



HAL
open science

Intérêt d'une chirurgie hépatique non conventionnelle à visée de réduction tumorale dans les cancers colorectaux métastatiques hépatiques : une étude rétrospective

Nita Usdin

► To cite this version:

Nita Usdin. Intérêt d'une chirurgie hépatique non conventionnelle à visée de réduction tumorale dans les cancers colorectaux métastatiques hépatiques : une étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03481176

HAL Id: dumas-03481176

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03481176v1>

Submitted on 15 Dec 2021

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

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



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

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 18

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 28 février 2020

Par

Nita USDIN

**Intérêt d'une chirurgie hépatique non conventionnelle à visée de
réduction tumorale dans les cancers colorectaux métastatiques
hépatiques : une étude rétrospective**

Dirigée par M. le Professeur Christophe Louvet

JURY

M.le Professeur David Fuks

Président

M.le Professeur Christophe Louvet

Directeur

M.le Professeur Christophe Tournigand

Membre du jury

M. le Docteur Roland Amathieu

Membre du jury

M. le Docteur Mostefa Bennamoun

Membre du jury

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christophe Louvet,

Merci d'avoir accepté la direction de cette thèse, de votre patience et du temps que vous avez consacré à m'encadrer. Merci aussi pour tout ce que vous m'avez appris au cours d'une année entière d'internat dans votre service.

A Monsieur le Professeur David Fuks,

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse et d'y avoir apporté votre grande expertise dans la chirurgie hépatique. Grâce à vous et à l'écriture de cette thèse, j'ai compris l'importance de la communication oncologue-chirurgien. La prise en charge de mes patients ne sera plus jamais la même.

A Monsieur le Professeur Christophe Tournigand,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail en participant à mon jury de soutenance de thèse.

A Monsieur le Docteur Roland Amathieu,

Merci Roland, le réanimateur passionné de toute la médecine, d'être membre de mon jury de thèse. Grâce aux 6 mois intenses d'hiver en réa avec toi, il y a eu un avant – brouillon et angoissant - et un après, avec calme, organisation et sérénité devant l'urgence. Merci pour ton enthousiasme, ta bonne humeur, ta réassurance et bien sûr ta relecture.

A Monsieur le Docteur Mostefa Bennamoun,

Merci Mous d'être membre de mon jury. Merci pour toute la confiance que tu m'as accordée à l'IMM. Merci aussi pour toutes les connaissances que tu partages sans limite et merci pour ton humour ! J'espère sincèrement avoir l'occasion de retravailler avec toi.

A Monsieur le Professeur Pierre-Yves Dietrich,

J'attends avec impatience le mois de novembre prochain pour rejoindre votre excellent service Genevois en tant que cheffe de clinique. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A mes cointernes et chefs devenus amis, par ordre d'apparition : Daphnée, SoSo, JuJu, GuiGui B., Dr Donia Lassoued, Dr Bénédicte Poullennec, LMG, Baptiste C., OcOc, Denis, Dr Jawad Mesrar, Dr Christiane Strauss.

Au Dr Jean-Michel Oughourlian, pour sa présence durant ces difficiles premières années de médecine.

A Hélène, la plus brillante des futures docteurs en psychiatrie, ma première amie de médecine, merci pour ton soutien et ton écoute.

A Icol, mon meilleur ami, je ferais tout pour que la distance ne nous change pas. Merci à l'Onco Méd Pitié d'avoir permis notre rencontre.

A toute ma famille et à mon Milk adoré qui m'a tenu compagnie au milieu de tous mes bouquins de médecine en préparant ces 2 concours.

A mes beaux-parents.

A Alexandre, à tout ce que nous avons déjà vécu ensemble et que nous construirons avec notre chat Kulki et notre futur bébé (qui m'a encouragée en remuant dans sa piscine privée au cours des dernières semaines de ce travail) : merci pour ton écoute, tes encouragements et ton amour. Je t'aime.

Je dédie ce travail à mon père. Merci de m'avoir donné la fibre de la médecine. Merci pour ton soutien inconditionnel. J'espère qu'un jour je serais aussi patiente et curieuse que toi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	4
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
1- EPIDEMIOLOGIE.....	10
1.1) MORTALITE.....	10
1.2) INCIDENCE.....	10
1.3) FACTEURS DE RISQUE.....	11
2- BILAN.....	12
2.1) DEPISTAGE.....	12
2.2) DIAGNOSTIC.....	14
3- PRINCIPES DU TRAITEMENT.....	17
3.1) CANCER DU CÔLON.....	17
3.2) CANCER DU RECTUM.....	19
4- METASTASES HEPATIQUES.....	21
4.1) CRITERES DE RESECABILITE.....	22
4.2) VOIES D'ABORD : CŒLIOSCOPIE VERSUS LAPAROTOMIE.....	24
4.3) TECHNIQUES ET COMPLICATIONS POST OPERATOIRES.....	25
4.4) RESECTIONS ITERATIVES DES METASTASES HEPATIQUES.....	27
PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE	29
PARTIE 2 : PATIENTS ET METHODES	36
1- SELECTION DE LA POPULATION D'ETUDE.....	36
2- CRITERES EVALUES.....	37
3- OBJECTIF PRINCIPAL ET SECONDAIRE.....	37
4- COLLECTION DES DONNEES.....	38
5- ANALYSES STATISTIQUES.....	38
PARTIE 3 : RESULTATS	40
1- POPULATION ETUDIEE.....	40
2- CARACTERISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE OPERATOIRE.....	42
3- ANALYSE DE SURVIE.....	42

4- FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE	44
4.1) ENSEMBLE DE LA POPULATION	44
4.2) COMPARAISON UNIVARIEE DES GROUPES 1 ET 2.....	47
4.3) COMPARAISON MULTIVARIEE DES GROUPES 1 ET 2	64
PARTIE 4 : DISCUSSION	66
1- SURVIE SANS PROGRESSION DES 2 GROUPES.....	67
2- FACTEURS PREDICTIFS PREOPERATOIRES DE RECHUTE APRES CHIRURGIE NON CONVENTIONNELLE	68
2.1) TUMEUR PRIMITIVE EN PLACE	70
2.2) NOMBRE DE PROCEDURES CHIRURGICALES HEPATIQUES	72
2.3) BILOBAIRE A LA DERNIERE CHIRURGIE.....	74
2.4) LOCALISATIONS EXTRA-HEPATIQUES	76
2.5) NOMBRE DE SEGMENTS OPERES	77
2.6) NOMBRE DE METASTASES.....	77
2.7) SYNCHRONE/METACHRONE.....	78
2.8) ACE PRE-OPERATOIRE \geq 100 NG/ML.....	80
2.9) TAILLE	81
2.10) NOMBRE DE LIGNES RESTANTES.....	82
2.11) COMORBIDITES ET ANTECEDENT TUMORAL.....	83
2.12) CHIMIORESISTANCE.....	84
2.13) STATUT MUTATIONNEL RAS.....	84
3- LIMITES DE L'ETUDE	85
4- PERSPECTIVES.....	85
CONCLUSION	87
BIBLIOGRAPHIE.....	88
RESUME.....	97

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE : Antigène carcinome embryonnaire
ATCD : Antécédent
CAPOX : Capécitabine - Oxaliplatine
CCR : Cancer colorectal
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EGOSLIM : Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases
ESMO : European Society for Medical Oncology
FOLFIRI : 5FU - acide folinique – Irinotecan
FOLFIRINOX : 5FU - acide folinique – Irinotecan - Oxaliplatine
FOLFOX : 5FU - acide folinique - Oxaliplatine
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HR : Hazard Ratio
IC : Intervalle de confiance
ICP : Index de Carcinose Péritonéale
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IV : Intra-veineuse
LDH : Lactate déshydrogénase
MH : Métastases hépatiques
MHCCR : Métastases hépatiques de cancer colorectal
MSI : Micro satellites instability (Instabilité des microsatellites)
MSS : Micro satellites stability (Stabilité des microsatellites)
NA : Non atteint
NYHA : New York Heart Association
OR(a) : Odds ratio (ajusté)
PAF : Polypose Adénomateuse Familiale
PS : Performance status
RFA : Ablation par radiofréquence
SSP : Survie sans progression
TEP-TDM au ¹⁸F-DG : Tomographie d'émission de positons couplée à la tomodensitométrie au ¹⁸F-fluoro-désoxy-glucose
TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive
TNM : Tumor, Nodes, Metastasis
R0 : absence d'invasion micro ou macroscopique des marges de résection
R1 : invasion microscopique des marges de résection
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RR : Risque relatif
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
UICC : Union Internationale Contre le Cancer
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
5FU : 5-fluorouracile

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Arbre décisionnel de prise en charge des cancers du côlon(1)

Figure 2. Arbre décisionnel de prise en charge des cancers du rectum(1)

Figure 3. Survie globale des patients selon la résection ou non des MH(2)

Figure 4. Probabilité de survie globale après résection des MHCCR initialement résécables versus non résécables(2)

Figure 5. Objectifs thérapeutiques selon la ligne de traitement(3)

Figure 6. Survie globale selon l'ajout ou non d'un traitement local à visée palliative(4)

Figure 7. Survie sans progression selon l'association ou non de l'ablation par radiofréquence (RFA) avec un traitement systémique(5)

Figure 8. Survie sans progression des groupes 1 et 2

Figure 9. Courbes de survie sans progression en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée dans l'ensemble de la population

Figure 10. Courbes de survie sans progression en fonction de la persistance ou non de la tumeur primitive en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 11. Courbes de survie sans progression en fonction de la réalisation de 3 chirurgies hépatiques ou plus en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 12. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique bilobaire ou non avant la dernière procédure chirurgicale hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 13. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence ou non d'autre localisation métastatique extra-hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 14. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de segments hépatiques opérés en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 15. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 10 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 16. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique synchrone ou métachrone en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 17. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de segments hépatiques atteints en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 18. Courbes de survie sans progression en fonction d'un taux d'ACE supérieur ou non à 100 en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 19. Courbes de survie sans progression en fonction de la taille de la plus grande métastase hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 20. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de lignes restantes en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 21. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 4 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 22. Courbes de survie sans progression en fonction de la chimiorésistance ou chimiosensibilité en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 23. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 6 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 24. Courbes de survie sans progression en fonction du statut RAS en analyse univariée dans les 2 groupes

Figure 25. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique bilobaire ou non à la 1^{ère} chirurgie en analyse univariée dans les 2 groupes

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal(6)

Tableau 2. Classification TNM (UICC 8^{ème} édition) des tumeurs colorectales(7)

Tableau 3. Evaluation de la résecabilité des MH et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs(8)

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients répartis en 2 groupes selon le type de chirurgie réalisée

Tableau 5. Caractéristiques de prise en charge chirurgicale des patients au sein des 2 groupes

Tableau 6. Survie sans récurrence métastatique à 1,3 et 5 ans

Tableau 7. Facteurs associés à la survie sans progression après métastasectomie hépatique en analyse univariée pour l'ensemble de la population

Tableau 8. Variables pronostiques indépendantes d'une rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans l'ensemble de la population

Tableau 9. Facteurs associés à la survie sans progression après chirurgie hépatique en analyse univariée pour les groupes 1 et 2

Tableau 10. Variables prédictives indépendantes de rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans le groupe 1

Tableau 11. Variables prédictive indépendante de rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans le groupe 2

INTRODUCTION

1- EPIDEMIOLOGIE

A l'échelle mondiale, le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus commun chez les hommes et le 2^{ème} chez les femmes, avec 1,8 million de nouveaux cas et près de 881 000 décès en 2018, soit la 2^{ème} cause de mortalité par cancer, selon la base de données GLOBOCAN(9).

1.1) MORTALITE

Avec 43 000 nouveaux cas en France en 2018, comme à l'échelle mondiale, le CCR se situe au 3^{ème} rang des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme, 75 ans chez la femme (chiffres 2015)(10). Le sex-ratio du cancer du côlon est de 1 ; celui du cancer du rectum est de 2. Il représente près de 12% de l'ensemble des décès par cancer et constitue donc la 2^{ème} cause de décès par cancer en France avec environ 17 000 décès par an. La survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans est de 63% et de 52% à 10 ans(10). Cependant la mortalité diminue régulièrement depuis 1980 : -1,5 % par an en moyenne chez l'homme et -1,1 % par an en moyenne chez la femme entre 2005 et 2012. Cette amélioration de la survie peut être attribuée, d'une part à une politique de prévention primaire et de dépistage généralisée depuis 2009 avec la détection des polypes et des CCR à un stade plus précoce et d'autre part à des traitements plus efficaces(11–13).

1.2) INCIDENCE

Plus de 50% des cas surviennent dans des régions industrialisées avec de grandes variations d'incidence à l'échelle mondiale. Les taux d'incidence (standardisé monde) en 2017 sont de 36,4 pour 100 000 hommes et 25 pour 100 000 femmes(9). Ces taux peuvent varier de 10 fois selon le lieu : les plus élevés en Océanie, les plus bas en Afrique et Asie

Centrale. En France, on observe une diminution du taux d'incidence de -0,3 % par an en moyenne entre 2005 et 2009(10).

1.3) FACTEURS DE RISQUE

Ces différences d'incidences selon le pays ou le continent peuvent être attribuées aux différences diététiques et environnementales ainsi qu'à une susceptibilité génétique. En effet, il est estimé que 30 à 50% du risque est attribué au style de vie tel que le tabagisme, la consommation de viande rouge et charcuterie, l'obésité, le diabète et la consommation excessive d'alcool(14).

Le risque individuel de CCR est aussi dépendant de facteurs non modifiables tels que l'âge, le sexe, l'histoire familiale.

Le risque devient appréciable à partir de 45 ans, et double ensuite à chaque décennie. Des données plus récentes suggèrent que l'incidence du CCR est en augmentation chez les patients de moins de 50 ans alors qu'elle diminue chez les sujets les plus âgés. Ces augmentations concernent plus particulièrement les cancers coliques gauches et cancers rectaux.

Près de 86% des patients diagnostiqués avant 50 ans sont symptomatiques au diagnostic. Ceci est associé avec un stade plus avancé de la maladie au moment du diagnostic ainsi qu'à une survie globalement plus faible par rapport aux patients ciblés par la stratégie de dépistage (donc de plus de 50 ans) (15). Malgré ce constat, la plupart des recommandations ne préconisent pas le dépistage de masse chez les individus de moins de 50 ans asymptomatiques sauf en cas d'histoire familiale ou en cas de prédisposition héréditaire syndromique.

Près de 1/3 du risque de CCR peut être attribué à des facteurs héréditaires. Les sujets ayant une histoire familiale de CCR ou d'adénome colorectal sont à risque majoré de développement de CCR. Le niveau de risque dépend du degré de parenté, de l'âge au diagnostic et du nombre de parents affectés(16).

Par ailleurs, 3 à 5% des cas de CCR sont attribuables aux syndromes héréditaires. Les 2 formes les plus communes sont le syndrome de Lynch (HNPCC) et la polypose adénomateuse familiale (PAF).

2- BILAN

2.1) DEPISTAGE

Le CCR se développe habituellement lentement sur plusieurs années. L'objectif du dépistage est de détecter une lésion à un stade précoce, cancéreuse ou précancéreuse et potentiellement curable ; le traitement précoce repose sur l'exérèse endoscopique des polypes recto-coliques.

En France, les stratégies de dépistage se déclinent selon le niveau de risque du CCR :

- Dépistage national organisé pour les personnes à risque modéré reposant sur la réalisation d'un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles puis, en cas de résultat positif, la réalisation d'une coloscopie
- Dépistage individualisé pour les personnes à risque élevé et à risque très élevé qui relèvent d'emblée de la coloscopie (**Tableau 1**)

Tableau 1. Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal(6)

	Moyen	Elevé	Très élevé
Personnes concernées	Population générale - 50 à 74 ans - asymptomatique	Antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) - Maladie de Crohn colique - Rectocolite hémorragique Antécédents d'adénome ou de CCR - Personnel - Familial (1 ^{er} degré)	Prédisposition héréditaire - PAF - HNPCC
Stratégie de dépistage	Dépistage organisé - Test de recherche de sang occulte dans les selles (tous les 2 ans)	Dépistage individuel - Consultation gastro-entérologique / suivi spécialisé - Coloscopie/Chromoendoscopie	Dépistage individuel - Consultation oncogénétique (recherche mutation) - Consultation gastro-entérologie - Chromoendoscopie

Le test immunologique détecte des quantités microscopiques de sang en ciblant la globine par une technique immuno-chromatographique. Pour les cancers colorectaux, la valeur prédictive positive (VPP) varie entre 4,5 et 10%, la valeur prédictive négative (VPN) est quant à elle supérieure à 99%. Pour les adénomes, la VPP varie entre 20 et 40%, la VPN est supérieure à 90%(17–19). Plus sensible que l'Hemoccult II®, ce test permettrait de détecter 2 à 2,5 fois plus de cancers et 3 à 4 fois plus d'adénomes, ce qui devrait amener à doubler le nombre de coloscopie(20).

La coloscopie est la référence des outils diagnostiques pour le côlon et l'examen principal pour la poursuite des investigations après test immunologique. Il est bien établi dans la littérature que le recours à la coloscopie et, si nécessaire, à la polypectomie diminue l'incidence du CCR et sa mortalité(21). Une étude publiée en 2013 a démontré que la coloscopie était capable de réduire de 68% le risque de décès par CCR(22). Des essais contrôlés randomisés dont l'objectif principal est de montrer qu'il existe une réduction de mortalité grâce au dépistage par coloscopie sont en cours (NordICC (NCT00883792),

COLONPREV (NCT00906997), SCREESCO (NCT02078804), and CONFIRM (NCT01239082). Les résultats de ces différentes études sont attendus entre 2025 et 2034.

La coloscopie est plus efficace dans le dépistage des cancers coliques gauche que droit(23). Cela pourrait expliquer la plus grande proportion de cancers coliques droits ou proximaux non dépistés ; l'augmentation la plus importante ayant été observée pour les primitifs caecaux. Cette différence de dépistage « gauche-droite » est due d'une part à la qualité de la coloscopie : mauvaise préparation colique droite, coloscopie incomplète, configurations anatomiques compromettant la visibilité, et d'autre part à la biologie qui peut aussi différer. Par exemple, les adénomes sessiles sont plus difficiles à visualiser endoscopiquement. De plus, ils portent de façon caractéristique des mutations BRAF V600E et induisent des CCR avec instabilité des microsatellites (MSI), et sont plus communs dans les cancers droits.

2.2) DIAGNOSTIC

En dehors de la découverte fortuite et du dépistage, les circonstances diagnostiques varient :

- Pour le cancer du côlon ; très longtemps asymptomatique, ce cancer peut se révéler par :
 - o Des douleurs abdominales d'apparition récente
 - o Un trouble du transit intestinal d'apparition récente (ou la modification récente de troubles anciens du transit intestinal)
 - o Une anémie ferriprive (essentiellement pour les cancers du côlon droit)
 - o Un méléna ou des rectorragies
 - o Une altération de l'état général
 - o Une tumeur abdominale ou un foie métastatique
 - o Une complication mécanique telle qu'une occlusion intestinale ou une perforation

- Une endocardite ou une septicémie à germes digestifs (notamment à *Streptococcus bovis*)
- Une symptomatologie évoquant une sigmoïdite
- Pour le cancer du rectum, les circonstances révélatrices peuvent être :
 - Des rectorragies
 - Un syndrome rectal
 - Une constipation ou une diarrhée récente
 - Plus rarement, une occlusion, une anémie, la découverte de métastases.

Le stade au diagnostic est le facteur pronostique le plus important. La survie à 5 ans des patients diagnostiqués de CCR est de 90% dans le cas d'une pathologie localisée, 69% des patients avec extension régionale et de moins de 12% pour les cas métastatiques(24). Les CCR sont classés selon la profondeur de l'invasion locale (stade T), l'extension ganglionnaire (stade N) et la présence de métastases à distance (M). L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux sur la pièce de colectomie est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Ces stades TNM sont combinés en une définition stadifiée de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (**Tableau 2**).

Tableau 2. Classification TNM (UICC 8^{ème} édition) des tumeurs colorectales(7)

Éléments de la classification TNM en fonction de la profondeur de l'atteinte de la tumeur	Stades résultants
<p>Tis : intra-épithéliale ou chorion T1 : sous-muqueuse T2 : musculuse T3 : sous-séreuse T4a : tumeur envahissant le péritoine viscéral T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage</p>	<p>Stade I : pT1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire Stade II A : pT3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire Stade II B : pT4a N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée</p>
<p>N0 : pas de métastase ganglionnaire Nx : ganglions non évalués N1a : 1 ganglion métastatique régional N1b : 2 à 3 ganglions métastatiques régionaux N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques régionaux N2b : 7 ou plus</p>	<p>Stade II C : pT4b N0 M0 = envahissement d'organes de voisinage Stade III A : pT1, T2, N1 ; et T1 N2a M0 = envahissement ganglionnaire Stade III B : pT4a, N1 ; T1 N2b, T2 N2a et b ; T3 N2a ; M0</p>
<p>M0 : pas de métastase M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires) M1a : une seule localisation M1b : plusieurs localisations métastatiques</p>	<p>Stade III C : pT3 N2b ; T4b N1 ; M0 Stade IV : tous T, tous N, M1 = métastases à distance</p>

Cette classification permet de fournir des informations pronostiques et des recommandations thérapeutiques. Mais le devenir individuel du patient et la réponse au traitement ne sont pas certaines.

L'examen anatomopathologique devra également déterminer le statut des gènes RAS tumoral (KRAS et NRAS) et BRAF tumoral sur tissu de tumeur primitive ou métastases, ainsi que le phénotype MSI. Pour rappel, la présence d'une mutation RAS est un biomarqueur prédictif négatif empêchant l'administration d'anticorps anti-EGFR en situation métastatique.

Une fois le diagnostic histologique établi, l'extension locale et à distance doit être déterminée. Le bilan d'extension doit donc être composé d'un scanner thoraco-abdominopelvien avec injection de produit de contraste. En cas de cancer du rectum (1/3

des cas de CCR), peuvent être recommandées pour une évaluation locorégionale : une écho-endoscopie rectale et/ou une IRM rectale. Ce bilan d'imagerie pourra être complété par un TEP-TDM au ¹⁸FDG, décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, pour un bilan d'opérabilité en seconde intention. L'évaluation préopératoire du marqueur sérique Antigène Carcinome Embryonnaire (ACE) est utile au suivi post opératoire ou au suivi du traitement en situation métastatique ; tandis qu'il a une valeur prédictive positive faible pour le diagnostic des patients asymptomatiques, à cause de ses faibles sensibilité et spécificité.

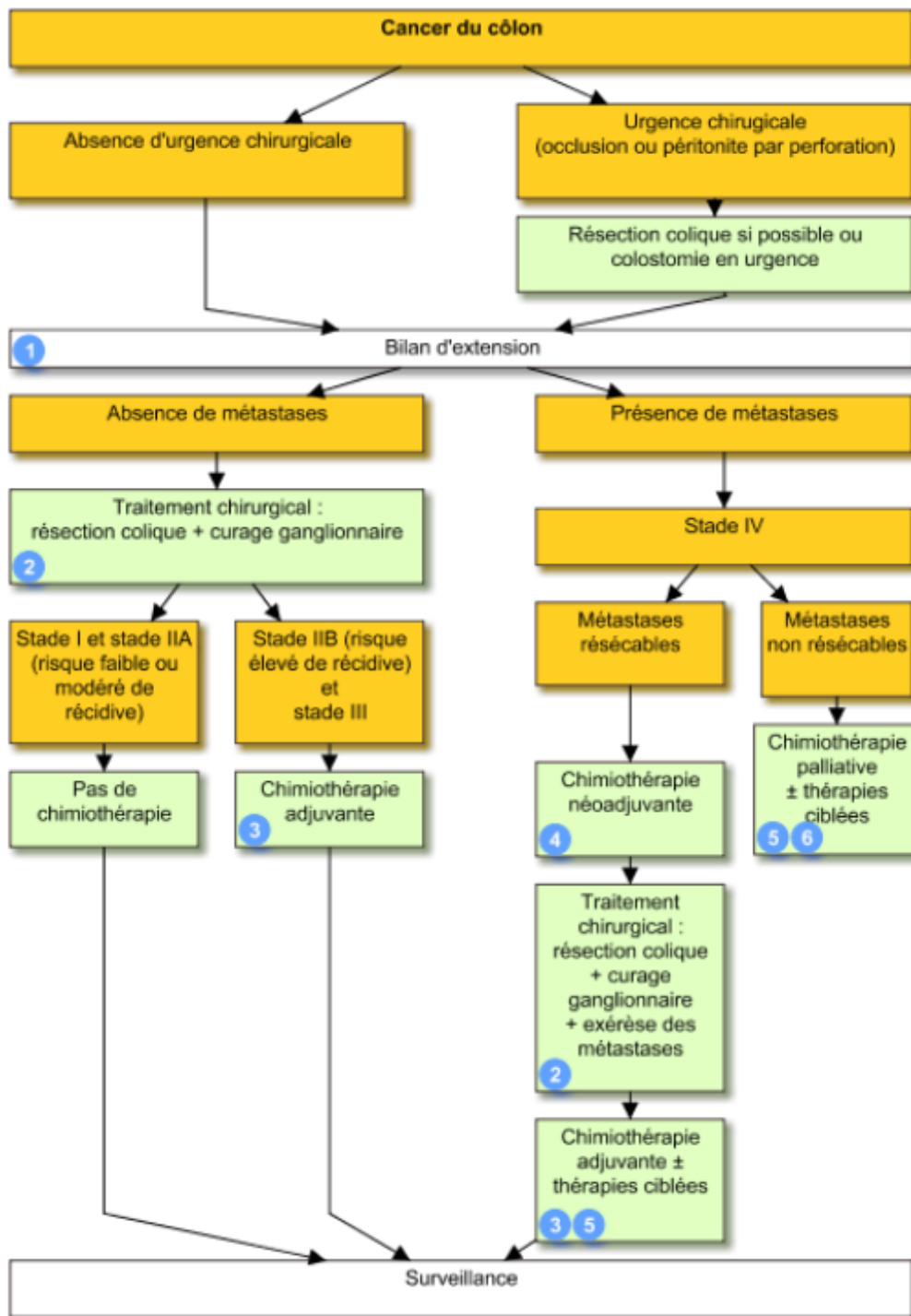
3- PRINCIPES DU TRAITEMENT

3.1) CANCER DU CÔLON

Le traitement chirurgical des cancers du côlon non métastasés et non compliqués d'une perforation ou d'une occlusion repose sur l'exérèse de la tumeur primitive avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm, une exérèse en bloc du méso côlon attendant avec repérage du pédicule vasculaire. La résection, par voie coelioscopique, dépend du siège tumoral : colectomie droite ou gauche, sigmoïdectomie éventuellement étendue au haut rectum, et rétablissement de la continuité(25).

Dans un délai de 6 à 7 semaines après la chirurgie, une chimiothérapie adjuvante à base d'OXALIPLATINE, de 5-FLUOROURACILE (5FU) et d'acide folinique (type FOLFOX) pendant 6 mois est indiquée après une exérèse jugée complète des cancers du côlon au stade III de risque élevé (T4 et/ou N2) et par CAPOX (CAPECITABINE et OXALIPLATINE) pendant 3 mois pour les stades III à faible risque (T1-3, N1, M0)(26). En revanche, l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante ne fait pas l'objet d'un consensus pour les stades II. Elle doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du stade IIA, B ou C, de l'âge du patient, des facteurs de bon (par exemple, MSI) ou de mauvais (MSS avec T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice) pronostic associés(25,27). (**Figure 1**).

Figure 1. Arbre décisionnel de prise en charge des cancers du côlon(1)

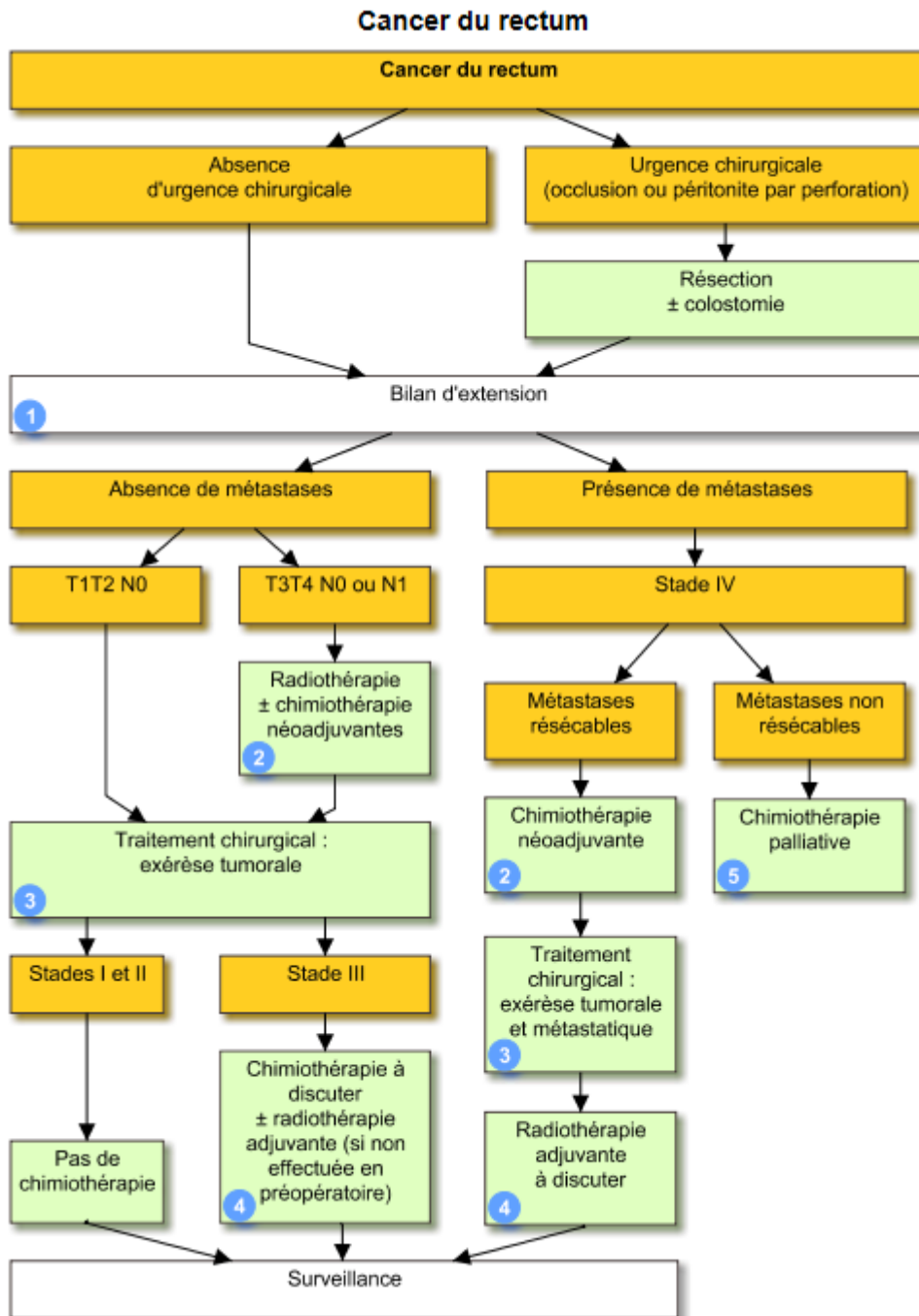


3.2) CANCER DU RECTUM

Concernant le traitement chirurgical des cancers du rectum localisés, le choix entre intervention conservatrice ou amputation du rectum et de l'anوس, difficile dans les cas limites, repose en partie sur les données suivantes :

- le siège de la tumeur : au niveau du haut et moyen rectum (5 à 15 cm de la marge anale), l'intervention consiste en une exérèse de la tumeur et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur et une anastomose colorectale ou colo-anale ; dans les cancers du bas rectum (0 à 5 cm de la marge anale), les indications de la conservation sphinctérienne doivent être aussi larges que possible, en respectant les règles de sécurité carcinologique (marge rectale distale de 1 cm au minimum, exérèse totale du mésorectum) ; dans les lésions très basses qui envahissent les sphincters ou qui en sont distantes de moins de 1 cm, l'amputation abdomino-périnéale du rectum avec exérèse totale du mésorectum est habituellement la seule solution ;
- l'extension loco-régionale : dans le cancer du bas et du moyen rectum, l'intérêt d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante a été démontré pour les tumeurs T3 ou T4 et/ou N+. Elle est composée d'une chimiothérapie par 5FU oral (CAPECITABINE) et d'une radiothérapie de 45/50 Grays. Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum n'est pas formellement démontré comme il l'est pour le cancer du côlon, néanmoins il est habituel de la réaliser chez les patients porteurs d'une tumeur N + lors de l'analyse de la pièce opératoire (FOLFOX)(25,27).

Figure 2. Arbre décisionnel de prise en charge des cancers du rectum(1)



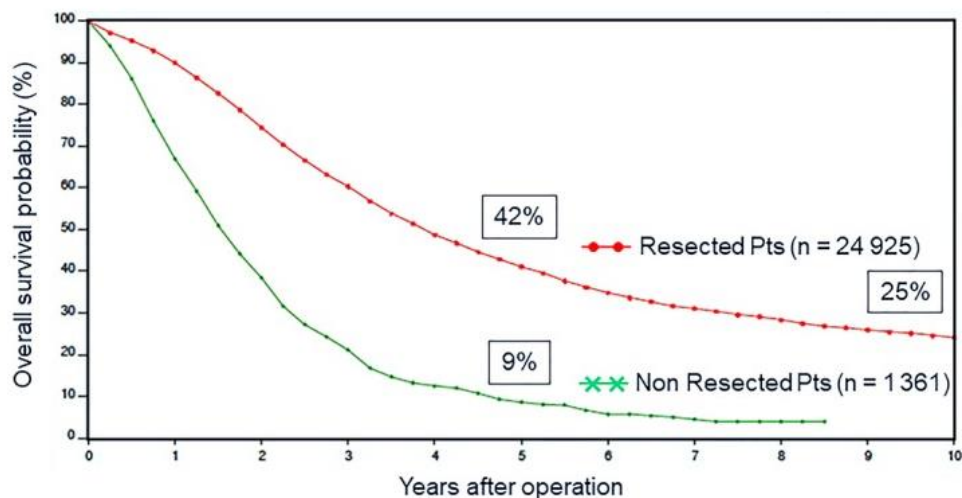
4- METASTASES HEPATIQUES

La présence de métastases viscérales fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. Les principales localisations métastatiques sont péritonéales (5 à 20 % au diagnostic et dans 10 à 44 % à la récurrence)(28), pulmonaires (10% à 20% des patients)(29), ovariennes(4%)(30) et enfin le plus fréquemment, hépatiques.

Les métastases hépatiques sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas), ce qui représente donc une situation très fréquente de prise en charge. Les présentations sont diverses (tumeur primitive symptomatique ou non, métastases hépatiques résécables ou non) et les choix thérapeutiques ne sont pas toujours standardisés.

Pourtant, malgré le progrès des chimiothérapies et des thérapies ciblées, seule la résection ou la destruction des lésions par un traitement local peut permettre la rémission complète et parfois la guérison(8,31–33). Le registre international prospectif LiverMetSurvey, montre que les patients avec CCR avec métastases hépatiques réséquées ont des taux de survie à 5 et 10 ans de 42 et 25% respectivement, comparativement à 9% chez les non réséqués(2,34–36) (**Figure 3**).

Figure 3. Survie globale des patients selon la résection ou non des MH(2)



4.1) CRITERES DE RESECABILITE

Les premiers critères de résecabilité, proposés par Ekberg et al. en 1986, étaient les suivants: moins de 4 métastases hépatiques (MH), pas de maladie extra-hépatique et la possibilité de marges de résection $\geq 10\text{mm}$ (37).

Cependant, durant ces 20 dernières années, ces critères ont fait l'objet de nombreuses modifications en raison des progrès chirurgicaux, de la réanimation post opératoire, de l'expansion rapide de l'utilisation des combinaisons de chimiothérapies avec les thérapies ciblées et grâce à l'intensification des traitements locaux. La chirurgie hépatique est maintenant proposée à un plus grand nombre de patients, avec des données de survie prolongée.

L'uniformisation du traitement des MH des CCR est difficile au vu de l'absence de données issues d'essai contrôlés randomisés pour guider les décisions et à cause de nombreux facteurs influençant la stratégie (résecabilité initiale, métastases synchrones, moment de la chirurgie, type de chimiothérapie)(38).

Depuis 2014, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive a défini des critères de résecabilité et d'opérabilité des métastases hépatiques et/ou pulmonaires(8) (**Tableau 3**) :

- Le terrain : compatible avec l'anesthésie et l'hépatectomie (Performance Status (PS) < 2 , pas de comorbidité sévère)
- Carcinologiques : résection R0 (absence d'envahissement micro ou macroscopique des marges de résection) possible de toutes les métastases
- Anatomiques : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire. Le nombre des métastases n'est donc pas en soi un facteur limitant.

- Techniques : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie « non tumoral », selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- Chimiosensibilité : absence de progression sous chimiothérapie. La résection pourra cependant être discutée notamment en cas de métastase unique progressive après 2 lignes de chimiothérapie car elle semble améliorer le pronostic (accord d'experts)(39)

Tableau 3. Evaluation de la résécabilité des MH et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs(8)

Résécabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

Ainsi, on distingue :

- Les MH résécables d'emblée (classe I) : isolées, sans autre localisation extra-hépatique. Elles sont résécables en un temps. Le parenchyme résiduel doit avoir

un volume $\geq 30\%$ s'il est normal ou $\geq 40\%$ si le patient a reçu une chimiothérapie prolongée.

- Les MH potentiellement résécables (classe II) : bilatérales, nombreuses, résécables grâce à une diminution de leur taille par chimiothérapie d'induction ou par une chirurgie en deux temps et/ou une hypertrophie du parenchyme résiduel. En cas de réponse au traitement, l'existence de deux localisations métastatiques extra-hépatiques (par exemple, carcinose péritonéale limitée et métastases pulmonaires) n'empêche pas la chirurgie hépatique.
- Les MH irrésécables d'emblée : patients altérés, atteints d'une maladie multi-métastatique (métastases pulmonaires bilatérales nombreuses, carcinose péritonéale étendue (ICP>12), adénopathies extra-abdominales métastatiques, métastases osseuses ou cérébrales, plus de trois sites métastatiques)

Les critères carcinologiques pronostiques péjoratifs - caractéristiques de la tumeur primitive, le délai d'apparition des MH, la charge tumorale hépatique (MH nombreuses, bilobaires, de grande taille) et l'élévation du marqueur ACE - même s'ils peuvent constituer des facteurs de mauvais pronostic, ne représentent pas des contre-indications absolues à la résection des MH de CCR.

4.2) VOIES D'ABORD : CŒLIOSCOPIE VERSUS LAPAROTOMIE

Plusieurs revues de 2019 ont identifié les bénéfices et les limites à la résection des métastases hépatiques de cancers colorectaux par voie cœlioscopique(40,41). Les principaux obstacles présumés à la cœlioscopie incluait :

- Le risque d'embolie gazeuse
- Les difficultés à localiser les lésions intra-parenchymateuses : les segments antérieurs sont plus faciles d'accès par voie ouverte
- La difficulté d'hémostase

- Une longue courbe d'apprentissage : il semble qu'un seuil de 45 (pour les hépatectomies majeures)(42) à 60 cas soit nécessaire(43)
- Une dissémination tumorale aux sites d'insertion des trocars plus importante avec le pneumopéritoine en cas de forte charge tumorale(44)

Cependant la coelioscopie comparativement à la laparotomie est associée à :

- une diminution des complications post opératoires(45)
- des durées plus courtes de séjour hospitalier (53 versus 96 heures, $p < 0,001$)(45)
- un retour plus précoce aux activités quotidiennes

Les autres avantages semblent être une amélioration de la qualité de vie post opératoire, la diminution des coûts, du stress opératoire, des dommages pariétaux et tissulaires et une plus grande facilité à la réalisation d'hépatectomie itérative, par rapport à la chirurgie ouverte(45–51).

Enfin, les résultats oncologiques de la laparoscopie sont identiques à ceux de la voie ouverte, notamment le taux de résection R0, de récurrence tumorale, de survie sans récurrence (16 versus 19 mois pour la coelioscopie) et de survie globale (81 versus 80 mois respectivement)(45,52).

Le TNCD(8) recommande au vu de ces résultats une exérèse des métastases hépatiques des CCR par voie coelioscopique avec échographie peropératoire dans des centres experts en chirurgie hépatique, sauf en cas de forte suspicion de non résécabilité ou de carcinose.

4.3) TECHNIQUES ET COMPLICATIONS POST OPERATOIRES

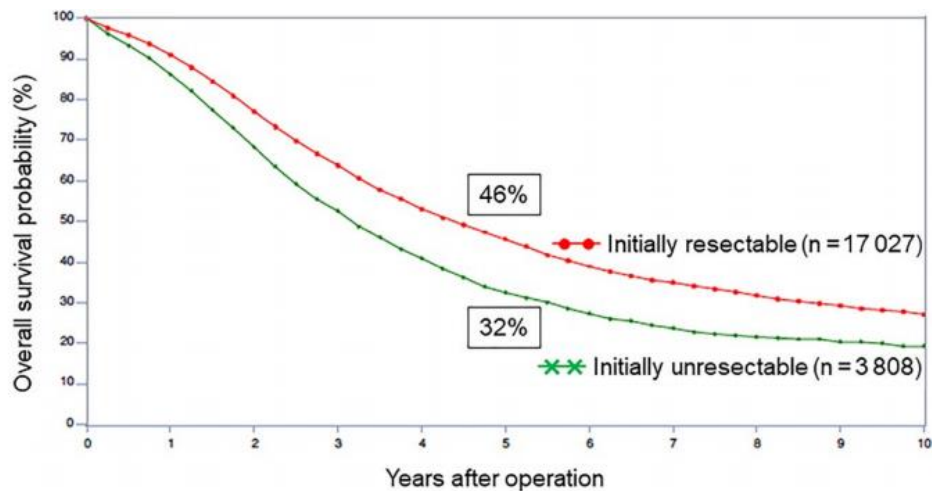
Avant toute décision thérapeutique (curative ou palliative), la résécabilité des métastases doit être discutée en réunion multidisciplinaire de cancérologie digestive en présence d'un radiologue et d'un chirurgien spécialisés en pathologie hépato-biliaire afin

d'éviter toute perte de chance de guérison pour le malade et de proposer la meilleure stratégie thérapeutique.

L'exérèse doit se faire si possible avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'1 cm et d'au moins 5 mm. Une résection R1 (envahissement microscopique des marges de résection) peut être envisagée dans les situations où il est impossible d'obtenir des marges adéquates, à cause du contact tumoral avec des structures vasculaires par exemple. Le statut R1 des marges chirurgicales associé à un traitement adjuvant n'induit pas une diminution de survie comparativement aux patients avec résection R0(53).

Cependant 80 à 85% des patients atteints de CCR stade IV ont des localisations métastatiques hépatiques considérées comme initialement non résécables. Chez ces patients, les progrès de la chimiothérapie systémique associée ou non à une thérapie ciblée ont permis la chirurgie de ces lésions en diminuant leur taille : il s'agit de la stratégie « OncoSurge »(54,55). Celle-ci a démontré un bénéfice en terme de taux de réponse objective et de taux de résection R0 : 64% et 87% respectivement(34,56). Le registre LiverMetSurvey(2) a montré que le taux de survie globale à 5 ans des patients devenus résécables grâce à la chimiothérapie était de 32% et de 23% à 10 ans(57), ce qui est un peu moins bien que les taux de survie des patients initialement résécables, mais significativement plus important qu'en l'absence de chirurgie (9%) (**Figure 4**).

Figure 4. Probabilité de survie globale après résection des MHCCR initialement résécables versus non résécables(2)



La mortalité péri-opératoire associée à la résection des MHCCR est inférieure à 5%, et même d'environ 1% dans les centres experts(58–60). Les principales complications post-opératoires de la chirurgie des MHCCR - dont la fréquence varie entre 5 et 50% pour une hépatectomie mineure et 30 à 50% pour une hépatectomie majeure - sont l'insuffisance ou la défaillance hépato-cellulaire, les hémorragies, les fistules biliaires, la constitution d'abcès sous-phréniques ou péri-hépatiques(61,62).

4.4) RESECTIONS ITERATIVES DES METASTASES HEPATIQUES

Suite à une chirurgie hépatique, une récurrence survient chez 50 à 90% des patients, avec un délai médian d'environ 3 ans après résection initiale(63–69). L'efficacité d'une nouvelle hépatectomie a seulement été étudiée dans des séries rétrospectives. Les critères d'inclusion et le schéma des études étaient hétérogènes mais estimaient une survie entre 25 et 40 mois, ce qui est similaire aux résultats d'une première chirurgie. Une méta analyse de 8 études observationnelles a comparé 450 patients avec résection hépatique répétée versus 2669 opérés une seule fois. Les taux d'insuffisance hépatocellulaire (0-9% après nouvelle résection versus 1-5% en cas de 1^{ère} résection), de fuite biliaire et de fistule (respectivement 0-15% versus 1-10%) étaient comparables dans les 2 groupes. La mortalité et la survie globale étaient identiques dans les 2 bras (OR = 1,13, p = 0,79) (70).

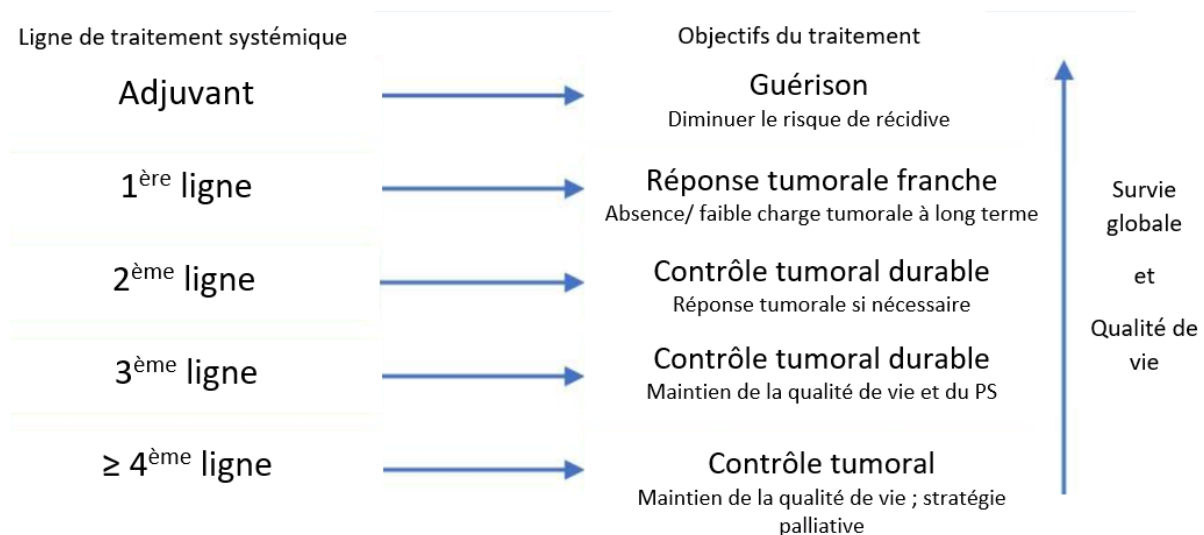
Une étude publiée en 2003(71) a reporté une analyse rétrospective de 60 patients opérés pour la 3^{ème} fois d'une résection hépatique. Les patients étaient issus d'une base de données prospective qui collectait les informations de 615 patients consécutifs (615 résections uniques, 199 patients opérés 2 fois, 60 opérés 3 fois et 9 opérés 4 fois). Les 3^{èmes} résections hépatiques étaient comparées avec les 1^{ères} et 2^{èmes} chirurgie en terme de risque et bénéfice. La survie globale à 5 ans était de 32% et la survie sans progression de 17% après la 3^{ème} résection, versus 27% de survie à 5 ans chez les patients opérés 2 fois. L'efficacité des résections répétées semble donc être identique à celle de la métastasectomie initiale.

Par ailleurs, les résections itératives semblent réalisables avec la laparoscopie. Sur 376 hépatectomies itératives dont 27 par coelioscopie réalisées dans 39 centres entre 2006 et 2013, le temps opératoire (252 versus 230 minutes, $p = 0,82$), la morbidité à 30 jours (48,1% versus 38,3%, $p = 0,37$) et la durée de séjour (9 versus 12 jours, $p = 0,60$) sont identiques qu'il s'agisse d'une chirurgie laparoscopique ou par voie ouverte. Cependant la morbidité spécifique à la chirurgie, dont l'insuffisance hépatocellulaire, était plus importante avec la coelioscopie (44,4% versus 22,2%, $p = 0,03$). A la fin du suivi, 96,3% des patients opérés par coelioscopie et 82,7% par chirurgie ouverte étaient vivants, dont 29,6% et 44,4% sans récurrence(40).

PREMIERE PARTIE : PROBLEMATIQUE

Pour les patients atteints de CCR métastatiques, les recommandations actuelles de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) insistent sur un continuum des soins avec des objectifs thérapeutiques différents selon l'avancée de la maladie : guérison, majoration de la survie, arrêt de la progression, amélioration des symptômes spécifiques et/ou maintien de la qualité de vie (**Figure 5**).

Figure 5. Objectifs thérapeutiques selon la ligne de traitement(3)



Avec le développement des chimiothérapies systémiques, des traitements ciblés, des nouvelles thérapies locales ablatives et la meilleure compréhension des anomalies moléculaires des CCR, on constate une majoration de l'espérance de vie des patients atteints d'un CCR et notamment ceux qui présentent des localisations hépatiques. La survie médiane des patients atteints de CCR métastatiques est d'environ 30 mois, soit plus de deux fois plus qu'il y a 20 ans. Grâce aux avancées médicales, les patients sont en meilleur état général et leur masse tumorale est moins importante, ce qui rend possible l'utilisation d'un plus grand nombre de lignes thérapeutiques et de modalités de traitement.

La 1^{ère} étape est de définir s'il s'agit d'une maladie métastatique initialement résecable ou non pour établir une stratégie thérapeutique.

Après évaluation des caractéristiques oncologiques et techniques de la pathologie tumorale et du patient (cf. critères de résecabilité et d'opérabilité du TNCD), la prise en charge doit conduire, si elle est possible, à la résection complète des métastases dans les meilleurs délais.

Dans le cas des patients atteints de métastases hépatiques initialement résecables, l'objectif principal est la guérison, grâce à une résection chirurgicale R0, avec ou sans thérapie locale ablative, et éventuellement grâce à une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (5FU-OXALIPLATINE).

Dans le cas des patients atteints de métastases hépatiques et/ou pulmonaires limités (maladie oligo-métastatique), l'objectif est la « conversion » en une maladie potentiellement résecable grâce à la réponse aux traitements systémiques, puisque comme décrit précédemment, même si la survie de ces patients est plus faible que les patients initialement résecables, elle est bien plus importante que s'il n'y a jamais de chirurgie.

Dans cette situation, il n'y a pas de consensus sur le traitement intraveineux à utiliser :

- chez les patients avec une maladie dont le statut RAS est sauvage, un doublet de chimiothérapie avec un anticorps anti-EGFR ou une association FOLFIRINOX avec BEVACIZUMAB sont envisageables (en 1^{ère} intention si BRAF muté)
- en cas de maladie RAS mutée : une association de BEVACIZUMAB avec doublet ou triplet (FOLFIRINOX) de chimiothérapie

Les patients doivent être réévalués régulièrement et dans les 2 mois afin d'éviter le surtraitement. A la première évaluation, en cas de réduction tumorale, les patients doivent être traités par chirurgie curative ou par une thérapie locale ablative, dans un objectif de rémission R0. Sans réponse, le doublet de chimiothérapie doit être changé pour maximiser les chances de résection.

Par ailleurs, si la maladie est limitée au foie, des traitements intra-artériels hépatiques tels que la chimiothérapie intra-artérielle (administration d'une chimiothérapie type 5FU ou OXALIPLATINE, via un cathéter dans l'artère hépatique), la radio-embolisation (injection de microsphères d'Yttrium 90 suivie ou non d'une embolisation classique) ou la chimio-embolisation à l'IRINOTECAN (DEBIRI) sont envisageables en situation néoadjuvante pour faciliter une résection R0, en situation adjuvante d'une résection hépatique pour diminuer la récurrence ou pour traiter une maladie chimio-résistante afin d'augmenter la survie(8,72).

Lorsqu'il ne s'agit pas d'une maladie initialement résécable, chez les patients en bon état général, le but peut être la cytoréduction ou le contrôle tumoral : celui-ci est obtenu grâce à un traitement systémique de 1^{ère} ligne :

- en cas de tumeur RAS sauvage : un doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) avec un anti-EGFR ou du BEVACIZUMAB
- en cas de tumeur RAS mutée : un doublet (FOLFOX ou FOLFIRI) avec du BEVACIZUMAB
- pour certains patients en très bon état général ou mutés BRAF : un triplet (FOLFIRINOX) +/- BEVACIZUMAB

L'évaluation de la réponse doit être effectuée tous les 2 mois. Si la maladie est devenue résécable, la chirurgie - avec ou sans chimiothérapie post-opératoire - doit être proposée. Si une progression tumorale ou une grande toxicité sont constatées, une 2^{ème} ligne doit être

proposée. Dans les autres situations (maladie stable ou réponse partielle ne permettant pas immédiatement la chirurgie), on peut poursuivre la 1^{ère} ligne ou un traitement de maintenance (par 5FU +/- BEVACIZUMAB).

En 2^{ème} ligne métastatique :

- Les patients naïfs de biothérapie doivent être traités par un doublet (qui n'a pas été utilisé en 1^{ère} ligne) +/- BEVACIZUMAB ou AFLIBERCEPT (avec le FOLFIRI) ou un anti-EGFR (si RAS sauvage).
- En cas de 1^{ère} ligne contenant du BEVACIZUMAB ou un anti-EGFR chez les RAS sauvages, un autre doublet doit être utilisé +/- anti-angiogénique de type BEVACIZUMAB ou AFLIBERCEPT (en association au FOLFIRI). Les anti-EGFR ne sont pas recommandés.

En 3^{ème} ligne, pour les patients RAS et BRAF sauvages, non prétraités par des anti-EGFR : monothérapie par CETUXIMAB ou PANITUMUMAB ou CETUXIMAB - IRINOTECAN. Mais dans les situations réfractaires où les patients ont un CCR métastatique en échec de chimiothérapie à base de Fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF ou anti-EGFR ou ne relevant pas des traitements disponibles, deux traitements sont remboursables à 100% en France - pour les patients dont le PS est de 0 ou 1 - avec des données médianes de survie globale et sans progression faibles : respectivement 7,1 et 2,0 mois pour l'association TRIFLURIDINE-TIPIRACIL versus 5,3 et 1,2 mois pour le bras placebo(73) et 6,4 et 1,9 mois pour le REGORAFENIB versus 5,0 et 1,7 mois pour le bras placebo(74).

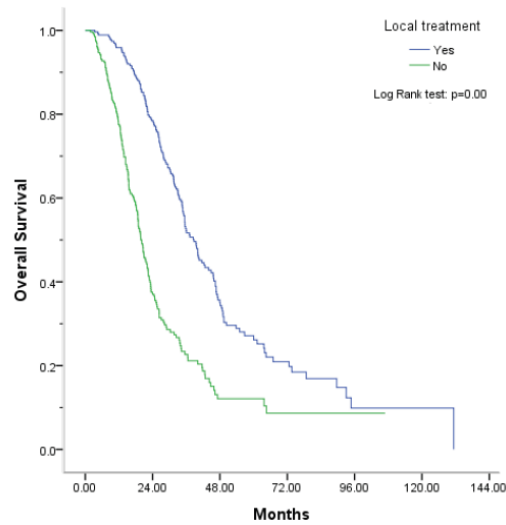
Cependant ces traitements systémiques présentent des toxicités non négligeables (asthénie, diarrhée, neutropénie...) ; alors que dans ces situations avancées, le contrôle tumoral et des symptômes liés à la maladie doit être obtenu avec des traitements bien tolérés qui n'altèrent pas la qualité de vie(3).

Une résection de MHCCR permet non seulement d'éviter ces toxicités et d'assurer un intervalle libre de traitement, mais aussi d'observer des survivants à long terme : seulement 1 patient sur 10 atteint de métastases non résécables est en vie à 5 ans ; soit 3 fois moins que les patients initialement non résécables mais qui le deviennent avec la stratégie « OncoSurge » (54).

Actuellement, dans le cas des patients dont la pathologie semble n'être « jamais résécable », la prise en charge est presque exclusivement oncologique avec des objectifs de contrôle tumoral, de maintien de la qualité de vie et de la prévention des toxicités. Ainsi pour ces patients, il paraît nécessaire de définir de nouvelles approches thérapeutiques, notamment les traitements palliatifs locaux.

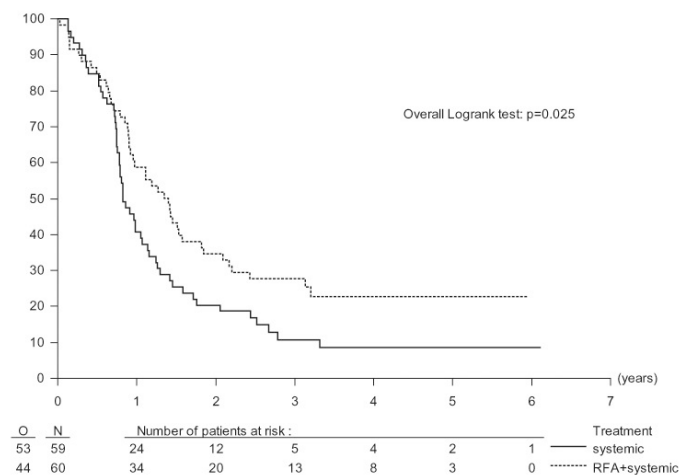
Une étude rétrospective(4) s'est intéressée à la valeur d'un traitement palliatif local de métastases irrésécables de cancer colorectaux chez 544 patients consécutifs traités entre 2003 et 2014. Les patients recevaient soit une chimiothérapie (groupe contrôle) soit un traitement local palliatif (chirurgie, ablation par radiofréquence, radiothérapie). La survie globale médiane dans le bras traitement local était de 38,7 mois versus 19,8 mois pour le bras chimiothérapie ($p < 0,01$) (**Figure 6**). L'espérance de vie à 5 ans était de 26,2% dans le bras ayant bénéficié d'un traitement local palliatif versus 11% dans le bras chimiothérapie seule ($p < 0,01$). Par ailleurs, le traitement chirurgical semblait induire une survie plus longue que les traitements non chirurgicaux : 44,9 vs 35,4 mois ($p = 0,05$).

Figure 6. Survie globale selon l'ajout ou non d'un traitement local à visée palliative(4)



Le bénéfice de l'association radiofréquence palliative et traitement systémique (FOLFOX 6 mois) chez 119 patients atteints de MH irrésécables en termes de survie sans progression (SSP) a été confirmé par l'étude prospective de phase II CLOCC. A 3 ans, elle était de 27,6% pour le traitement combiné versus 10,6% pour un traitement systémique seul ($p = 0,025$). La SSP médiane était de 16,8 versus 9,9 mois respectivement(5) (**Figure 7**).

Figure 7. Survie sans progression selon l'association ou non de l'ablation par radiofréquence (RFA) avec un traitement systémique(5)



Ces données suggèrent donc qu'un traitement local palliatif de métastases irrésécables apporte à long terme un net bénéfice sur le contrôle tumoral comparativement à la chimiothérapie seule, en évitant les toxicités de celle-ci, en retardant son instauration et en maintenant la qualité de vie.

Mais lorsqu'on réalise un contrôle local des MH par la radiofréquence, on induit une différence de site de récurrence ; les auteurs supposent que la RFA « reportait » la progression jusqu'à la présentation d'une localisation extra-hépatique, ce qui survient généralement plus tardivement dans l'histoire de la maladie, pouvant expliquer ces différences de SSP.

L'équipe du service de chirurgie digestive de l'Institut Mutualiste Montsouris a pris en charge près de 400 patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectaux entre 1997 et 2018, parmi lesquels 140, dont les indications chirurgicales étaient discutables hors de centres experts, au vu des recommandations actuelles du TNCD (i.e. un niveau de résécabilité ni de classe I ni de classe II).

Cette étude rétrospective monocentrique propose d'étudier la survie de ces 140 patients ; afin d'identifier des critères préopératoires prédictifs pour sélectionner les sujets atteints de cancer colorectal métastatique qui bénéficieraient d'une chirurgie « non conventionnelle » des localisations hépatiques.

Nous avons choisi comme critère de jugement principal la survie sans progression par rapport à la dernière chirurgie en sachant qu'une chimiothérapie ultérieure était possible. Ce critère permet d'évaluer la durée avant instauration d'un traitement systémique spécifique (sauf complication post opératoire).

Nous n'avons pas choisi le taux de réponse comme critère de jugement principal car nous nous intéresserons aux résultats d'un traitement chirurgical, ni la survie globale en raison de l'existence de lignes ultérieures de traitement.

PARTIE 2 : PATIENTS ET METHODES

1- SELECTION DE LA POPULATION D'ETUDE

Entre janvier 1997 et décembre 2018, tous les patients porteurs de MHCCR (synchrones ou métachrones) opérés d'une hépatectomie à l'Institut Mutualiste Montsouris de Paris, étaient inclus.

L'inclusion a été réalisée à partir de la base de données prospective du service de Chirurgie Digestive, Oncologique et Métabolique qui reportait les caractéristiques de patients âgés de plus de 18 ans, pris en charge chirurgicalement - avec ou sans radiofréquence - pour une ou plusieurs métastases hépatiques d'adénocarcinome colorectal.

Nous avons ensuite séparé les patients en 2 groupes :

- Le groupe 1 regroupant des patients opérés de métastases hépatiques selon les critères de résécabilité qui les réserveraient à un centre expert (cf. **Tableau 3** ci-dessus : résécabilité de classe II). Ce groupe nous a servi de référence.
- Le groupe 2 regroupait des patients, qui ne nous semblaient pas pouvoir bénéficier d'une chirurgie hépatique au vu des recommandations actuelles du TNCD, en remplissant au moins l'un des critères suivants:
 - Réséqués 3 fois ou plus
 - Dont la résection concernait plus de 6 segments hépatiques
 - Atteints de plus de 3 métastases pulmonaires ou de carcinose péritonéale en plus des lésions hépatiques
 - Atteints d'un autre cancer

Étaient exclus les patients qui ne répondaient à aucune de ces caractéristiques (cf. **Tableau 3** : résécabilité de classe I).

2- CRITERES EVALUES

Nous avons recueilli les données suivantes :

- Les caractéristiques des patients : âge au moment de la 1^{ère} chirurgie des métastases hépatiques, sexe, l'existence de comorbidités (insuffisance rénale, cardiaque ou respiratoire), antécédent tumoral ou non, le statut mutationnel de RAS
- Celles des métastases hépatiques : caractère synchrone ou métachrone, taille, nombre, caractère bilobaire ou non, nombre de segments atteints, existence d'autres métastases concomitantes avec précision sur leur localisation et leur caractère résécable ou non, marqueur tumoral ACE > ou < 100, notion de chimiorésistance (i.e. progression tumorale pendant ou dans les 3 mois suivant la chimiothérapie)
- Celles de la chirurgie hépatique : nombre de procédure réalisé, nombre de segments opérés
- La réalisation de la chirurgie du primitif ou non
- Le nombre de lignes restantes potentielles au moment de la dernière chirurgie
- Celles de l'évolution (date de dernière nouvelle, date de décès, délai entre la dernière chirurgie et la rechute)

La récurrence (i.e. la progression) était définie comme l'apparition ou la progression radiologique d'une lésion suspecte intra ou extra-hépatique.

3- OBJECTIF PRINCIPAL ET SECONDAIRE

L'objectif principal de ce travail était de déterminer les résultats d'une chirurgie « non conventionnelle » des métastases hépatiques du cancer colorectal et les rapprocher avec les données de survie, connues car issues de la littérature, qui sont apportées par des chimiothérapies palliatives.

L'objectif secondaire était l'identification des facteurs prédictifs préopératoires de survie sans progression du patient.

4- COLLECTION DES DONNEES

Les données cliniques, biologiques, moléculaires, histologiques et radiologiques étaient colligées à partir des dossiers médicaux informatisés et papier des services de Chirurgie Digestive et 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.

Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, certaines données étaient manquantes, non renseignées ou non disponibles.

5- ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives sont présentées sous la forme de pourcentages et comparées par le test du Chi2 ou le test de Fischer selon le test approprié.

Le critère de jugement principal était la survie sans récurrence, définie comme l'intervalle entre la date de la dernière intervention et le premier événement entre la récurrence ou le décès. En cas de survie, les patients ont été censurés à la date de dernière nouvelle.

Un descriptif de la population a été effectué en utilisant les fréquences et pourcentages.

Les données de survie sont présentées comme une médiane, avec intervalle de confiance à 95%, calculées avec la méthode de Kaplan-Meier et comparées avec un test de log-rank. Le modèle de Cox a été utilisé pour calculer les hazards ratios (HR) et leur intervalle de confiance (IC) à 95% afin de déterminer les facteurs associés à une récurrence métastatique.

Le suivi médian correspondait au délai entre la dernière résection hépatique et la date des dernières nouvelles.

Une analyse univariée a été réalisée pour déterminer les facteurs prédictifs de survie sans récurrence pour l'ensemble de la cohorte puis pour comparer ces facteurs chez les sujets des groupes 1 et 2. Une régression logistique a été réalisée pour la construction du modèle multivarié. Les variables avec une p-valeur < 0,10 en analyse univariée ont été considérées comme éligibles pour l'inclusion dans le modèle multivarié. Par la suite, seules les variables avec des valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 7.01 et le logiciel de statistiques pour les sciences sociales (SPSS) (version 22 SPSS Inc., Chicago, IL).

PARTIE 3 : RESULTATS

1- POPULATION ETUDIEE

Entre 1997 et 2018, 378 patients ont été opérés de métastases hépatiques d'un CCR. Deux cent trente-huit d'entre eux étaient éligibles à une hépatectomie classique (résécabilité de classe I). Ont donc été analysés 140 dossiers de patients dont la dernière chirurgie ne répondait pas à ces critères.

- 79 patients dont la dernière chirurgie était réalisable dans un centre de référence : groupe 1 (résécabilité de classe II)
- 61 patients dont la dernière chirurgie correspondait à une situation non conventionnelle : groupe 2

Parmi les 140 patients, il y avait 81 (57,9 %) hommes, dont l'âge médian était de 63 ans. Vingt-deux (15,7 %) d'entre eux présentaient un antécédent tumoral, 14 (10 %) des comorbidités. Le statut RAS était disponible pour 85 patients. Parmi eux, 48 (56,5 %) avaient une tumeur RAS mutée. Le marqueur tumoral ACE était supérieur à 100 chez 14 (10%) patients et non disponible pour 10 d'entre eux (7,1%).

Les caractéristiques démographiques et pathologiques sont reportées dans le **tableau 4**.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques et pathologiques des patients répartis en 2 groupes selon le type de chirurgie réalisée

Caractéristiques	Population totale (N = 140)	Groupe 1 (N = 79)	Groupe 2 (N = 61)
Age médian (min-max) – en années	63 (24 – 88)	65 (24 – 88)	61 (35 – 77)
Sexe masculin – Nombre (%)	81 (57,9)	47 (59,5)	34 (55,7)
Existence de comorbidités - Nombre (%)	14 (10)	11 (7,9)	3 (2,1)
Antécédent tumoral – Nombre (%)	22 (15,7)	8 (5,7)	14 (10)
Caractère synchrone – Nombre (%)	101 (72,1)	55 (69,6)	46 (75,4)
Bilobaire à la 1^{ère} chirurgie - Nombre (%)	67 (47,9)	34 (43,0)	33 (54,1)
Bilobaire avant la dernière chirurgie – Nombre (%)	36 (25,7)	20 (25,3)	16 (26,2)
Taille ≥ 5cm – Nombre (%)	20 (14,3)	9 (11,4)	11 (18,0)
Autres localisations extra-hépatiques – Nombre (%)	75 (53,6)	42 (53,2)	33 (54,1)
Lésions hépatiques – Nombre (%)			
> 3 lésions	90 (64,3)	46 (58,2)	44 (72,1)
> 5 lésions	62 (44,3)	29 (36,7)	33 (54,1)
> 9 lésions	21 (15,0)	5 (6,3)	16 (26,2)
Plus de 5 segments atteints – Nombre (%)	41 (29,3)	18 (22,8)	23 (37,7)
ACE > 100 – Nombre (%)	14 (10,0)	9 (11,4)	5 (8,2)
Statut RAS muté – Nombre (%)	48 (56,5)	26 (30,6)	22 (25,9)
Lignes restantes – Nb (%)			
0	38 (27,1)	18 (22,8)	20 (32,8)
1	75 (53,6)	47 (59,5)	28 (45,9)
2	27 (19,3)	14 (17,7)	13 (21,3)

2- CARACTERISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE OPERATOIRE

Les caractéristiques de la prise en charge opératoire des métastases et du primitif est reportée dans le **tableau 5**.

Tableau 5. Caractéristiques de prise en charge chirurgicale des patients au sein des 2 groupes

Caractéristiques	Population totale (N = 140)	Groupe 1 (N = 79)	Groupe 2 (N = 61)
Trois procédures chirurgicales hépatiques ou plus réalisées – Nbre (%)	27 (19,3)	10 (12,7)	17 (27,9)
Plus de 5 segments opérés – Nombre (%)	52 (37,1)	23 (29,1)	29 (47,5)
Tumeur primitive en place – Nombre (%)	12 (8,6)	4 (5,1)	8 (13,1)
Chimiothérapie pré opératoire – Nombre (%)	27 (19,3)	17 (21,5)	10 (16,4)
Chimiothérapie post opératoire – Nombre (%)	50 (35,7)	27 (34,2)	23 (37,7)

3- ANALYSE DE SURVIE

Le suivi médian était de 98,7 mois dans le groupe 1 et de 61 mois dans le groupe 2.

Durant la période de suivi, 67 (47,9%) patients étaient décédés dont 39 dans le groupe 1 (49,4%) et 28 (40,6%) dans le groupe 2. Cinquante-trois (67,1%) patients ont

présenté une récurrence de leur pathologie tumorale dans le groupe 1 et 48 (78,7%) dans le groupe 2.

La survie sans progression (SSP) médiane de l'ensemble de la population était de 7,6 mois. Elle était significativement plus longue chez les patients du groupe 1 comparativement à ceux du groupe 2 (10,3 vs 5,5 mois, $p = 0,009$).

Dans le groupe 1, les taux de survie sans progression à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 43%, 32,7% et 24,4% ; dans le groupe 2, elles étaient de 29%, 12,5% et 8,3% respectivement (**Figure 8**). Ces données sont reportées dans le **tableau 6**.

Figure 8. Survie sans progression des groupes 1 et 2

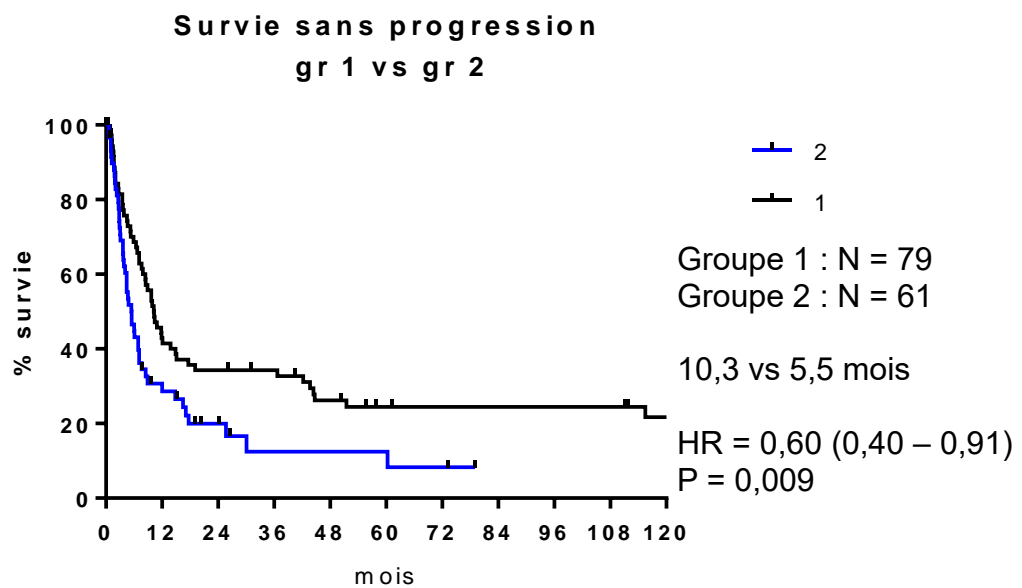


Tableau 6. Survie sans récurrence métastatique à 1,3 et 5 ans

	Groupe 1 (%)	Groupe 2 (%)
SSP à 1 an	43	29
SSP à 3 ans	32,7	12,5
SSP à 5 ans	24,4	8,3

4- FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE

4.1) ENSEMBLE DE LA POPULATION

Les résultats de l'analyse univariée des données concernant l'ensemble de la population sont reportées ci-dessous (**Figure 9, Tableau 7**).

Figure 9. Courbes de survie sans progression en fonction des facteurs pronostiques significatifs en analyse univariée dans l'ensemble de la population

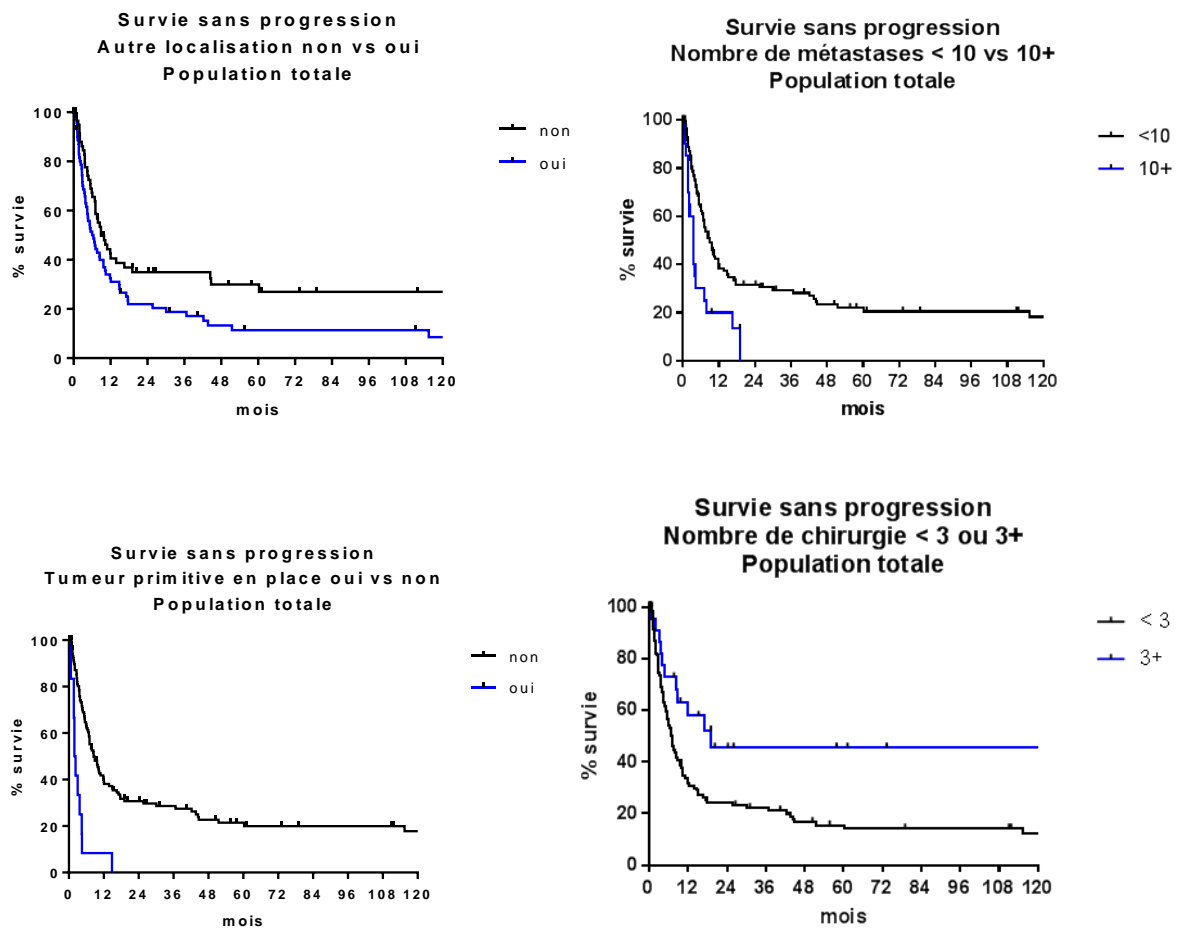


Tableau 7. Facteurs associés à la survie sans progression après métastasectomie hépatique en analyse univariée pour l'ensemble de la population

	Valeur	Population totale		
		Nombre de patient	Médiane de SSP (mois)	<i>p</i>
Tumeur primitive en place	Oui	12	2,1	<0,0001
	Non	128	8,5	
Nombre de métastases	< 10	119	8,9	0,0009
	10+	21	3,6	
Nombre de procédure chirurgicale hépatique	< 3	113	7,1	0,013
	3+	27	19,1	
Autre localisation extra-hépatique	Non	65	8,9	0,016
	Oui	75	6,4	
Antécédent tumoral	Non	118	8,5	0,10
	Oui	22	5,5	
ACE	< 100	116	7,9	0,18
	> 100	14	6,4	
Nombre de lignes restantes	0	38	5,4	0,25
	1 ou 2	102	8,4	
Caractère synchrone	Oui	101	7,1	0,38
	Non	39	8,5	
Bilobaire avant la dernière procédure chirurgicale	Non	104	8,5	0,43
	Oui	36	6,7	
Nombre de métastases	< 4	50	9,7	0,45
	4+	90	7,1	
Nombre de segments opérés	< 6	88	7,1	0,47
	6+	52	8,9	
Statut RAS muté	Oui	48	6,9	0,74
	Non	37	8,4	
Bilobaire à la 1 ^{ERE} chirurgie	Non	73	9,7	0,85
	Oui	67	7,1	
Nombre de métastases	< 6	78	8,4	0,91
	6+	62	7,1	
Chimio-résistance	Non	81	7,1	0,98
	Oui	22	7,6	
Nombre de segments atteints	< 6	99	7,6	0,98
	6+	41	8,5	
Taille	< 5 cm	118	7,6	0,99
	≥ 5 cm	17	6,5	
Existence de comorbidités	Non	126	7,1	1,00
	Oui	14	8,5	

Les valeurs significatives de *p* sont en gras.

Ainsi, en univarié, les principales variables qui étaient significativement associées à la survenue d'une rechute métastatique étaient les suivantes : l'existence d'une localisation métastatique extra-hépatique ($p = 0,016$), la réalisation de moins de 3 chirurgies hépatiques ($p = 0,01$), au moins 10 métastases hépatiques ($p = 0,0009$), la persistance de la tumeur primitive ($p < 0,0001$).

Les critères significatifs en analyse multivariée sont présentés ci-dessous (**Tableau 8**).

Tableau 8. Variables pronostiques indépendantes d'une rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans l'ensemble de la population

Facteurs de risque	ORa (IC 95%)	<i>p</i>
Tumeur primitive en place	2,62 (1,31 – 5,25)	0,007
Plus de 9 métastases hépatiques	2,84 (1,54 – 5,23)	0,001
Autre localisation métastatique	1,63 (1,06 – 2,51)	0,026
Au moins 3 chirurgies hépatiques	0,49 (0,25 – 0,96)	0,038

Les valeurs significatives de p sont en gras.

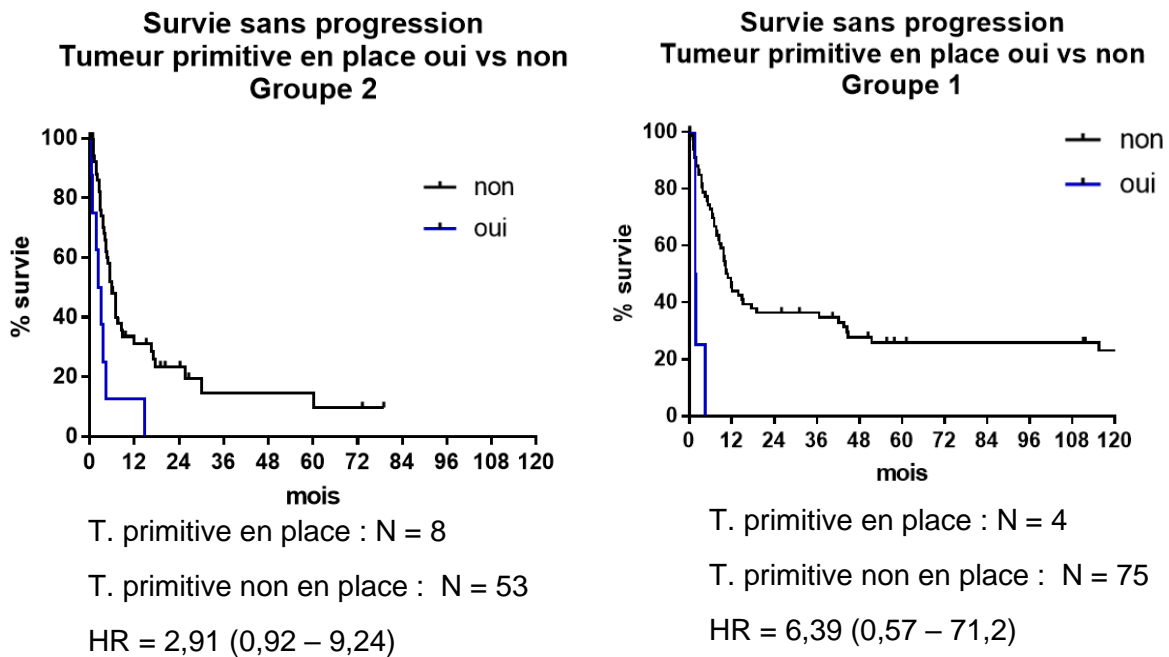
Les variables significatives étaient donc la persistance de la tumeur primitive ($p = 0,007$), au moins 10 métastases hépatiques ($p = 0,001$), l'existence d'autre localisations métastatiques ($p = 0,026$) et la réalisation de 3 chirurgies hépatiques ou plus ($p = 0,038$).

4.2) COMPARAISON UNIVARIEE DES GROUPES 1 ET 2

Tumeur primitive en place

La SSP était significativement plus faible chez les patients dont la tumeur primitive est en place comparativement aux patients dont elle a été opérée, malgré l'effectif réduit : ces résultats s'observaient dans le groupe 1 (1,8 vs 10,9 mois, $p < 0,0001$) et dans le groupe 2 (2,7 vs 6,1 mois, $p = 0,0032$).

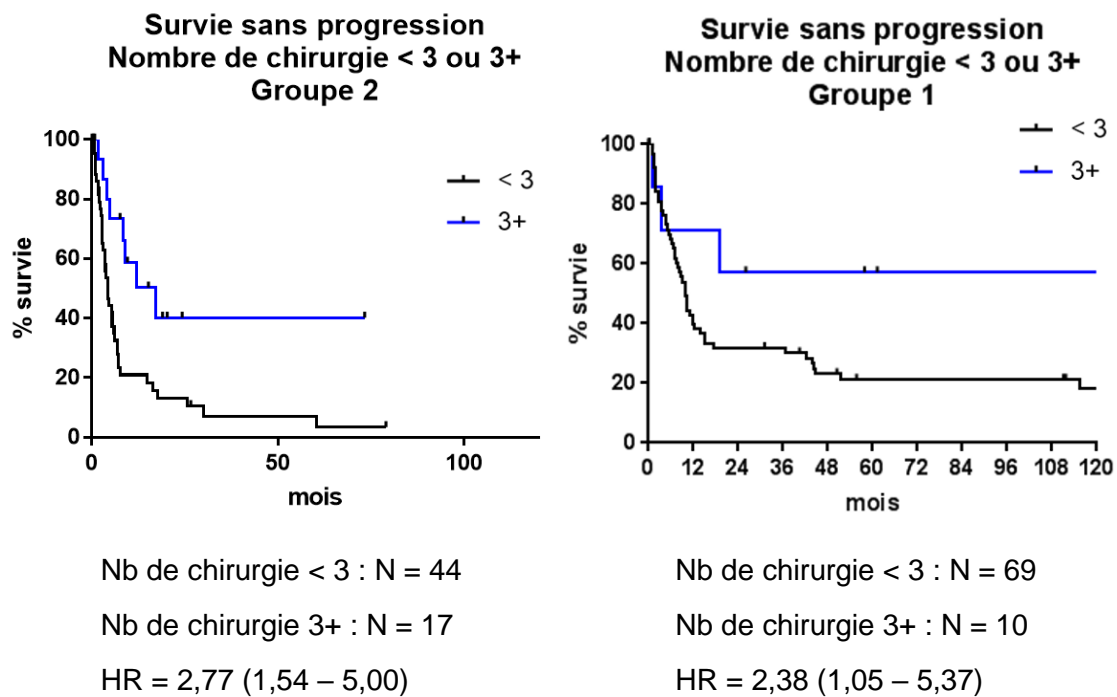
Figure 10. Courbes de survie sans progression en fonction de la persistance ou non de la tumeur primitive en analyse univariée dans les 2 groupes



Nombre de procédures chirurgicales hépatiques

La SSP était significativement plus longue chez les patients du groupe 2 opérés 3 fois ou plus comparativement à ceux opérés 1 ou 2 fois (17,1 vs 4,4 mois, $p = 0,005$). Pour le groupe 1, la SSP n'était pas statistiquement différente selon le nombre de chirurgie (NA vs 9,9 mois, $p = 0,13$).

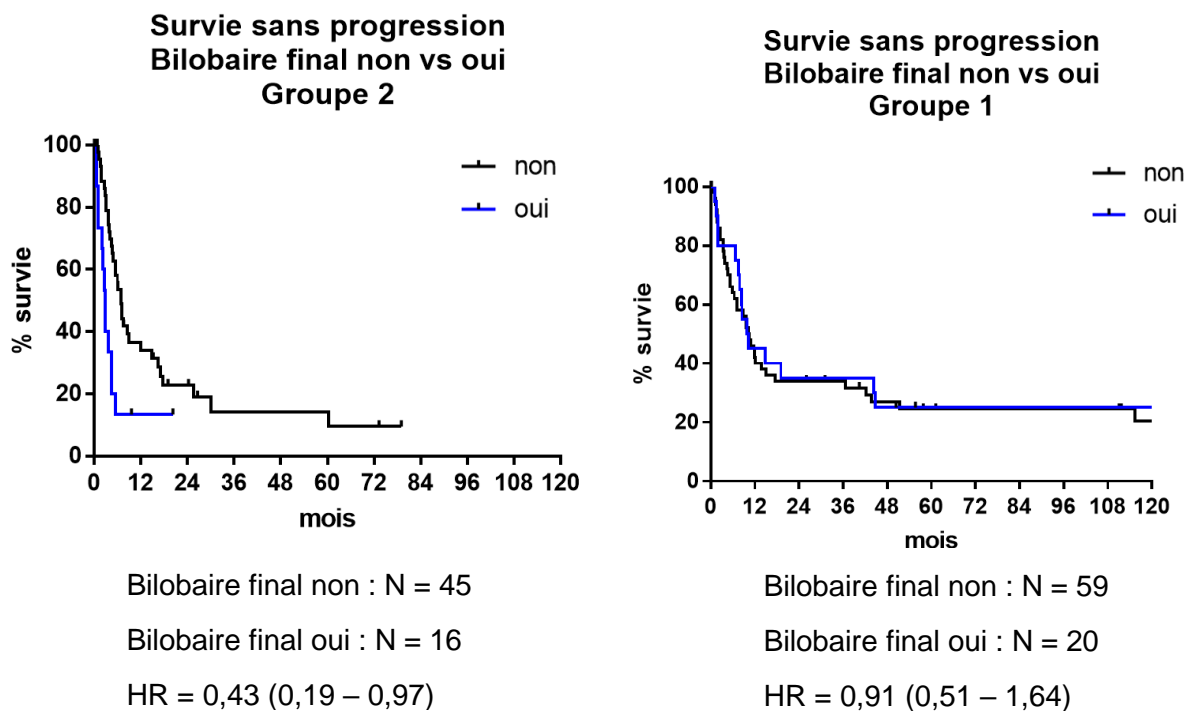
Figure 11. Courbes de survie sans progression en fonction de la réalisation de 3 chirurgies hépatiques ou plus en analyse univariée dans les 2 groupes



Bilobaire avant la dernière chirurgie hépatique

Avant la dernière chirurgie, dans le cas des patients du groupe 2, la SSP était significativement plus faible dans les situations bilobaires comparativement aux localisations unilobaires (2,8 versus 6,9 mois, $p = 0,0054$) alors qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les patients du groupe 1 (10,4 vs 10,1 mois, $p = 0,77$).

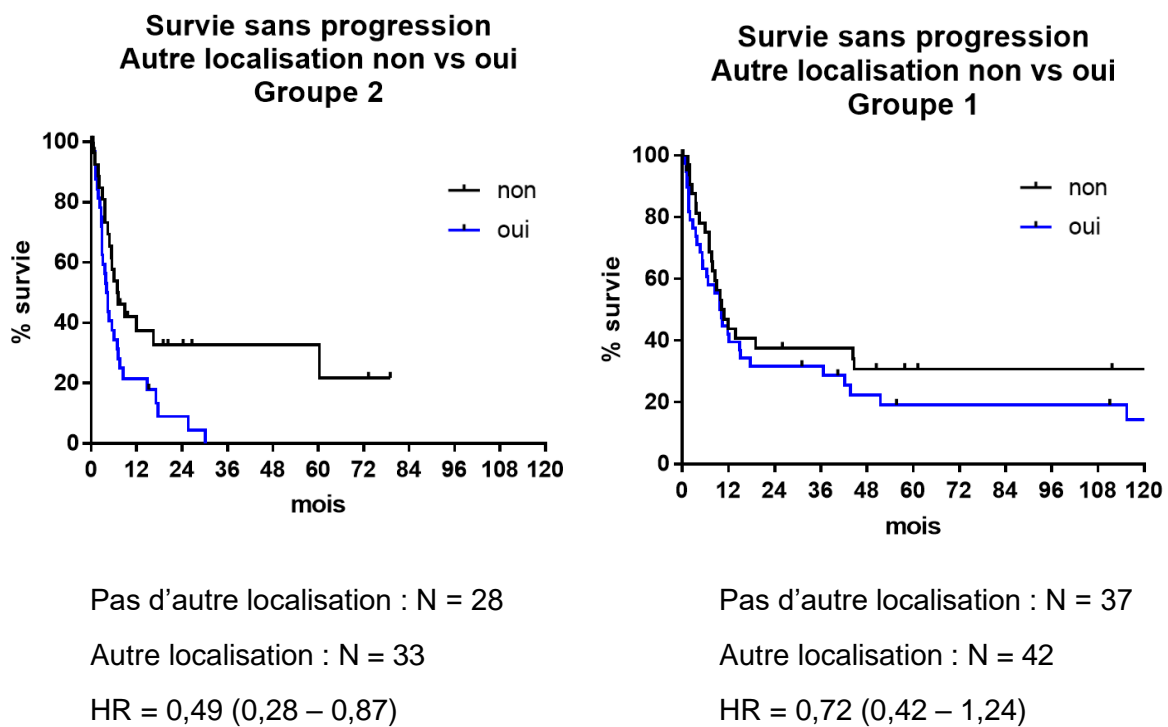
Figure 12. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique bilobaire ou non avant la dernière procédure chirurgicale hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes



Autre(s) localisation(s) métastatique(s) extra-hépatique(s)

La SSP était significativement plus importante chez les patients du groupe 2 ne présentant pas d'autre localisation métastatique extra-hépatique (7,1 vs 4,3 mois, $p = 0,01$), contrairement aux sujets du groupe 1 (10,6 vs 10,2 mois, $p = 0,24$).

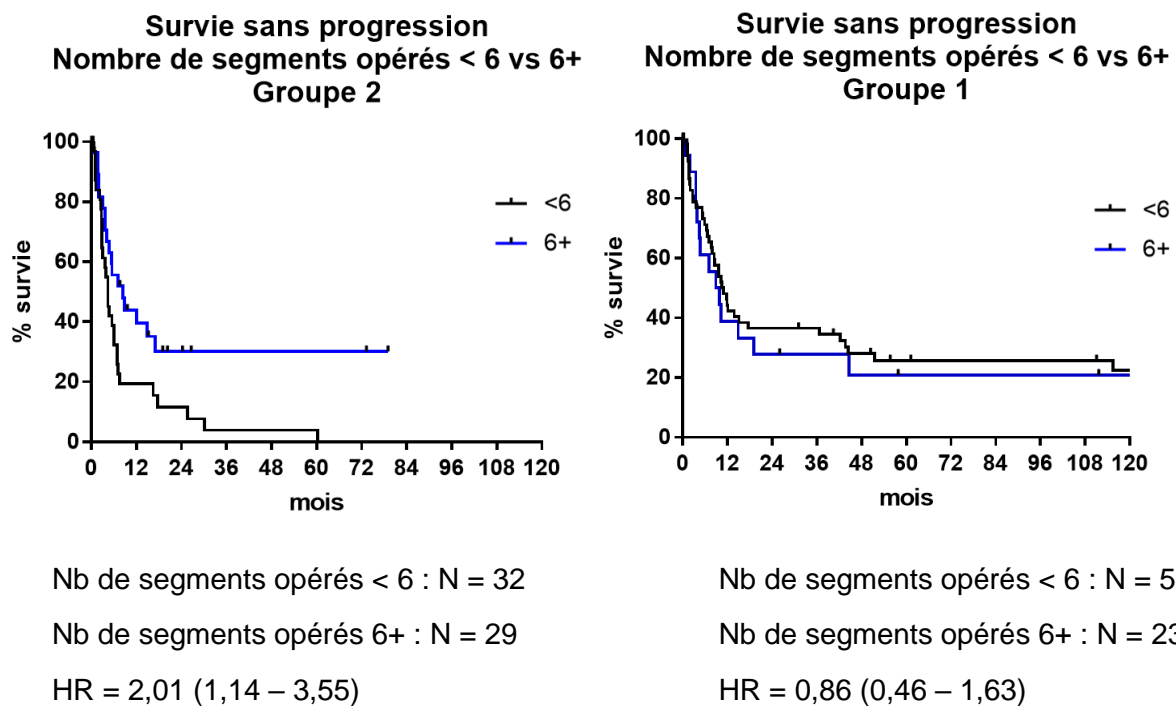
Figure 13. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence ou non d'autre localisation métastatique extra-hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes



Nombre de segments opérés

La SSP était significativement plus longue chez les patients du groupe 2 avec 6 segments opérés ou plus comparativement aux sujets avec moins de 6 segments opérés (8,5 vs 4,4 mois, $p = 0,01$). En revanche, qu'il y ait plus ou moins de 6 segments opérés, la SSP était statistiquement identique pour les patients du groupe 1 (9,4 vs 10,9 mois, $p = 0,64$).

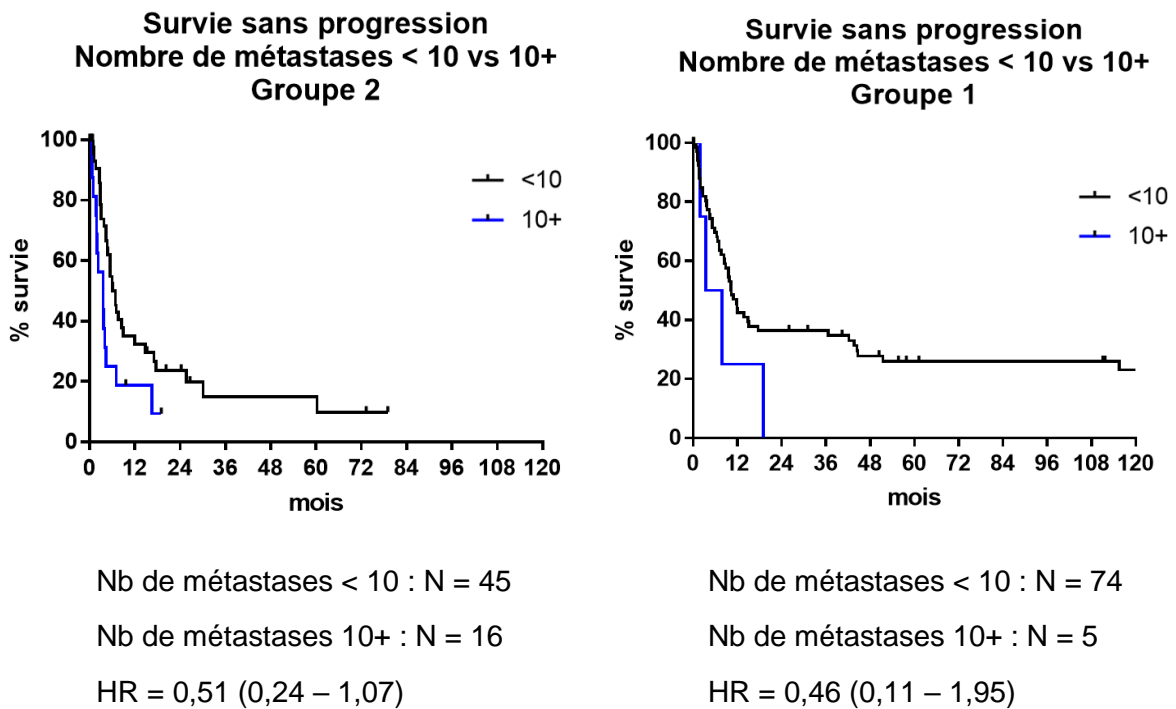
Figure 14. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de segments hépatiques opérés en analyse univariée dans les 2 groupes



Nombre de métastases < 10 ou 10+

En ce qui concernait le groupe 2, la SSP était significativement plus longue dans les cas de moins de 10 métastases comparativement aux patients avec 10 métastases ou plus (6,5 vs 3,6 mois, $p = 0,02$). Ce résultat ne s'observait pas pour le groupe 1 (10,4 vs 5,7 mois, $p = 0,13$).

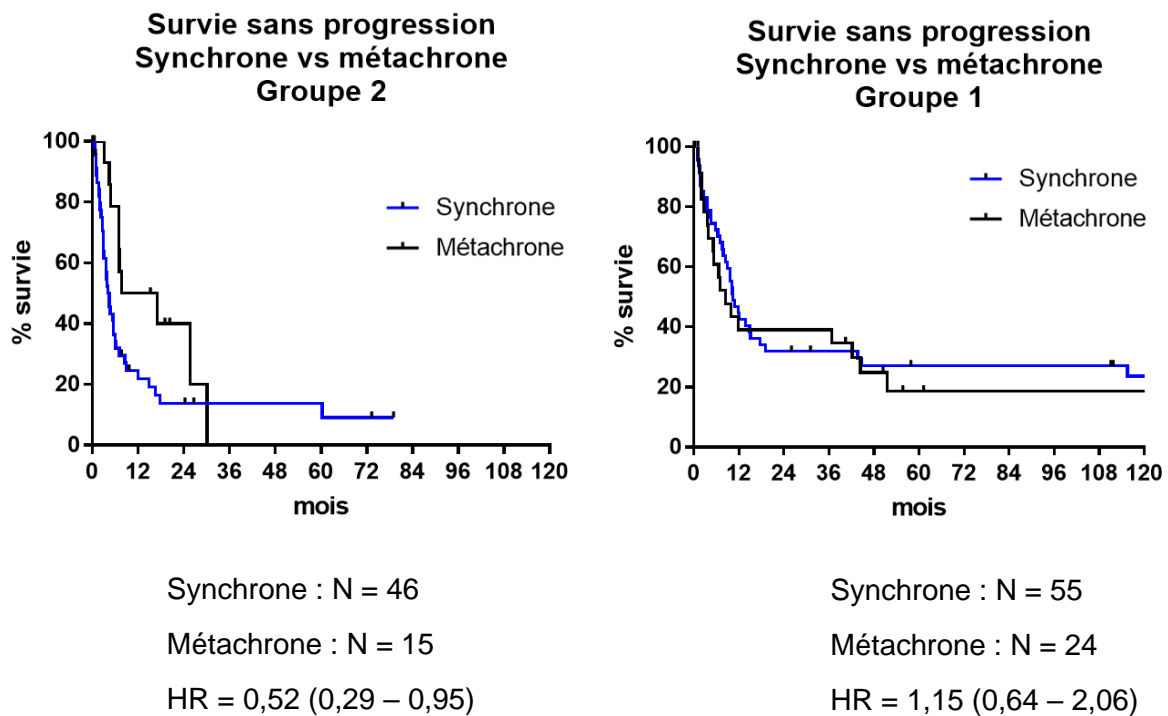
Figure 15. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 10 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes



Synchrone vs métachrone

Pour les patients du groupe 2, la SSP avait tendance à être plus faible dans le cas de métastases synchrones comparativement aux métachrones (4,4 vs 12,4 mois, $p = 0,06$), alors que dans le groupe 1, ce facteur n'intervenait pas dans la différence de SSP (10,4 vs 8,5 mois, $p = 0,62$).

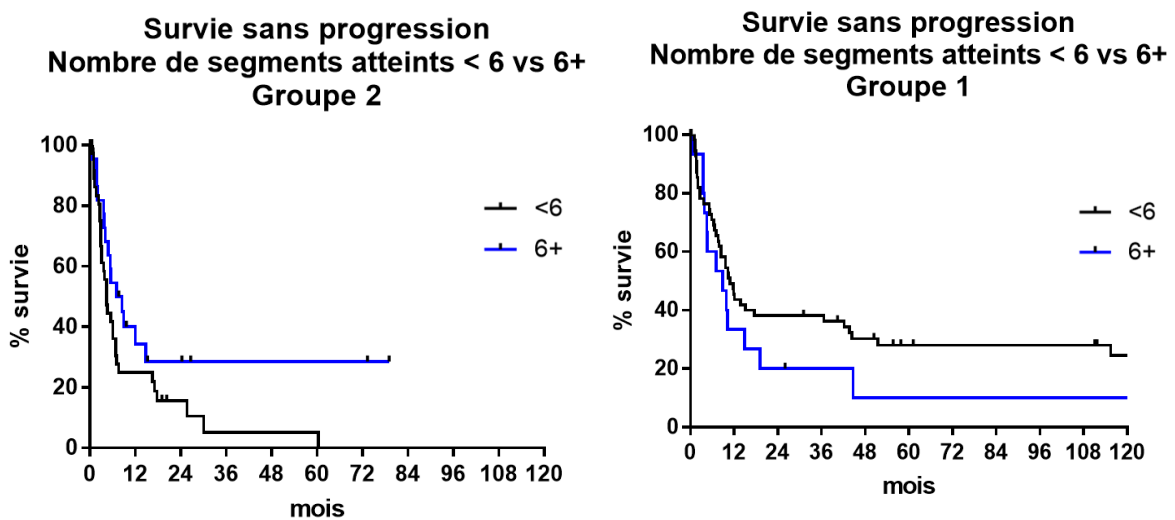
Figure 16. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique synchrone ou métachrone en analyse univariée dans les 2 groupes



Nombre de segments atteints < 6 ou 6+

L'atteinte de plus ou moins de 6 segments n'influçait pas significativement la SSP, que ce soit pour les patients du groupe 1 (10,9 vs 8,9 mois, $p = 0,22$) ou du groupe 2 (4,4 vs 7,8 mois, $p = 0,07$).

Figure 17. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de segments hépatiques atteints en analyse univariée dans les 2 groupes



Nb de segments atteints < 6 : N = 38

Nb de segments atteints 6+ : N = 23

HR = 1,73 (0,98 – 3,05)

Nb de segments atteints < 6 : N = 61

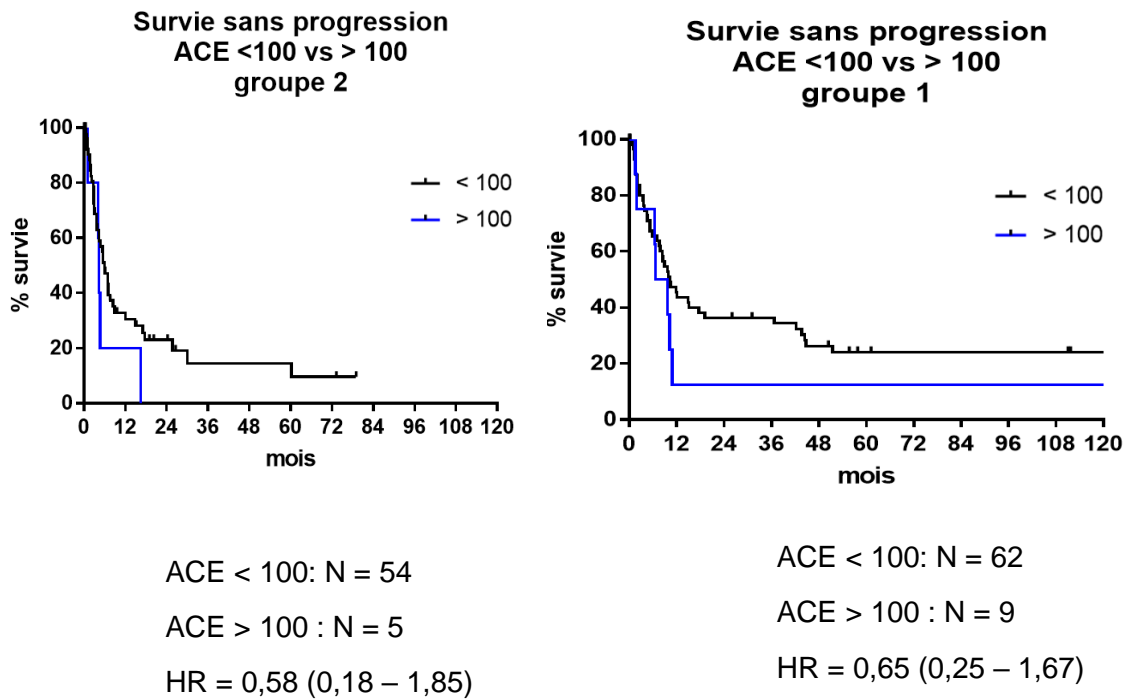
Nb de segments atteints 6+ : N = 18

HR = 0,68 (0,34 – 1,37)

ACE < ou > 100

Quelque soit le taux d'ACE, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de SSP pour les patients du groupe 1 (10,3 vs 8,2 mois, $p = 0,38$) et du groupe 2 (6,0 vs 4,4 mois, $p = 0,23$).

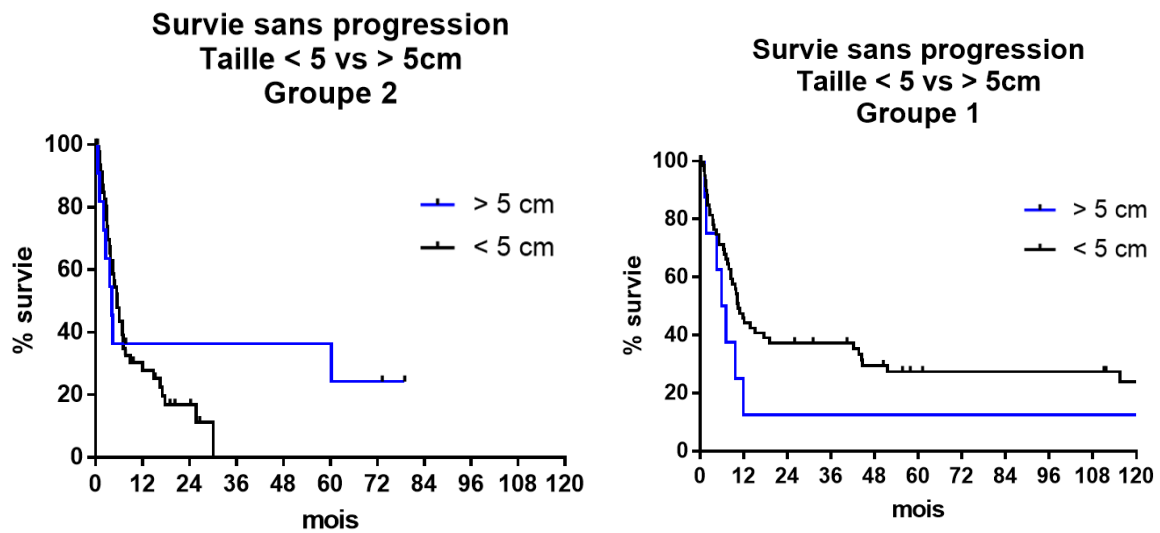
Figure 18. Courbes de survie sans progression en fonction d'un taux d'ACE supérieur ou non à 100 en analyse univariée dans les 2 groupes



Taille < ou \geq 5 cm

Que la taille de la plus grande métastase soit inférieure ou supérieure à 5 cm, la SSP n'était pas statistiquement différente pour le groupe 2 (5,5 vs 4,1 mois, $p = 0,44$) ou le groupe 1 (10,4 vs 6,5 mois, $p = 0,16$).

Figure 19. Courbes de survie sans progression en fonction de la taille de la plus grande métastase hépatique en analyse univariée dans les 2 groupes



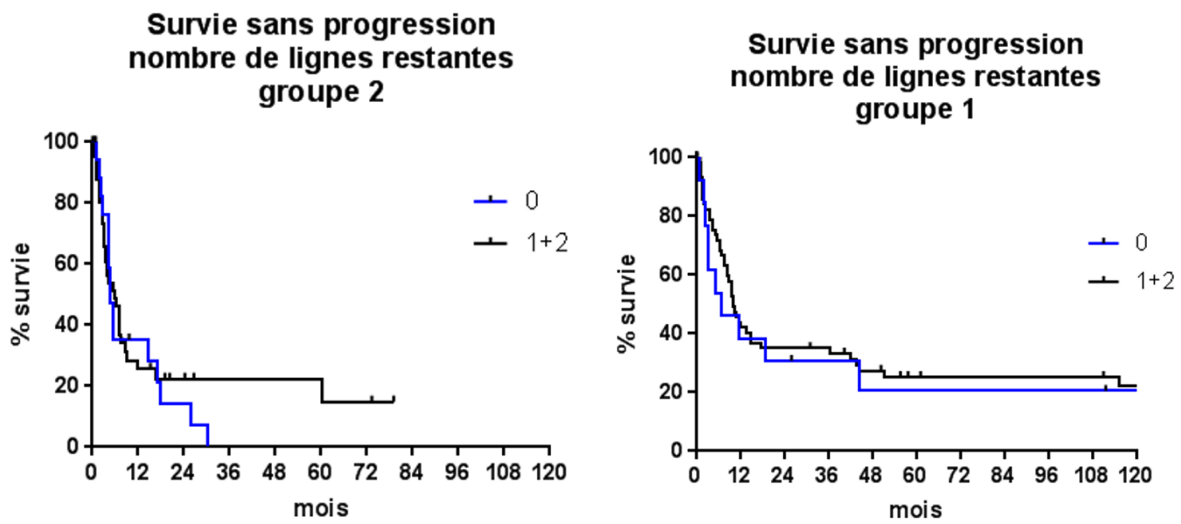
Taille < 5 cm : N = 49
Taille \geq 5 cm : N = 11
HR = 0,76 (0,38 – 1,53)

Taille < 5 cm : N = 66
Taille \geq 5 cm : N = 9
HR = 0,57 (0,21 – 1,55)

Nombre de lignes restantes

Qu'il ne reste pas de chimiothérapie envisageable ou qu'il reste 1 ou 2 ligne(s) possible(s), la SSP n'était pas statistiquement différente dans le groupe 2 (4,8 vs 6,0 mois respectivement, $p = 0,57$) ou le groupe 1 (7,1 vs 10,3 mois, $p = 0,66$).

Figure 20. Courbes de survie sans progression en fonction du nombre de lignes restantes en analyse univariée dans les 2 groupes



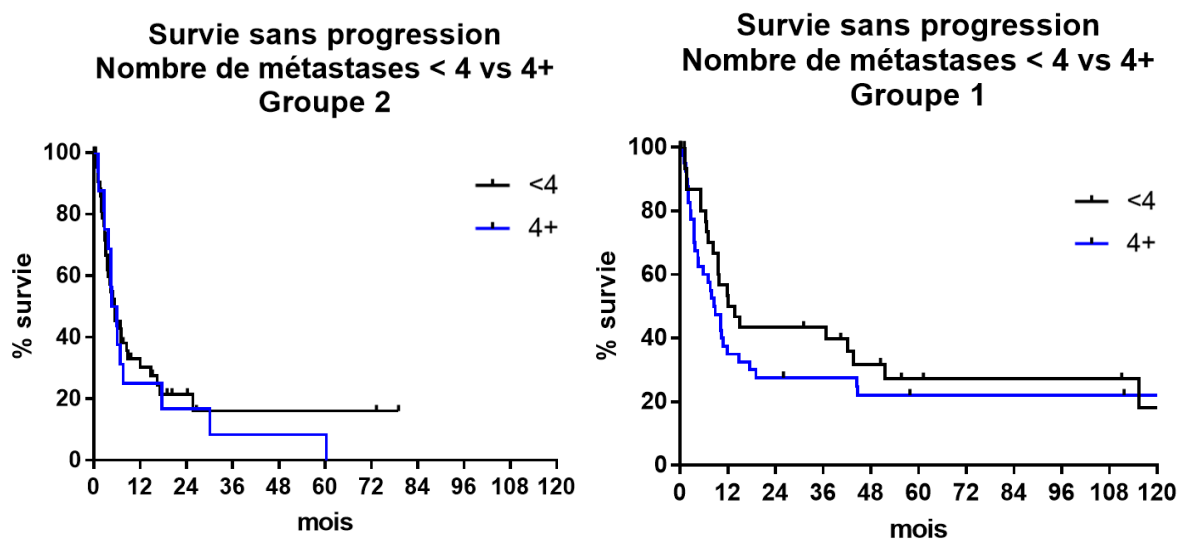
Nb de lignes restantes 0 : N = 20
Nb de lignes restantes 1 ou 2 : N = 41
HR = 1,18 (0,64 – 2,20)

Nb de lignes restantes 0 : N = 18
Nb de lignes restantes 1 ou 2 : N = 61
HR = 1,17 (0,57 – 2,40)

Nombre de métastases < 4 ou 4+

Pour les patients du groupe 1 ou du groupe 2, l'existence de moins de 4 ou d'au moins 4 métastases hépatiques ne modifiait pas significativement la SSP : respectivement 13,0 vs 8,7 mois, $p = 0,37$, et 5,4 vs 5,5 mois, $p = 0,60$.

Figure 21. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 4 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes



Nb de métastases < 4 : N = 17

Nb de métastases 4+ : N = 44

HR = 1,17 (0,62 – 2,20)

Nb de métastases < 4 : N = 33

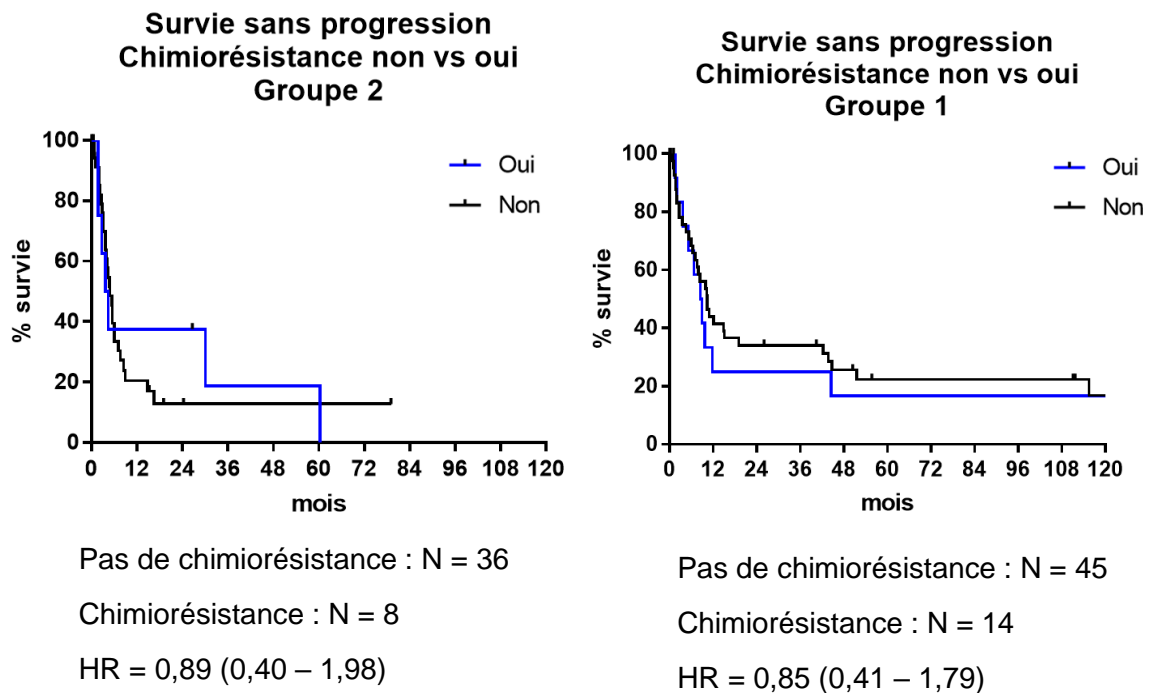
Nb de métastases 4+ : N = 46

HR = 0,78 (0,46 – 1,34)

Chimiorésistance

La chimiorésistance ne modifiait pas de façon significative la SSP pour les patients du groupe 1 (8,7 vs 10,3 mois, $p = 0,66$) et du groupe 2 (4,0 vs 4,8 mois, $p = 0,77$).

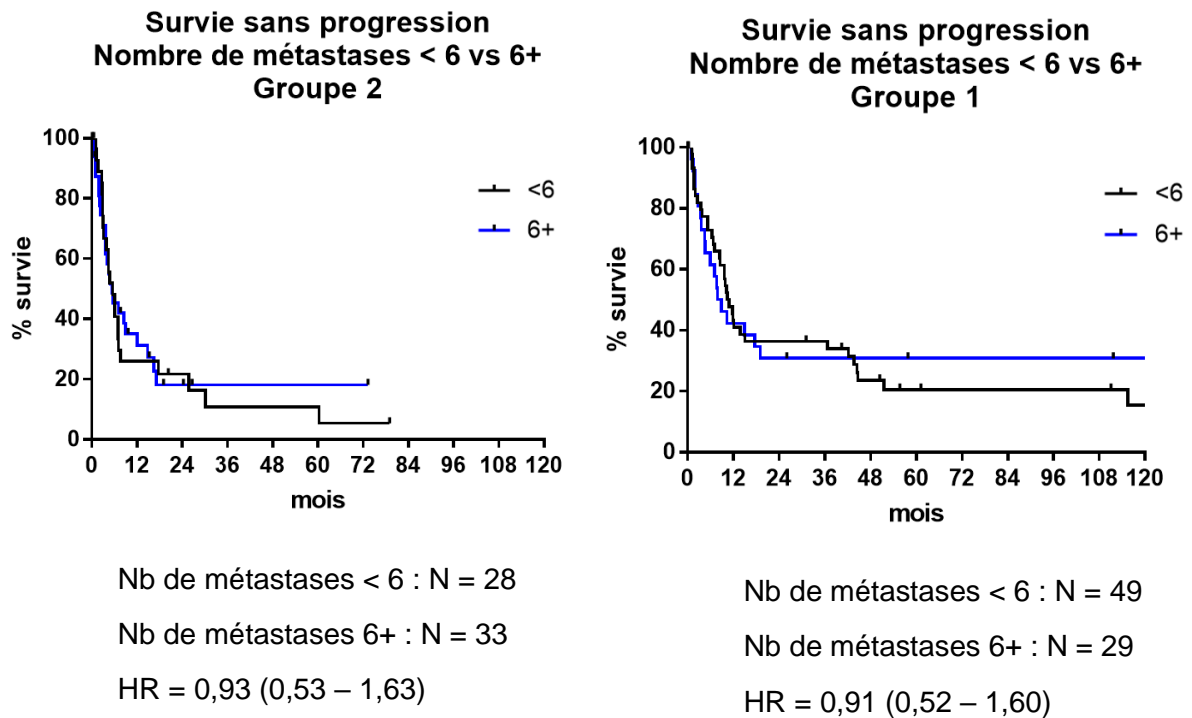
Figure 22. Courbes de survie sans progression en fonction de la chimiorésistance ou chimiosensibilité en analyse univariée dans les 2 groupes



Nombre de métastases < 6 ou 6+

L'existence de moins de 6 ou d'au moins 6 métastases hépatiques ne modifiait pas significativement la SSP du groupe 2 (5,5 vs 5,4 mois, $p = 0,79$) ni du groupe 1 (10,9 vs 8,4 mois, $p = 0,75$).

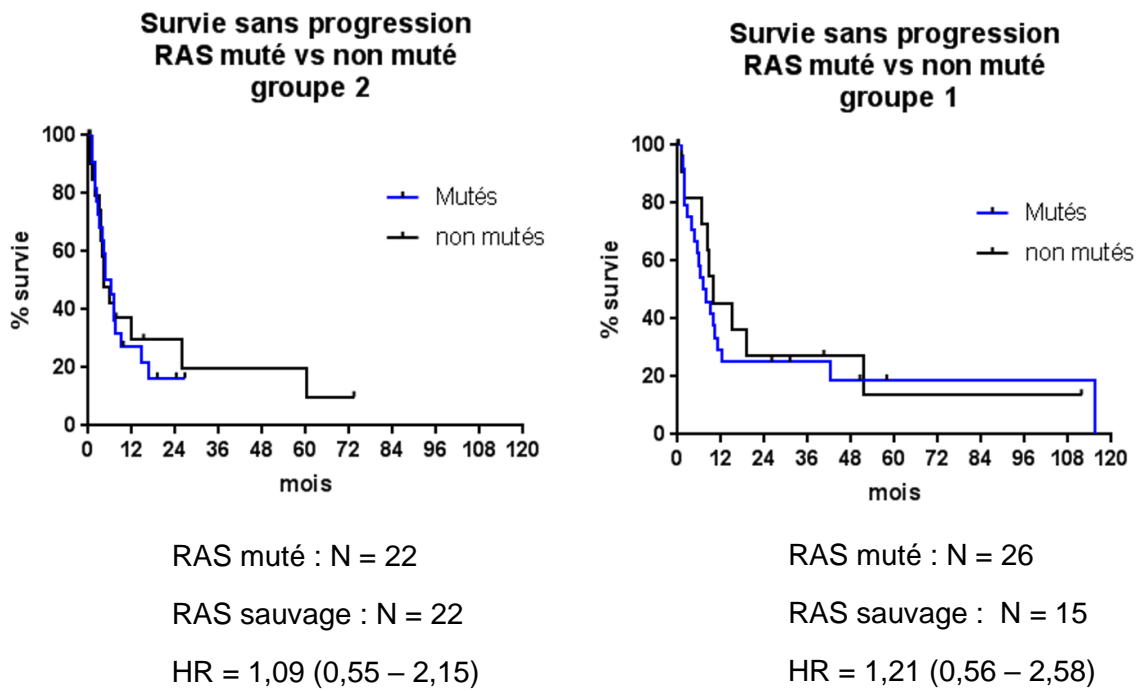
Figure 23. Courbes de survie sans progression en fonction de la présence de plus ou moins de 6 métastases hépatiques en analyse univariée dans les 2 groupes



Statut RAS muté

Le statut mutationnel de RAS n'avait pas d'influence significative sur la SSP, dans le groupe 2 (4,4 mois pour les RAS mutés vs 5,5 mois pour les RAS sauvages, $p = 0,81$) ou le groupe 1 (7,9 vs 9,9 mois, $p = 0,64$).

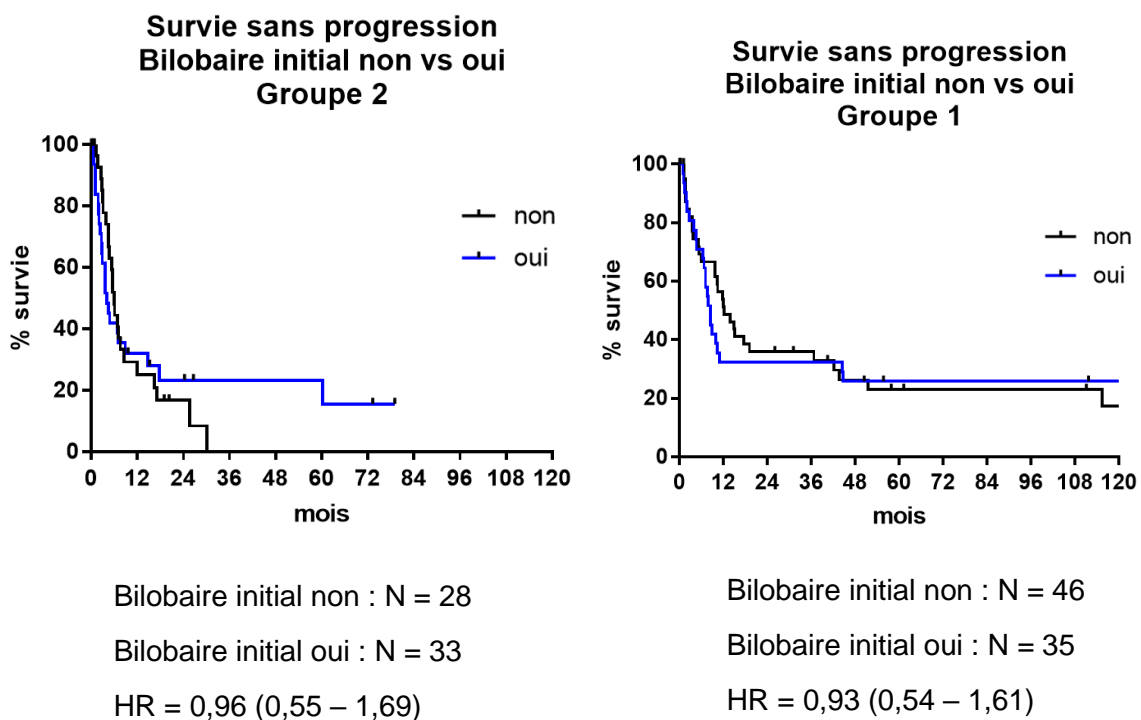
Figure 24. Courbes de survie sans progression en fonction du statut RAS en analyse univariée dans les 2 groupes



Bilobaire à la première chirurgie

Au début de la prise en charge, la SSP n'était pas statistiquement différente selon le caractère bilobaire ou non, quelque soit le groupe de patient : 8,4 vs 12,1 mois, $p = 0,80$ pour le groupe 1 et 4,1 vs 6,0 mois, $p = 0,89$ pour le groupe 2.

Figure 25. Courbes de survie sans progression en fonction du caractère métastatique hépatique bilobaire ou non à la 1^{ère} chirurgie en analyse univariée dans les 2 groupes



Existence d'un antécédent (ATCD) tumoral

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de SSP en cas d'antécédent tumoral pour les patients du groupe 2 (5,4 vs 5,7 mois, $p = 0,97$) ; alors que la SSP était doublée chez les patients du groupe 1 sans antécédent tumoral (10,4 vs 5,2 mois, $p = 0,05$).

Les variables associées à la survie sans progression après chirurgie hépatique en analyse univariée pour les groupes 1 et 2 sont présentés dans le **tableau 9**.

Tableau 9. Facteurs associés à la survie sans progression après chirurgie hépatique en analyse univariée pour les groupes 1 et 2

	Valeur	Groupe 1			Groupe 2		
		Nombre de patient	Médiane de SSP (mois)	<i>p</i>	Nombre de patient	Médiane de SSP (mois)	<i>p</i>
Tumeur primitive en place	Oui	4	1,8	<10⁻⁴	8	2,7	0,0032
	Non	75	10,9		53	6,1	
Nombre de procédure chirurgicale	< 3	69	9,9	0,13	44	4,4	0,005
	3+	10	NA		17	17,1	
Bilobaire avant la dernière procédure chirurgicale	Non	59	10,4	0,77	45	6,9	0,0054
	Oui	20	10,1		16	2,8	
Autre localisation	Non	37	10,6	0,24	28	7,1	0,01
	Oui	42	10,2		33	4,3	
Nombre de segments opérés	< 6	56	10,9	0,64	32	4,4	0,015
	6+	23	9,4		29	8,5	
Nombre de métastase	< 10	74	10,4	0,13	45	6,5	0,025
	10+	5	5,7		16	3,6	
Synchrone	Oui	55	10,4	0,62	46	12,4	0,06
	Non	24	8,5		15	4,4	
Nombre de segments atteints	< 6	61	10,9	0,22	38	4,4	0,07
	6+	18	8,9		23	7,8	
ACE	< 100	62	10,3	0,38	54	6,0	0,23
	> 100	9	9,2		5	4,4	
Taille -	< 5 cm	66	10,4	0,17	49	5,5	0,44
	≥ 5 cm	9	6,5		11	4,1	
Nombre de lignes restantes	0	18	7,1	0,66	20	4,8	0,57
	1 ou 2	61	10,3		41	6,0	
Existence de comorbidité	Non	68	10,9	0,41	58	5,4	0,57
	Oui	11	8,5		3	7,6	
Nombre de métastases	< 4	33	13,0	0,37	17	5,4	0,60
	4+	46	8,7		44	5,5	
Chimio – résistance	Non	45	10,3	0,66	36	4,8	0,77
	Oui	14	8,7		8	4,0	
Nombre de métastases	< 6	49	10,9	0,75	28	5,5	0,79
	6+	29	8,4		33	4,4	
Statut tumoral RAS muté	Oui	26	7,9	0,64	22	5,5	0,81
	Non	15	9,9		22	4,4	
Bilobaire au début de la prise en charge	Non	46	12,1	0,80	28	6,0	0,89
	Oui	35	8,4		33	4,1	
Antécédent tumoral	Non	71	10,4	0,05	47	5,4	0,98
	Oui	8	5,2		14	5,8	

Les valeurs significatives de *p* sont en gras.

Ainsi, lors de l'analyse univariée des données concernant le groupe 1, les principales variables qui étaient significativement associées à la survenue d'une rechute métastatique étaient les suivantes : l'existence d'un antécédent tumoral ($p = 0,05$) et la persistance de la tumeur primitive ($p < 0,0001$).

Les principales variables qui étaient significativement associées à une diminution de la SSP en univarié dans le groupe 2 étaient les suivantes : l'existence d'une autre localisation métastatique ($p = 0,01$), le caractère bilobaire lors de la dernière chirurgie ($p = 0,0054$), au moins 10 métastases hépatiques ($p = 0,025$), la réalisation de moins de 3 chirurgies hépatiques ($p = 0,005$), au moins 6 segments opérés ($p = 0,015$), la persistance de la tumeur primitive ($p = 0,0032$).

4.3) COMPARAISON MULTIVARIEE DES GROUPES 1 ET 2

Les résultats de l'analyse multivariée pour le groupe 1 (chirurgie hépatique complexe) sont présentés dans le **tableau 10**.

Tableau 10. Variables prédictives indépendantes de rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans le groupe 1

Facteurs de risque	ORa (IC 95%)	p
Tumeur primitive en place	8,98 (2,82 – 28,57)	< 0,0001
Antécédent tumoral	2,44 (1,08 – 5,49)	0,031

Les valeurs significatives de p sont en gras.

La persistance de la tumeur primitive ($p < 0,0001$) et l'antécédent tumoral ($p = 0,031$) étaient des facteurs indépendants qui diminuaient significativement la SSP dans le groupe 1.

Les résultats de l'analyse multivariée pour les patients du groupe 2 (traités par une chirurgie hépatique non conventionnelle) sont présentés dans le **tableau 11**.

Tableau 11. Variables prédictive indépendantes de rechute métastatique : Résultats de l'analyse multivariée par régression logistique dans le groupe 2

Facteurs de risque	ORa (IC 95%)	p
Tumeur primitive en place	0,88 (0,29 – 2,65)	0,82
Plus de 9 métastases hépatiques	2,38 (1,05 – 5,37)	0,038
Bilobaire final	2,77 (1,21 – 6,35)	0,016
Plus de 3 chirurgies hépatiques	0,34 (0,12 – 0,96)	0,041
Autres localisations métastatiques	2,66 (1,11 – 6,36)	0,028

Les valeurs significatives de p sont en gras.

Le caractère bilobaire avant la dernière chirurgie ($p = 0,016$), l'existence d'autres localisations métastatiques ($p = 0,028$) et la présence d'au moins 10 métastases ($p = 0,038$) ressortaient comme étant des facteurs prédictifs de diminution de la SSP dans le groupe 2. En revanche, la réalisation de 3 chirurgies hépatiques ou plus apparaissait comme étant un facteur prédictif d'amélioration de la SSP ($p = 0,041$, ORa = 0,34).

PARTIE 4 : DISCUSSION

L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer en terme de survie sans progression les résultats d'une chirurgie hépatique non conventionnelle à visée de réduction tumorale chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques hépatiques.

En effet, malgré l'ensemble des progrès des chimiothérapies et des thérapies ciblées, on sait déjà que la résection des métastases hépatiques – hormis celles considérées comme irrésécables – est le seul traitement radical permettant une rémission complète voire la guérison(31–33,66,67,75–77).

Par extension, on pourrait penser que l'exérèse des métastases hépatiques à visée de réduction tumorale, dans des situations non conventionnelles, améliorerait également la survie : le registre international prospectif LiverMetSurvey, même s'il s'agit d'un registre déclaratif de chirurgiens hépatiques, montre que les patients qui ne sont pas réséqués ont un taux de survie globale à 5 ans de 9% versus 42% pour les réséqués. L'essai randomisé en intention de traiter de phase II de Ruers et al., qui était conduit chez plus de 100 patients atteints de MH non résécables, a montré également une réduction de 42% du risque de décès grâce au traitement combinant chimiothérapie, radiofréquence +/- résection versus chimiothérapie seule ($p = 0,01$), soit une survie médiane de 45,6 versus 40,5 mois respectivement(78).

Il existe peu de données issues d'essais contrôlés randomisés pour guider la stratégie thérapeutique des MH des cancers colorectaux. Traditionnellement, l'existence de plus de 3 lésions hépatiques, une taille ≥ 5 cm, la présence d'autres localisations, l'impossibilité d'obtenir des marges R0 étaient considérés comme des caractéristiques rédhibitoires à la réalisation d'une chirurgie hépatique.

Des critères de résécabilité ont été proposés par le Thésaurus National de Cancérologie digestive en 2014 pour classer les localisations secondaires hépatiques en résécables d'emblée, potentiellement résécables ou irrésécables. Ceux-ci incluent le terrain du patient (compatible avec l'anesthésie et la chirurgie), la résection R0 possible de toutes les métastases (critère carcinologique) en laissant un parenchyme hépatique avec sa propre vascularisation et drainage biliaire (critère anatomique) avec volume résiduel non tumoral supérieur à 25-40% (critère technique) en l'absence de progression sous chimiothérapie (critère de chimiosensibilité). Selon ces recommandations, 80 à 85% des patients atteints de CCR stade IV ont des localisations métastatiques considérées comme initialement non résécables. Mais la définition du « non résécable » - qui doit être établie après présentation en RCP - est subjective et dépend de l'agressivité du chirurgien hépatique.

Notre étude, même si elle est rétrospective et réalisée sur une population sélectionnée, est actuellement la seule évaluation des facteurs prédictifs préopératoires permettant une sélection plus juste des sujets susceptibles de bénéficier de métastasectomie hépatique dans une stratégie de réduction tumorale. Par ailleurs, grâce à notre comparaison avec les patients opérables en centre expert, nous pouvons dire que nos résultats sont concordants avec la littérature contemporaine.

1- SURVIE SANS PROGRESSION DES 2 GROUPES

Au vu des recommandations actuelles, nous avons sélectionné rétrospectivement des patients qui étaient susceptibles d'être opérés de MH dans des centres experts (résécabilité de classe II selon le TNCD) et nous les avons comparés à des patients dont les indications de chirurgie hépatique n'étaient pas conventionnelles.

Avec un suivi médian de plus de 5 ans, la SSP était respectivement de 10,3 versus 5,5 mois ; validant la représentativité de notre sélection. Il s'agit donc d'une survie sans

récidive non négligeable chez des patients présentant une maladie très avancée, dont les critères chirurgicaux ne répondent pas aux stratégies préconisées actuellement.

2- FACTEURS PREDICTIFS PREOPERATOIRES DE RECHUTE APRES CHIRURGIE NON CONVENTIONNELLE

Dans la littérature, 2 scores de risque peuvent être retenus pour prédire le risque de récidive et les chances de survie à long terme.

En 1996, Nordlinger et al. (25) établissent le 1^{er} score pronostique de l'Association Française de Chirurgie à partir de 1568 patients opérés entre 1968 et 1990 dans plusieurs centres de métastases hépatiques de cancer colorectal. Un système de score était développé en incluant les facteurs les plus pertinents. Les taux de survie à 2 et 5 ans étaient de 64 et 28% respectivement. Les 7 facteurs retenus en multivarié étaient l'âge \geq 60 ans, taille d'une métastase \geq 5 cm, l'invasion de la séreuse par la tumeur primitive, le statut N+, l'intervalle de 2 ans entre les métastases et la tumeur primitive, plus de 4 métastases hépatiques, les marges de résection \leq 1 cm. En donnant 1 point à chaque facteur, la population était divisée en 3 groupes de risque avec des taux de survie à 2 ans différents : 0-2 (79%), 3-4 (60%), 5-7 (43%).

Au début des années 2000, le Clinical Risk Score de Fong était l'algorithme le plus utilisé. Réalisé sur 1001 patients consécutifs inclus entre 1985 et 1998, il a identifié 7 variables indépendantes pronostiques et a assigné 1 point à chacune de ces variables : N+, intervalle entre tumeur primitive et métastases hépatiques \leq 12 mois, plus d'une lésion hépatique, taille de la plus grande lésion \geq 5 cm, ACE > 200, présence d'autres localisations extra-hépatiques, marges positives. Les 2 derniers facteurs étaient les plus importants et les auteurs les ont considérés comme contre-indications à la résection hépatique. En utilisant les 5 autres variables préopératoires, le score clinique de Fong a montré une survie sans

récidive à 5 ans de 60% chez les patients de score 0 et de 14% chez les patients de score 5. Aucun patient avec 5 points n'était vivant à 5 ans(26).

Plus récemment, dans l'objectif de définir les facteurs prédictifs de rémission, l'étude de 184 patients consécutifs présentant des MHCCR non résécables au moment du diagnostic (en raison d'une maladie multinodulaire, d'une grande taille de métastase, de la proximité vasculaire ou de localisation extra-hépatique concomitante) a démontré qu'un traitement pluridisciplinaire et multimodal par chimiothérapie cytoréductive puis chirurgie hépatique complémentaire permettait une survie sans progression à 5 ans de 19%. Trois facteurs prédictifs indépendants de rémission ont été identifiés : une réponse pathologique complète, une taille métastatique maximale initiale < 30 mm, moins de 4 métastases(35).

Cependant, ces scores pronostiques sont basés sur des données rétrospectives, ne sont pas reproductibles sur des patients traités depuis l'introduction de nouvelles thérapies systémiques, et prennent en compte des variables postopératoires.

Grâce à notre analyse multivariée, avec un suivi médian d'un peu plus de 5 ans, nous pouvons retenir 4 facteurs préopératoires qui contre indiqueraient a priori la réalisation d'une chirurgie non conventionnelle : une atteinte métastatique bilobaire avant la dernière chirurgie ($p = 0,016$), l'existence d'autres localisations métastatiques ($p = 0,028$), un nombre de métastases supérieur à 9 ($p = 0,038$), la réalisation de moins de 3 chirurgies hépatiques ($p = 0,041$). La présence de chacun de ces facteurs diminue la SSP. Ainsi seule une de ces variables (autres localisations métastatiques extra-hépatiques) apparaissait dans le score de Fong. Les autres facteurs préopératoires de ces 2 scores (ACE, taille, caractère synchrone) n'étaient pas associés significativement à la SSP. Chacune des variables que nous avons étudiées est détaillée ci-dessous par ordre de significativité en analyse univariée.

2.1) TUMEUR PRIMITIVE EN PLACE

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que la survie sans récurrence des patients opérés de façon non conventionnelle de leurs localisations hépatiques était doublée en cas de chirurgie de la tumeur primitive. Ce résultat était très statistiquement significatif en analyse univariée ($p = 0,0032$). Pourtant, en analyse multivariée, la présence de la tumeur primitive n'est pas un facteur indépendant associé à une SSP péjorative ($p = 0,82$). La discordance de ces résultats peut être expliquée par la petite taille de notre échantillon (8 patients avec tumeur primitive en place sur les 61 du groupe 2).

Chez les patients métastatiques hépatiques traités par chirurgie complexe (groupe 1) et ayant bénéficié de l'exérèse de leur tumeur primitive, en univarié, la survie sans progression était très significativement augmentée comparativement aux patients dont la tumeur primitive était restée en place ($p < 0,0001$). L'analyse multivariée a confirmé que la persistance de la tumeur primitive était prédictive d'une diminution de la SSP ($ORa = 9$).

En cas MH non résécables, la résection de la lésion primitive est justifiée si elle est symptomatique (hémorragie, abcès, sténose, perforation, sub-occlusion)(8,79,80).

La chirurgie d'une tumeur primitive asymptomatique permettrait non seulement :

- La prévention de complications locales nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente
- La prévention de complications liés aux traitements anti-angiogéniques sur un primitif en place (perforation, saignement)(81)
- La diminution de la charge tumorale permettant une plus grande efficacité des traitements systémiques
- La diminution de l'inflammation systémique, de façon d'autant plus significative que la tumeur est de grande taille(82)

Mais aussi :

- L'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression.

Nos résultats sont confortés par plusieurs études rétrospectives(83–87).

Une étude épidémiologique conduite entre 1988 et 2000 sur plus de 15000 patients, atteints de cancers colorectaux stade IV non résecables a montré une amélioration de la survie à 1 an des sujets opérés de leur tumeur primitive comparativement aux patients non opérés : 45% vs 12% dans le cas de cancer colique, 59% vs 25% dans le cas de cancer du rectum(83).

Une analyse rétrospective des 399 et 448 patients atteints de CCR stade IV respectivement inclus dans les études de phase III CAIRO et CAIRO2, a montré une majoration de la survie sans progression chez les sujets opérés de leur tumeur primitive comparativement aux non opérés (6,7 vs 5,9 mois, $p = 0,004$ pour l'étude CAIRO et 10,5 vs 7,8 mois, $p = 0,014$ pour l'étude CAIRO2)(84).

Dans l'étude poolée de 810 patients issus de 4 études randomisées, avec des localisations métastatiques hépatiques synchrones non résecables de CCR, la résection du primitif était indépendamment associée en multivarié à une meilleure survie globale (HR 0,63, $p < 0,001$) et à une meilleure survie sans progression (HR 0,82, $p < 0,001$), avec un impact plus important dans le cas d'une tumeur primitive rectale et en cas d'ACE faible(85).

Cependant, entre 1988 et 2001, le taux d'exérèse de tumeur primitive dans les CCR stade IV a diminué de presque 20% (74,5% à 57,4%) (5), ce qui pourrait être expliqué par l'efficacité des nouveaux traitements palliatifs, aussi actifs sur les métastases que sur la tumeur primitive.

Par ailleurs, le pronostic des cancers colorectaux métastatiques est le plus fréquemment lié à la progression métastatique.

Enfin, comme toute prise en charge chirurgicale, la résection du primitif n'est pas dénuée de risque post opératoire de mortalité et de morbidité (de 18,8 à 47% dans une revue de la littérature), risquant ainsi de reporter l'administration d'une chimiothérapie(88).

Aussi, l'ensemble de ces études sont rétrospectives et/ou monocentriques et présentent un biais de sélection car les patients présentant une pathologie tumorale évoluée et/ou un état général altéré sont traités préférentiellement par chimiothérapie exclusive que par la chirurgie.

D'autre part, aucun essai randomisé n'a pour l'instant été publié sur l'intérêt de la résection du primitif asymptomatique en cas de MH synchrones irrésécables.

De nombreux essais contrôlés randomisés multicentriques sont en cours (SYNCHRONOUS en Allemagne et en Autriche, CAIRO4 et ORCHESTRA en Hollande, NCT02149784 en Chine), avec randomisation des patients entre traitement systémique seul ou associé à l'exérèse du primitif, dont l'étude CLIMAT (PRODIGE30, coordonnateur : M. Karoui, Paris) dont les critères de jugements sont la survie globale et la qualité de vie. L'objectif de CLIMAT est de démontrer une amélioration de 15% de la survie globale à 2 ans chez les patients traités par colectomie puis chimiothérapie systémique comparativement aux patients traités par chimiothérapie seule.

2.2) NOMBRE DE PROCEDURES CHIRURGICALES HEPATIQUES

Après une 1^{ère} résection curative de MHCCR, 30 à 70% des patients présenteront une récurrence, en moyenne dans les 3 ans, dont 33% de localisation hépatique exclusive(89).

D'après les résultats de cette étude en analyse uni et multivariée, les patients opérés trois fois ou plus dans un objectif de réduction tumorale ont significativement une meilleure survie sans récurrence que les patients opérés une ou deux fois. Plus on réalise de chirurgie hépatique devant une récurrence, meilleur est le contrôle de la maladie. Ainsi, malgré les défis auxquels les chirurgiens doivent faire face (dégradation de la fonction hépatique, anomalies parenchymateuses dues à la chimiothérapie ou à la régénération, adhérences post

opératoires), une nouvelle intervention hépatique ne semble pas être encore plus déraisonnable, d'autant plus s'il y a moins de 10 métastases, qu'elles sont unilobaires, et qu'il n'y a pas de localisation extra-hépatique.

Mais ces résultats sont peut-être limités par un biais de recrutement : plus les patients ont été opérés, plus nous pouvons considérer qu'ils étaient en l'état de l'être. Il est possible que le projet chirurgical n'ait pas abouti en raison du décès prématuré du patient ou à cause de contre-indication(s) à sa réalisation.

Concernant les patients opérables raisonnablement dans un centre expert, il n'y avait pas de différence significative de SSP ; possiblement à cause du faible effectif de notre échantillon (seulement 10 patients opérés plus de 2 fois).

Il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée sur la répétition de résections hépatiques à visée curative, ni dans des stratégies de débulking ; et les données de la littérature sont contradictoires : quelques études de cohorte ont montré une amélioration de la survie globale et sans récurrence chez des patients correctement sélectionnés grâce aux résections itératives comparativement aux patients opérés une fois, alors que d'autres ont montré des résultats comparables à long terme. D'autre part, les études sur les patients opérés plus de 2 fois sont peu nombreuses, ont inclus des patients traités avant 2010 - c'est-à-dire avant l'avènement des nouvelles thérapies systémiques - et en raison de leur caractère observationnel, elles présentent de nombreux biais, notamment de sélection.

Une méta-analyse de 8 études par Wurster et al. publiée en 2017 a montré qu'il n'y avait aucune différence significative en terme de survie globale entre des patients traités par résection hépatique une seule ou plusieurs fois mais que cette survie globale semblait plus longue chez les sujets opérés plusieurs fois (entre 43 et 108 mois) que ceux opérés une fois (entre 38 et 54 mois)(70).

Pour une autre méta-analyse de plus de 7200 patients de 27 études, alors que la morbidité et la mortalité étaient comparables entre la 1^{ère} et les hépatectomies ultérieures

(RR = 1,10, p = 0,191 et RR = 0,78, p = 0,678 respectivement), les patients traités par plusieurs hépatectomies présentaient la même survie sans progression (analyse sur 335 patients seulement en raison de données manquantes : HR = 1,02, p = 0,921) mais une meilleure survie globale que ceux opérés une fois (HR 0,68, p = 0,022). Les 6 facteurs prédictifs d'amélioration de la survie après deuxième hépatectomie étaient : un intervalle entre la 1^{ère} et la 2^{ème} chirurgie supérieur à 1 an (p = 0,034), l'exérèse d'une seule métastase à la reprise chirurgicale (p = 0,009), une taille de la plus grande métastase inférieure à 5 cm (p = 0,035), l'absence d'autre localisation métastatique (p < 0,001) et une résection R0 (p < 0,001)(90).

Le bénéfice de résections répétées semble limité à des patients sélectionnés selon des critères qui doivent être confirmés par des essais randomisés.

Enfin, la chirurgie itérative des récidives hépatiques peut être proposée par voie coelioscopique, dans un centre expert, car elle ne serait pas significativement plus à risque de morbi-mortalité que la première résection, le taux de complication n'augmenterait pas pour chacune des hépatectomies(49).

2.3) BILOBAIRE A LA DERNIERE CHIRURGIE

Le caractère bilobaire est reconnu selon le TNCD comme étant un critère carcinologique pronostique péjoratif et anciennement techniquement non résécable. Cependant, les traitements multimodaux (radiofréquence, cryothérapie, chimiothérapie péri-opératoire, l'embolisation/ligature portale, l'hépatectomie en 2 temps...) ont poussé les limites des prises en charges chirurgicales des lésions bilobaires(91–93).

Malgré ceux-ci, nos résultats montrent que dans un contexte de chirurgie palliative - contrairement à une situation de chirurgie complexe mais réalisable en centre expert - les patients présentant des localisations hépatiques bilobaires avant la dernière opération ont significativement une moins bonne survie sans récurrence que dans une situation unilobaire. Le

caractère bilobaire au moment de la dernière chirurgie de réduction tumorale est le facteur prédictif indépendant le plus puissant de récurrence.

Nos données sont concordantes avec l'étude Suédoise cas-témoin de patients atteints de cancers rectaux de stade IV synchrone, le caractère bilobaire des localisations hépatiques était significativement associé avec une survie inférieure à 5 ans ($p = 0,002$) et en multivarié, le facteur le plus important pour une survie à long terme (i.e. > 5 ans) était la métastasectomie (HR 8,47)(94). Une nouvelle confirmation est apportée par les résultats de Morise et al. : la survie à 5 ans de patients avec une distribution métastatique unilobaire était plus élevée que dans une situation de 2 à 4 métastases bilobaires et en cas de plus de 4 métastases bilobaires. Les patients qui présentaient de multiples métastases mais exclusivement unilobaires avaient une survie statistiquement identique aux patients bilobaires(95).

Cependant pour Tomlinson et al., même s'il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic, la distribution métastatique bilobaire n'apparaît pas comme étant un facteur excluant la possibilité d'une survie sans récurrence à long terme et une guérison ; sur 102 patients consécutifs traités par résection de MHCCR entre 1985 et 1994 et ayant vécu plus de 10 ans, 25% d'entre eux présentaient une distribution métastatique bilobaire (et 7% avaient une pathologie synchrone, 39% plus d'une métastase et 35% de plus de 5 cm)(67).

D'autres auteurs ont aussi montré que la distribution des métastases hépatiques avait peu d'effet sur la survie des patients après résection. D'abord en 1999, par l'importante étude de Fong et al., qui a montré que ce critère n'était pas prédictif de diminution de survie ($p = 0,4$)(96) puis notamment par l'équipe de Fukami, où la survie sans progression à 5 ans était identique chez les patients atteints de MHCCR bilobaires ou unilobaires opérés avec préservation de parenchyme hépatique (respectivement 36,2 vs 28,5%, $p = 0,261$)(97).

2.4) LOCALISATIONS EXTRA HEPATIQUES

L'existence de localisation(s) extra-hépatique(s) est un facteur prédictif péjoratif bien connu à la résection, mais cette affirmation a été établie sur des études datant d'avant les années 2000(37,96,98–101). Désormais, selon le TNCD, pour les localisations pulmonaires par exemple, les indications de métastasectomie sont les mêmes que celles des métastases hépatiques. Par ailleurs, la présence de métastases pulmonaires, lorsqu'elles sont résécables, ne contre indique pas la chirurgie hépatique. Pour la question de la carcinose péritonéale, lorsqu'elle est isolée et d'extension modérée, une résection complète suivie éventuellement d'une chimiothérapie intra péritonéale doit être discutée(8).

Pour les 79 patients de notre registre traités de leurs localisations hépatiques selon une chirurgie réservée aux centres experts, la survie de ceux qui présentaient des sites métastatiques extra-hépatiques (pulmonaires, péritonéales, ovariens...), résécables ou non, était identique à celle de patients qui n'en avaient pas. Nos résultats sont soutenus par la littérature, avec des données de survie à long terme. Une équipe japonaise avait rapporté une survie non significativement différente chez 17 patients avec localisations extra-hépatiques résécables comparativement à ceux qui n'avaient pas de maladie extra-hépatique (survie médiane 2,8 ans vs 3,2 ans)(102). De même, avec 22,9% de survie à 5 ans, Elias et al. ne considéraient pas la maladie extra-hépatique résécable comme une contre-indication à l'exérèse hépatique(103). Cependant dans ces séries, le détail de ces localisations extra-hépatiques n'est pas précisé.

Concernant les 61 patients traités par débulking hépatique, ceux qui n'avaient pas d'autre localisation présentaient significativement une plus longue période sans récurrence que ceux qui étaient multi-métastatiques, qu'ils soient résécables ou non. L'existence de plus de 2 sites métastatiques est un facteur prédictif indépendant de progression (tous sites et non pas seulement hépatique) lorsqu'une chirurgie de réduction tumorale hépatique est envisagée.

Cependant à cause de la petite taille de notre échantillon, nous n'avons pas analysé le caractère résécable ou non de ces localisations extra-hépatiques.

2.5) NOMBRE DE SEGMENTS OPERES

Conformément aux résultats observés lors de la réalisation de plus de 2 interventions hépatiques présentés ci-dessus, les patients opérés par débulking de 6 segments hépatiques ou plus ont une médiane de survie sans progression presque deux fois plus importante que les sujets avec moins de parenchyme traité.

Ainsi, une atteinte hépatique importante ne devrait pas limiter une décision chirurgicale. Il n'y a actuellement pas de littérature spécifique sur la survie des patients opérés en une ou plusieurs fois de plus de 5 segments hépatiques mais il y a quelques études sur la résection hépatique après hépatectomie majeure (3 segments ou plus réséqués) dont les résultats sont confirmés par notre étude, notamment une récente série rétrospective sur près de 300 patients ayant déjà bénéficié d'une hépatectomie majeure, où la survie globale à 5 ans était significativement plus importante chez les patients opérés une nouvelle fois comparativement aux sujets non opérés (51 vs 19% respectivement, $p < 0,001$)(104).

2.6) NOMBRE DE METASTASES

Sur la population traitée par une chirurgie palliative, en analyse univariée et multivariée, l'existence de plus de 9 métastases hépatiques ressort comme un facteur prédictif péjoratif sur la survie sans récurrence, le risque de récurrence étant quasiment multiplié par deux en cas d'une dizaine ou plus de lésions secondaires hépatiques. Sur les sujets opérables en centre expert, les résultats n'étaient pas significatifs, très probablement en raison du faible nombre de patients avec plus de 9 MHCCR ($n = 5$). Ce biais était prévisible, à cause de nos critères d'inclusion, qui séparait notre population en 2 groupes (les patients que nous avons considérés comme ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie au vu des recommandations actuelles avaient plus de 6 segments réséqués).

En revanche, qu'il s'agisse des sujets du groupe 1 ou 2, la survie sans récurrence n'était pas impactée par la présence de plus ou moins de 4 ou 6 métastases, conformément à de nombreux travaux qui ont rapporté des taux de survie à long terme chez des patients atteints de plus de 4 lésions secondaires : malgré le rapport inversement proportionnel entre le nombre de métastases et la survie, il ne s'agit pas d'une contre-indication absolue à la réalisation d'une chirurgie (37,55,96,102,105). Plus récemment et grâce à la chimiothérapie néoadjuvante et à l'ablation par radiofréquence, l'étude de Pawlik et al. a montré que, à 1 an, plus de 50% des patients avec plus de 4 MHCCR n'avaient pas rechuté, et plus de 25% à 3 ans(106).

Cependant le nombre « limite » où la chirurgie n'apporte plus de bénéfice est encore inconnu et ainsi les patients atteints de 10 métastases ou plus se voient souvent refuser la résection. L'étude prospective de Weber et al. sur 155 patients a rapporté que le taux de survie à 5 ans en cas d'existence de plus de 9 MHCCR était de 14% versus 33% pour ceux avec 4 lésions. Le nombre de métastases était un facteur prédictif de mauvais pronostic en analyse univariée et multivariée(77), comme dans notre étude. De même, sur plus de 500 patients du registre LiverMetSurvey, Allard et al. retrouvaient une SSP à 3 ans significativement diminuée à 16% des patients avec plus de 10 MHCCR versus 38% avec 1 à 3 lésions et 20% avec 4 à 9 lésions(107).

2.7) SYNCHRONE/METACHRONE

Le caractère prédictif et pronostique de la synchronicité est inconstamment retrouvé, d'autant plus que selon les études, une métastase peut être décrite comme synchrone si elle est découverte au moment du diagnostic de la tumeur primitive ou dans les 12 mois qui suivent. Ainsi, étant donné l'absence de consensus international, nous avons considéré que les métastases étaient synchrones si elles étaient présentes au moment du diagnostic.

Dans notre étude, le caractère synchrone ou non n'était pas prédictif de rechute chez les patients opérables en centre expert ; mais en cas de débulking, la synchronicité avait

tendance à être un critère défavorable. Ce dernier résultat n'est probablement pas significatif ($p = 0,06$) en raison du faible nombre de patients métachrones au sein de ce groupe ($n = 15$). Il l'aurait peut-être été si nous avions choisi un autre délai temporel diagnostique entre métastases synchrones et métachrones. La synchronicité de localisations hépatiques secondaires ne doit probablement pas être considérée comme rédhibitoire lors de la décision d'une chirurgie de débulking.

Nos résultats concordent avec plusieurs études qui ne rapportaient pas de différence de survie selon la présence de lésions hépatiques synchrones ou non. Pour Bockhorn et al., la survie sans récurrence était plus élevée dans le groupe synchrone comparativement au groupe métachrone, mais de façon non significative (à 5 ans : 33% versus 13%, $p = 0,28$), possiblement en raison de l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante chez les patients synchrones. Par ailleurs, comme dans notre étude, l'absence de lésion extra-hépatique était significativement associée à une amélioration de la survie(108). Enfin, dans l'analyse rétrospective de 550 patients (dont la tumeur primitive avait été réséquée) de l'essai de phase III CAIRO, la SSP médiane n'était pas significativement différente entre les patients avec métastases métachrones versus synchrones (respectivement 7,2 vs 6,6 mois, $p = 0,23$)(109). Selon les auteurs de cette publication, malgré les facteurs cliniques et pathologiques associés au mauvais pronostic des lésions synchrones (PS médiocre, LDH élevé, tumeur primitive colique fréquente, stade T élevé), l'absence de différence de survie pourrait être due à la chimiorésistance (partielle) des patients métachrones à cause du traitement adjuvant antérieur.

En effet, et à l'encontre de nos résultats, selon le groupe EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases), les cancers colorectaux avec métastases synchrones ont une biologie et une survie attendue moins favorable qu'en cas de localisation métachrone(38). Cette donnée est retrouvée dans de nombreuses autres publications ; notamment dès 1999 par Fong et al., où le caractère synchrone était un facteur prédictif indépendant de faible survie à long terme en multivarié. Lorsque combiné à la présence de

plus d'une métastase, de plus de 5 cm, avec un ACE > 200 ng/ml et un statut N+, la médiane de survie était de 22 mois(96). De même, la SSP médiane en cas de lésion synchrone était de 10,4 mois vs 19,1 mois si métachrone ($p < 0,001$) dans l'étude de Beppu et al., et il s'agissait d'un facteur pronostique préopératoire associé à la récurrence, tout comme l'existence d'une maladie extra-hépatique et des autres critères de Fong(110).

Parmi ces variables, seule la localisation extra-hépatique est prédictive de rechute dans notre étude, chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie de réduction tumorale. Cette différence vient très probablement du fait de la sélection de nos patients et des avancées thérapeutiques depuis la publication de ces études.

2.8) ACE PRE-OPERATOIRE ≥ 100 NG/ML

Ce critère n'est pas un facteur prédictif de récurrence dans cette série, qu'il s'agisse des patients opérables en centre expert (groupe 1) ou traités par chirurgie de débulking (groupe 2) de leurs MHCCR. La limite d'interprétation vient du très faible nombre de patients, dans l'un ou l'autre des groupes (respectivement 5 et 9 sujets), présentant un ACE élevé.

Pourtant selon le TNCD, un taux élevé d'ACE est un critère carcinologique de pronostic péjoratif. Ce marqueur tumoral est la plupart du temps corrélé à un volume tumoral important(111). Avant les années 2000, Fong et al. avaient intégré l'ACE dans leur score clinique prédictif de récurrence, et un taux > 200 ng/ml était un critère indépendant et significatif de faible survie à long terme en multivarié ($p = 0,01$)(96). De même, la SSP était significativement influencée et diminuée par un ACE pré opératoire ≥ 50 ng/ml versus < 50 ng/ml (18,0 vs 9,6 mois, $p = 0,002$) chez 235 patients traités par résection curative de leurs MHCCR dans la publication de Minagawa et al(102). Plus récemment, sur 150 patients consécutifs traités par chirurgie pour des localisations hépatiques et pulmonaires de cancers colorectaux, un ACE préopératoire > 100 ng/ml était un critère de mauvais pronostic ($p = 0,014$). Cependant, ce taux concernait seulement 11 des patients de l'étude(76).

Conformément à nos résultats, un ACE pré-opératoire anormal (seuil > 5 ng/ml) n'intervenait pas dans la survie sans progression (10 versus 12 mois, $p = 0,82$) chez 166 patients opérés de MHCCR pour Hohenberger et al(112). Selon une étude plus récente rétrospective menée sur 194 patients japonais dont 50 avec au moins 4 MHCCR, la survie sans récurrence de ces derniers était identique quel que soit le taux d'ACE (cut-off à 20 ng/ml, HR = 1,65, $p = 0,11$). Les facteurs prédictifs indépendants de rechute identifiés par les auteurs étaient l'existence de localisation extra-hépatique ($p = 0,032$), un CA19.9 ≥ 100 U/ml ($p = 0,038$), un cancer du côlon classé N2 ($p = 0,036$)(113).

Toutefois, l'importance du seuil d'ACE avant hépatectomie à l'ère des nouvelles chimiothérapies et des indications chirurgicales étendues n'est pas clairement établie (> 5, ≥ 50 , 100 ou 200 ng/ml ?). Par ailleurs, il semblerait qu'un ACE pré-opératoire ≥ 5 ng/ml ne soit pas un indicateur de mauvais pronostic : un dosage post-opératoire pourrait être plus adapté. Un taux élevé serait un marqueur de récurrence, surtout dans les 12 mois après la chirurgie(114).

2.9) TAILLE

Nous n'avons pas trouvé de lien entre une taille de la plus grande métastase hépatique supérieure à 5 cm et une probabilité plus importante de récurrence qu'il s'agisse des patients opérés dans un objectif de réduction tumorale ou des patients opérables en centre expert.

Sur ce sujet, les résultats des études ne concordent pas tous. En effet, de nombreuses publications plus ou moins récentes retrouvaient une association significative entre taille ≥ 5 cm et diminution de la survie, qu'il s'agisse de la première hépatectomie(96,105), de la deuxième(90), de patients initialement irrésécables(34,35) ou ayant plus de 10 métastases hépatiques(107). En revanche, pour les 155 patients avec plus de 4 localisations hépatiques de Weber et al., la taille n'était pas corrélée à la survie, contrairement à une résection R1(77). Enfin, pour Tomlinson et al., une taille importante

n'empêchait pas d'envisager la survie à long terme voire la guérison : sur les 102 patients de la cohorte historique survivants à 10 ans, 35% d'entre eux avaient une lésion hépatique ≥ 5 cm(67).

2.10) NOMBRE DE LIGNES RESTANTES

Selon les recommandations 2016 de l'ESMO sur la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, la survie globale attendue est d'environ 30 mois, résultat d'un continuum de thérapies multidisciplinaires :

- 4 à 6 mois d'une 1^{ère} ligne d'induction,
- 4 à 8 mois de traitement d'entretien ou pas de traitement après résection/ablation,
- environ 3 mois de réintroduction ou de traitement après progression,
- 5 à 7 mois de 2^{ème} ligne, une pause thérapeutique,
- environ 3 mois d'une 3^{ème} ligne - et éventuellement une 4^{ème} ligne dans le cas d'une maladie RAS sauvage -,
- quelques mois de rechallenge avec les thérapies de 1^{ère} ligne
- puis quelques mois de prise en charge palliative exclusive(3).

Quand la chirurgie hépatique est complexe mais réalisable en centre expert, le bénéfice qu'elle apporte est au moins identique à une ligne de chimiothérapie (7 à 10 mois), qu'il s'agisse de patients multi traités ou pouvant recevoir d'autres produits.

Dans un contexte de débulking, il n'y a pas de différence de survie médiane quel que soit le nombre de lignes systémiques restantes ; mais le bénéfice de survie apporté par la chirurgie est équivalent à celle d'une chimiothérapie. D'autre part, les patients n'ayant plus de ligne de traitement envisageable bénéficient nettement d'une résection palliative, car la survie sans progression médiane attendue est 2,5 fois plus importante que celle d'une chimiothérapie de 3^{ème} ligne ou plus (5 mois versus 2 mois pour le TRIFLURIDINE-TIPIRACIL).

A ce jour, il n'y a qu'une seule importante et récente étude, publiée par Adam et al. à partir du registre LiverMetSurvey, sur les résultats en terme de survie des patients réséqués de leurs MHCCR après une 2^{ème} ligne pré-opératoire à cause d'une réponse insuffisante ou d'une toxicité de la 1^{ère} ligne. Selon les auteurs, la chirurgie ne doit pas être récusée après échec d'une 1^{ère} ligne. En effet, en comparant 5624 patients consécutifs ayant reçu 1 ligne préopératoire avant résection de leur MHCCR et 791 patients en ayant reçu 2, il n'y avait pas de différence de survie globale (médiane 58,9 versus 58,6 mois respectivement, $p = 0,32$). Les facteurs prédictifs défavorables de SSP étaient le statut N+, les métastases synchrones et bilatérales. De façon intéressante, parmi les patients initialement non résécables, aucune différence de survie globale ou sans progression (19,7 vs 18,1 mois, $p = 0,09$) n'était observée entre une résection après une 1^{ère} ou une 2^{ème} ligne de chimiothérapie(75). Ces résultats sont bien plus favorables que les nôtres, car notre population est plus hétérogène et de plus petite taille.

Ainsi, la résection palliative peut être considérée comme une ligne de traitement supplémentaire, avec une période de répit pour le patient, d'autant plus que dans notre série, la plupart des patients opérés ne recevaient pas de chimiothérapie post opératoire (44 non traités en « adjuvant » sur les 61). Cette prise en charge n'est pas consensuelle, car selon les recommandations de l'ESMO, chez les patients métastatiques dont la maladie a été réséquée mais qui n'ont pas reçu de traitement systémique, la chimiothérapie - de type FOLFOX ou CAPOX - est préconisée (accord d'expert) (3).

2.11) COMORBIDITES ET ANTECEDENT TUMORAL

En raison de notre faible échantillon, de la présence de données manquantes, et du caractère subjectif de la définition des comorbidités (une insuffisance cardiaque NYHA II en est-elle ?) et des antécédents tumoraux (peut-on considérer qu'un cancer de prostate localisé hormonosensible en est un ?), nos résultats sur ces 2 facteurs antérieurs à la maladie métastatique hépatique du cancer colorectal ne sont pas interprétables.

2.12) CHIMIORESISTANCE

D'après un accord d'expert, le TNCD indique que la progression sous chimiothérapie est un critère de pronostic défavorable qui limite l'indication de résection mais qui peut être discutée en cas de métastase unique progressive après 2 lignes de chimiothérapies(8). Cette conclusion est notamment fondée sur 2 études rétrospectives.

Sur 131 patients consécutifs réséqués de plus de 4 MHCCR après chimiothérapie, la survie sans récurrence à 5 ans chez les 34 patients dont les lésions avaient progressé était significativement plus faible que les 97 sujets dont les tumeurs étaient stables ou en réponse (respectivement 3% versus 21%, $p = 0,02$) dans la publication de Adam et al(39). De même, pour Vigano et al., la progression tumorale sous chimiothérapie néoadjuvante était un facteur pronostique indépendant de survie défavorable mais ils concluaient leurs résultats par la possibilité de réaliser une hépatectomie malgré la progression seulement en l'absence de plus de 3 MHCCR, mesurant moins de 5 cm et avec un ACE ≤ 200 ng/ml(115).

Cependant, dans notre étude, quel que soit le type de chirurgie réalisée, la chimiorésistance n'est pas un facteur prédictif de récurrence. Mais nos résultats sont difficilement interprétables et peu fiables car cette donnée était manquante chez 12 et 17 patients du groupe 1 et 2 respectivement.

2.13) STATUT MUTATIONNEL RAS

Il est bien établi que l'existence d'une mutation RAS est associée à une plus faible survie sans progression et survie globale(116). Il semble que cette diminution de survie globale induite par la mutation soit aussi valable chez les patients opérés de métastasectomie de leur CCR : à 4 ans, 65,6% en cas de mutation versus 81,3% pour les tumeurs RAS sauvages selon une étude rétrospective sur plus de 1000 patients(117).

Dans notre étude, cette anomalie n'était pas significativement associée à une survie sans récurrence défavorable, ni dans la population de patients opérables en centre expert, ni

pour ceux traités par chirurgie de débulking. Ainsi, on peut supposer que le statut RAS ne devrait pas empêcher une chirurgie non conventionnelle.

Pourtant, une récente étude de cohorte multicentrique a rapporté que l'ajout du statut RAS à un score clinique « traditionnel » – comportant le statut ganglionnaire, le nombre et la taille des lésions hépatiques, l'intervalle sans récurrence, le taux d'ACE – permettait d'établir un nouveau score « modifié », plus performant, pour prédire la survie sans rechute après résection de MHCCR(118).

Nos résultats sont à modérer car le statut mutationnel tumoral RAS n'était pas disponible chez 55 de nos patients, puisque notre étude a inclus des patients traités entre 1998 et 2018. En effet, la recherche du statut moléculaire complet KRAS et NRAS n'a été validée qu'à partir de 2007.

3- LIMITES DE L'ETUDE

Le plus important des défauts de notre étude est inhérent à son caractère rétrospectif, avec des données non disponibles et manquantes. Nous avons essayé de limiter ce biais en recoupant les informations par différentes sources (dossier archivé ou informatique, médecin traitant...). De plus, notre étude est monocentrique – donc susceptible au biais de sélection et notamment de recrutement – et notre effectif peu important ce qui peut induire un manque de puissance minimisant l'association entre certaines variables pourtant significatives dans d'autres publications. Enfin, au vu de la longue période sur laquelle elle a été conduite, la population et les traitements reçus sont hétérogènes.

4- PERSPECTIVES

L'objectif de la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques est de donner aux patients une possibilité de rémission voire de guérison, en assurant une bonne qualité de vie. Une stratégie chirurgicale agressive palliative associée à des thérapeutiques

récentes semble apporter plus de bénéfice en survie sans récurrence qu'une ligne de chimiothérapie seule.

Le dossier doit être présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une réduction tumorale. On retiendra, avec toutes les précautions liées aux limites de notre étude rétrospective, monocentrique, chez des patients sélectionnés, qu'en cas de situation métastatique bilobaire, en cas d'autre localisation métastatique extra-hépatique, en présence de plus de 9 métastases hépatiques, il n'est pas licite de proposer ce type de chirurgie.

Notre démonstration de la faisabilité du débulking dans un stade relativement tardif nous invite à intégrer cette stratégie plus précocement dans l'histoire de la maladie, et même éventuellement en 1^{ère} ligne. On pourrait envisager un essai randomisé chez des sujets atteints de MHCCR non résécables, traités par traitement systémique seul d'emblée ou par chirurgie hépatique de débulking puis traitement systémique, dont l'objectif serait de démontrer une amélioration de la survie grâce à la stratégie médico-chirurgicale. Cependant, il faudrait d'abord démontrer que le retard à l'introduction de la chimiothérapie induit par la chirurgie n'est pas délétère.

CONCLUSION

Malgré les récents progrès des traitements systémiques, seule la résection ou la destruction des métastases hépatiques des cancers colorectaux par un traitement local peut permettre la rémission complète et parfois la guérison. Selon les critères de résécabilité et d'opérabilité de ces métastases établis par le Thésaurus National de Cancérologie Digestive depuis 2014, 80 à 85% des patients atteints de CCR stade IV ont des localisations métastatiques considérées comme initialement non résécables.

Notre étude rétrospective monocentrique avait pour objectif de déterminer les résultats en termes de survie sans récurrence d'une chirurgie « non conventionnelle » chez 140 patients opérés de leurs MHCCR. Nous avons montré qu'une stratégie chirurgicale agressive palliative associée à des thérapeutiques récentes systémiques (chimiothérapie d'induction) ou non (chimio-embolisation, radiofréquence) apportait plus de bénéfice en survie sans récurrence qu'une 3^{ème} ligne de chimiothérapie seule ; mais qu'en cas de situation métastatique bilobaire, en cas d'autre localisation métastatique extra-hépatique, en présence de plus de 9 métastases hépatiques, il n'était pas licite de proposer ce type de chirurgie. En revanche, la réalisation d'au moins 3 chirurgies hépatiques semblait être un facteur prédictif d'amélioration de survie.

Cette preuve de concept à un stade tardif nous incite à intégrer le débulking des MHCCR de façon plus précoce dans la prise en charge tumorale.

BIBLIOGRAPHIE

1. VIDAL - Cancer colorectal - Prise en charge [Internet]. [cited 2019 Jul 14]. Available from: https://www.vidal.fr/recommandations/3506/cancer_colorectal/prise_en_charge/
2. LiverMetSurvey ARCAD [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: <https://livermetsurvey-arcad.org/>
3. 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.* 2016;27(8):1386–422.
4. Yang Q, Liao F, Huang Y, Jiang C, Liu S, He W, et al. Longterm effects of palliative local treatment of incurable metastatic lesions in colorectal cancer patients. *Oncotarget.* 2016 Mar 15;7(15):21034–45.
5. 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.* 2012 Oct;23(10):2619–26.
6. Haute Autorité de Santé HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé [Internet]. Saint-Denis La Plaine; 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2772744/fr/cancer-colorectal-modalites-de-depistage-et-de-prevention-chez-les-sujets-a-risque-eleve-et-tres-eleve
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
8. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux, G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Janvier 2019, [En ligne] [<http://www.tncd.org>].
9. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
10. Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal>
11. Baisse de la mortalité liée au dépistage par hémocult sur 30 ans [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from: <https://www.snfge.org/gastroscoop/baisse-de-la-mortalite-liee-au-depistage-par-hemocult-sur-30-ans>
12. Les cancers en France – l'essentiel des faits et des chiffres 2017 – ONCORIF [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from: <https://www.oncorif.fr/2018/04/les-cancers-en-france-lessentiel-des-faits-et-des-chiffres-2017/>
13. Cancer du côlon-rectum / Données par localisation / Cancers / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from:

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-colon-rectum>

14. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman D, Giovannucci E. Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control*. 2000 Aug;11(7):579–88.
15. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Medicine+\(Baltimore\).+2008+Sep%3B87\(5\)%3A259-63](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Medicine+(Baltimore).+2008+Sep%3B87(5)%3A259-63).
16. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006 Jan;42(2):216–27.
17. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(14):3049–54.
18. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut*. 2015 Aug;64(8):1327–37.
19. Faivre J, Dancourt V, Denis B, Dorval E, Piette C, Perrin P, et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(16):2969–76.
20. Has. Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France: Synthèse. *Oncologie*. 2009 Feb;11(2):107–14.
21. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014 Apr 9;348:g2467.
22. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1095–105.
23. Fischbach W, Elsome R, Amlani B. Characteristics of right-sided colonic neoplasia and colonoscopy barriers limiting their early detection and prognosis: a review of the literature. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;12(6):585–96.
24. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–89.
25. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP,, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]. Thésaurus National de Cancérologie Digestive.
26. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177–88.

27. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Cancer colorectal [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_644453/fr/ald-n-30-cancer-colorectal
28. Référentiel «Carcinose péritonéale d'origine digestive» [Internet]. [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/carcinose-peritoneale-d-origine-digestive>
29. Negri F, Musolino A, Cunningham D, Pastorino U, Ladas G, Norman AR. Retrospective study of resection of pulmonary metastases in patients with advanced colorectal cancer: the development of a preoperative chemotherapy strategy. *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Jul;4(2):101–6.
30. Si Y, Lee J-I, Kim S-H, Kim J-H, Kim HJ, Lee YS, et al. Clinicopathological Characteristics of Ovarian Metastasis from Colorectal Cancer. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2010 Oct 1;79(4):287–93.
31. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3677–83.
32. Padman S, Padbury R, Beeke C, Karapetis CS, Bishnoi S, Townsend AR, et al. Liver only metastatic disease in patients with metastatic colorectal cancer: impact of surgery and chemotherapy. *Acta Oncol*. 2013 Nov;52(8):1699–706.
33. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):718–26.
34. 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*. 2004 Oct;240(4):644–57; discussion 657-658.
35. 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*. 2009 Apr 10;27(11):1829–35.
36. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol*. 1999 Jun;10(6):663–9.
37. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986 Sep;73(9):727–31.
38. 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 Nov;41(9):729–41.
39. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1052–61; discussion 1061-1064.
40. Hallet J, Sa Cunha A, Cherqui D, Gayet B, Goéré D, Bachellier P, et al. Laparoscopic Compared to Open Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: a Multi-institutional Propensity-Matched Analysis of Short- and Long-Term Outcomes. *World J Surg*. 2017;41(12):3189–98.

41. Guilbaud T, Marchese U, Gayet B, Fuks D. Highlights, limitations and future challenges of laparoscopic resection for colorectal liver metastases. *J Visc Surg*. 2019 May 14;
42. Nomi T, Fuks D, Kawaguchi Y, Mal F, Nakajima Y, Gayet B. Learning curve for laparoscopic major hepatectomy. *Br J Surg*. 2015 Jun;102(7):796–804.
43. Viganò L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2009;16(4):410–21.
44. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*. 2016 Apr;263(4):761–77.
45. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2018;267(2):199–207.
46. Zarzavadjian le Bian A, Genser L, Denet C, Ferretti C, Laforest A, Ferraz J-M, et al. Safety and feasibility of repeat laparoscopic colorectal resection: a matched case-control study. *Surg Endosc*. 2019 Jul 19;
47. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data From the Oslo-CoMet Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1786.
48. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JLL, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg*. 2011 Mar;146(3):348–56.
49. Nomi T, Fuks D, Ogiso S, Nakajima Y, Louvet C, Gayet B. Second and Third Laparoscopic Liver Resection for Patients With Recurrent Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2016 May;263(5):e68-72.
50. House MG. Laparoscopic Resection for Recurrent Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2016 May;263(5):e73.
51. Vanounou T, Steel JL, Nguyen KT, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, et al. Comparing the clinical and economic impact of laparoscopic versus open liver resection. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):998–1009.
52. Tabchouri N, Gayet B, Okumura S, Donatelli G, Beaussier M, Bennamoun M, et al. Recurrence patterns after laparoscopic resection of colorectal liver metastases. *Surg Endosc*. 2018 Dec;32(12):4788–97.
53. 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? *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):626–37.
54. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7125–34.
55. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist*. 2012 Oct;17(10):1225–39.

56. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2012 Apr;19(4):1292–301.
57. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019 Jan;3(1):50–6.
58. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):183–91.
59. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg*. 2005 Oct;242(4):540–4; discussion 544–547.
60. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007 Jun;204(6):1284–92.
61. Yin Z, Huang X, Ma T, Jin H, Lin Y, Yu M, et al. Postoperative complications affect long-term survival outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastasis. *World J Surg*. 2015 Jul;39(7):1818–27.
62. Penna C, Nordlinger B. Surgery of liver metastases from colorectal cancer: new promises. *Br Med Bull*. 2002;64:127–40.
63. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301.
64. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016 Sep;103(10):1366–76.
65. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1276–86.
66. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2458–64.
67. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *JCO*. 2007 Oct 10;25(29):4575–80.
68. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009 Sep;250(3):440–8.
69. Wang K, Liu W, Yan X-L, Li J, Xing B-C. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis. *Oncotarget*. 2017 Aug 18;8(45):79927–34.

70. Wurster EF, Tenckhoff S, Probst P, Jensen K, Dölger E, Knebel P, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of repeated versus single hepatic resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2017;19(6):491–7.
71. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2003 Dec;238(6):871–84.
72. Baere T de, Tselikas L, Pearson E, Yevitch S, Boige V, Malka D, et al. Oncologie interventionnelle des métastases hépatiques et pulmonaires du cancer colorectal : état de l'art. /data/revues/22115706/v96i2/S2211570615000624/ [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2019 Dec 29]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/983576>
73. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909–19.
74. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303–12.
75. Adam R, Yi B, Innominato PF, Barroso E, Laurent C, Giuliani F, et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *Eur J Cancer*. 2017;78:7–15.
76. Rajakannu M, Magdeleinat P, Vibert E, Ciaccio O, Pittau G, Innominato P, et al. Is Cure Possible After Sequential Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer? *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):41–9.
77. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2000 Oct;7(9):643–50.
78. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie J-PEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017 01;109(9).
79. Laurent C, Rullier E. Cancer colorectal et métastases hépatiques synchrones : faut-il toujours réséquer la tumeur primitive ? /data/revues/03998320/00280005/431/ [Internet]. 2008 Feb 29 [cited 2019 Mar 6]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/99935>
80. [Atelier] Stratégies thérapeutiques médicales du cancer colorectal métastatique (CCRM) [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cited 2019 Dec 29]. Available from: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/strategies-therapeutiques-medicales-du-cancer-colorectal-metastatique-ccrm/>
81. Patel S, Chang GJ. Primary Tumor Resection in Metastatic Colorectal Cancer: Please Pass the Salt. *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1213–4.
82. Turner N, Tran B, Tran PV, Sinnathamby M, Wong H-L, Jones I, et al. Primary Tumor Resection in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Reversal of Systemic Inflammation and Improved Survival. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Sep;14(3):185–91.

83. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005 Aug;12(8):637–45.
84. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, et al. Prognostic Value of Resection of Primary Tumor in Patients with Stage IV Colorectal Cancer: Retrospective Analysis of Two Randomized Studies and a Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3252–60.
85. Faron M, Pignon J-P, Malka D, Bourredjem A, Douillard J-Y, Adenis A, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015 Jan;51(2):166–76.
86. 't Lam-Boer J, Van der Geest LG, Verhoef C, Elferink ME, Koopman M, de Wilt JH. Palliative resection of the primary tumor is associated with improved overall survival in incurable stage IV colorectal cancer: A nationwide population-based propensity-score adjusted study in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2016 01;139(9):2082–94.
87. Faron M, Bourredjem A, Pignon J-P, Bouche O, Douillard J-Y, Adenis A, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *JCO*. 2012 May 20;30(15_suppl):3507–3507.
88. Scheer MGW, Sloots CEJ, van der Wilt GJ, Ruers TJM. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1829–35.
89. Dhar V, Thomas RM, Ahmad SA. Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Cancer Treat Res*. 2016;168:203–20.
90. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Sep;40(9):1036–48.
91. 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*. 2013 Nov;14(12):1208–15.
92. Shindoh J, Tzeng C-W, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg*. 2013 Dec;100(13):1777–83.
93. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):994–1005.
94. Afshari K, Chabok A, Naredi P, Smedh K, Nikberg M. Prognostic factors for survival in stage IV rectal cancer: A Swedish nationwide case-control study. *Surg Oncol*. 2019 Jun;29:102–6.
95. Morise Z, Sugioka A, Fujita J, Hoshimoto S, Kato T, Hasumi A, et al. Does repeated surgery improve the prognosis of colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg*. 2006 Jan;10(1):6–11.

96. 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.* 1999 Sep;230(3):309–18; discussion 318-321.
97. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Onoe S, et al. Bilobar versus unilobar multiple colorectal liver metastases: a propensity score analysis of surgical outcomes and recurrence patterns. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Mar;24(3):153–60.
98. Elias D, Rougier P, Mankarios H, Fehat F, Lasser P. [Resectable liver metastases and synchronous extra-hepatic sites of colorectal origin. Surgical indications]. *Presse Med.* 1993 Mar 27;22(11):515–20.
99. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1992 Oct;216(4):493–504; discussion 504-505.
100. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jan;12(1):165–92, xi.
101. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Registry of Hepatic Metastases. Surgery.* 1988 Mar;103(3):278–88.
102. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2000 Apr;231(4):487–99.
103. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 1998 Oct;69(2):88–93.
104. Takamoto T, Hashimoto T, Miyata A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Repeat Hepatectomy After Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg.* 2019 Mar 4;
105. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1254–62.
106. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey J-N, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg.* 2006 Feb;10(2):240–8.
107. Allard MA, Adam R, Giuliante F, Lapointe R, Hubert C, Ijzermans JNM, et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2017 Aug 22;117(5):604–11.
108. 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.* 2008 Aug;12(8):1399–405.
109. 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.* 2010 Jul 13;103(2):159–64.

110. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, et al. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Jan;19(1):72–84.
111. Shani A, O’Connell MJ, Moertel CG, Schutt AJ, Silvers A, Go VL. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurements in the management of metastatic colorectal carcinoma. *Ann Intern Med.* 1978 May;88(5):627–30.
112. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg.* 1994 Feb;219(2):135–43.
113. Hokuto D, Nomi T, Yamato I, Yasuda S, Obara S, Yoshikawa T, et al. The prognosis of liver resection for patients with four or more colorectal liver metastases has not improved in the era of modern chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2016 Dec;114(8):959–65.
114. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):309–15.
115. Viganò L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JNM, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep;19(9):2786–96.
116. Lièvre A, Bachet J-B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 20;26(3):374–9.
117. Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Konishi T, Akiyoshi T, et al. RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int J Cancer.* 2016 15;139(4):803–11.
118. Brudvik KW, Jones RP, Giulianti F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2019;269(1):120–6.

Titre de la thèse en français

Intérêt d'une chirurgie hépatique non conventionnelle à visée de réduction tumorale dans les cancers colorectaux métastatiques hépatiques : une étude rétrospective

Résumé en français

Objectifs Plus de 80% des métastases hépatiques des cancers colorectaux (MHCCR) sont considérées comme initialement non résécables selon les critères de résécabilité et d'opérabilité du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). L'objectif était de définir les résultats d'une chirurgie non conventionnelle de MHCCR et d'identifier des facteurs préopératoires prédictifs pour mieux sélectionner les patients susceptibles d'en bénéficier.

Méthodes 140 patients, dont les indications chirurgicales de leurs MHCCR étaient discutables au vu des recommandations du TNCD, ont été inclus rétrospectivement, dont 79 opérables en centre expert (groupe 1) et 61 traités dans une stratégie palliative de réduction tumorale (groupe 2) à l'Institut Mutualiste Montsouris entre 1998 et 2018. Des analyses uni et multivariées étaient réalisées pour évaluer et comparer les facteurs prédictifs de survie sans récurrence (SSR) dans chaque groupe, en utilisant les tests du Chi-2, Kaplan-Meier et le modèle de Cox.

Résultats La SSR médiane du groupe 2 était de 5,5 mois. En multivarié, pour ces patients, le caractère bilobaire avant la dernière chirurgie ($p = 0,016$), l'existence de localisations métastatiques extra-hépatiques ($p = 0,028$), la présence d'au moins 10 MH ($p = 0,038$), la réalisation de moins de 3 chirurgies hépatiques ($p = 0,041$) étaient associés à une diminution de la SSR.

Conclusion Une stratégie chirurgicale agressive palliative à visée de réduction tumorale apporte une SSR non négligeable et un contrôle de la maladie, notamment après 3 procédures, sauf en cas de plus d'une dizaine de MH, ou en cas d'atteinte bilobaire ou extra-hépatique.

Mots clés en français

Cancer colorectal ; métastases hépatiques ; chirurgie cytoréductive ; hépatectomie ; traitement palliatif

Titre de la thèse en anglais

Palliative cytoreductive hepatic surgery in colorectal cancer liver metastasis : a retrospective study

Résumé en anglais

Objectives More than 80% of colorectal cancer liver metastasis (CRCLM) are considered to be initially unresectable according to the resectability criteria established by the French National Thesaurus for Gastro-Intestinal Oncology (TNCD). Our objective was to determine the results of an unconventional surgery of CRCLM and assess the pre-operative predictive factors in order to select patients who are likely to benefit from it.

Methods Between 1998 and 2018 at the Institut Mutualiste Montsouris, 140 patients undergoing a questionable CRCLM surgery, in the light of the TNCD recommendations, were retrospectively included, of which 79 treated by expertly performed procedures (group 1) and 61 treated in a cytoreductive strategy (group 2). Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to evaluate and compare predictive factors of disease-free survival (DFS) in each group, using Chi-square, Kaplan-Meier and Cox model.

Results Group 2 median DFS was 5.5 months. The multivariate analysis of this group revealed that bilobar metastasis before the last surgical procedure ($p = 0,016$), extra-hepatic sites ($p = 0,028$), 10 or more LM ($p = 0,038$) and less than 3 surgical procedure ($p = 0,041$) were significantly associated with the risk of disease progression.

Conclusion An aggressive palliative surgical cytoreductive approach offers an appreciable DFS and tumoral control, particularly after 3 procedures, except in the case of more than 9 LM, bilobar or extra-hepatic sites.

Mots clés en anglais

Colorectal neoplasms ; liver metastasis ; cytoreductive debulking surgery ; hepatectomy ; palliative treatment