau capillaire unique majeur et participent à la diffusion métastatique par voie hématogène. Trois types cellulaires différents se distinguent dans la lumière vasculaire et à proximité de l'endothélium capillaire : les cellules de Kuppfer, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules hépatiques étoilées, chacune participant à l'homéostasie hépatique et à l'extravasation capillaire par les cellules métastatiques. Cette dernière est divisée en 4 étapes distinctes, mais interconnectées, de la phase d'invasion microvasculaire à la phase d'invasion du parenchyme hépatique.

Tout d'abord, l'infiltration microvasculaire du parenchyme hépatique par les cellules tumorales en transit. Elle est principalement médiée par les cellules sinusoidales de l'endothélium capillaire. Celle-ci ne pourra se faire que par l'expression de protéines d'adhérence à la surface des cellules cancéreuses capables d'interagir avec les cellules endothéliales. Ce mécanisme de 'bidding' n'est pas suffisant et des connexions inter cellulaires 'solides' par l'activation d'intégrines de surface sont requises afin de résister aux forces hydrodynamiques de la circulation sanguine. Durant cette phase, de nombreuses voies de signalisation vont rentrer en compétition et provoquer à la fois un signal anti et pro tumoral afin de stopper le processus d'invasion des cellules métastatiques ou leur permettre de coloniser le parenchyme hépatique. Sont impliqués principalement la voie du NO et des

radicaux libres oxygénés produits par les cellules endothéliales sinusoidales. En parallèle, de nombreuses molécules d'adhésion entrent en jeu au sein de connexions biologiques dynamiques complexes, afin de faciliter la colonisation du parenchyme hépatique sain, ultime étape de la dissémination métastatique. Il s'agit de protéines de liaison comme les intégrines, les sélectines, ou de dégradation du micro environnement comme les métalloprotéases, ou des cytokines impliquées dans la phagocytose ou ayant un rôle comme facteur de croissance.

La transition de colonies cellulaires micrométastatiques à une métastase visible macroscopiquement peut prendre de quelques semaines à quelques mois, bien que certaines cellules puissent rester à l'état quiescent dit de dormance cellulaire. À l'instar de la tumeur primitive, cette transition nécessite un apport vasculaire suffisant par le biais de la néoangiogenèse. Le VEGF-A est le principal facteur impliqué dans ce phénomène, par le biais de son récepteur Tie1. C'est ce qu'on appelle le 'switch angiogénique' décrit par Folkman en 1971. Cette phase de néoangiogenèse est la cible du bévécizumab, un anticorps ciblant les deux formes solubles du VEGF-A et B et qui, en association à la chimiothérapie à base de 5Fu, a permis un gain en survie notable (15).

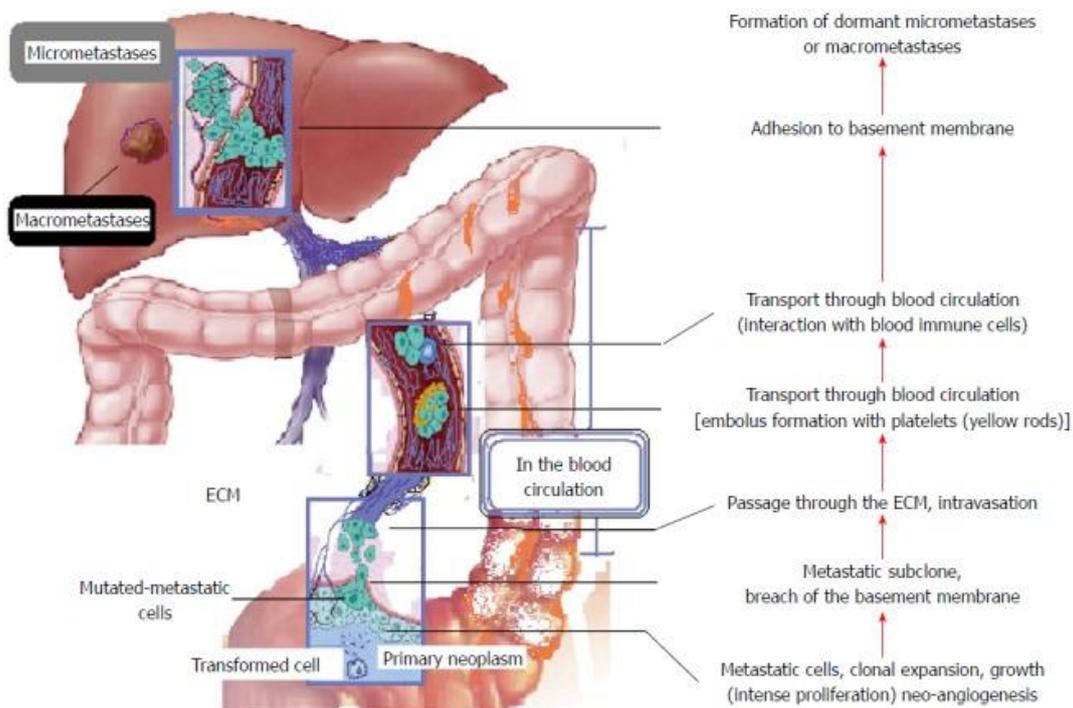


Figure 5 : Les différentes phases de la dissémination métastatique hépatique

Source : Paschos, WJG 2014

1.3. Définition de la classe et du caractère synchrone ou métachrone des métastases hépatiques

1.3.1. Métastases hépatiques synchrones

Chez 20 à 30% des patients, il existe déjà des métastases hépatiques au diagnostic, ces dernières sont dites synchrones et le plus souvent bi-lobaires. Pour autant, il n'existe pas de consensus international sur la définition stricte des métastases synchrones : métastases présentes au diagnostic ou diagnostiquées dans les 6 mois qui suivent ? Il est actuellement admis que si l'atteinte métastatique est découverte au diagnostic de la tumeur primitive, il s'agit de métastases synchrones. Lorsqu'une récurrence hépatique survient au-delà du diagnostic chez un patient non métastatique initialement, il s'agit alors de métastases hépatiques dites métachrones. Ces dernières sont qualifiées de précoces si leur diagnostic est fait dans les 12 mois suivant la chirurgie de la tumeur primitive, ou tardives si leur diagnostic intervient au-delà (16).

En pratique, les dernières recommandations de l'ESMO en 2016 permettent de classer les patients et contre indiquer la chirurgie hépatique selon des critères techniques et oncologiques (17).

D'un point de vue oncologique, la répartition en 3 classes issue des travaux de Pawlik et *al* permet de différencier les métastases sur des critères de résécabilité initiale (18). Les métastases de classe I, représentant environ 15% de malades, sont en nombre très limité et touchent moins de 4 segments hépatiques. Elles sont considérées comme facilement résécables au prix d'une hépatectomie droite ou gauche encadrée par une chimiothérapie péri-opératoire de type FOLFOX 4 (19,20).

À l'heure actuelle, les chirurgiens semblent préférer le terme de 'métastases résécables d'emblée' ou de 'métastases non résécables' à la classification de Pawlik.

Quatre-vingt-cinq pourcents des métastases hépatiques bi-lobaires ne sont pas résécables d'emblée et dites de classe II ou III. Les métastases hépatiques de classe II, avec atteinte de plus de 5 segments, requièrent une procédure chirurgicale plus complexe ou en deux temps à l'issue d'une chimiothérapie de cytoréduction (21–23) associant une bi-chimiothérapie à base de fluoropyrimidine à une thérapie ciblée par anti-EGFR ou anti-angiogénique selon le statut RAS. Les métastases hépatiques de classe III sont considérées comme non résécables. Dix à 15% de ces patients pourraient être rendus résécables grâce à une bi voire une trichimiothérapie systémique associée à une thérapie ciblée. Ainsi, grâce aux progrès des techniques chirurgicales, mais également à une prise en charge préopératoire optimale par une stratégie associant une bi- voire une tri-chimiothérapie systémique à une thérapeutique ciblée, il est désormais possible de rendre opérables des patients porteurs de métastases hépatiques qui ne l'étaient pas initialement. Ce phénomène est appelé « conversion » et chaque patient porteur de métastases hépatiques synchrones est donc inclus dans un véritable programme thérapeutique onco-chirurgical ambitieux.

1.3.2. Métastases hépatiques métachrones

La prise en charge des métastases métachrones dépend du délai de survenue des lésions par rapport à la fin de la chimiothérapie adjuvante et des caractéristiques propres des métastases. En pratique, une chimiothérapie périopératoire n'est pas toujours retenue en cas de métastases

facilement résécables, en nombre limité, d'apparition retardée par rapport à la prise en charge initiale.

1.4. Chimiothérapie periopératoire des métastases hépatiques

1.4.1. Métastases résécables d'emblée

Seulement 10 à 15 % des patients métastatiques au diagnostic présentent des métastases résécables d'emblée. En cas de métastases hépatiques synchrones de classe I, de nombre inférieur ou égal à 3, d'après les recommandations actuelles issues de l'étude de l'EORTC (20), le schéma de chimiothérapie péri opératoire standard par l'association de 5 Fu et d'Oxaliplatine (80 mg/m²) de type FOLFOX 4 est validé. Il comporte une cure réalisée tous les quinze jours jusqu'à l'occurrence de quatre à six cures habituellement réalisées avant la chirurgie. Six cures sont réalisées après la résection en l'absence de signes de neuro toxicité limitante après exposition à l'oxaliplatine. Dans cette étude, le taux de survie sans récurrence à 3 ans passait de 28,1 % à 36,2 %, soit un gain de 8,1 % statistiquement significatif (p = 0,041). Malgré une absence de gain en survie globale de l'étude de Nordlinger (20) et des seules trois études de la littérature validant cette stratégie, la chimiothérapie péri opératoire reste un traitement standard confirmé. Elle présente comme avantage le traitement précoce d'une maladie micro métastatique, la réduction du volume tumoral, et la sélection des patients ayant une maladie rapidement progressive en cours de chimiothérapie, pour lesquels l'agressivité tumorale sous-tend une « agressivité biologique » les rendant inéligibles à une chirurgie hépatique.

Si la rechute métastatique hépatique survient précocement après la fin de la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX 4 et reste de classe 1, le recours au FOLFIRI est une option valide.

1.4.2. Chimiothérapie de cytoréduction et taux de conversion

Les métastases hépatiques bilobaires non résécables d'emblée, de classe II ou III requièrent une stratégie thérapeutique moins standard. Elle va débiter par une chimiothérapie de cytoréduction ou 'down staging' associée à une thérapie ciblée afin d'obtenir un taux de réponse suffisant pour envisager une résection hépatique parfois lourde et complexe dans un second temps. La réalisation d'une chimiothérapie précédant le geste hépatique présente un intérêt double. Elle permet d'obtenir, selon les études, des taux de réponse allant de 40 à 85%, et rend résécables 10 à 30% de patients qui ne l'étaient pas initialement. Dans ce groupe, un malade sur sept bénéficie d'une chirurgie hépatique à intention curatrice en raison d'une réponse radiologique majeure se traduisant par un « down-sizing » des lésions sur l'imagerie de réévaluation (24).

Le taux de récurrence intra-hépatique précoce reste élevé, surtout en raison d'une maladie microscopique résiduelle sous la forme de « missing metastases », c'est-à-dire des métastases qui disparaissent macroscopiquement et ne sont pas retrouvées au moment de la chirurgie ou encore du phénomène du « halo dangereux » (25, 26).

Selon le consensus d'ICACT 2009, il est actuellement recommandé d'ajouter pour tous les patients ayant des métastases hépatiques de classe II, une thérapie ciblée de type anti EGFR ou anti angiogénique de type Bevacizumab selon le statut RAS (NRAS/KRAS) pour majorer le taux de réponse objective radiologique. Différentes études de phase II ou III, résumées dans le tableau 1, ont permis d'obtenir des taux de conversion et de résection R0 statistiquement significatifs après l'adjonction d'une biothérapie à une chimiothérapie conventionnelle, sans majoration rédhibitoire de la toxicité.

Tableau 1: Taux de résécabilité secondaire ou conversion des métastases hépatiques issus d'essais de phase II R ou de phase III R

Études	Nombre patients	Schéma de CT	Taux de résection R0/R1		
				Bras expérimental	Bras standard
Crystal (Ph.III R) (27)	1198	FOLFIRI Cetuximab	+/-	7%	3,7%
Opus (Ph.II R) (28)	134	Folfox Cetuximab	+/-	4,7%	2,4%
CELIM (PhII R) (29)	106	Cetuximab FOLFOX6 FOLFIRI	+ ou	FOLFOX + Cétuximab : 33%	FOLFIRI + Cétuximab : 38%
TRIBE (Ph.III R) (13)	508	Bevacizumab +FOLFIRI ou FOLFOXIRI		15%	12%
OLIVIA (Ph.II R) (30)	80	Bevacizumab+ mFOLFOX6 ou FOLFOXIRI		R1 : 51% R0 : 49%	R1 : 33 % R0 : 23%
Ye et al (31)	116	Cétuximab FOLFIRI ou FOLFOX 6	+/- ou	R1 : 29% R0 : 26%	R0 : 7%
METHEP II (Ph IIR)	256	Bi ou Tri chimiothérapie + Thérapie ciblée		57%	
Boxer (32)	46	Bevacizumab XELOX	+	40%	NA

1.5. Métastases hépatiques manquantes, quelle approche ?

En cas de métastase hépatique initialement résécable, il faut viser une réponse tumorale partielle sous chimiothérapie sans disparition complète de la lésion qui risquerait de compromettre son repérage peropératoire. En effet, la « réponse complète radiologique » n'est pas synonyme de réponse complète histologique puisqu'il peut persister des cellules tumorales vivaces au sein du site initial des métastases manquantes dans 25 à 61% des cas (25). Ainsi, une réponse radiologique n'est pas associée à une stérilisation tumorale et la majorité des lésions en réponse complète radiologique nécessitent une approche chirurgicale complémentaire (33–35)

Pour prévenir le risque de disparition d'une métastase hépatique initialement résécable, il faut éviter de sur-traiter les malades et de prolonger la chimiothérapie au-delà de 6 cures, voir 4

cures pour les lésions infra centimétriques (20, 36). Une évaluation radiologique par scanner triphasique complété parfois par une IRM est recommandée après 4 cycles, permettant également la planification optimale de la chirurgie ultérieure en fonction du résultat déjà obtenu. D'après plusieurs études, le risque de disparition est directement corrélé à la taille initiale de la lésion cible et une mesure de moins de 2 cm doit faire envisager le repérage de cette dernière avant l'initiation d'un traitement systémique chimio toxique. La situation chirurgicale doit donc s'envisager différemment selon que la métastase risquant de disparaître se trouve ou non dans la zone de résection initialement planifiée. Si le geste chirurgical est différent d'une métastasectomie (segmentectomie, lobectomie, hépatectomie), la disparition de la lésion sur le bilan radiologique ne modifiera pas le geste chirurgical planifié et rien ne s'oppose à la réalisation d'un traitement périopératoire. En cas de métastasectomie, une autre option discutable est le marquage radioguidé des petites lésions à l'aide de coils ou de clips afin de les repérer en per opératoire quel que soit la profondeur de réponse à la chimiothérapie.

Dans le cas de métastases hépatiques initialement non résécables, la disparition d'une ou plusieurs lésions reflète la chimiosensibilité de la maladie et traduit généralement une très bonne réponse tumorale au traitement ; la disparition d'une ou plusieurs lésions est un facteur pronostic majeur indépendant (37,38). Dans ce contexte, la chirurgie va faire l'impasse d'une résection de toutes les lésions disparues et le geste sera rediscuté et différé à la réapparition éventuelle des lésions.

De plus, un complément de traitement par chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) adjuvante est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dédiés au sein d'un centre référent. Le rationnel provient du fait que les MHCCR sont vascularisées essentiellement par un apport artériel à l'inverse du parenchyme adjacent dont la vascularisation provient essentiellement du système porte. Ce type de chimiothérapie a donc l'avantage d'augmenter fortement la concentration des drogues cytotoxiques au sein du parenchyme tumoral et pourrait ainsi diminuer le risque de récurrence tumorale in situ. D'après les données de trois études, le taux de récurrence in situ sur le site initial de la métastase hépatique disparue variait de 20 à 40% après une CIAH à base d'oxaliplatine, cisplatine ou 5'Fu (37,39,40) chez des patients ayant reçu de la CIAH en préopératoire. Ces taux, nettement inférieurs à ceux rapportés après chimiothérapie systémique, laissent supposer que ce type d'approche à haute

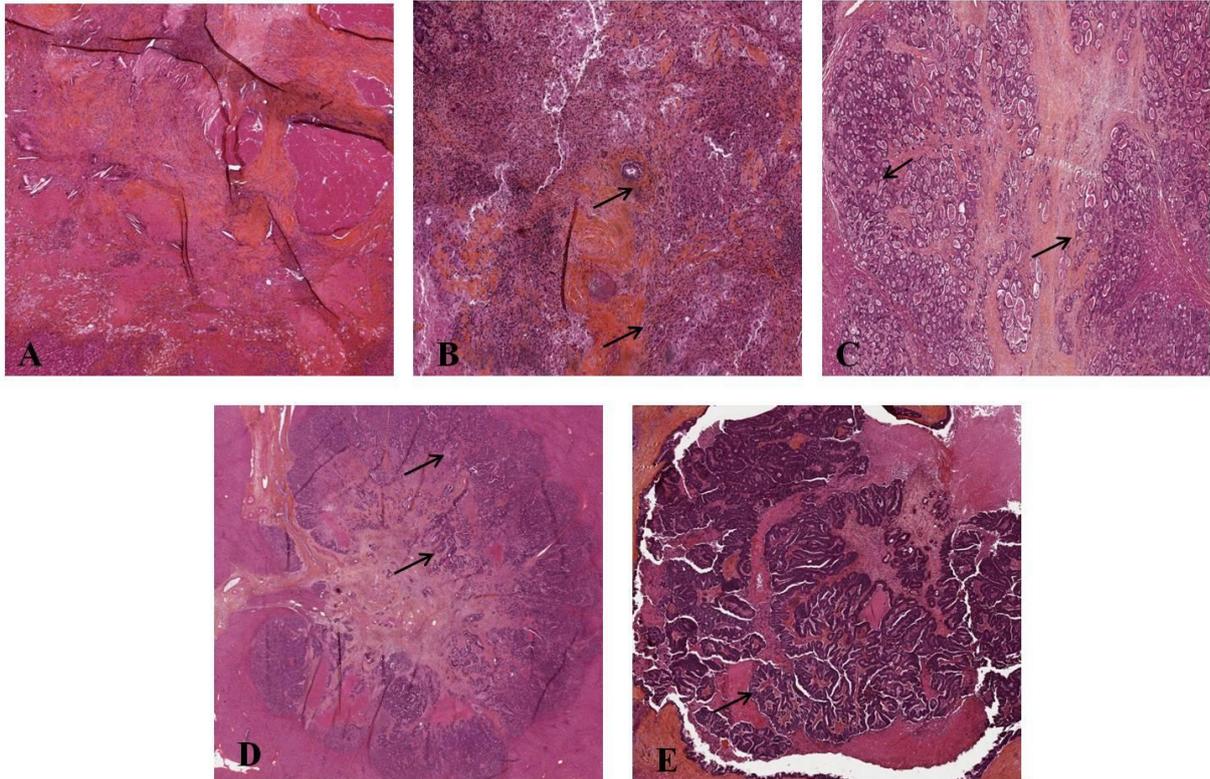
concentration cytotoxique locale, permet de diminuer le risque de récurrence in situ. L'équipe de l'Institut Gustave Roussy a montré qu'après chimiothérapie intra-artérielle à base d'oxaliplatine, les métastases hépatiques ayant disparu et non retrouvées en per opératoire par le chirurgien ne s'accompagnaient pas de récurrence dans 50% des cas (41).

1.6. Évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie

Dans ce contexte, à l'issue de la chirurgie, intervient l'évaluation histologique de la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction. Celle-ci correspond à l'efficacité directe des traitements anti-tumoraux sur les métastases hépatiques et reflète donc la chimiosensibilité des cellules tumorales. Différentes études montrent que la réponse histologique des métastases hépatiques est un des facteurs pronostiques indépendants associée au risque de récurrence et au taux de survie à long terme (33, 42). En effet, malgré une chimiothérapie d'induction optimale, le taux de réponse complète pathologique atteint seulement 4 à 9% selon les études. Celle-ci souligne le rôle important de l'anatomopathologiste à la fois dans le diagnostic initial, la recherche de mutation en biologie moléculaire qui conditionne l'éligibilité du patient à une thérapeutique ciblée et le rendu microscopique de la réponse tumorale ainsi que des berges de résection chirurgicale. À ce jour, deux principaux scores sont actuellement validés et utilisés en clinique. Dans ces deux études, il existait une corrélation statistiquement significative entre la réponse histologique observée, traduisant une bonne chimiosensibilité, et la survie globale ainsi que la survie sans récurrence.

1.6.1. Score de régression tumorale

Le score de régression tumorale, ou TRG pour 'Tumor Regression Grade', a été publié par Rubbia Brandt en 2007 et classe les patients en 5 groupes définis selon l'évaluation semi-quantitative du niveau de fibrose et de cellules tumorales résiduelles. Le groupe 1 et 2 définit les bons répondeurs, le groupe 3 définit une réponse modérée (50 % de fibrose et 50% de cellules tumorales) et les groupes 4 et 5 correspondent à une réponse minimale, donc à une chimiosensibilité médiocre (43).



A : TRG 1 (x1,2) B : TRG 2 (x2,5) C : TRG 3 (x1,2)
 D : TRG 4 (x0,6) E : TRG 5 (x 1,2)
 Les flèches représentent les massifs tumoraux vivaces

Figure 6 : Illustration anatomo-pathologique des différents TRG

1.6.2. Score de Blazer

Blazer et al, en 2008, a établi un second score à partir d'une étude rétrospective portant sur 305 patients dont certains avaient reçu du bévacicumab. La réponse histologique a été divisée arbitrairement en 3 groupes, sans groupe contrôle naïf de chimiothérapie permettant d'apprécier la nécrose spontanée tumorale. Le groupe 1 correspondait à une réponse complète avec 0% de cellules tumorales restantes, le groupe 2 à une réponse majeure avec 1 à 49% de cellules tumorales restantes et le groupe 3 à une réponse minime définie par plus de 50% de cellules tumorales restantes (33).

1.7. Toxicité hépatique de la chimiothérapie

Si les progrès de la chimiothérapie d'induction ont considérablement amélioré le taux de résecabilité des métastases hépatiques, les agents cytotoxiques sont pourvoyeurs d'une

hépatotoxicité potentielle sur le parenchyme hépatique sain. L'identification de ces lésions est primordiale, car elle peut impacter la morbidité post opératoire après hépatectomie majeure.

1.7.1. Lésions de CASH

Une des lésions chimio induites est la stéatose ou « CASH » pour Chemotherapy Associated Steatose Hepatitis, évaluable qualitativement ou quantitativement selon le pourcentage d'hépatocytes atteint par l'accumulation cytoplasmique d'acides gras.

La stéatohépatite se définit par la présence d'une stéatose, d'une ballonnisation hépatocytaire et d'un infiltrat inflammatoire neutrophilique, pouvant évoluer vers une fibrose péri-sinusoïdale ou à un stade plus ultime vers une cirrhose. Ce type de lésion est davantage visible chez les patients avec un indice de masse corporelle supérieur à 25kg/m², traités par Irinotécan. Elle est associée à une augmentation de la mortalité à 90 jours après hépatectomie majeure et à un taux significativement plus élevé de morbidité post-opératoire (44).

1.7.2. Lésions de syndrome d'obstruction sinusoïdale (SOS)

Le syndrome d'obstruction sinusoïdale atteint les petits vaisseaux et se définit comme une congestion et distension des capillaires sinusoïdes, pouvant se compliquer d'une fibrose péri sinusoïdale voir d'une hyperplasie nodulaire régénérative. Ce type de lésion est intimement liée à l'exposition à l'oxaliplatine et se grade de manière semi-quantitative selon le degré d'atteinte du lobule. L'utilisation du bévécizumab diminuerait la sévérité des lésions comme montré par les travaux de Ribero *et al* et de Morris-Stiff *et al*, corroborant l'hypothèse d'un rôle du VEGF dans la pathogenèse du SOS (45, 46).

À l'heure actuelle, aucun marqueur biologique isolé ne permet d'évaluer correctement les lésions habituellement décrites a posteriori sur l'analyse histologique de la pièce opératoire. D'après une étude de Soubrane *et al*, le score APRI (Aspartate aminotransférase to Platelet Ratio Index) correspondant au ratio de deux paramètres pré-opératoires non invasifs, le taux de plaquettes et le taux d'ASAT, serait relié à la sévérité du SOS (lésions de grade 2/3). Les lésions de SOS ont pu être corrélées avec la morbidité post-hépatectomie, mais leur présence et intensité n'est pas un facteur prédictif de mortalité postopératoire (47).

1.8. Enjeu du diagnostic radiologique initial et secondaire comme bilan de résecabilité

1.8.1. Bilan radiologique initial

Le bilan initial radiologique avant toute chirurgie de MHCRR est primordial pour rendre une cartographie la plus précise possible des différentes lésions et permettre au chirurgien d'envisager ou non la résecabilité du foie atteint. Il doit comprendre une tomodensitométrie abdomino-pelvienne spiralisée triphasique avec un temps artériel et portal. Il permet d'évaluer dans un même temps l'extension intra hépatique de la maladie avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 80 à 90% et la diffusion métastatique extra hépatique, notamment pulmonaire (48). Le nombre de MHCCR, leur topographie précise dans le parenchyme et leur rapport aux éléments vasculaires ou biliaires doit être exhaustivement précisé.

1.8.1.1. Place de l'Imagerie par Résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique permet quant à elle une meilleure caractérisation de la nature de certaines lésions visibles avec une sensibilité de l'ordre de 81 à 85% (49), mais sa résolution spatiale reste inférieure aux scanners récents et elle ne permet qu'une analyse radiologique limitée au foie en complément du bilan d'extension par scanner. Sa place fait désormais partie du bilan initial de résecabilité et elle reste l'examen de réévaluation de choix avant la chirurgie en cas de métastases hépatiques isolées. L'IRM de diffusion augmente la sensibilité de détection (9-59% avec le gadolinium versus 63 % en diffusion) des petites lésions infra centimétriques.

1.8.1.2. Place de la Tomographie par Émission de Positons

La place de la Tomographie par émission de Positons (TEP) reste restreinte à ce jour, et son apport profite surtout aux lésions supra centimétriques vues en TDM et dont le caractère hypermétabolique peut conforter la nature métastatique. Sa sensibilité de détection des lésions hépatiques est d'environ 88%, mais diminue à 60-70% chez les patients sous chimiothérapie (50, 51). Il permet surtout d'éliminer des localisations secondaires extra hépatiques passées inaperçues en imagerie conventionnelle afin d'éviter toute laparotomie excessive. Ainsi, une étude s'intéressant à l'apport de la TEP dans la sélection des patients avant chirurgie de résection hépatique a montré que cet examen réduisait significativement le nombre de laparoscopies inutiles, passant de 45 à 28% (52). Il n'est actuellement pas validé comme

obligatoire dans la pratique courante et son obtention ne doit pas retarder la mise en route du traitement.

1.8.2. Bilan d'évaluation de la réponse radiologique

Les critères radiologiques d'évaluation du taux de réponse actuellement validés après chimiothérapie cytotoxique sont les critères RECIST 1.1 prenant en compte la somme des diamètres des lésions cibles. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (53). L'ajout de thérapies ciblées anti angiogéniques cytotatiques comme le Bevacizumab a nécessité l'actualisation de ces critères. Les critères de CHUN permettent d'évaluer plus précisément la réponse radiologique sous anti angiogéniques en prenant en compte le halo péri tumoral (54).

1.8.3. Apport de l'échographie per opératoire

L'échographie peropératoire permet de détecter toutes les lésions de taille limite vues ou non vues lors du bilan radiologique préopératoire afin d'éviter une chirurgie oncologiquement inutile. L'apport de l'échographie peropératoire avec SONOVUE® permet une augmentation de 5 à 19% du taux de détection de nouvelles lésions (55, 56).

1.9. Principes généraux de la chirurgie de métastases hépatiques de cancer colo-rectal

La résection chirurgicale est le seul traitement à visée curative des malades. Elle doit répondre au double objectif d'une exérèse microscopiquement complète R0 (marges d'exérèse supérieures à 1mm) et d'une morbi-mortalité minimale, inférieures à 30% et 5% respectivement (57).

Les travaux princeps de Fong et *al.*, ont décrit pour la première fois en 1999 le concept de score clinique de récurrence afin de prédire selon des outils cliniques pronostiques robustes le risque de récurrence pour sélectionner au mieux les patients qui vont réellement bénéficier de la chirurgie hépatique. Dans cette étude, en analyse multivariée, le risque de récurrence était multiplié par 1,3 en cas de métastases survenant jusqu'à un an après la chirurgie de la tumeur primitive. Le statut ganglionnaire positif sur la tumeur primitive, le taux d'ACE > 200 microgrammes/L, la taille > 5 cm, les marges positives et l'atteinte métastatique > 1 site étaient des facteurs significativement associés à un risque de récurrence. L'atteinte bilobaire ne ressortait pas en analyse multivariée (58).

1.9.1. Rôle de la marge de résection

Il est maintenant admis qu'une chirurgie d'exérèse optimale carcinologique en marge histologiquement saine (R0), lorsqu'elle est possible, conditionne une meilleure survie. À ce jour, l'association française de chirurgie et les chirurgiens experts en chirurgie hépatique s'accordent sur une marge minimale de résection de 10 mm pour minimiser le risque de récurrence locale et prolonger la survie globale. Néanmoins dans certaines situations évoluées, de Haas et *al.* (59) ont montré que les patients ayant bénéficié d'une résection à « marges zéro » ont une survie globale similaire aux résections R0, même si la survie sans récurrence est diminuée dans ce sous-groupe.

1.9.2. Volume hépatique minimal

Le rapport des volumes de 'Futur foie restant'/'Foie total' conditionne la possibilité d'une approche chirurgicale, lorsque le pourcentage de futur foie restant est considéré suffisant et fonctionnel à l'issue de la chirurgie. Chez un patient dont le foie est jugé « sain », ce rapport doit être, idéalement, entre 30 et 40%, correspondant à la quantité suffisante minimale de parenchyme restant. Lorsqu'il est envisagé une chirurgie sur un foie jugé « pathologique », ce rapport est augmenté à 40% pour éviter une morbidité post opératoire importante. En effet, plus le parenchyme hépatique sous-jacent est fibrotique, voire cirrhotique, plus ce dernier a une capacité réduite de s'hypertrophier rapidement. Une autre façon de quantifier le volume du foie restant est l'évaluation du rapport poids foie restant/poids corporel tel qu'il est utilisé en transplantation. Un rapport supérieur à 0.5 serait compatible avec la réalisation d'une hépatectomie majeure (60)

Néanmoins, en dépit d'une approche curative uni- ou multimodale, la rechute locale dans le foie restant survient dans 60% des cas et grève le pronostic initial. Celle-ci serait due à des cellules tumorales quiescentes dans le parenchyme hépatique dont la croissance pourrait être favorisée par la régénération du foie restant après hépatectomie sous l'influence des facteurs de croissance (61).

1.9.3. Exérèse non anatomique

1.9.3.1. *Metastasectomie*

Il s'agit d'une résection atypique tumorale. Elle correspond à l'exérèse de la métastase hépatique plus une couronne de parenchyme hépatique avoisinant sain correspondant à une marge de 1mm minimum en vue d'une résection R0 lorsqu'elle est techniquement possible.

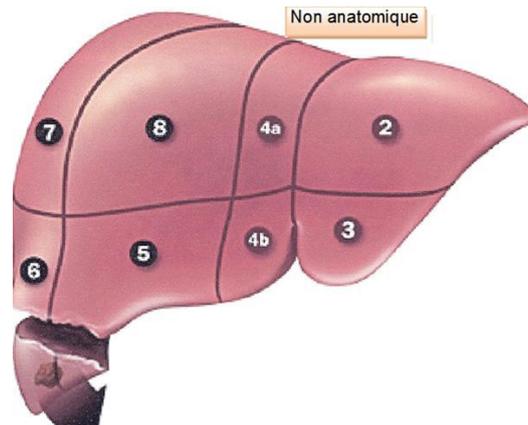


Figure 7: Résection hépatique non anatomique

Source : www.colorectal-cancer.ca

1.9.4. Exérèse anatomique

1.9.4.1. *Segmentectomie*

Il s'agit d'une résection anatomique d'un ou plusieurs segments hépatiques en suivant leur plan de scissure, après clampage vasculaire de l'artère et de la veine nourricière.

1.9.4.2. *Lobectomie gauche*

Elle correspond à une hépatectomie réglée sous la forme d'une résection des segments II et III.

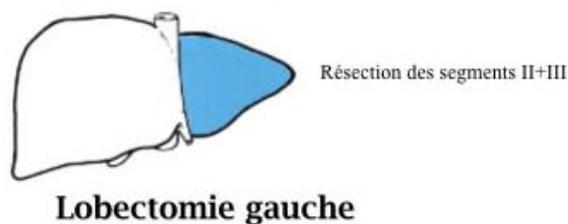


Figure 8: Lobectomie gauche

Source : <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr>

1.9.4.3. Hépatectomie droite ou gauche

Il s'agit d'une résection anatomique réglée suivant des plans avasculaires. La plus couramment pratiquée est l'hépatectomie droite correspondant à l'exérèse des segments V à VIII selon le plan de clivage vasculaire de la veine sus-hépatique médiane. Elle peut être élargie au segment IV correspondant à une lobectomie droite. L'hépatectomie gauche emporte quant à elle les segments II, III et IV. Dans des cas extrêmes, l'hépatectomie gauche peut être élargie au secteur antérieur droit (segments V et VIII). Une hépatectomie dite majeure concerne au minimum 3 segments hépatiques. Elle nécessite l'évaluation volumique du parenchyme restant afin de ne pas méconnaître le risque de morbidité hépatique post opératoire.

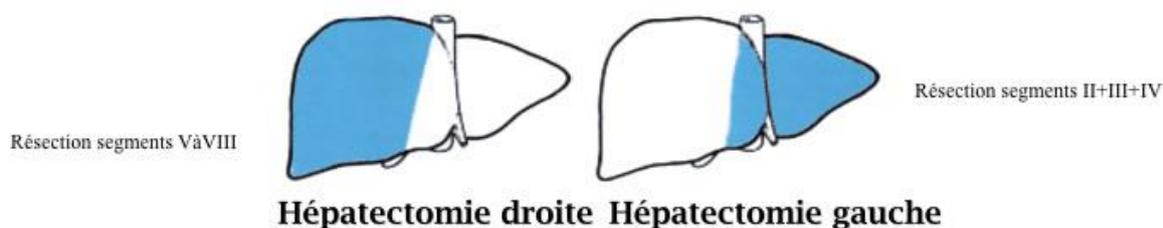


Figure 9 : Hépatectomie droite ou gauche

Source : <http://chirurgie-digestive-sat.aphp.fr>

En cas d'atteinte métastatique hépatique synchrone, trois stratégies chirurgicales distinctes peuvent s'envisager pour chaque patient en fonction de la taille de la tumeur primitive et de l'atteinte hépatique.

1.9.5. Stratégie séquentielle

Cette approche privilégie l'exérèse de la tumeur primitive suivie de la chirurgie des lésions hépatiques encadrée par une chimiothérapie périopératoire de type FOLFOX4, selon une stratégie dite séquentielle (62, 63). Cette approche évite toute complication de la tumeur primitive et permet un bilan radiologique exhaustif hépatique avant la chirurgie à visée carcinologique. La chirurgie séquentielle de la tumeur primitive et des métastases hépatiques synchrones est donc recommandée en cas d'exérèse hépatique et colorectale majeures (64).

Le principal désavantage de cette approche est que les patients ayant des complications graves après l'exérèse du primitif (10-15%) ne peuvent pas bénéficier d'une chimiothérapie postopératoire ; dans ce contexte les métastases hépatiques peuvent évoluer et devenir non résecables. Le deuxième désavantage est celui de nécessiter deux interventions chirurgicales ce qui diminue la qualité de vie des patients et augmente le coût de la prise en charge.

1.9.6. Stratégie combinée en un temps

La stratégie combinée consiste à traiter chirurgicalement la tumeur primitive en même temps que les lésions hépatiques afin d'éviter une majoration de la diffusion métastatique au niveau du foie. Celle-ci est envisageable en cas de lésions hépatiques limitées et d'une chirurgie réalisée dans un centre expert compte tenu du temps de la procédure. L'avantage principal est la réalisation d'une seule intervention chirurgicale permettant de ne pas différer l'initiation de la chimiothérapie adjuvante lorsque celle-ci est retenue sur des critères histo-pronostiques défavorables.

Elle peut être discutée en fonction de l'étendue du geste hépatique (notamment en cas de résection limitée pour une lésion facile d'accès) et colorectal selon l'expertise du centre. Une chirurgie combinée n'est pas recommandée en cas de résection colorectale R0 peu probable, de tumeur colorectale compliquée (perforation, occlusion, hémorragie) ou de résection hépatique majeure (≥ 3 segments) (64). Il est actuellement admis par la plupart des équipes chirurgicales qu'il faut éviter l'association des deux gestes majeurs lors d'une même intervention. Ainsi il est déconseillé d'associer une résection hépatique majeure à une résection rectale basse. De même tout geste sur la tumeur primitive devrait être évité lors de la réalisation d'une hépatectomie extrême (> 4 segments). Dans la littérature, les séries concernent surtout des métastases de classe I et le taux de mortalité est variable selon les études, allant de 0 à 10%, et de 11 à 47% pour le taux de morbidité.

1.9.7. Stratégie inversée

Enfin, la stratégie dite inversée, qui consiste à opérer les métastases hépatiques en premier à l'issue d'une chimiothérapie préopératoire puis la tumeur primitive en l'absence de complications de type occlusion ou perforation de la tumeur en place au diagnostic. Le rationnel de ce schéma est la prévention de la progression de la maladie métastatique

hépatique au décours du traitement de la tumeur primitive. Cette approche a été évaluée dans les cancers du côlon dans 5 essais randomisés et 2 méta-analyses qui concluent à l'égalité des stratégies séquentielles ou reverse en termes de survie (63, 65–70) .

En ce qui concerne les cancers du rectum, il n'existe pas de consensus validé. La stratégie inversée a été évaluée dans 2 séries rétrospectives et les données de la littérature privilégient la chirurgie du site tumoral le plus évolué en premier. Le choix entre une chirurgie combinée et une chirurgie séquentielle (éventuellement séquentielle « inversée ») doit être discuté en fonction de l'état général du patient, de l'extension de la maladie hépatique, du risque de complications postopératoires inhérent à chacun des 2 gestes et de l'expertise du centre.

1.9.8. Stratégie chirurgicale en deux temps

Cette stratégie s'applique particulièrement aux MH bilobaires métachrones de classe II voire III rendues secondairement résecables après une bi voire une tri-chimiothérapie de cytoréduction. Le premier temps chirurgical correspond à l'exérèse de la tumeur primitive associée à une clearance des lésions du foie droit ou gauche par exérèse segmentaire ou radiofréquence et à une occlusion de la veine porte droite soit par ligature soit par embolisation portale radiologique.

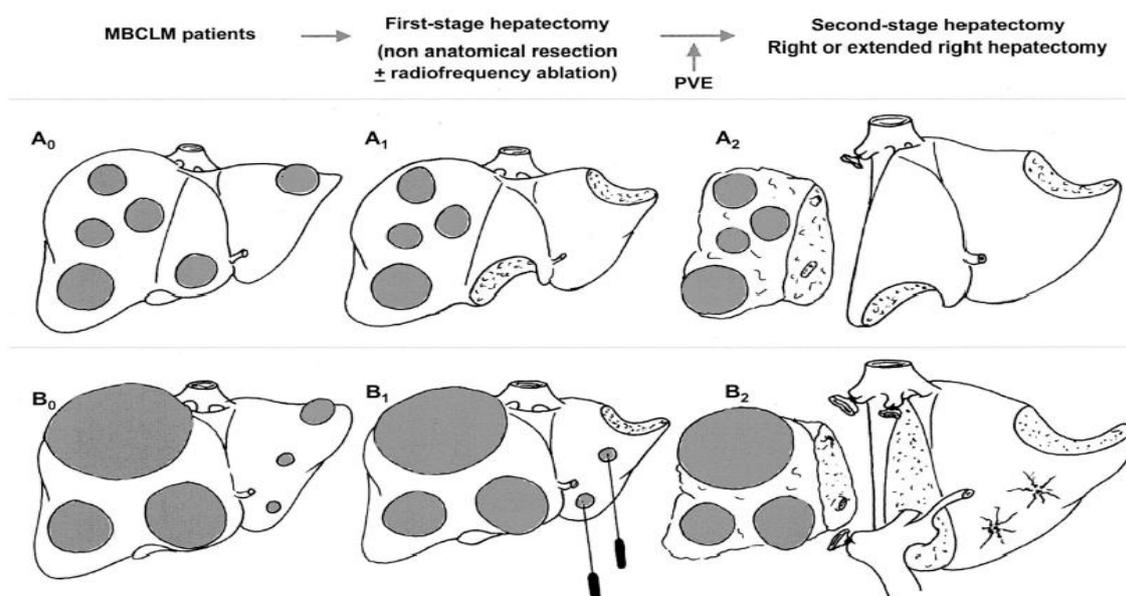


Figure 10 : Schéma d'une hépatectomie en deux temps

Source : Jaeck et al, Ann Surg 2004

1.9.8.1. Embolisation portale

Elle consiste en une occlusion radiologique ou chirurgicale de la veine porte afin d'hypertrophier le futur foie controlatéral restant à l'issue d'une hépatectomie majeure réglée. Elle se justifie donc en cas d'atteinte métastatique bilobaire synchrone ou métachrone et s'est imposée depuis les travaux d'Adam R et *al.* en 2000 qui ont montré la faisabilité du geste en termes de morbidité (71). Le taux de complications post opératoire s'élevait à 45%, sans décès post-opératoires immédiats. Le taux de survie à 3 ans était de 35% chez des patients non résecables au pronostic défavorable initialement. Dupré et *al.* a publié en 2015 la faisabilité de l'association d'une embolisation portale à une ligature artérielle afin d'augmenter la rapidité de régénération du foie restant au cours d'une hépatectomie en deux temps (72).

Six à 8 semaines après l'intervention, une fois l'hypertrophie du FFR obtenue, le patient bénéficie d'une hépatectomie ou lobectomie droite réglée. Certains facteurs ont été rapportés comme prédictifs de la non-faisabilité du second temps : nombre de lignes de chimiothérapie ≥ 2 , localisations métastatiques extra hépatiques, âge > 70ans, nombre de MH du FFR > 3-5, carcinose péritonéale découverte lors du 1^{er} temps, absence de chimiothérapie préopératoire, évolutivité tumorale entre le 1^{er} et le 2^d temps, complications liées à l'exérèse du primitif lors du premier temps opératoire (73, 74). La reprise de la chimiothérapie entre le 1^{er} et le 2^d temps chirurgical n'est pas aisée, mais elle doit être systématiquement discutée en RCP. La survenue de complications à l'issue du 1^{er} temps peut la retarder chez 30 à 50% des patients et les malades sans complications post-opératoires peuvent bénéficier d'une chirurgie hépatique dans les 6 à 8 semaines sans traitement cytotoxique d'intervalle. En revanche, si le second temps est différé, une reprise de chimiothérapie est impérative d'autant plus qu'elle ne semble pas altérer l'hypertrophie du FFR (75, 76).

1.9.8.2. Hépatectomie en deux temps accélérée (ALLPPS)

La technique consiste à effectuer une hépatectomie complète le plus souvent entre le lobe G et le segment IV, associés à une ligature de la veine porte droite plus ou moins associée à une ligature du canal hépatique D et dans un second temps, en moyenne 9 jours après, à réaliser une lobectomie D. Une étude multicentrique de Schnitzbauer et *al.* a rapporté les résultats d'une étude multicentrique sur 25 patients, dont 14 patients traités pour des MHCCR. Le taux de mortalité et de morbidité était respectivement de 12% et 64%. Les bonnes indications

restent à définir et ce type de procédure ne peut s'envisager que chez des patients très sélectionnés (77). Les taux de mortalité à 90 jours sont majorés en cas d'âge > 60 ans, de tumeur primitive avec MHS, de nécessité de transfusion lors du 1^{er} temps et d'une durée d'intervention > 5h lors de cette phase (78).

1.10. Place des techniques de destruction focalisées

Si la chirurgie de résection des métastases reste le Gold Standard, se sont développés en parallèle de nouveaux gestes de destruction focale ciblée comme la radiothérapie stéréotaxique, la radiofréquence (RF) ou l'utilisation de micro-ondes lorsqu'une chirurgie hépatique est contre indiquée, qu'une épargne parenchymateuse est privilégiée ou lorsque le nombre de métastases est limité et que leur taille maximale n'excède pas 3cm. L'objectif d'une destruction focalisée est la destruction de la lésion métastatique associée à une couronne de tissu périphérique autour afin d'obtenir des marges de sécurité. Contrairement à une approche chirurgicale, ces techniques ne permettent pas d'analyse histologique des marges de résection ou de la réponse. C'est donc le taux de récurrence locale qui va permettre une analogie avec la qualité de la marge d'exérèse obtenue après une approche chirurgicale. Elles peuvent être l'unique geste hépatique retenu ou s'intégrer dans une stratégie bi-modale de traitement des métastases bi-lobaires, à savoir une clearance des lésions du foie gauche par une approche curative focalisée avant hépatectomie droite.

Deux études prospectives ont évalué le bénéfice d'un geste de destruction focalisée par radiofréquence chez des patients atteints de métastases hépatiques non résécables. Dans l'étude CLOCC (79), Ruers et *al.* comparait l'efficacité d'un traitement systémique par FOLFOX 6mois associé à une radiofréquence contre un traitement systémique seul. Il s'agissait de métastases dont le diamètre devait être inférieur à 4 cm, en nombre limité (maximum de 10 lésions) et il n'existait pas d'atteinte extra hépatique. La survie sans progression est significativement en faveur de l'approche combinée (16,8 mois versus 9,9 mois, $p=0,025$). Le taux de récurrence locale était de 16,1% dans le bras RF+chimiothérapie. Cela démontre les bénéfices sur le contrôle tumoral à long terme d'une approche localisée hépatique y compris chez les patients considérés non résécables après accord d'experts. Dans l'étude ARF 2003, le taux de récurrence locale était de 4% (80). Une comparaison récente d'une approche chirurgicale par hépatectomie versus radiofréquence a été réalisée à partir du groupe

de patients RF issus de l'étude CLOCC et certains patients de l'étude EPOC pour le groupe chirurgie. Le taux de récurrence locale était respectivement de 14,5 % versus 7,4 %. Ce taux diminuait à 2,9% lorsque la radiofréquence était appliquée sur des métastases de taille inférieure à 3cm. Cependant, si cette étude a le mérite de renseigner des données de récurrence issues d'études prospectives, son principal inconvénient est de comparer deux populations de patients totalement différentes (métastases hépatiques résécables versus non résécables) (81). Les complications de la RF habituellement décrites dans la littérature sont le risque de « popcorn effect » pour les MH sous capsulaires, et le risque de nécrose biliaire pour les lésions localisées proches des canaux biliaires.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective conduite sur le CHU de Grenoble, portant sur 178 patients consécutifs hospitalisés pour la prise en charge curative de métastases hépatiques de cancer colorectal dans le service de chirurgie digestive entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2011.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'inclusion a été réalisée à partir des données statistiques de la série du Pr Létoublon et a porté sur des patients pris en charge chirurgicalement et/ou par radiofréquence pour une ou plusieurs métastases hépatiques synchrones ou métachrones d'adénocarcinome colorectal, que la chirurgie de la tumeur primitive ait eu lieu au CHU ou non. Le diagnostic d'adénocarcinome colorectal était posé suite à l'analyse histologique de biopsies au décours d'une coloscopie ou à l'issue d'une chirurgie non réglée en cas de tumeur d'emblée occlusive au diagnostic. Étaient exclus les patients opérés pour des métastases hépatiques de cancer d'origine non colorectale et s'il existait des localisations métastatiques extra hépatiques à l'inclusion. Notre étude a été arrêtée après 11ans, en décembre 2011, afin d'obtenir un recul de 5 ans minimum sur les données de survie réelles de notre population.

2.3. Objectifs principaux et objectifs secondaires

L'objectif principal de ce travail était l'analyse des pratiques onco-chirurgicales utilisées et leurs résultats dans la prise en charge des métastases hépatiques synchrones et métachrones du cancer colorectal en population réelle. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation des facteurs pronostiques onco-chirurgicaux susceptibles de les différencier.

2.4. Collection des données

Les données cliniques, biologiques, moléculaires, histologiques et radiologiques étaient colligées à partir des dossiers médicaux informatisés et papier des services de chirurgie digestive et du service d'oncologie médicale, et les données de survie obtenues à partir du

dossier informatique du patient, du service de la mairie, auprès du médecin généraliste, de la famille du patient ou auprès du patient lui-même. Le schéma de chimiothérapie était connu pour les patients traités dans le service du Pr Mousseau ou obtenu auprès des centres hospitaliers périphériques prenant en charge le patient sur le plan oncologique. Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, certaines données étaient manquantes, non renseignées ou non disponibles.

2.5. Analyse statistique

Les données quantitatives sont présentées sous la forme de moyenne (+- écart type) pour les données distribuées selon une loi normale et de médiane (min ; max) pour les données distribuées normalement. Celles-ci ont été comparées par le test t de Student ou le test de Wilcoxon selon le cas approprié. Les données qualitatives sont présentées sous la forme n (%) et comparées par le test du Chi² ou le test de Fischer selon le test approprié.

La survie globale a été définie comme l'intervalle entre la date d'intervention sur les métastases hépatiques et la date de décès. La survie sans récurrence a été définie comme l'intervalle entre la date d'intervention et le premier événement entre la récurrence ou le décès. Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank. Une analyse univariée a été réalisée pour déterminer les facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence pour l'ensemble de la cohorte. Toutes les variables ayant un seuil de significativité inférieur à 0,1 ont été proposées dans un modèle de Cox en analyse multivariée avec sélection pas à pas descendante. Le seuil α de 0,05 a été retenu pour définir la significativité.

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des patients

Un total de 178 patients a été inclus dans l'étude. Notre population était composée de 116 hommes (65%) et de 62 femmes (35%), d'âge médian 63 ans (28-87). La localisation de la tumeur primitive était essentiellement colique gauche chez 79 patients (44 %), colique droite chez 16 patients (17 %), rectale chez 60 patients (34 %) et colique transverse chez 8 patients (5%). Il s'agissait dans 69 % des cas de tumeurs classées pT3 à l'issue de la chirurgie, avec un envahissement ganglionnaire au diagnostic chez 110 patients (62 %). Le nombre de métastases hépatiques était inférieur à 5 dans 76 % des cas, avec une taille moyenne des lésions de 34 mm (+/- 22mm). Quarante-et-un patients (53%) étaient porteurs de métastases hépatiques synchrones au diagnostic.

Enfin, le statut moléculaire RAS n'était disponible que chez 75 patients, muté chez 30 patients (40%) et sauvage chez les 45 autres patients testés (60%). Un seul patient de la cohorte était muté BRAF. Le tableau 2 synthétise les caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude

	n (%)
Sexe	
Hommes	116 (65%)
Femmes	62 (35%)
Âge médian (min-max)	63 ans (28-87)
Localisation de la tumeur primitive	
Colon droit	30 (17%)
Colon gauche	79 (44%)
Rectum	60 (34%)
Côlon transverse	8 (5%)
Infiltration pariétale tumorale	
pT1	6 (3%)
pT2	11 (6%)
pT3	122 (69%)
pT4	38 (22%)
pN+	110 (62%)
Nb de métastases	
≥5	43 (25%)
<5	135 (75%)
Grade de différenciation de la tumeur primitive	
Bien	83 (51%)
Moyennement	70 (43%)
Peu différencié	5 (3%)
Colloïde muqueux	4 (3%)
Métastases hépatiques synchrones	94 (53%)
Données de biologie moléculaire (si statuts disponibles)	
Statut RAS Muté/Sauvage	30 (40%) / 45 (60%)
MSI / MSS	3 / 13
Taille moyenne des métastases hépatiques	34 mm (+/-22 mm)
Métastases résécables d'emblée	101 (57%)

3.2. Stratégies chirurgicales utilisées

Dans notre série, 75 patients (80%) ont bénéficié d'une stratégie séquentielle, avec pour 21 patients (22%) le recours à une chirurgie en deux temps et pour 6 patients (6%) une stratégie inversée a été réalisée sans complications hémorragiques ou occlusives de la tumeur primitive en place. 19 patients (20%) ont été traités en un temps et 16 patients (19%) ont bénéficié d'une ré-hépatomie à la récurrence métastatique hépatique. Enfin, 77 patients, dont 58

patients porteurs de MHS et 19 porteurs de MHM, n'étaient pas résécables d'emblée et ont pu être opérés, soit un taux de résécabilité secondaire de 43%. 17 patients (10%) n'ont bénéficié que de RF exclusivement. Les différentes stratégies onco-chirurgicales recensées sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Stratégies onco-chirurgicales dans la population totale

	n(%)
Stratégies chirurgicales des MHS	
Séquentielle	75 (80 %)
En deux temps	21 (22 %)
Inversée	6 (6%)
En un temps	19 (20%)
Nombre de réhépectomies	16 (19%)
CT préopératoire	125 (70%)
CT postopératoire	125 (70%)
CT périopératoire	99 (56%)
Bevacizumab préopératoire	38 (21%)
Taux de résécabilité secondaire	77 (43%)
RF exclusive	17 (10%)

3.3. Schémas de chimiothérapie réalisés

125 patients (70%) ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire, dont 81 patients atteints de MHS et 44 patients porteurs de MHM. 125 patients ont été traités en post opératoire de façon adjuvante, dont 78 patients avec des MHS et 47 patients avec des MHM. 99 patients (56%) ont reçu un traitement péri opératoire. De plus, un total de 38 patients (21%) a reçu du bevacizumab en préopératoire. Le schéma de chimiothérapie le plus représenté est le Folfox réalisé chez 34 patients (19%) en préopératoire et chez 47 patients (26%) en post opératoire. 31 patients (17%) ont reçu du Folfiri associé au Bevacizumab en préopératoire et 24 patients (13%) en ont reçu en post opératoire. 7 patients (4%) ont été inclus dans des essais cliniques.

Tableau 4 : Schémas de chimiothérapie réalisés

	n(%)
FOLFOX pré opératoire	34 (19%)
post opératoire	47 (26%)
FOLFIRI pré opératoire	21 (12%)
post opératoire	16 (9%)
LV5 Fu2 pré opératoire	3 (2%)
post opératoire	3 (2%)
FOLFIRI Bévacicumab pré opératoire	31 (17%)
post opératoire	24 (13%)
FOLFOX Bévacicumab pré opératoire	5 (3%)
post opératoire	3 (2%)
FOLFOX Cétuximab pré opératoire	1 (1%)
post opératoire	1 (1%)
FOLFIRI Cétuximab pré opératoire	6 (4%)
post opératoire	6 (4%)
FOLFIRINOX/FOLFIRI intensifié (essais cliniques)	7 (4%)

3.4. Survie globale et survie sans récurrence de la population totale

Le suivi médian de notre population est de 50,7 mois (0,46-182 mois) et la médiane de survie globale atteint 58,4 mois. Le taux de survie globale à 1 an, 3 ans et 5 ans est de respectivement 92, 68 et 49 % ([Figure 11](#)).

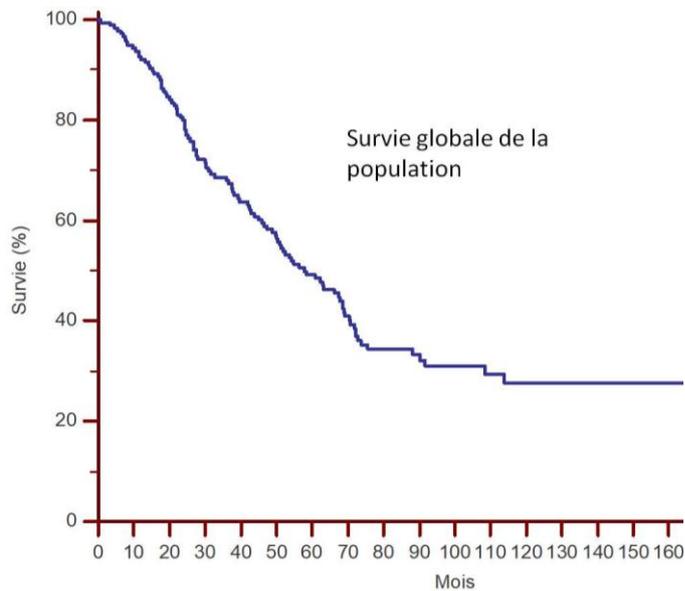


Figure 11 : Courbe de survie globale de la population de MHCCR.

En analyse univariée, le statut ganglionnaire positif sur le curage de la tumeur initiale (HR=0,59 [0,40-0,86], p=0,007), le nombre de métastases supérieur à cinq (HR=0,49 [0,30-0,80], p=0,004), l'atteinte métastatique hépatique synchrone (HR = 0,6 [0,48-0,99], p=0,05), la non-résécabilité d'emblée des métastases hépatiques (HR=1,58 [1,07-2,33], p=0,02) sont significativement associés à une diminution de la survie globale. Il existe une tendance du bénéfique de la CT post opératoire (HR=1,4 [0,95-2,25], p=0,08). En analyse multivariée, le nombre de métastases supérieur à 5 (p=0,003), le statut ganglionnaire N+ (p=0,04) et l'absence de CT post opératoire (p=0,003) ressortaient comme des facteurs pronostiques significativement associés à une diminution de la survie globale : Courbes de survie globale des MHCCR en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée (Figure 12).

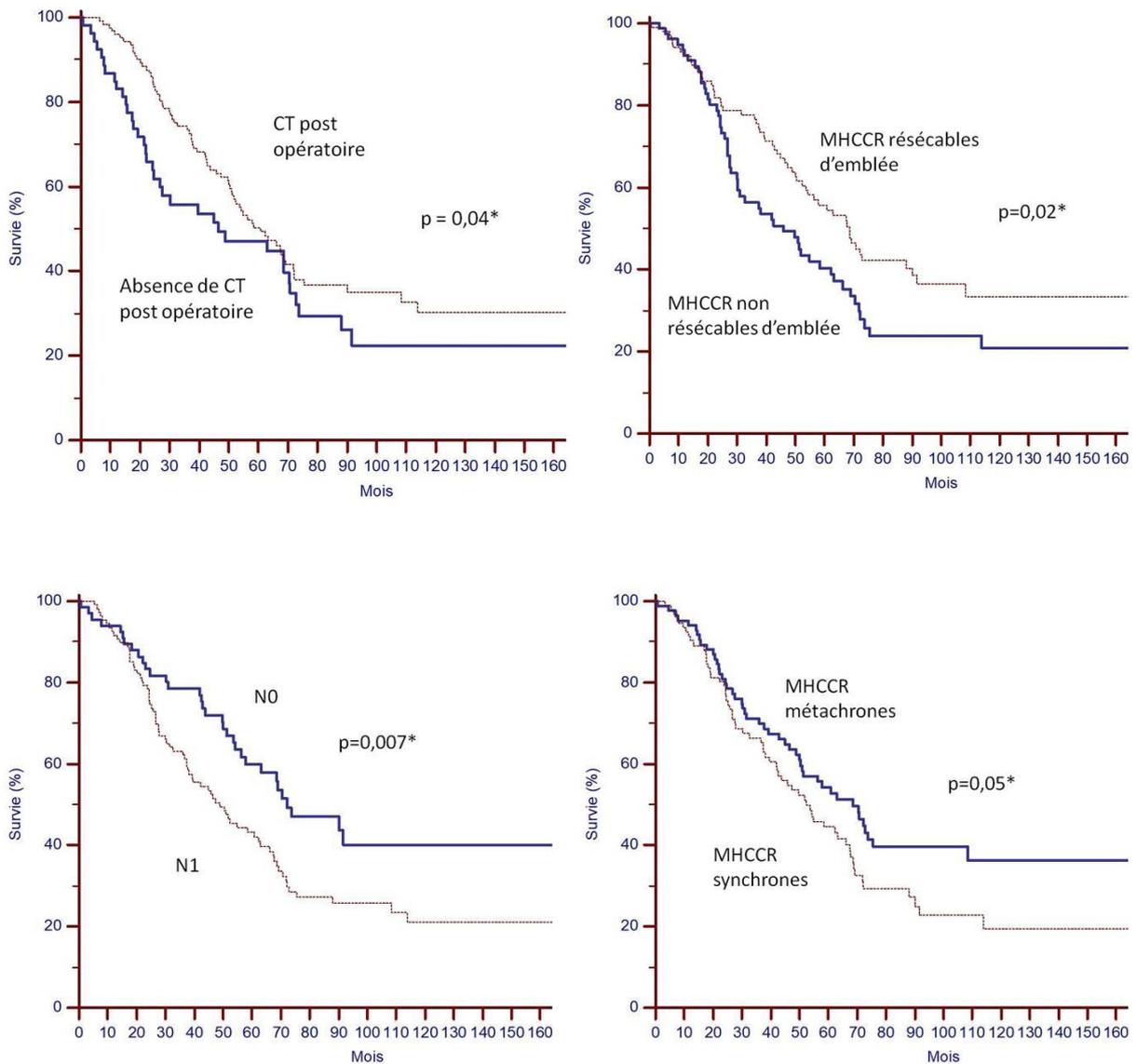


Figure 12 : Courbes de survie globale des MHCCR en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée.

Le taux de survie sans récidence à 1 an, 3 ans et 5 ans est de respectivement 52%, 20% et 16%.

En analyse univariée, le caractère résecable d'emblée des métastases (HR = 1,6 [1,17-2,29], p=0,004*) est un facteur significativement associé à une augmentation de la SSR. Le statut ganglionnaire positif sur le curage de la tumeur primitive (HR = 0,81 [0,57-0,98], p=0,05), le caractère synchrone des métastases (HR = [0,52-0,99], p=0,04), le nombre de métastases supérieur à 5 (HR = 0,60 [0,40-0,91], p=0,02) diminue significativement la SSR (Figure 13).

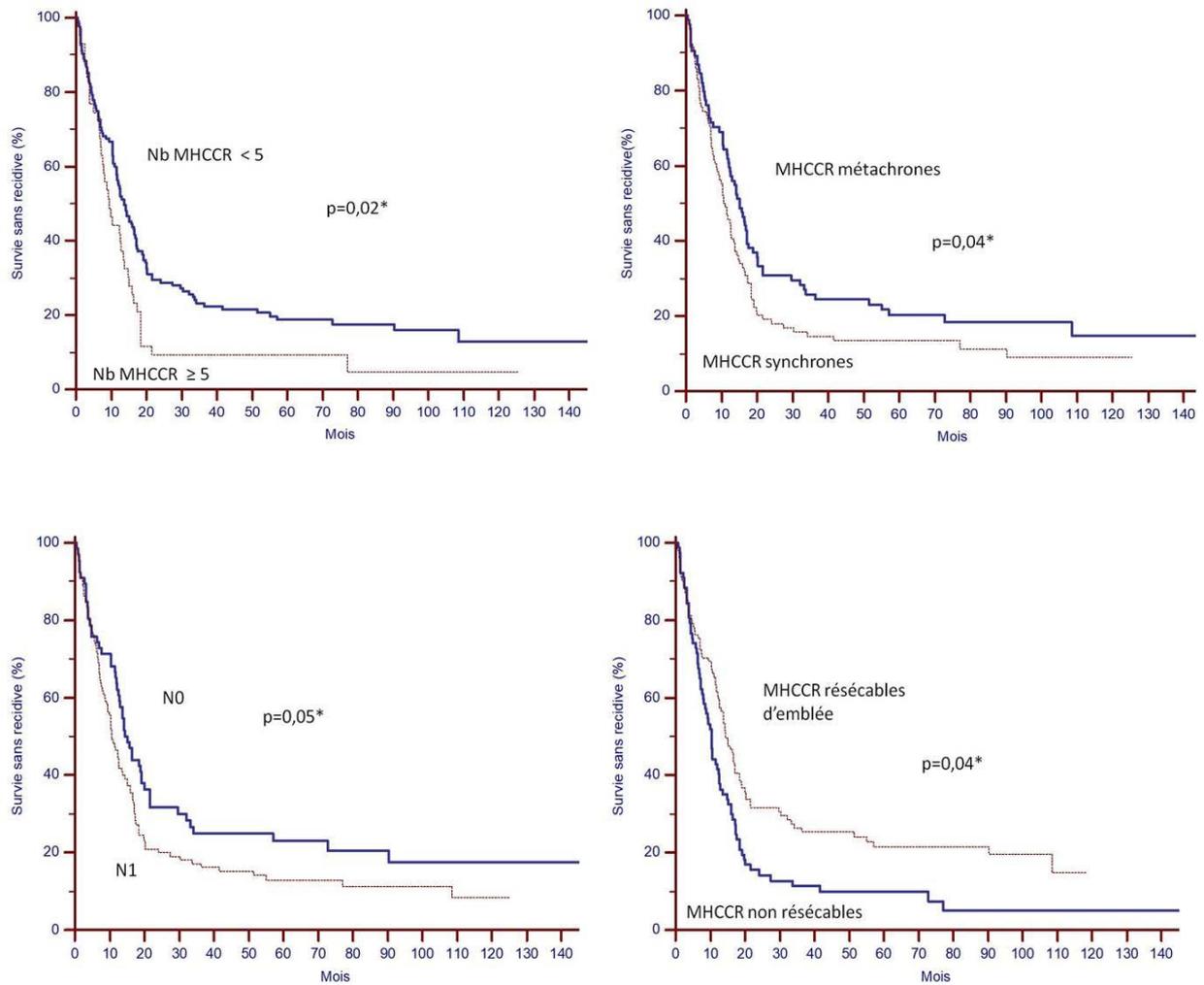


Figure 13 : Courbes de survie sans récidive des MHCCR en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée

En analyse multivariée, le nombre de métastases supérieur à 5 ($p=0,017$) est un facteur indépendant qui diminue significativement la SSR.

Le tableau 4 résume les caractéristiques onco-chirurgicales pronostiques sur la survie globale et la SSR en population totale (Tableau 4).

Tableau 4 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie globale et la survie sans récurrence en analyse uni- et multivariée

Analyse univariée	Survie globale	HR	P value	SSR	HR	P value
Facteurs liés à la tumeur						
pT tumeur			0,009			0,17
Statut ganglionnaire N0		0,59	0,0075*		0,81	0,05*
Localisation primitif colon D/G			0,90			
Facteur individuel						
Sexe			0,67			0,42
Facteurs liés aux métastases						
Résécabilité d'emblée		1,58	0,02*		1,63	0,004*
Métastases hépatiques > 5		0,49	0,004*		0,60	0,02*
Taille métastatique > 40 mm			0,38			0,18
Hépatectomie majeure			0,52			0,23
Résection R1			0,64			0,36
MHS		0,69	0,05*		0,72	0,04*
Facteurs onco-chirurgicaux						
Bevacizumab préopératoire			0,13			0,11
CT préopératoire			0,11			0,15
CT postopératoire			0,08			0,30
Stratégie en 2 temps			0,97			0,15
Analyse multivariée						
CT postopératoire			0,04*			
Statut ganglionnaire N0			0,04*			
Métastases hépatiques >5			0,03*			0,017*

3.5. Métastases hépatiques synchrones

Si l'on considère les métastases hépatiques synchrones de notre série, le délai de suivi médian est de 50,2 mois (0,45-182 mois). La médiane de survie globale est de 52,5 mois. Le taux de survie globale à 1 an, 3 ans et 5ans est de respectivement 90, 65 et 44 %.

En analyse univariée et multivariée, le statut ganglionnaire N+ à l'issue de la chirurgie de la tumeur primitive (HR=0,56 [0,33-0,95], p=0,03) et le recours à de la RF peropératoire (HR = 0,54, [0,30-0,97], p=0,04) sont significativement associés à une diminution de la survie globale. En analyse univariée, la survie sans récurrence est significativement augmentée en cas de chimiothérapie post opératoire (HR =2,58 [1,24-5,32], p=0,01) (Figure 14).

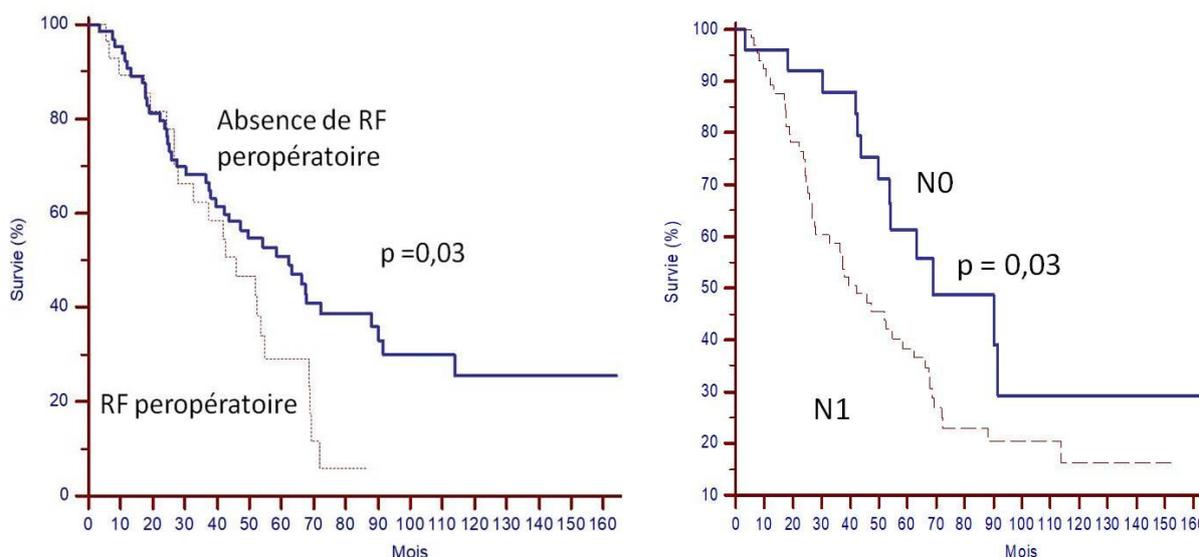


Figure 14 : Courbes de survie globale des MHCCR synchrones en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse multivariée

3.6. Métastases hépatiques métachrones

Le délai de suivi médian en cas de métastases hépatiques métachrones est de 51 mois (0,46-182 mois). La médiane de survie globale est de 70,2 mois. Le taux de survie globale à 1 an, 3ans et 5ans est de respectivement 93, 70 et 53,4 %.

En analyse univariée, la chimiothérapie post-opératoire (HR=2,10 [1,15-3,81], p=0,02) et la résecabilité initiale des métastases hépatiques (HR=2,41 [1,15-5,05], p=0,02) sont significativement associés à une augmentation de la survie globale. En revanche, le nombre de métastases hépatiques supérieur à 5 (HR= 0,02 [0,003-0,13], p<0,001) et la stratégie de résection des métastases hépatiques en deux temps (HR=0,04 [0,006-0,32], p=0,02) diminuent significativement la survie globale.

En analyse multivariée, le nombre de localisations métastatiques hépatiques supérieur à 5 ($p=0,002$) et la chimiothérapie post opératoire ($p =0,03$) sont significativement associés à une survie globale péjorative (Figure 15).

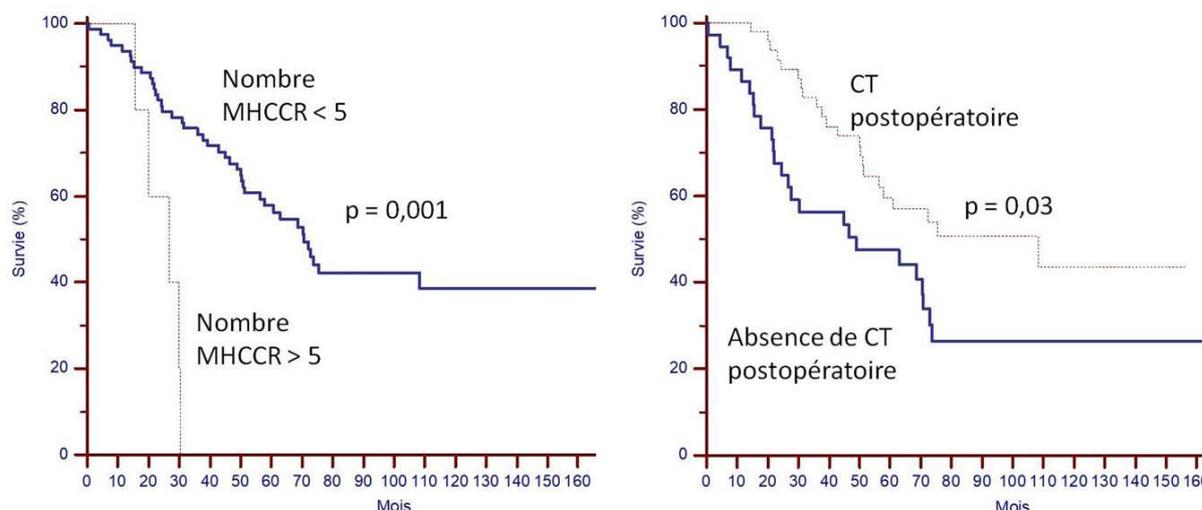


Figure 15 : Courbes de survie globale des MHCCR métachrones en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse multivariée

L'analyse univariée de la survie sans récurrence montre que le nombre de métastases supérieur à 5 ($HR=0,10$ [$0,02-0,50$], $p=0,0049$) et la stratégie en deux temps ($HR=0,03$ [$0,004-0,27$], $p=0,02$) sont statistiquement associés à une diminution significative de la survie sans récurrence. En revanche, la résectabilité d'emblée des métastases ($HR=2,24$ [$1,16-4,32$], $p=0,016$) est un facteur qui permet d'augmenter significativement la survie sans récurrence.

En analyse multi variée, seule la stratégie en deux temps ($p=0,004$) apparaît comme un facteur indépendant lié à une diminution de la SSR.

Les tableaux 5 et 6 résument les caractéristiques onco-chirurgicales pronostiques sur la survie sans récurrence et la survie globale en analyse uni et multi variée selon l'intervalle métastatique (Tableau 5 et Tableau 6).

Tableau 5 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie sans récurrence selon l'intervalle métastatique en analyse uni- et multivariée

Analyse univariée	MH synchrones (n)	HR	P value	MH métachrones (n)	HR	p
Facteurs liés à la tumeur						
pT tumeur			0,38			0,20
Statut ganglionnaire N0	25		0,25	41		0,30
Facteur individuel						
Sexe	65/29		0,54	51/33		0,72
Facteurs liés aux métastases						
Résécabilité d'emblée	36		0,35	65	2,24	0,01*
Métastases hépatiques > 5	38		0,37	5	0,10	0,005*
Taille métastatique >40mm	24		0,31	22		
Hépatectomie majeure	35		0,62	28		0,22
Résection R1	7		0,92	3		
Facteurs onco-chirurgicaux						
Bevacizumab préopératoire	28		0,42	10		0,33
CT préopératoire	81		0,62	44		0,53
CT postopératoire	78	2,58	0,01*	47		0,60
Résection synchrone	19		0,67			
Stratégie en 2 temps	21		0,97		0,03	0,001*
Stratégie inversée	6		0,74			
RF peropératoire	28			21		
Analyse multivariée						
Stratégie en 2 temps						0,03*

Tableau 6 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie globale selon l'intervalle métastatique en analyse uni- et multivariée

Analyse univariée	MH synchrones (n=94)	HR	p	MH métachrones (n=84)	HR	p
Facteurs liés à la tumeur						
Statut ganglionnaire N0	25	0,56	0,032*	41		0,22
Facteur individuel						
Sexe M/F	65/29		0,46	51/33		0,85
Facteurs liés aux métastases						
Résécabilité d'emblée	36		0,78	65		0,02
Métastases hépatiques > 5	38		0,26	5	0,018	<0,001*
Taille métastases > 40mm	24		0,83	22		0,27
Hépatectomie majeure	35		0,46	28		0,20
Résection R1	7		0,85	3		
Facteurs oncochirurgicaux						
Bevacizumab préopératoire	28		0,51	10		
CT préopératoire	81		0,64	44		0,37
CT postopératoire	78		0,39	47	2,0	0,02*
Résection synchrone	19		0,36			
Stratégie en 2 temps	21		0,82		0,04	0,002*
Stratégie inversée	6		0,82			
RF peropératoire	28	0,54	0,04*	21		
Analyse multivariée						
RF peropératoire			0,03*			
Statut ganglionnaire N+			0,03*			
Nb>5						0,001*
CT post opératoire						0,03*

4. DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les métastases hépatiques grèvent le pronostic du cancer colorectal et la connaissance des facteurs influençant leur prise en charge mérite d'être étayée. L'atteinte métastatique hépatique, synchrone ou métachrone, doit toujours faire poser la question de la chirurgie qui reste le seul traitement à visée curative. Contrairement aux études basées sur des cohortes de patients issues d'essais, les études en population réelle ont l'avantage de fournir des données d'incidence, de pronostic et de management onco-chirurgical qui correspondent à la réalité de terrain. Dans cette analyse rétrospective, 178 patients ont été traités sur une période de 11 ans pour des métastases hépatiques de cancer colorectal par chirurgie ou radiofréquence exclusive ou parfois l'association des deux techniques. Nous avons pu distinguer sur cette série les particularités des métastases hépatiques en fonction de leur caractère synchrone ou métachrone. En l'absence de consensus international sur leur délai d'apparition, nous avons considéré comme étant synchrones les métastases hépatiques présentes lors du diagnostic (16, 82). Finalement ce sont ces situations qui sont les plus difficiles à gérer en pratique courante et nécessitent l'utilisation de stratégies oncochirurgicales complexes. Nos résultats sont en concordance avec la littérature en montrant que les MHCCR synchrones ont un pronostic moins bon probablement en raison d'une agressivité biologique augmentée.

4.1. Survie globale de la population totale

La survie globale médiane des patients dans notre étude atteint 58,4 mois et 49% des patients sont encore en vie à 5ans, en faveur d'un réel bénéfice du geste d'hépatectomie. Celle-ci est plus élevée que dans les travaux fondateurs de Fong et *al* en 1999 qui avaient cherché à établir un score pronostique après chirurgie de métastases hépatiques. Ces derniers montraient une médiane de survie atteignant 42 mois et un taux de survie à 5ans de l'ordre de 37%. Nos résultats reflètent probablement une amélioration des stratégies onco-chirurgicales en particulier des techniques diagnostiques radiologiques, des techniques chirurgicales dont la morbidité a diminué et les progrès de la chimiothérapie dont le panel s'est considérablement élargi.

Nos taux de survie concordent avec l'étude japonaise de Tsai et *al*, qui s'est intéressée aux caractéristiques clinico-pathologiques et au pronostic des MHS et MHS résécables. Dans cette étude, il était rapporté un taux de survie globale à 5 ans estimé à 41,1% (83).

4.2. Facteurs pronostiques dans la population globale

Dans notre étude, plusieurs facteurs vont influencer la survie des patients et sont souvent différents selon le caractère synchrone ou non des métastases.

4.2.1. Statut ganglionnaire de la tumeur primitive

Sur la population totale en analyse univariée et multivariée, l'envahissement ganglionnaire N+ sur le curage de la tumeur primitive ressort comme un facteur péjoratif sur la survie globale et la survie sans récurrence, le risque de récurrence étant quasiment diminué par deux en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Dans l'étude de Tsai et *al*, ce facteur ne ressortait pas en analyse univariée comme statistiquement significatif sur la survie sans maladie à 5 ans ni sur la survie globale à 5ans. Conformément aux travaux de Fong et *al*, l'envahissement ganglionnaire initial est un facteur péjoratif sur la survie quasi constant dans les études puisque le témoin d'une maladie plus avancée au diagnostic.

4.2.2. Nombre de métastases hépatiques

Les travaux de Tsai et *al* montrent que le nombre de métastases est également un facteur péjoratif sur la survie. Le nombre de métastases supérieur à 3 est associé de façon significative à une survie sans maladie à 5 ans péjorative, mais ne ressort pas sur la survie globale à 5 ans. Dans notre étude, nous avons défini comme limite l'atteinte métastatique hépatique supérieure à 5 lésions et ce facteur impacte négativement la survie globale ainsi que la survie sans récurrence avec une augmentation du risque de récurrence de 50% si le nombre de métastases est supérieur à 5. Ces résultats reflètent que, dans notre étude, le pronostic semble directement corrélé au nombre de lésions à réséquer plus qu'à la taille puisque ce facteur ne ressort pas en analyse univariée.

4.2.3. Résécabilité d'emblée des lésions

En analyse univariée, le caractère résécable d'emblée des métastases hépatiques est un facteur qui influence positivement la survie globale et la survie sans récurrence. En effet, comme le statut ganglionnaire N0 ou le nombre de lésions inférieur à 5, cela suggère un envahissement tumoral hépatique moins important et donc un pronostic estimé meilleur avec la possibilité d'une résection *in sano*. Le caractère résécable des MHCCR reste subjectif et la discussion

des dossiers en réunion de concertation pluri disciplinaire en présence d'un chirurgien hépatobiliaire expérimenté est fondamentale et fait partie des recommandations de bonnes pratiques.

La stratégie de résection en deux temps ressort également comme un facteur significativement associé à une survie péjorative en analyse univariée. En effet, dans ce sous-groupe, cette attitude est pratiquée lors d'un envahissement métastatique bilobaire pour lequel le pronostic est connu comme d'emblée moins bon.

4.2.4. Influence de la marge de résection

À l'heure actuelle, d'autres facteurs considérés jusque-là comme incontournables dans la prise en charge des métastases hépatiques sont débattus. Parmi eux, l'analyse des marges chirurgicales hépatiques. Dans notre étude, une marge R0 ou R1 n'est pas statistiquement associée à un risque de récurrence, quel que soit le groupe de métastases, synchrone ou métachrone. Ce résultat est en concordance avec plusieurs autres séries de la littérature qui montrent que dans l'ère de la chimiothérapie moderne « passer » au ras de la tumeur est justifié. En effet, Haas et *al* ont rapporté en 2008 des taux de survie globale similaires après résection R1 ou R0, en dépit d'un taux de récurrence locale plus important en cas de résection R1 (59). La chirurgie des métastases hépatiques doit faire privilégier autant que possible une résection R0, mais la présomption de réaliser une hépatectomie R1 ne doit pas conduire à contre-indiquer le geste chirurgical.

4.2.5. Impact de la chimiothérapie

Nos résultats montrent une tendance à l'impact de la chimiothérapie adjuvante puisque le facteur 'chimiothérapie post opératoire' ressort à la limite de la significativité en survie globale en analyse univariée ($p=0,08$). 52% des patients métastatiques métachrones ont bénéficié d'une chimiothérapie post opératoire contre 83% des patients avec une atteinte hépatique d'emblée au diagnostic. Peu d'études évaluant les facteurs clinico pathologiques pronostiques propres aux métastases synchrones et métachrones ont intégré les données de chimiothérapie, soit parce que les patients n'ont pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, soit parce que tous les patients ont tous reçu de la chimiothérapie comme dans l'étude allemande de Mekenkamp et *al*. Dans cette étude, les données clinico-biologiques et les données de survie obtenues sont issues de l'étude de phase III randomisée CAIRO du Dutch Colorectal

Cancer Group, qui teste chez les patients métastatiques hépatiques une chimiothérapie de première ligne à base de 5 Fu en traitement combiné ou séquentiel. Le critère de jugement principal est la survie globale. D'après ces travaux incluant seulement les patients réséqués de leur tumeur primitive, il n'existe pas de différence significative en survie globale médiane entre les deux populations de métastases synchrones et métachrones, expliquée par les auteurs par une chimiorésistance partielle dans le groupe métachrone puisque 30% des patients ont reçu un traitement adjuvant contre 1% dans le groupe de métastases synchrones. Les travaux de l'équipe hollandaise de Van der Pool et *al* ont inclus prospectivement 272 patients, 105 patients avec une atteinte hépatique synchrone, réséqués séquentiellement de leurs métastases hépatiques après l'exérèse de la tumeur primitive. Cinquante-neuf pour cent des patients du groupe synchrone ont reçu de la chimiothérapie néoadjuvante contre 22% des patients du groupe métachrone. Aucun patient n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante après la résection hépatique. Dans les deux populations 'synchrones' et 'métachrones', le facteur 'chimiothérapie préopératoire' n'apparaissait pas significativement associé à la survie globale ni à la survie sans récurrence (84).

4.2.6. Impact de l'exposition au Bevacizumab en préopératoire

Nous nous sommes également intéressés à l'impact d'une exposition au bevacizumab en préopératoire, mais ce dernier ne ressort pas comme facteur pronostic dans notre population de métastases synchrone et métachrone.

Pourtant, les antiangiogéniques pourraient modifier le rôle pronostic de la marge de résection. Une étude récente de Sasaki et *al.* confirme cette hypothèse en montrant que la valeur pronostique de la marge de résection chez les 214 patients exposés au bevacizumab avant la chirurgie n'est plus statistiquement associée à la survie dans ce sous-groupe (85).

4.3. Pronostic des métastases hépatiques synchrones et métachrones

Conformément à l'étude de Fong et *al.*, il existe une différence significative de survie entre les deux populations en faveur du groupe métachrone. Dans le groupe de métastases synchrones, la survie médiane atteignait 52 mois contre 70 mois dans le groupe métachrone.

Dans l'étude japonaise, en analyse multivariée, l'intervalle diagnostique ressortait comme un facteur indépendant augmentant significativement la survie sans récurrence à 5 ans ($p=0,004$), mais sans améliorer la survie globale à 5ans (54,6% versus 34,2%, $p=0,150$) (83). Cependant, le délai temporel diagnostique entre métastases synchrones et métachrones était de 1 an dans cette étude et seuls les patients de bon pronostic porteurs de métastases hépatiques résécables d'emblée ont été inclus. Ces résultats suggèrent que les métastases synchrones présentent déjà une dissémination plus avancée au diagnostic. Cependant, la différence de pronostic sur la survie sans récurrence ne semble pas seulement liée au moment du diagnostic, car le stade de la tumeur primitive ressortait également en analyse multivariée dans cette étude.

Mais contrairement à notre série, plusieurs études ne montrent pas de différence pronostique entre la population de métastases synchrones et métachrones.

Dans l'étude de Mekenkamp et *al*, la définition d'une maladie métastatique hépatique synchrone était basée sur l'existence de métastases hépatiques dès le diagnostic ou survenant dans les 6 mois suivant ce dernier. Dans cette étude, il n'existe pas de différence statistiquement significative de survie globale entre le groupe métastases synchrones et métachrones (17,6 mois versus 18,5 mois respectivement, $p=0,24$). Cependant, certains patients étaient porteurs de métastases extra hépatiques ce qui pourrait expliquer la survie globale moindre par rapport à celle observée dans notre étude (86). Les travaux de l'équipe allemande de Bockhorn et *al* en 2008 ont montré un taux de survie à 5 ans de 47% dans le groupe de patients porteurs de métastases synchrones ($n=101$) et de 39% dans le groupe de patients avec une atteinte métastatique hépatique métachrone ($n=101$). Ces taux n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes ($p>0,05$). Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était étonnamment plus élevé dans le groupe synchrone, respectivement de 33% dans ce groupe contre 13% dans le groupe métachrone. Dans cette étude, seuls les patients avec une atteinte synchrone ont reçu de la chimiothérapie préopératoire ce qui peut expliquer ces résultats. Le facteur qui ressortait comme significativement associé à une meilleure survie était une résection en marges saines R0 ainsi que l'absence de maladie extra hépatique (87). Sur le plan biologique, l'élévation de l'Antigène CarcinoEmbryonique (ACE) ressortait comme un facteur prédictif d'une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence. Dans l'étude hollandaise de Van der Pool et *al*. la survie globale estimée du groupe synchrone s'élevait à 42 mois et le taux de survie à 5ans était de 34% contre 46 mois et 40% dans le

groupe métachrone. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le groupe synchrone et métachrone en termes de survie globale à 5 ans ($p=0,3$) et de survie sans récurrence ($p=0,6$) (84).

4.4. Facteurs pronostiques spécifiques aux métastases synchrones et métachrones

4.4.1. Métastases métachrones

Peu de publications se sont intéressées aux facteurs pronostics des MHCCR métachrones.

Dans la population de métastases métachrones, les facteurs significativement associés à la survie globale en analyse univariée étaient la chimiothérapie post opératoire, le nombre de métastases hépatiques supérieur à 5, le caractère résécable d'emblée et le recours à une stratégie en deux temps. Ces facteurs sont également retrouvés comme significativement associés à la survie sans récurrence.

En analyse multivariée, le nombre de métastases supérieur à 5 et l'absence de chimiothérapie post opératoire sont deux facteurs indépendants associés au risque de récurrence. Nos résultats montrent que le pronostic des métastases hépatiques métachrones est lié à leurs caractéristiques propres et n'est pas influencé par les facteurs histo-pronostiques intrinsèques à la tumeur primitive.

Dans le cas de métastases métachrones, la question de l'intérêt d'une chimiothérapie péri-opératoire se pose régulièrement, en particulier chez des patients qui ont déjà souvent reçu un traitement adjuvant par Folfox 4. Dans le cas des métastases résécables d'emblée, à fortiori si elles surviennent à distance de la tumeur primitive, celle-ci reste une option (88). Les travaux récents de Wang et *al* ont montré le bénéfice significatif d'une CT post opératoire chez les patients ayant bénéficié d'une CT pré opératoire avant métastasectomie (89).

4.4.1.1. Impact de la chimiothérapie

Nos résultats montrent ainsi l'impact de la chimiothérapie 'adjuvante' dans le groupe métachrone puisque le facteur 'chimiothérapie post opératoire' ressort comme significativement associé à la survie globale en analyse multivariée. 56% des patients métastatiques métachrones ont bénéficié d'une chimiothérapie post opératoire.

Nos résultats vont donc dans le sens d'un bénéfice de la chimiothérapie post opératoire pour les métastases métachrones. Pour expliquer ce résultat, il faut sans doute prendre en compte les 26 patients de notre série qui n'ont reçu que de la chimiothérapie post opératoire sans administration de chimiothérapie préopératoire. Il s'agissait de patients avec une atteinte métastatique hépatique synchrone ou métachrone et seulement 2 patients avaient des lésions de taille supérieure à 40 mm et un nombre de métastases supérieur à 5. Il s'agissait donc d'une atteinte métastatique hépatique limitée pour laquelle le recours à une chimiothérapie de « down sizing » n'était pas retenu, ou de patients pour lesquels une stratégie en un temps chirurgical sur la tumeur primitive et les métastases était privilégiée.

Une analyse comparative des différents protocoles de chimiothérapie administrés aux patients ne nous a pas semblé pertinente en raison de l'hétérogénéité des différents schémas reçus sur une période de 11ans, avec sept patients inclus dans des essais cliniques (COLOGEN, METHEP 1).

4.4.2. Métastases synchrones

Dans la population de métastases synchrones, en analyse univariée, les facteurs pronostiques associés à une diminution de la survie sont le statut ganglionnaire positif et l'utilisation de la radiofréquence (RF) peropératoire. L'analyse multivariée indique que ces deux éléments sont des facteurs indépendants qui diminuent la survie globale. Cependant, le recours à la RF peropératoire concernait soit des patients n'ayant qu'une ou deux lésions accessibles à un traitement par radiofréquence exclusive ou les patients ayant un gros volume tumoral hépatique traité par une double approche intégrant une hépatectomie et clairance par RF des lésions hépatiques controlatérales. Ce facteur n'est donc pas statistiquement associé à une diminution de la survie, mais reflète juste, pour la majorité des patients ayant reçu de la RF peropératoire associée à un geste chirurgical (73,5%), un volume tumoral hépatique plus important donc une maladie supposée plus agressive avec un pronostic défavorable.

4.4.2.1. Influence de la technique chirurgicale

Dans ce groupe de patients avec une atteinte synchrone, nous avons évalué les différentes stratégies chirurgicales. La résection en deux temps dite séquentielle, peut s'envisager sous un temps hépatique premier (stratégie inversée) ou une résection colorectale première.

Seulement 6 patients du groupe de métastases synchrones ont bénéficié d'une stratégie inversée et cette dernière ne ressort pas comme facteur péjoratif de survie dans nos travaux. Dans l'étude de Mentha et *al* (63), 20 patients ont été inclus entre 1999 et 2005 avec un taux de résection de 80% après chimiothérapie d'induction et un bénéfice en survie par rapport aux études dans lesquelles les patients sont résequés de façon séquentielle. En l'absence de complications au niveau de la tumeur primitive, cette stratégie à l'avantage de permettre un bon contrôle sur le foie. Pourtant, elle n'est pas un standard et a été évaluée dans 5 études rétrospectives et 2 méta-analyses, sans différence sur la survie globale et la survie sans récurrence à 5 ans en faveur de l'une ou l'autre des stratégies.

Nous avons évalué l'impact de la stratégie en 2 temps avec clairance du foie controlatéral et embolisation portale avant hépatectomie du foie le plus atteint. 22,3 % des patients ont pu bénéficier de ce type d'approche. Elle n'est possible qu'en cas de volume de futur foie restant suffisant chez des patients sélectionnés et ne ressort pas comme facteur prédictif sur la survie des métastases synchrones.

Enfin, la stratégie de résection en un temps de la tumeur primitive et des métastases hépatiques, réalisée chez 20% des patients n'a pas montré sa supériorité en termes de survie globale et de SSR. Aucun patient n'a présenté de complications de la tumeur primitive en place. Elle a l'avantage d'éviter la toxicité hépatique de la chimiothérapie et limite ses conséquences sur la morbidité post opératoire. La survie à long terme de patients bénéficiant d'une résection simultanée a été évaluée dans l'étude de Lin et *al*. Le taux de survie globale à 5 ans et de SSR à 5 ans étaient comparables aux nôtres, respectivement de 46% et 35% (90). Notre étude ne permet donc pas de sélectionner la stratégie chirurgicale susceptible d'augmenter la survie des patients porteurs de métastases synchrones.

4.5. Limites de l'étude

Si nos résultats sont conformes aux données de la littérature, notre étude est critiquable, car elle n'inclut pas l'ensemble des facteurs pronostiques connus publiés dans l'étude inaugurale de Fong et *al*. En effet, compte tenu de l'obtention rétrospective des données, le dosage de l'ACE est manquant chez de nombreux patients et son caractère prédictif n'a pas pu être évalué dans notre cohorte. De plus, notre étude mélange des patients avec une maladie résécable d'emblée et d'autres avec une atteinte hépatique plus étendue, souvent bilobaire,

non résécable d'emblée et dans ce sous-groupe, le pronostic est connu comme défavorable ce qui peut biaiser l'interprétation de nos résultats.

Enfin, le statut moléculaire complet KRAS, NRAS et BRAF tel que recommandé actuellement n'a été renseigné que chez la moitié des patients en raison d'une période de suivi prolongée. Le recours systématique à la biologie moléculaire n'a en effet été validé qu'après 2007 avec une implémentation du statut complet des exons 2, 3 et 4 de NRAS depuis 2013.

Nos résultats, issus d'un suivi en population réelle, malgré les biais inhérents à l'obtention rétrospective des données, concordent avec ceux de la littérature ; ils confirment le meilleur pronostic des métastases métachrones, le pronostic défavorable des patients avec un envahissement ganglionnaire au diagnostic, d'une atteinte hépatique multiple avec un nombre de métastases supérieur à 5, de métastases non résécables d'emblée.

4.6. Perspectives

À l'avenir, ces données pourraient être modifiées par les progrès constants dans le domaine de la biologie, mais aussi des techniques chirurgicales.

Ainsi, Mise et *al.* a évalué les bénéfices de stratégies d'épargne parenchymateuse par rapport à des résections anatomiques élargies. Elles montrent un bénéfice en survie globale et en survie sans récurrence en permettant l'augmentation des chances de résections itératives (91).

Au niveau biologique, l'étude du microenvironnement, des facteurs angiogéniques, des métalloprotéases, de l'ADN tumoral et des micros ARN circulants, sont des pistes d'intérêt.

L'impact du microenvironnement hépatique a été évalué dans les travaux de Van der Waal et *al* en 2012 ; ils ont montré le rôle proangiogénique du parenchyme hépatique adjacent au contingent tumoral en cas d'atteinte synchrone avec tumeur primitive en place. Dans le groupe métastases synchrones, il existait une surexpression de VEGF R1 et VEGF R2 ainsi que du ligand soluble le VEGF A en IHC et en qRT-PCR. Le ratio d'angiopoïétine 2/angiopoïétine 1 était également augmenté (92). Slessers et *al* a montré dans une méta-analyse que la biologie tumorale différait entre métastases synchrones et métachrones. Les métastases hépatiques dans le groupe synchrone montrent une expression augmentée de l'ARNm de

COX-2, du TGF α et un ratio Angiopoietine 2/Angiopoietine 1 augmenté en comparaison aux métastases métachrones (93).

De nouveaux biomarqueurs prédictifs de la réponse aux chimiothérapies et surtout aux thérapies ciblées devraient également voir le jour. L'amplification ou la recherche de mutations activatrices de HER 2, la détection de mutations de PIK3CA exon 20, l'évaluation de la perte de PTEN en immunohistochimie, ou encore l'évaluation du niveau d'expression de la protéine EGFR constituent des voies de recherche fructueuses.

En parallèle, les biomarqueurs sériques de récurrence hépatique précoce sont actuellement à l'étude. Parmi eux, le rôle prédictif du micro ARNm-29 (miR-29a) comme marqueur de récurrence a été évalué dans les travaux de Wang et *al.* Il permettait discriminer les patients métastatiques avec une sensibilité et une spécificité de l'ordre de 75% (94).

De plus, une équipe du MD Anderson a effectué une recherche d'ADN tumoral circulant (ctDNA) en pré et postopératoire lors de toute hépatectomie à visée curative pour métastases de cancer colorectal entre 2013 et 2016. Sur une série de 54 patients, un ctDNA a été détecté en préopératoire chez 80% et en postopératoire chez 44%. La présence d'un ctDNA en postopératoire était corrélée significativement à la survie sans rechute ($p=0.002$, HR 3.1 [1.7-9.1]) avec un taux de survie sans rechute à 2 ans de 0% vs 47% en l'absence ou présence de ctDNA en postopératoire (95).

La recherche de ctDNA pourrait donc guider l'oncologue sur le choix d'une chimiothérapie adjuvante, sous réserve d'une standardisation de la technique et bien entendu d'une évaluation multicentrique à plus grande échelle.

Enfin, à l'heure actuelle, des stratégies thérapeutiques innovantes voire « futuristes » sont en cours d'évaluation dans la prise en charge des métastases hépatiques. Parmi elles, la chimiothérapie intra-artérielle adjuvante (après résection hépatique de plus de 4 MHCCR) et néoadjuvante, fait à nouveau l'objet de plusieurs études (essai de phase II randomisé, multicentrique PACHA 01, essai OSCAR).

La place de la transplantation hépatique est en cours d'évaluation dans l'étude TRANSMET ; elle s'adresse aux métastases hépatiques isolées et non résécables en réponse après une chimiothérapie d'induction chez des patients réséqués de leur tumeur primitive.

Le futur doit donc intégrer en parallèle des données cliniques et moléculaires associées à des stratégies chirurgicales ambitieuses et optimales afin d'évaluer au mieux les bénéfices d'une chirurgie d'exérèse et le risque de récurrence, au-delà de la différenciation taxonomique entre synchrone et métachrone.

THÈSE SOUTENUE PAR : Coralie FRENOUX

TITRE : Métastases hépatiques dans le cancer colo-rectal : faut-il différencier les synchrones des métachrones ? Étude des critères pronostiques onco-chirurgicaux sur une série rétrospective grenobloise de 178 patients.

CONCLUSION

Le cancer colorectal représente la 3^e cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon, le cancer du sein chez la femme et le cancer de prostate chez l'homme. Les métastases hépatiques sont synchrones dans 20 à 30% des cas, alors qu'elles sont dites métachrones lorsque leur diagnostic est ultérieur à 2 mois et apparaissent dans le suivi de 50% des patients opérés d'un cancer colorectal.

Le traitement des métastases synchrones ou métachrones résécables d'emblée associe actuellement une chimiothérapie de type FOLFOX péri opératoire à une chirurgie de résection hépatique anatomique ou non anatomique. Dans le cas de métastases non résécables d'emblée, en fonction du statut Ras, une thérapie ciblée de type anti angiogénique ou anti EGFR est utilisée en association à la chimiothérapie préopératoire afin d'en augmenter l'efficacité. Cette stratégie onco-chirurgicale parfois complexe permet à environ 25% des patients non résécables d'emblée d'accéder à une chirurgie hépatique carcinologique curative. Elle est possible grâce à l'avènement des thérapies ciblées, au recours à l'embolisation portale pour hypertrophier le foie controlatéral, à l'apport de la radiofréquence et à la discussion systématique des dossiers des patients lors de réunions de concertation multidisciplinaires dédiées.

Dans le cas des métastases synchrones, la chirurgie de la tumeur primitive et des métastases hépatiques peut être réalisée en un ou deux temps, ou selon une stratégie inversée au cours de laquelle le foie est opéré avant la tumeur primitive. Aucune de ces stratégies n'a montré sa supériorité et une discussion collégiale est nécessaire pour la prise en charge de chaque patient.

Notre étude a cherché à déterminer les facteurs pronostiques des métastases synchrones et métachrones sur une série rétrospective de 178 patients opérés dans le service de chirurgie digestive du CHU de Grenoble, entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2011. Les patients

porteurs de métastases hépatiques exclusives ont été inclus. La chirurgie hépatique pouvait être associée à une radiofréquence et une stratégie dite inversée pouvait être proposée aux patients porteurs de métastases hépatiques synchrones.

Nos résultats montrent pour l'ensemble de la cohorte, une survie médiane de 58,4 mois. La survie médiane des patients porteurs de métastases hépatiques synchrones est de 52,5 mois contre 70,2 mois en cas de métastases métachrones. En analyse univariée, les facteurs qui augmentent de façon significative la survie globale de l'ensemble des patients sont l'absence d'envahissement ganglionnaire sur la tumeur primitive ($p=0,0075$), un nombre de métastases hépatiques inférieur à 5 ($p=0,0042$), leur caractère résécable d'emblée ($p=0,02$) et l'atteinte métachrone ($p=0,05$). En analyse multivariée, le nombre de métastases supérieur à 5 ($p=0,003$) et le statut ganglionnaire N+ ($p=0,05$), la chimiothérapie post opératoire ($p=0,04$) sont des facteurs pronostiques péjoratifs sur la survie. L'envahissement ganglionnaire initial et le recours à la radiofréquence per opératoire, diminuent significativement la survie globale des patients porteurs de métastases hépatiques synchrones ; ces résultats sont vrais en analyse uni- et multivariés ($p=0,003$ et $p=0,004$ respectivement). La stratégie inversée n'améliore pas la survie globale ni la survie sans récurrence.

En cas d'atteinte métastatique métachrone, en analyse univariée, seuls des facteurs pronostics liés aux métastases elles-mêmes sont statistiquement associés à la survie globale. Cette dernière est significativement augmentée en cas de chimiothérapie post opératoire ($p=0,016$), lorsque le nombre de métastases est inférieur à 5 ($p<0,001$), en cas de métastases résécables d'emblée ($p=0,02$) et n'est pas significativement améliorée par le recours à une stratégie en deux temps. En analyse multivariée, le nombre de métastases supérieur à 5 ($p=0,001$) et l'exposition à une chimiothérapie post opératoire ($p=0,03$) sont des facteurs indépendants associés à la survie globale. La taille des métastases, l'exposition à une thérapie anti angiogénique (Bevacizumab) préopératoire, le recours à une hépatectomie majeure, la taille tumorale initiale, le sexe n'impactent pas la survie globale des patients porteurs de métastases synchrones et métachrones.

La médiane de survie sans récurrence dans notre étude est de 22,1 mois. En analyse univariée, l'envahissement ganglionnaire sur la tumeur primitive ($p=0,05$), le nombre de métastases supérieur à 5 ($p=0,02$), la non-résécabilité d'emblée ($p=0,004$), la présentation métastatique synchrone au diagnostic ($p=0,04$) sont des facteurs péjoratifs statistiquement associés à la

survie. Seul le nombre de métastases supérieur à 5 ressort comme facteur indépendant en analyse multivariée. Dans notre population de métastases synchrones, seule la chimiothérapie post opératoire est significativement associée à une meilleure survie ($p=0,01$). Dans la population de métastases métachrones, la résecabilité d'emblée est significativement associée à une meilleure survie ($p=0,01$). Le recours à une stratégie en 2 temps ($p=0,0013$) et le nombre de métastases supérieur à 5 ($p=0,0049$) diminuent la survie sans récurrence. Seule la stratégie en deux temps ($p=0,003$) est indépendamment associée à la survie sans récurrence en analyse multi variée.

Les métastases hépatiques synchrones et métachrones ne partagent donc pas les mêmes facteurs pronostiques et leur prise en charge onco-chirurgicale doit être différenciée.

Le mauvais pronostic des métastases synchrones semble être lié au caractère agressif de la maladie, d'emblée métastatique. Le recours systématique à une chimiothérapie périopératoire est conseillé pour améliorer la survie sans récurrence de ces patients tandis que le recours à une stratégie inversée ne modifie pas leur pronostic.

En cas de maladie métachrone, les caractéristiques propres des métastases impactent le pronostic des patients. Si une stratégie chirurgicale en deux temps est retenue, la survie sans récurrence pourrait être diminuée. La place de la chimiothérapie périopératoire est souvent discutée, mais son intérêt doit être systématiquement évalué pour les patients, en particulier lorsque le nombre de métastases est supérieur à 5. Néanmoins, ces nouvelles stratégies s'accompagnent d'une morbidité propre potentialisée par la toxicité hépatique chimioinduite qui ne doit pas être sous estimée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 22/09/2017

LE DOYEN

J.P. ROMANET


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR Mireille MOUSSEAU


Centre Hospitalier Universitaire Grenoble
Cancérologie Clinique
Professeur Mireille MOUSSEAU
RPPS 10002983764

BIBLIOGRAPHIE

1. Épidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France | Institut National du Cancer [Internet]. [cité 3 déc. 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers>
2. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.
3. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. avr 2009;9(4):239.
4. Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. [Targeting the RAS signalling pathway in cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. oct 2011;98(9):1019-28.
5. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 12 sept 2013;369(11):1023-34.
6. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2015;33(7):692-700.
7. Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F, Lenz H-J, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. juill 2015;51(10):1243-52.
8. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2009;27(35):5931-7.
9. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Lond Engl*. 18 juin 2011;377(9783):2103-14.
10. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2012;30(29):3570-7.
11. Korphaisarn K, Kopetz S. BRAF-Directed Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. juin 2016;22(3):175-8.
12. Ahn TS, Jeong D, Son MW, Jung H, Park S, Kim H, et al. The BRAF mutation is associated with the prognosis in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. nov 2014;140(11):1863-71.
13. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. oct 2015;16(13):1306-15.

14. Paschos KA, Majeed AW, Bird NC. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer - pathobiological pathways with clinical significance. *World J Gastroenterol WJG*. 14 avr 2014;20(14):3719-37.
15. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2005;23(15):3502-8.
16. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729-741.
17. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2016;27(8):1386-422.
18. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. août 2007;11(8):1057-77.
19. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. nov 2013;14(12):1208-15.
20. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 22 mars 2008;371(9617):1007-16.
21. Nordlinger B, Adam R, Arnold D, Zalcborg JR, Gruenberger T. The role of biological agents in the resection of colorectal liver metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. août 2012;24(6):432-42.
22. Adam R, Haller DG, Poston G, Raoul J-L, Spano J-P, Tabernero J, et al. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer--an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2010;21(8):1579-84.
23. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero J-R, Rebischung C, et al. A Randomized Phase II Trial of Three Intensified Chemotherapy Regimens in First-Line Treatment of Colorectal Cancer Patients with Initially Unresectable or Not Optimally Resectable Liver Metastases. The METHEP Trial. *Ann Surg Oncol*. déc 2013;20(13):4289-97.
24. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. oct 2004;240(4):644-657; discussion 657-658.
25. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2006;24(24):3939-45.

26. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. janv 2009;96(1):95-103.
27. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2 avr 2009;360(14):1408-17.
28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 févr 2009;27(5):663-71.
29. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab H-R, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mai 2014;25(5):1018-25.
30. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, Garcia Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*. 1 avr 2015;26(4):702-8.
31. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2013;31(16):1931-8.
32. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J, Hickish T, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2011;22(9):2042-8.
33. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol*. 14 oct 2008;26(33):5344-51.
34. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2009;27(11):1829-35.
35. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2008;26(10):1635-41.
36. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. sept 2009;16(9):2385-90.
37. Goéré D, Gaujoux S, Deschamp F, Dumont F, Souadka A, Dromain C, et al. Patients operated on for initially unresectable colorectal liver metastases with missing metastases experience a favorable long-term outcome. *Ann Surg*. juill 2011;254(1):114-8.
38. Gaujoux S, Goéré D, Dumont F, Souadka A, Dromain C, Ducreux M, et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? *Dig Surg*. 2011;28(2):114-20.

39. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*. 15 mars 2010;116(6):1502-9.
40. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg*. déc 2009;250(6):935-42.
41. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol*. nov 2007;14(11):3188-94.
42. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2008;26(22):3672-80.
43. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. févr 2007;18(2):299-304.
44. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2006;24(13):2065-72.
45. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 15 déc 2007;110(12):2761-7.
46. Morris-Stiff G, Tan Y-M, Vauthey JN. Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2008;34(6):609-14.
47. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. mars 2010;251(3):454-60.
48. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, Braga HJV, Birnbaum BA, Fishman EK, et al. Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology*. juin 2003;227(3):752-7.
49. Yang M, Martin DR, Karabulut N, Frick MP. Comparison of MR and PET imaging for the evaluation of liver metastases. *J Magn Reson Imaging JMRI*. mars 2003;17(3):343-9.
50. Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*. 15 déc 2005;104(12):2658-70.
51. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases

- following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* avr 2007;11(4):472-8.
52. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM, Roumen RM, de Jong KP, Comans EFI, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* juill 2009;50(7):1036-41.
 53. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
 54. Chun YS, Vauthey J-N, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2338-44.
 55. Fioole B, de Haas RJ, Wicherts DA, Elias SG, Scheffers JM, van Hillegersberg R, et al. Additional value of contrast enhanced intraoperative ultrasound for colorectal liver metastases. *Eur J Radiol.* juill 2008;67(1):169-76.
 56. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg.* févr 2006;243(2):236-40.
 57. Chirica M, Leconte M, Oberlin O, Dousset B. [Surgical treatment of liver metastasis in patients with colorectal cancer]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2012;41(1):58-67.
 58. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* sept 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
 59. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases: Is It Still a Contraindication to Surgery? *Trans Meet Am Surg Assoc.* 2008;126:269-80.
 60. Truant S, Oberlin O, Sargent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, 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.* janv 2007;204(1):22-33.
 61. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M, Balladur P, Paris F, Bachellier P, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* juill 1994;12(7):1491-6.
 62. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* janv 2003;7(1):109-115; discussion 116-117.
 63. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* juill 2006;93(7):872-8.

64. Zalinski S, Mariette C, Farges O, others. Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal. Recommandations pour la Pratique Clinique. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT). Texte court. *J Chir Viscérale*. 2011;148(3):196–208.
65. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg*. nov 2012;256(5):772-778; discussion 778-779.
66. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. juin 2010;210(6):934-41.
67. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. mars 2010;97(3):383-90.
68. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. *J Am Coll Surg*. avr 2013;216(4):707-716; discussion 716-718.
69. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. mai 2014;101(6):605-12.
70. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol*. mars 2015;111(3):341-51.
71. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. déc 2000;232(6):777-85.
72. Dupré A, Hitier M, Peyrat P, Chen Y, Meeus P, Rivoire M. Associating portal embolization and artery ligation to induce rapid liver regeneration in staged hepatectomy. *Br J Surg*. nov 2015;102(12):1541-50.
73. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB*. mai 2010;12(4):262-9.
74. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuchschuber P, Rosso E, Pessaux P, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. oct 2011;98(10):1463-75.
75. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. mars 2006;10(3):365-70.
76. Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. juin 2005;52(63):913-9.
77. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy

- enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* mars 2012;255(3):405-14.
78. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* nov 2015;262(5):780-785; discussion 785-786.
 79. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2012;23(10):2619-26.
 80. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evrard%2C+Br+J+Surg+2012>
 81. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Researc... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/24411080>
 82. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, éditeurs. *AJCC Cancer Staging Atlas* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2012 [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2080-4>
 83. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, Liang J-T, Chen T-P, Lai H-S, et al. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):786-94.
 84. van der Pool AEM, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, de Wilt JHW, Eggermont AMM, Jzermans JNM, et al. « Staged » liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* oct 2010;12(10 Online):e229-235.
 85. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Weiss M, Wolfgang C, et al. Prognostic impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab. *Br J Surg.* juin 2017;104(7):926-35.
 86. Mekenkamp LJM, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken JHJM, Mol L, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer.* 13 juill 2010;103(2):159-64.
 87. Bockhorn M, Frilling A, Frühauf NR, Neuhaus J, Molmenti E, Trarbach T, et al. Survival of Patients with Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastases—is there a Difference? *J Gastrointest Surg.* août 2008;12(8):1399-405.
 88. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Bedenne L. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, juin 2016, [http://www.snfge.org/tncd].
 89. Wang Y, Wang Z-Q, Wang F-H, Yuan Y-F, Li B-K, Ding P-R, et al. The Role of Adjuvant Chemotherapy for Colorectal Liver Metastectomy after Pre-Operative Chemotherapy: Is the Treatment Worthwhile? *J Cancer.* 2017;8(7):1179-86.

90. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Ye L, et al. Determinants of long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases. *PloS One*. 2014;9(8):e105747.
91. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey J-N, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg*. janv 2016;263(1):146-52.
92. van der Wal GE, Gouw ASH, Kamps JAAM, Moorlag HE, Bulthuis MLC, Molema G, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases: the liver as a permissive soil. *Ann Surg*. janv 2012;255(1):86-94.
93. Slessor AAP, Georgiou P, Brown G, Mudan S, Goldin R, Tekkis P. The tumour biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: a systematic review. *Clin Exp Metastasis*. avr 2013;30(4):457-70.
94. Wang L, Gu J. Serum microRNA-29a is a promising novel marker for early detection of colorectal liver metastasis. *Cancer Epidemiol*. févr 2012;36(1):e61-7.
95. MJ Overman et al., ASCO® 2017- Abs 3522.

TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Les deux voies principales de la carcinogenèse colo rectale	18
Figure 2 : Classification du cancer colorectal en 4 sous types moléculaires.....	19
Figure 3 : Voies de signalisation RAS/RAF/MEK/MAPK et PI3K/AKT en aval du récepteur transmembranaire à l'EGF	21
Figure 4 : Anatomie de la segmentation hépatique	23
Figure 5 : Les différentes phases de la dissémination métastatique hépatique.....	26
Figure 6 : Illustration anatomo-pathologique des différents TRG	33
Figure 7: Résection hépatique non anatomique.....	38
Figure 8: Lobectomie gauche	38
Figure 9 : Hépatectomie droite ou gauche.....	39
Figure 10 : Schéma d'une hépatectomie en deux temps	41
Figure 11 : Courbe de survie globale de la population de MHCCR.....	51
Figure 12 : Courbes de survie globale des MHCCR en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée.	52
Figure 13 : Courbes de survie sans récurrence des MHCCR en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée	53
Figure 14 : Courbes de survie globale des MHCCR synchrones en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse multivariée	55
Figure 15 : Courbes de survie globale des MHCCR métachrones en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse multivariée	56
Tableau 1: Taux de résecabilité secondaire ou conversion des métastases hépatiques issus d'essais de phase II R ou de phase III R	30
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population d'étude.....	48
Tableau 3 : Stratégies onco-chirurgicales dans la population totale.....	49
Tableau 4 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie globale et la survie sans récurrence en analyse uni- et multivariée	54
Tableau 5 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie sans récurrence selon l'intervalle métastatique en analyse uni- et multivariée.....	57
Tableau 6 : Valeur pronostique des facteurs onco-chirurgicaux sur la survie globale selon l'intervalle métastatique en analyse uni- et multivariée.....	58

ANNEXES

Classification TNM du Cancer colo rectal

American Join Cancer Comittee / Union Internationale Contre le Cancer 2010

Tis : intra-épithéliale ou intra-muqueuse

T1 : sous-muqueuse

T2 : musculéuse

T3 : sous-séreuse

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'un organe de voisinage*

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péri-rectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identifié.

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine

* T4b Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

Classification par stade

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

Protocoles de chimiothérapie

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G 5 % par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

FOLFIRI = irinotécan (Campto®) + LV5FU2 simplifié = irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié.

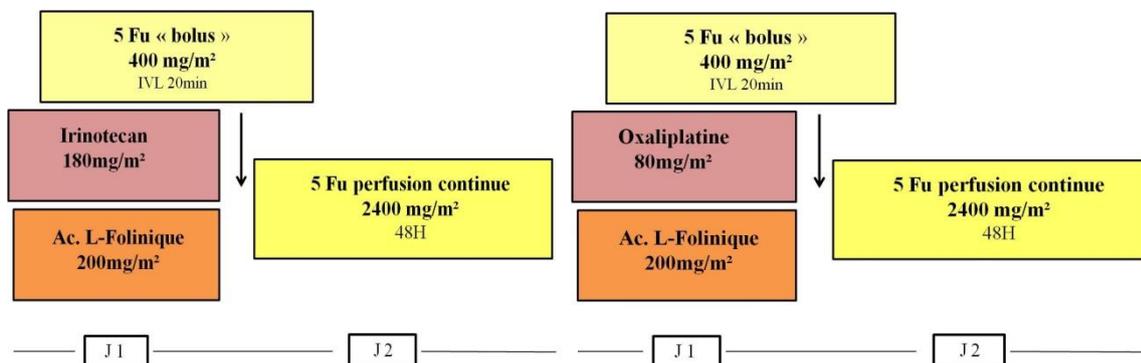
Tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois)

FOLFOX 4 simplifié (USA=FOLFOX 6 modifié) : oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié = oxaliplatine 85 mg/m en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'a.folinique.

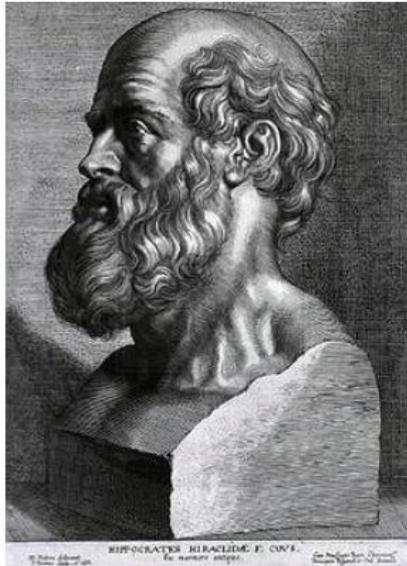
Toutes les 2 semaines avec évaluation après 4 cures (2 mois)

Bévacizumab 5 mg/kg en 30 minutes dès la cure 1 en association au Folfox ou au Folfiri puis en 10 minutes à la cure 2 si la tolérance est bonne.

Cétuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire si statut tumoral RAS non muté. Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m²) toutes les deux semaines.



Schémas d'administration des protocoles de type FOLFIRI/ FOLFOX 4



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.