

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1608

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Antoine PHILIS

le 11 octobre 2016

ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER DE LA PRISE EN CHARGE
MULTIDISCIPLINAIRE DES CANCERS COLORECTAUX
PLURIMETASTATIQUES SYNCHRONES

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER

JURY

Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD	Président
Monsieur le Professeur Bertrand SUC	Assesseur
Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER	Assesseur
Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE	Assesseur
Monsieur le Docteur Eric BAUVIN	Suppléant



FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	P.U.	
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		

M.C.U.

M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

A mon Maître et Président du jury de thèse,

Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Oncologie

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

J'ai apprécié tout au long de mon internat votre expertise et votre humanité au cours des réunions de concertation pluridisciplinaires et de l'activité clinique quotidienne.

A mon Maître et Membre du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand SUC,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

Je suis heureux et fier de vous compter dans mon jury de thèse. Je vous remercie de ce que vous m'avez appris lors de mes passages dans votre service, en particulier votre attention envers les patients et votre technique chirurgicale.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse.

J'ai pu apprendre à tes côtés, en plus de l'exercice chirurgical, le travail de recherche clinique. Je suis heureux de poursuivre ma formation dans le service.

A mon Maître et Membre du jury de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE,

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

J'admire ta rigueur et ton engagement dans la gestion des patients et du service au quotidien. Je suis honoré de ta présence dans mon jury de thèse.

A mon Maître et Membre du jury de thèse,

Monsieur le Docteur Eric BAUVIN,

Oncomip

Santé Publique

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je suis reconnaissant de l'apport de vos connaissances dans l'évaluation de cette thèse.

A ma famille, pour leur soutien depuis le début,

A mes amis, de médecine et d'avant,

A mes maîtres et praticiens, pour leurs enseignements,

*A toutes les équipes médicales et para médicales rencontrées au cours de l'externat
et de l'internat,*

A mes chefs de clinique, pour leur formation et conseils,

A mes co-internes, croisés au cours des stages.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	3
1.1. Epidémiologie.....	3
1.2. Traitement des cancers colorectaux	3
1.3. Cancers colorectaux métastatiques	4
1.4. Buts de l'étude.....	5
2. MATERIELS ET METHODES.....	7
2.1. Patients	7
2.1.1. Critères d'inclusion.....	7
2.1.2. Critères d'exclusion	8
2.1.3. Critères recueillis.....	8
2.1.3.1. Liés aux patients	8
2.1.3.2. Liés à la maladie	9
2.1.3.3. Liés au traitement curatif.....	10
2.1.3.4. Succès du traitement curatif.....	11
2.1.3.5. Survie.....	11
2.2. Méthodes.....	12
2.2.1. Réunion de concertation pluridisciplinaire	12
2.2.2. Recueil des données.....	13
2.2.3. Analyse statistique	14
3. RESULTATS.....	15
3.1. Analyse descriptive.....	15
3.1.1 Population	15
3.1.2 Caractéristiques des patients.....	16
3.1.3 Caractéristiques de la maladie métastatique.....	17
3.1.3.1 Métastases hépatiques	18
3.1.3.2 Métastases pulmonaires	19
3.1.3.3 Carcinose péritonéale	20
3.1.3.4 Métastases ganglionnaires	20
3.1.4 Histologie	21
3.1.5 Traitements réalisés.....	22

3.2. Facteurs pronostiques de succès du traitement curatif	27
3.2.1 Facteurs liés au patient	29
3.2.2 Facteurs liés à la maladie.....	29
3.2.3 Facteurs liés à l'atteinte hépatique.....	30
3.2.4 Facteurs liés à l'atteinte pulmonaire.....	30
3.2.5 Facteurs liés à l'atteinte péritonéale.....	31
3.2.6 Facteurs liés à l'atteinte ganglionnaire rétro péritonéale	31
3.2.7 Facteurs liés aux caractéristiques histologiques	31
3.2.8 Facteurs liés au traitement.....	32
3.3. Survie globale et sans récurrence	32
4. DISCUSSION.....	38
4.1. Caractéristiques de la population des patients étudiés.....	38
4.2. Succès de la prise en charge curative.....	42
4.3. Survie globale et sans récurrence	45
4.4. Intérêts et limites de l'étude	46
4.5. Propositions/perspectives.....	47
5. CONCLUSION.....	48
6. REFERENCES.....	49
8. ANNEXES.....	56

1. Introduction

1.1. Epidémiologie

En France, le cancer colorectal (CCR) est actuellement au troisième rang des cancers les plus fréquents tous sexes confondus, avec 42 152 nouveaux cas par an en 2012.¹ Le taux d'incidence est de 38,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 23,7 chez la femme avec un rapport homme/femme de 1,62.

Il se situe au deuxième rang en termes de décès avec 17 722 décès en 2012. Le taux de mortalité chez l'homme est de 13,3 et de 7,9 chez la femme.

La survie observée à 1 an est de 79% (IC 95% [78-79]), à 3 ans de 61% (IC 95% [60-61]), à 5 ans de 51% (IC 95% [50-51]) tous stades confondus.

1.2. Traitement des cancers colorectaux

Le traitement des cancers colorectaux non métastatiques repose sur la résection chirurgicale en respectant des règles de chirurgie carcinologique (marges par rapport aux zones de sections suffisantes, curage ganglionnaire mésentérique associé).²

Il peut comporter un traitement néo adjuvant par radiothérapie externe et/ou chimiothérapie systémique pour les tumeurs rectales pour permettre une résection en marges saines.

Un traitement adjuvant par chimiothérapie systémique, selon le protocole FOLFOX 4 pendant 6 mois, est proposé pour les cancers de stade III et les stades II avec des facteurs péjoratifs après discussion du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie (RCP).

1.3. Cancers colorectaux métastatiques

Les patients avec un cancer colorectal peuvent avoir des localisations métastatiques classant alors la maladie en stade IV.³

Les principaux sites métastatiques sont au niveau du foie, du poumon et du médiastin, du péritoine et des ovaires, au niveau des chaînes ganglionnaires retro porte, coéliquales, retro péritonéales ou iliaque, de l'os, et du cerveau.

On note une atteinte métastatique chez 40 à 60% des patients.³

L'atteinte métastatique peut être diagnostiquée de manière synchrone ou métachrone par rapport au diagnostic du primitif. On observe des métastases synchrones dans 25% des cas.⁴

Le traitement des cancers colorectaux métastatiques repose principalement sur une chimiothérapie systémique de type métastatique avec plusieurs protocoles disponibles.

Cependant il est actuellement démontré, chez des patients sélectionnés, qu'une prise en charge curative associant des gestes de résections chirurgicales ou de destructions associée à une chimiothérapie permet d'augmenter la survie globale et dans certains cas d'obtenir une guérison.⁵⁻¹¹

La sélection de ces patients se fait d'une part sur l'évaluation de l'opérabilité du patient, il s'agit d'une prise en charge avec à une morbidité plus importante qu'une chimiothérapie systémique. D'autre part les lésions métastatiques doivent être toutes techniquement résécables ou destructibles localement, et les fonctions physiologiques des organes atteints doivent être respectées (par exemple pour les métastases hépatiques, le volume de foie restant doit être suffisant pour assurer les fonctions hépatiques).

La décision de prise en charge curative de ces patients est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie en présence d'un oncologue, d'un radiologue, d'un chirurgien si possible spécialisé pour l'organe atteint par la maladie métastatique.

L'évolution des chimiothérapies avec l'introduction d'oxaliplatine et d'irinotecan puis des biothérapies (inhibiteurs de l'EGFR et de l'angiogénèse) a permis un meilleur contrôle de la maladie métastatique avec une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients pris en charge de manière palliative.

12–14

Dans le cadre d'une prise en charge curative, ces schémas de chimiothérapie permettent de stabiliser ou de faire régresser la maladie métastatique pour rendre résécables des localisations secondaires initialement non résécables. Ces chimiothérapies permettent également de tester la sensibilité à la chimiothérapie et le profil évolutif de ces cancers métastatiques, et de contrôler la maladie entre les différentes étapes de résections ou de destructions des lésions (chimiothérapie d'intervalle).

1.4. Buts de l'étude

Plusieurs équipes ont étudié la prise en charge curative des cancers colorectaux métastatiques pour des atteintes métastatiques sur un seul site, principalement pour les métastases hépatiques.

Ces travaux ont évalué le bénéfice sur la survie de ces prises en charge et les choix stratégiques: traitement des lésions hépatiques en premier ou non, chirurgie synchrone, hépatectomies en deux temps, chimiothérapie intra artérielle.

Il existe également des études sur la prise en charge des CCR métastatiques péritonéaux démontrant l'intérêt sur la survie globale d'une prise en charge spécifique par une chirurgie de cytoréduction associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) en cas de carcinose péritonéale.

Concernant l'atteinte pulmonaire et médiastinale plusieurs travaux ont montré l'intérêt d'une résection ou destruction de ces lésions secondaires sur la survie globale.⁶

Certaines équipes ont étudié les CCR métastatiques hépatiques avec une atteinte extra-hépatique associée, ce qui correspond à la population étudiée dans ce travail, c'est-à-dire une atteinte métastatique pluri sites.^{7-9,15-24,24-48}

Cependant ces travaux ne différencient généralement pas les atteintes synchrones et métachrones. De plus ces travaux portent sur des patients ayant été opérés, notamment de métastases hépatiques, et non sur des patients chez qui il existe un projet curatif.

Le but de ce travail était d'évaluer le taux de réussite du traitement curatif chez des patients présentant un CCR métastatique synchrone avec atteinte d'au moins deux sites et avec un objectif de traitement curatif décidé en RCP.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les facteurs pronostics de succès du traitement curatif et de comparer la survie globale des patients présentant une réalisation complète du programme curatif avec ceux chez qui le projet curatif a été abandonné.

Nous avons également calculé la survie sans récurrence dans la population traitée de manière curative.

2. Matériels et Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle portant sur des patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive sur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

2.1. Patients

2.1.1. Critères d'inclusion

Les patients devaient avoir :

- une lésion tumorale colorectale
- un adénocarcinome lieberkühnien
- un bilan d'extension morphologique recherchant une atteinte métastatique notamment pulmonaire, hépatique, péritonéale ou retro péritonéale.
- une atteinte métastatique synchrone c'est-à-dire diagnostiquée lors du bilan initial (imagerie ou constatation per opératoire).

Cette atteinte métastatique devait intéresser au moins deux sites distincts.

Pour ces patients il devait exister lors de la prise en charge initiale un objectif de traitement curatif.

Il n'y avait pas de limite d'âge.

Les dossiers pouvaient avoir été présentés dans le cadre d'autre RCP régionales avant le recours à la RCP du CHU.

2.1.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion comprenaient :

- les patients avec des tumeurs de l'appendice ou du canal anal.
- Les autres types histologiques : carcinome épidermoïde, pseudomyxome, tumeur neuroendocrine.
- Les patients avec des lésions métachrones même précoces (dans les six mois).
- Les patients pour lesquels la décision de la RCP initiale était une prise en charge palliative ou symptomatique.

2.1.3. Critères recueillis

2.1.3.1. Liés aux patients

Pour chaque patient nous avons recueilli le sexe, l'âge et le statut OMS au moment du diagnostic.

Les comorbidités significatives:

- Antécédents cardiaques (cardiopathies ischémiques, rythmiques, hypertensives).
- Antécédents pulmonaires (asthme chronique, les syndromes d'apnée du sommeil).
- Diabète quel que soit le type et le traitement.
- Insuffisance rénale chronique.
- Antécédent de maladie thromboembolique veineuse.
- Un dernier item autre regroupait les pathologies chroniques significatives (une épilepsie par exemple).

Les traitements que prenaient les patients :

- médicament antiagrégant ou anticoagulant,

- traitements immunosuppresseurs,
- un dernier groupe pour les autres médicaments.

2.1.3.2. Liés à la maladie

Les caractéristiques de la maladie étudiées étaient :

- Une complication lors du diagnostic : occlusion, perforation, rectorragies massives. Ces complications exigeaient une prise en charge spécifique en urgence.
- La localisation de la tumeur primitive : colon droit, colon transverse, colon gauche, colon sigmoïde, rectum.
- Les critères histologiques associés à la tumeur primitive, T, N, le degré de différenciation (bien, moyennement, peu, et existence d'un contingent colloïde)
- Le statut KRAS lorsqu'il était disponible.
- Le nombre et la localisation des sites métastatiques. Les sites étaient classés en métastases hépatiques, métastases pulmonaires, métastases péritonéales, métastases retro péritonéales, métastases cérébrales et autre.

Des caractéristiques propres à chaque site métastatiques étaient relevées :

- Pour les métastases hépatiques et pulmonaires le nombre de lésions, la taille du plus gros nodule, et le caractère bilatéral des lésions.
- Pour l'atteinte péritonéale le score PCI et la manière dont le diagnostic de carcinose péritonéale était fait : soit sur l'imagerie du bilan initiale, soit lors de l'exploration chirurgicale, soit sur l'analyse histologique de la pièce opératoire en cas de carcinose localisée.
- Pour les lésions secondaires retro péritonéales, la localisation : inter-aorticocave, lombaire, ou sus mésocolique au niveau du tronc coéliqua, ou de l'origine de l'artère mésentérique supérieure.

2.1.3.3. Liés au traitement curatif

Nous avons noté les caractéristiques du traitement interventionnel (chirurgie, radiofréquence percutané) :

- La réalisation d'un geste en urgence: stomie de décharge, résection colique, stent colique.
- Le type de résection de la lésion primitive : colectomie droite, colectomie gauche, proctectomie, amputation abdominopérinéale, colectomie totale, coloproctectomie totale.
- Pour les métastases hépatiques, s'il s'agissait d'un traitement par radiofréquence percutané seul ou d'une chirurgie et s'il s'agissait d'hépatectomies en deux temps.⁴⁹ Les résections chirurgicales ont été classées en deux catégories :
 - Classe 1 : hépatectomie atypique, radiofréquence per opératoire, et hépatectomie anatomique jusqu'à quatre segments inclus.
 - Classe 2 : résection de plus de quatre segments, chirurgie en deux temps.
- Pour le traitement de la carcinose péritonéale nous avons précisé si un geste de résection a été réalisé, associé ou non à un bain de chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéal.
- Pour les métastases pulmonaires, nous avons précisé s'il s'agissait d'un traitement percutané par radiofréquence, ou d'une résection chirurgicale en précisant le type : résection anatomique ou atypique.⁵⁰
- Pour l'atteinte rétro péritonéale nous avons noté le type de résection chirurgicale réalisée : curage lombaire, curage inter-aortocave, curage du TC et AMS.
- Il était précisé le nombre d'interventions réalisées, si le primitif était traité en premier, s'il y avait eu des gestes curatifs synchrones sur le primitif et au moins un site métastatique, s'il y avait eu une complication grave c'est-à-dire évalué par un score de Clavien supérieur ou égal à trois.

Concernant le traitement par chimiothérapie nous avons précisé :

- S'il s'agissait d'un traitement néo adjuvant, d'intervalle ou adjuvant.

- Le nombre de cycles réalisés,
- S'il s'agissait d'un traitement de deuxième ligne,
- Si un traitement par radiothérapie était réalisé
- Si des thérapies ciblées (Bevacizumab ou cétuximab) étaient utilisées.

Nous avons précisé les conclusions des RCP concernant la réponse après chimiothérapie : réponse, stabilité ou progression.

Il était précisé si des sites métastatiques avaient disparu sur le bilan d'imagerie après traitement par chimiothérapie.

2.1.3.4. Succès du traitement curatif

Nous considérons que le traitement curatif avait été réalisé avec succès lorsque le primitif et toutes les lésions métastatiques étaient traités.

Il s'agissait pour le primitif de la résection de la tumeur. Pour les métastases nous considérons qu'elles avaient été traitées soit en cas de résection chirurgicale, soit après traitement par radiofréquence soit s'il elles avaient disparu à l'imagerie sous chimiothérapie.

Nous précisons en cas d'échec du traitement curatif la cause de cet échec : progression sous chimiothérapie, constatations per opératoire contre-indiquant le geste de résection envisagé, ou la non réalisation du traitement.

2.1.3.5. Survie

Pour chaque patient nous avons noté la date des dernières nouvelles en précisant si le patient était décédé ou non et s'il avait récidivé ou non.

Nous avons réalisé une analyse des survies globales des deux groupes, et comparé ces deux groupes. Les survies globales étaient calculées depuis la date de

diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles, pour le groupe succès nous avons également calculé la survie globale entre la date de fin du traitement curatif jusqu'à la date des dernières nouvelles.

Nous avons calculé la survie sans récurrence pour le groupe présentant un succès du traitement curatif.

2.2. Méthodes

2.2.1. Réunion de concertation pluridisciplinaire

La recherche des patients inclusibles dans cette étude était faite grâce à la plateforme Oncomip, support des réunions de concertation pluridisciplinaire d'oncologie.

Il s'agit d'un outil régional où l'on crée pour chaque patient présentant un cancer une fiche sur le site internet www.oncomip.org. Cette fiche comprend l'identité du patient, le type de cancer, les circonstances de diagnostic, les antécédents. Sont également inscrits les différents examens réalisés et les traitements reçus. A la fin de cette fiche on a accès aux conclusions des RCP où le dossier a été présenté. Ces fiches sont ensuite utilisées pour présenter le dossier en RCP.

Nous avons eu accès à une liste de patients présentant un cancer du côlon ou du rectum présenté lors d'une RCP d'oncologie digestive au CHU de Purpan ou Rangueil de 2007 à 2014.

Les fiches des patients de cette liste étaient consultées pour trouver les patients présentant les critères d'inclusions et définir ainsi la population de ce travail.

La conclusion de la première RCP permettait de savoir si un projet curatif était envisagé pour chaque patient.

2.2.2. Recueil des données

Le recueil de données était fait à partir des informations recueillies sur la fiche patient Oncomip, sur le dossier informatisé du patient du CHU (logiciel Orbis), sur les dossiers papiers si besoin et les informations concernant l'imagerie sur le logiciel du CHU.

Les antécédents et autres données concernant les malades étaient relevés dans les courriers de consultation ou compte rendus d'hospitalisation

Pour les données concernant la maladie :

- La localisation de la tumeur était définie par la coloscopie ou par la conclusion de la RCP s'il n'y avait pas eu de coloscopie (par exemple pour les tumeurs perforées réséqués en urgence).
- Les caractéristiques histologiques par le compte rendu de l'analyse anatomopathologique.
- Les caractéristiques des lésions métastatiques (nombre, taille, bilatéralité) à partir de la description des lésions dans la conclusion de la RCP. Les scanners initiaux ont été relus afin de vérifier ces données.

Les caractéristiques des traitements chirurgicaux et des radiofréquences provenaient des comptes rendu opératoires.

Pour les chimiothérapies les informations provenaient des comptes rendu d'hospitalisation quand le traitement a été réalisé au CHU ou de la fiche Oncomip quand le traitement était réalisé dans une autre structure.

En cas de discordance entre les différents supports, l'information retenue était celle de la conclusion de la RCP.

La date des dernières nouvelles correspondait à la dernière consultation ou hospitalisation au CHU, ou aux dernières nouvelles disponibles par la fiche Oncomip ou à la date de décès.

La survie globale, et survie sans récurrence étaient calculés entre la date du diagnostic clinique ou à l'imagerie et la date des dernières nouvelles.

Deux groupes de patients ont pu être formés : succès du traitement curatif, échec du traitement curatif.

2.2.3. Analyse statistique

Les facteurs d'échec de la prise en charge curative étaient comparés par des tests univariés Chi-2.

Les analyses statistiques comprenaient une analyse de la survie globale et survie sans récurrence par Kaplan-Meier, et comparaison des survies par le test du Log-rank.

3. Résultats

3.1. Analyse descriptive

3.1.1 Population

De Janvier 2007 à Décembre 2014, 1843 patients présentant un cancer colorectal étaient présentés en RCP d'oncologie digestive sur les deux sites de Purpan et Rangueil .

Parmi ces patients, 586 étaient métastatiques synchrones, et pour 338 d'entre eux la première présentation en RCP retenait un objectif de prise en charge curative.

Quatre-vingt-six patients dans cette population (25.4%) avaient une atteinte d'au moins deux sites métastatiques synchrones.

Quarante-sept (54,6%) patients sont allés au terme du programme curatif.

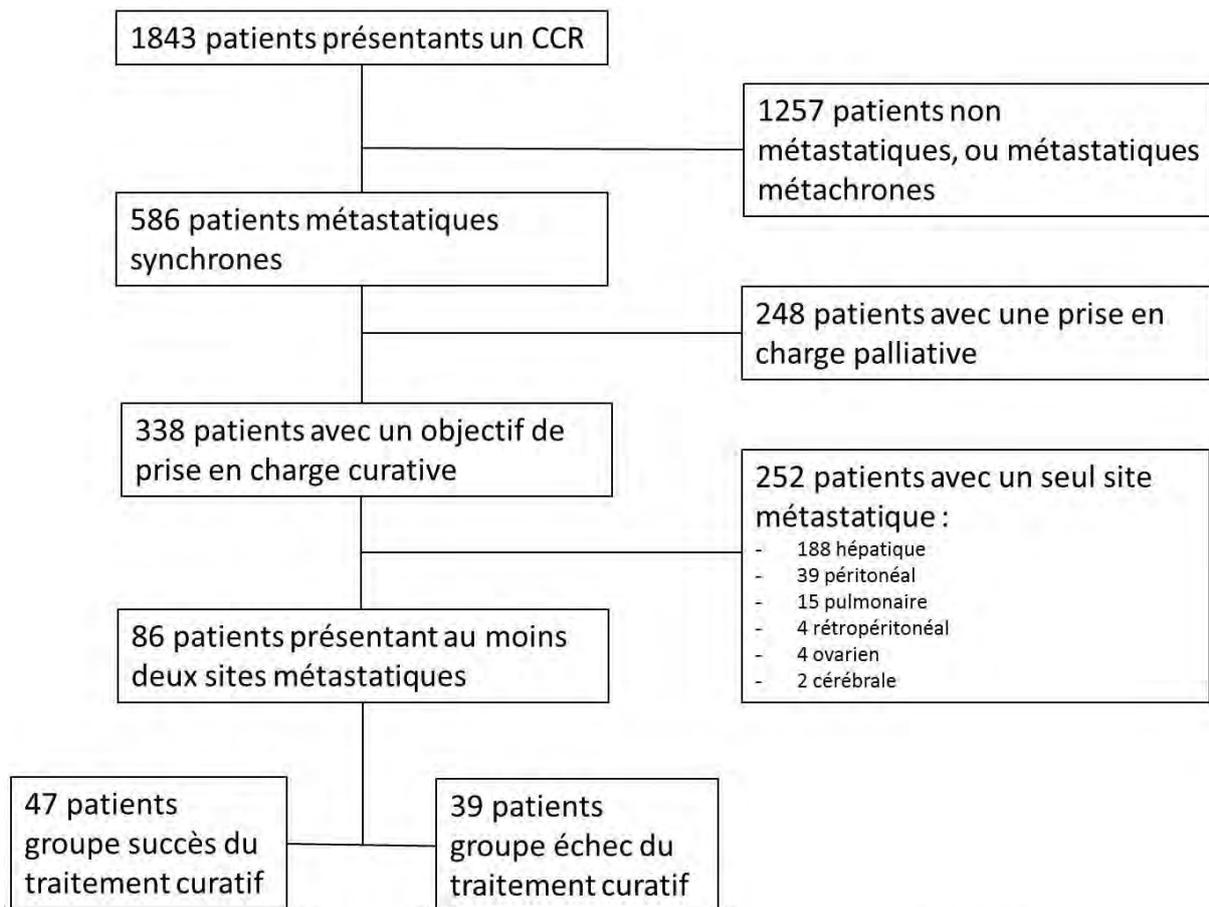


Figure 1.

3.1.2 Caractéristiques des patients

La moyenne d'âge était comparable dans les deux groupes de 55 ans (26 – 77ans).

La répartition était de 38 hommes (44,2%) et 48 femmes (55,8%).

Le score OMS était faible : 69,8% d'OMS 0 et 27,9% d'OMS 1.

Ces patients avaient peu de comorbidités associées : 82,6% n'en n'avait pas, et 83,7% ne prenaient pas de traitement.

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Age (moyenne)		55 (26-77)	56 (29-77)	55 (26-72)
Sexe	Masculin	38 (44,2%)	22 (46,8%)	16 (41,0%)
	Féminin	48 (55,8%)	25 (53,2%)	23 (59,0%)
OMS	0	60 (69,8%)	35 (74,5%)	25 (64,1%)
	1	24 (27,9%)	11 (23,4%)	13 (33,3%)
	2	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,6%)
	3	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0 (0%)
Comorbidités	Aucune	71 (82,6%)	41 (87,2%)	30 (76,9%)
	Cardiaques	4 (4,6%)	4 (8,5%)	0
	Pulmonaires	5 (5,8%)	1 (2,1%)	4 (10,2%)
	Diabète	6 (7,0%)	1 (2,1%)	5 (12,8%)
	IRC	0	0	0
	MTEV	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0
	Autre	2 (2,3%)	1 (2,1%)	1 (2,6%)
Traitements	Aucun	72 (83,7%)	40 (85,1%)	32 (82,0%)
	Anticoagulants, Antiaggrégants	4 (4,6%)	4 (8,5%)	0
	Immunosuppresseurs	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0
	Autre	9 (10,5%)	2 (4,2%)	7 (17,9%)

Tableau 1. Caractéristiques des patients

3.1.3 Caractéristiques de la maladie métastatique.

La lésion primitive se situait au niveau du colon sigmoïdien pour 30 patients (34,9%) ; et 17 patients (19,8%) présentaient une tumeur rectale.

Il y avait deux sites métastatiques chez 77 patients (89,5%), 8 patients présentaient trois sites métastatiques et un patient quatre sites.

Soixante-dix neuf patients (91,9%) avaient des métastases hépatiques. On retrouvait une atteinte péritonéale chez 51 patients (59,3%), pulmonaires chez 39 patients (45,3%), retro péritonéales chez 9 patients (10,5%).

Trente-huit patients (44,2%) ont présenté une complication de la tumeur primitive au diagnostic : occlusion (38,4% des patients), perforation (4,6%), rectorragies importantes (1,2%).

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Localisation du primitif	Colon droit	15 (17,4%)	9 (19,1%)	6 (15,4%)
	Colon transverse	6 (7,0%)	3 (6,4%)	3 (7,7%)
	Colon gauche	18 (20,9%)	11 (23,4%)	7 (17,9%)
	Sigmoïde	30 (34,9%)	16 (34,0%)	14 (35,9%)
	Rectum	17 (19,8%)	8 (17,0%)	9 (23,1%)
Nombre de sites métastatiques	2	77 (89,5%)	44 (93,6%)	33 (84,6%)
	3	8 (9,3%)	2 (4,2%)	6 (15,4%)
	4	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0 (0%)
Localisation des métastases	Foie	79 (91,9%)	44 (93,6%)	35 (89,7%)
	Péritoine	51 (59,3%)	29 (65,9%)	22 (56,4%)
	Poumon	39 (45,3%)	18 (38,3%)	21 (53,8%)
	Rétroperitoine	9 (10,5%)	5 (10,6%)	4 (10,3%)
	Ovaire	10 (11,6%)	6 (12,8%)	4 (10,3%)
	Cerveau	1 (1,2%)	0	1 (2,6%)
Complication au diagnostic	Aucune	48 (55,8%)	27 (57,4%)	21 (53,8%)
	Occlusion	33 (38,4%)	18 (38,3%)	15 (38,5%)
	Pérforation	4 (4,6%)	2 (4,2%)	2 (5,1%)
	Réctorragies importantes	1 (1,2%)	0 (0%)	1 (2,6%)

Tableau 2. Maladie métastatique

3.1.3.1 Métastases hépatiques

Le nombre médian de lésions métastatiques hépatiques était de 3 lésions (1 -10).

Concernant la taille de la plus grande lésion, la médiane était de 33 millimètres (10 – 160 mm).

Les lésions étaient bilatérales dans 45 cas (57,0%).

		Population totale (79)	Succès (44)	Echec (35)
Nombre de métastases	Moyenne	4,2	3,3	5,3
	Médiane	3 (1-10)	2,5 (1-10)	4 (1-10)
Taille de la plus grande métastase	Moyenne	42	43,8	39,8
	Médiane	33 (10-160)	34 (10-160)	33 (10-120)
Distribution bilatérale	Non	34 (43,0%)	21 (47,7%)	13 (37,1%)
	Oui	45 (57,0%)	23 (52,3%)	22 (62,9%)

Tableau 3. Métastases hépatiques

3.1.3.2 Métastases pulmonaires

Le nombre médian de lésions pulmonaires était de 2 nodules (1 – 10).

La taille médiane de la plus grande lésion de 9 mm (3 – 79 mm).

Une distribution bilatérale était présente chez 16 patients (41,0%).

		Population totale (39)	Succès (18)	Echec (21)
Nombre de métastases	Moyenne	2,7	1,9	3,4
	Médiane	2 (1-10)	1,5 (1-8)	3 (1-10)
Taille de la plus grande métastase	Moyenne	13,4	14,2	12,8
	Médiane	9 (3-79)	7,5 (3-79)	10 (5-44)
Distribution bilatérale	Non	23 (59,0%)	14 (77,8%)	9 (42,9%)
	Oui	16 (41,0%)	4 (22,2%)	12 (57,1%)

Tableau 4. Métastases pulmonaires

3.1.3.3 Carcinose péritonéale

Le score PCI médian était de 7 (0 – 26).

Le diagnostic de carcinose était pré opératoire (sur l'imagerie du bilan initial) chez 17 patients (33,3%), per opératoire (au cours d'une chirurgie soit en urgence soit lors de la résection du primitif ou d'une lésion métastatique) chez 29 patients (56,9%). Enfin le diagnostic de carcinose péritonéale était établi sur l'analyse histologique de la pièce opératoire (carcinose localisée) chez 5 patients (9,8%).

		Population totale (51)	Succès (29)	Echec (22)
PCI	Médiane	7 (0-26)	8 (0-24)	5 (2-26)
	Moyenne	8	7,8	8,3
Date du diagnostic	Pré opératoire	17 (33,3%)	15 (51,7%)	2 (9,1%)
	Per opératoire	29 (56,9%)	11 (37,9%)	18 (81,8%)
	Lors analyse histologique	5 (9,8%)	3 (10,3%)	2 (9,1%)

Tableau 5. Carcinose péritonéale

3.1.3.4 Métastases ganglionnaires

La localisation était inter-aortocave chez 5 patients (55,5%), lombaire chez 3 patients (33,3%), et localisée au niveau du tronc coélique ou de l'artère mésentérique supérieure chez 2 patients (22,2%).

Le diagnostic était majoritairement fait en pré opératoire, 7 patients (77,8%).

		Population totale (9)	Succès (5)	Echec (4)
Localisation	Inter aortico-cave	5 (55,5%)	4 (80,0%)	1 (25,0%)
	Lombaire	3 (33,3%)	1 (20,0%)	2 (50,0%)
	TC/AMS	2 (22,2%)	0	2 (50,0%)
Diagnostic per opératoire	Oui	2 (22,2%)	1 (20,0%)	1 (25,0%)
	Non	7 (77,8%)	4 (80,0%)	3 (75,0%)

Tableau 6. Métastases rétro péritonéales

3.1.4 Histologie

La majorité des lésions primitives était classée T4 : 42 cas (48,8%), et N + dans 55 cas (63,9%).

Les données non disponibles correspondaient soit aux patients n'ayant pas eu de résection du primitif, soit à l'absence d'évaluation du statut N (un patient).

On retrouvait une mutation KRAS chez 36 patients (41,7%).

Il s'agissait principalement d'adénocarcinome lieberkühnien bien différencié dans 38 cas (44,2%).

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
T	1	0	0	0
	2	5 (5,8%)	4 (8,5%)	1 (2,6%)
	3	29 (33,7%)	15 (31,9%)	14 (35,9%)
	4	42 (48,8%)	27 (57,4%)	15 (38,5%)
	ND	10 (11,6%)	1 (2,1%)	9 (23,1%)
N	0	20 (23,3%)	16 (34,0%)	4 (10,3%)
	1	19 (22,1%)	8 (17,0%)	11 (28,2%)
	2	36 (41,9%)	21 (44,7%)	15 (38,5%)
	ND	11 (17,8%)	2 (4,2%)	9 (23,1%)
Statut KRAS	Sauvage	31 (36,0%)	20 (42,5%)	11 (28,2%)
	Muté	36 (41,7%)	14 (29,8%)	22 (56,4%)
	ND	19 (22,1%)	13 (27,7%)	6 (15,4%)
Différenciation	Bien	38 (44,2%)	25 (53,2%)	13 (33,3%)
	Moyennement	30 (34,9%)	12 (25,5%)	18 (46,1%)
	Peu	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0
	Composante colloïde	13 (15,1%)	7 (14,9%)	6 (15,4%)
	ND	4 (4,6%)	2 (4,2%)	2 (5,1%)

Tableau 7. Caractéristiques histologiques

3.1.5 Traitements réalisés

Il était nécessaire de réaliser une intervention en urgence sur la tumeur primitive chez 30 patients (34,9%).

La tumeur primitive était réséquée chez 76 patients (88,4%) et correspondait majoritairement à une colectomie gauche 43 patients (50,0%).

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Chirurgie du primitif	Oui	76 (88,4%)	47 (100,0%)	29 (74,4%)
	Non	10 (11,6%)	0	10 (25,6%)
Intervention en urgence	Aucune	56 (65,1%)	30 (63,8%)	26 (66,7%)
	Stomie	8 (9,3%)	4 (8,5%)	4 (10,3%)
	Résection	16 (18,6%)	9 (19,1%)	7 (17,9%)
	Stent	6 (7,0%)	4 (8,5%)	2 (5,1%)
Type de chirurgie	Colectomie droite	13 (15,1%)	8 (17,0%)	5 (12,8%)
	Colectomie gauche	43 (50,0%)	27 (57,4%)	16 (41,0%)
	Proctectomie	15 (17,4%)	8 (17,0%)	7 (17,9%)
	AAP	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0
	Colectomie totale	3 (3,5%)	2 (4,2%)	1 (2,6%)
	Coloproctectomie totale	1 (1,2%)	1 (2,1%)	0
	Aucune	10 (11,6%)	0	10 (25,6%)

Tableau 8. Traitement de la tumeur primitive

Une intervention hépatique était réalisée chez 54 patients (62,8% des patients), il s'agissait majoritairement de chirurgie de classe I, 33 cas (61,1%), c'est-à-dire hépatectomie classique avec une résection de maximum quatre segments. Douze patients (22,2%) ont eu une hépatectomie en deux temps. Un seul patient a eu une prise en charge de ses lésions hépatique par radiofréquence per cutanée seul.

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Intervention hépatique	Oui	54 (62,8%)	43 (91,5%)	11 (28,2%)
	Non	32 (37,2%)	4 (8,5%)	28 (71,8%)
Type (% des interventions)	Chirurgie classe I	33 (61,1%)	25 (58,1%)	8 (72,7%)
	Chirurgie classe II	20 (37,0%)	17 (39,5%)	3 (27,3%)
	RF per cutané	1 (1,8%)	1 (2,3%)	0
Hépatectomie en deux temps	Oui	12 (22,2%)	9 (20,9%)	3 (23,3%)

Tableau 9. Traitement hépatique

Douze patients (13,9%) ont eu une intervention pulmonaire. Il s'agissait principalement de radiofréquence per cutané, 7 cas (58,3%), et une intervention chirurgicale a été réalisée pour 5 patients (41,7%).

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Intervention pulmonaire	Oui	12 (13,9%)	12 (25,5%)	0
	Non	74 (86,0%)	35 (74,5%)	39 (100,0%)
Type (% des interventions)	Chirurgie : résection atypique	4 (33,3%)	4 (33,3%)	0
	Chirurgie : résection anatomique	1 (8,3%)	1 (8,3%)	0
	RF per cutané	7 (58,3%)	7 (58,3%)	0

Tableau 10. Traitement pulmonaire

Concernant la prise en charge de la carcinose péritonéales, 35 patients (40,7%) ont eu une résection de cette carcinose et 20 parmi eux (57,1%) ont eu une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale associée.

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Résection carcinose	Oui	35 (40,7%)	27 (57,4%)	8 (20,5%)
	Non	51 (59,3%)	20 (42,5%)	31 (79,5%)
CHIP (% des résection)	Oui	20 (57,1%)	17 (63,0%)	3 (37,5%)

Tableau 11. Traitement de la carcinose péritonéale

La prise en charge de l'atteinte ganglionnaire consistait à un curage lombaire, deux curages inter aortocave, et un curage de l'origine du tronc coéliquaie.

	Population totale (86) Succès (47) Echec (39)			
Type				
	Curage lombaire	1	1	0
	Curage inter aortico-cave	2	2	0
	Curage TC/AMS	1	1	0

Tableau 12. Traitement des métastases rétro péritonéales

Le nombre d'interventions médian était de 2 (0-4). La tumeur primitive était réséquée en premier dans 67 cas (77,9%). Une chirurgie synchrone était réalisée pour 31 patients (36,0%).

On notait des complications graves (Clavien supérieur ou égale à III) liées aux interventions chez 26 patients (30,2%). On a observé un décès lié à une intervention (Mortalité liée au traitement de 1,2%)

Pour 13 patients (15,1%) nous observions une disparition de lésions métastatiques après chimiothérapie (principalement des lésions pulmonaires), il n'a pas été réalisé de traitement local sur ces lésions disparues à l'imagerie.

	Population totale (86) Succès (47) Echec (39)			
Nombre d'interventions	Moyenne	1,6	2,1	1
	Médiane	2 (0-4)	2 (1-4)	1 (0-3)
Chirurgie première du primitif	Oui	67 (77,9%)	40 (85,1%)	27 (69,2%)
	Non	19 (22,1%)	7 (14,9%)	12 (30,8%)
Chirurgie synchrone	Oui	31 (36,0%)	23 (48,9%)	8 (20,5%)
	Non	55 (63,9%)	24 (51,1%)	31 (79,5%)
Complications graves (Clavien ≥ 3)	Oui	26 (30,2%)	19 (40,4%)	7 (17,9%)
	Non	60 (69,8%)	28 (59,6%)	32 (82,0%)
Lésions disparues sous chimiothérapie	Oui	13 (15,1%)	9 (19,1%)	4 (10,3%)
	Non	73 (84,9%)	38 (80,8%)	35 (89,7%)

Tableau 13. Caractéristiques de l'ensemble du traitement

Concernant le nombre de cycles de chimiothérapie réalisés au cours du programme curatif ou jusqu'à l'abandon du projet curatif, le nombre médian de cycles était de 12 (0 – 45). La plupart des séances de chimiothérapie étaient réalisées avant ou entre les interventions locales : 50 (58,1%) patients ont eu une chimiothérapie néo adjuvante, 51 (59,3%) patients une chimiothérapie d'intervalle.

Des thérapies ciblées, bevacizumab et cetuximab, étaient utilisées chez 52 (60,5%) des patients.

		Population totale (86)	Succès (47)	Echec (39)
Nombre de cycles	Moyenne	11,4	12,5	9,9
	Médiane	12 (0-45)	12 (4-45)	12 (0-22)
Chimiothérapie néoadjuvante	Oui	50 (58,1%)	27 (57,4%)	23 (59,0%)
	Non	36 (41,9%)	20 (42,5%)	16 (41,0%)
Chimiothérapie d'intervalle	Oui	51 (59,3%)	30 (63,8%)	21 (53,8%)
	Non	35 (40,7%)	17 (36,2%)	18 (46,1%)
Chimiothérapie adjuvante	Oui	18 (20,9%)	18 (38,3%)	0
	Non	68 (79,0%)	29 (61,7%)	39 (100,0%)
Thérapies ciblées	Oui	52 (60,5%)	26 (55,3%)	26 (66,7%)
	Non	34 (39,5%)	21 (44,7%)	13 (33,3%)
Réponse à la chimiothérapie	Pas de chimiothérapie	3 (3,5%)	1 (2,1%)	2 (5,1%)
	Réponse	44 (51,2%)	29 (61,7%)	15 (38,5%)
	Stable	27 (31,4%)	16 (34,0%)	11 (28,2%)
	Progression	12 (13,9%)	1 (2,1%)	11 (28,2%)
Chimiothérapie de deuxième ligne	Oui	7 (8,1%)	2 (4,2%)	5 (12,8%)
	Non	79 (91,9%)	45 (95,7%)	34 (87,2%)
Radiothérapie pelvienne	Oui	8 (9,3%)	5 (10,6%)	3 (7,7%)
	Non	78 (90,7%)	42 (89,3%)	36 (92,3%)

Tableau 14. Traitement par chimiothérapie

3.2. Facteurs pronostiques de succès du traitement curatif

Le projet curatif, c'est-à-dire résection de la tumeur primitive et résection ou destruction de l'ensemble des sites métastatiques, a pu être réalisé chez 47 patients soit un taux de succès de 54,6 %.

La principale cause d'échec du traitement curatif était la progression de la maladie sous chimiothérapie ou entre les traitements locaux, 26 patients (66,6%). On notait également que chez 10 patients (25,6%), ce sont sur les constatations peropératoire que le projet curatif était abandonné (masse tumorale plus importante que prévu, contre-indications techniques à une résection).

Causes d'echec (39)		
	Progression sous chimiothérapie	26 (66,6%)
	Constatations peropératoires	10 (25,6%)
	Traitement non réalisé	3 (7,7%)

Tableau 15. Causes d'échec

La durée médiane du traitement curatif était de 11 mois (2-51).

Durée du traitement curatif		
	Moyenne	11,8
	Médiane	11 (2-51)

Tableau 16. Durée du traitement curatif

Deux groupes étaient définis : succès du projet curatif, échec du projet curatif.

Ces deux groupes n'avaient pas de différences significatives concernant les caractéristiques des patients (Tableau 17) ni des caractéristiques de la maladie métastatique (Tableau 18).

Pour les métastases hépatiques (Tableau 19) : 26 patients (74,3%) avaient plus de deux lésions hépatiques dans le groupe échec, et 22 patients (50,0%) dans le groupe succès ($p=0,028$).

Pour l'atteinte métastatique pulmonaire (Tableau 20), deux caractéristiques étaient significativement différentes entre les deux groupes :

- Un nombre de lésions supérieur à deux : 11 cas (52,4%) dans le groupe échec, et 3 cas (16,7%) dans le groupe succès ($p=0,020$)

- la distribution bilatérale des lésions : 12 patients (57,1%) dans le groupe échec et 4 patients (22,2%) dans le groupe succès ($p=0,027$)

Le diagnostic de la maladie métastatique péritonéale était significativement différent entre les deux groupes (Tableau 21). Dans le groupe échec, 2 patients (9,1%) avait un diagnostic pré opératoire, 18 patients (81,8%) per opératoire, et 2 (9,1%) sur l'analyse histologique. Dans le groupe succès, 15 patients (51,7%, $p=0,001$), 11 patients (37,9%, $p=0,002$), 3 patients (10,4% $p=0,881$), respectivement pour le diagnostic préopératoire, per opératoire, à l'analyse anatomopathologique.

L'atteinte métastatique retro péritonéale n'était pas différente entre les deux groupes mais il s'agit de faibles effectifs (9 patients). (Tableau 22).

Il y avait une différence significative entre les deux groupes concernant le statut N : 26 (86,7%) dans le groupe échec, 29 (63,0%) dans le groupe succès ($p=0,040$). Le statut KRAS muté était plus fréquent dans le groupe échec 22 patients (66,7%) et 14 patients (41,2%) dans le groupe succès ($p=0,036$). (Tableau 23)

Le nombre d'interventions était significativement plus important dans le groupe succès du traitement curatif ($p=<0,0001$). Il y avait plus de chirurgies synchrones dans le groupe succès 23 cas (48,9%), 8 cas (20,5%) dans le groupe échec ($p=0,006$). Et plus de morbidité dans le groupe succès 40,4% par rapport au groupe échec 18,0%. (Tableau 24)

Les caractéristiques du traitement par chimiothérapie n'apparaissaient pas différentes entre les deux groupes. (Tableau 25)

3.2.1 Facteurs liés au patient

Caractéristiques des patients		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Sexe	M	22	46,8%	16	41,0%	0,591
	F	25	53,2%	23	59,0%	
OMS	0	35	74,5%	25	64,1%	0,374
	1	11	23,4%	13	33,3%	
	2	0	0,0%	1	2,6%	
	3	1	2,1%	0	0,0%	
Comorbidités	Non	41	87,2%	30	76,9%	0,210
	Oui	6	12,8%	9	23,1%	

Tableau 17. Facteurs liés aux patients

3.2.2 Facteurs liés à la maladie

Caractéristiques de la maladie		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Localisation du primitif	Colon droit	9	19,1%	6	15,4%	0,918
	Colon transverse	3	6,4%	3	7,7%	
	Colon gauche	11	23,4%	7	17,9%	
	Colon sigmoïde	16	34,0%	14	35,9%	
	Rectum	8	17,0%	9	23,1%	
Nombre de sites métastatiques	2	44	93,6%	33	84,6%	0,145
	3	2	4,3%	6	15,4%	
	4	1	2,1%	0	0,0%	
Complication au diagnostic	Non	27	57,4%	21	53,8%	0,738
	Oui	20	42,6%	18	46,2%	

Tableau 18. Facteurs liés à la maladie

3.2.3 Facteurs liés à l'atteinte hépatique

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Métastases hépatiques	Non	3	6,4%	4	10,3%	0,513
	Oui	44	93,6%	35	89,7%	
Caractéristiques hépatiques		Succès (44) (Nb)	(%)	Echec (35) (Nb)	(%)	p
Nombre de lésions >2	Non	22	50,0%	9	25,7%	0,028
	Oui	22	50,0%	26	74,3%	
Taille de la plus grande lésion >33mm	Non	22	50,0%	18	51,4%	0,900
	Oui	22	50,0%	17	48,6%	
Lésions bilatérales	Non	21	47,7%	13	37,1%	0,345
	Oui	23	52,3%	22	62,9%	

Tableau 19. Facteurs hépatiques

3.2.4 Facteurs liés à l'atteinte pulmonaire

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Métastases pulmonaires	Non	29	61,7%	18	46,2%	0,149
	Oui	18	38,3%	21	53,8%	
Caractéristiques pulmonaires		Succès (18) (Nb)	(%)	Echec (21) (Nb)	(%)	p
Nombre de lésions >2	Non	15	83,3%	10	47,6%	0,020
	Oui	3	16,7%	11	52,4%	
Taille de la plus grande lésion >9mm	Non	11	61,1%	9	42,9%	0,256
	Oui	7	38,9%	12	57,1%	
Lésions bilatérales	Non	14	77,8%	9	42,9%	0,027
	Oui	4	22,2%	12	57,1%	

Tableau 20. Facteurs pulmonaires

3.2.5 Facteurs liés à l'atteinte péritonéale

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Carcinose péritonéale	Non	18	38,3%	17	43,6%	0,619
	Oui	29	61,7%	22	56,4%	
Caractéristiques carcinose		Succès (29) (Nb)	(%)	Echec (22) (Nb)	(%)	p
PCI>10	Non	22	75,9%	14	63,6%	0,343
	Oui	7	24,1%	8	36,4%	
Diagnostic pre opératoire	Non	14	48,3%	20	90,9%	0,001
	Oui	15	51,7%	2	9,1%	
Diagnostic per opératoire	Non	18	62,1%	4	18,2%	0,002
	Oui	11	37,9%	18	81,8%	
Diagnostic lors analyse histologique	Non	26	89,7%	20	90,9%	0,881
	Oui	3	10,3%	2	9,1%	

Tableau 21. Facteurs péritonéaux

3.2.6 Facteurs liés à l'atteinte ganglionnaire rétro péritonéale

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Métastases ganglionnaires	Non	42	89,4%	35	89,7%	0,954
	Oui	5	10,6%	4	10,3%	

Tableau 22. Facteurs rétro péritonéaux

3.2.7 Facteurs liés aux caractéristiques histologiques

Critères histologiques		Succès (46) (Nb)	(%)	Echec (30) (Nb)	(%)	p
T	2	4	8,7%	1	3,3%	0,371
	3	15	32,6%	14	46,7%	
	4	27	58,7%	15	50,0%	
N	0	17	37,0%	4	13,3%	0,040
	1	8	17,4%	11	36,7%	
	2	21	45,7%	15	50,0%	
		Succès (34) (Nb)	(%)	Echec (33) (Nb)	(%)	p
KRAS	Sauvage	20	58,8%	11	33,3%	0,036
	Muté	14	41,2%	22	33,3%	
		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Différenciation	Bien	25	53,2%	13	33,3%	0,252
	Moyennement	12	25,5%	18	46,2%	
	Peu	1	2,1%	0	0,0%	
	Colloïde	7	14,9%	6	15,4%	
	ND	2	4,3%	2	5,1%	

Tableau 23. Facteurs histologiques

3.2.8 Facteurs liés au traitement

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Intervention en urgence	Aucune	30	63,8%	26	66,7%	0,927
	Stomie	4	8,5%	4	10,3%	
	Résection	9	19,1%	7	17,9%	
	Stent	4	8,5%	2	5,1%	
Nombre d'interventions	0	0	0,0%	8	20,5%	< 0,0001
	1	12	25,5%	22	56,4%	
	2	21	44,7%	8	20,5%	
	3	12	25,5%	1	2,6%	
	4	2	4,3%	0	0,0%	
Résection du primitif en premier	Non	7	14,9%	12	30,8%	0,077
	Oui	40	85,1%	27	69,2%	
Interventions synchrones	Non	24	51,1%	31	79,5%	0,006
	Oui	23	48,9%	8	20,5%	
Complications graves (Clavien ≥3)	Non	28	59,6%	32	82,1%	0,024
	Oui	19	40,4%	7	17,9%	
Disparition de lésions sous chimiothérapie	Non	38	80,9%	35	89,7%	0,252
	Oui	9	19,1%	4	10,3%	

Tableau 24. Facteurs liés au traitement

		Succès (47) (Nb)	(%)	Echec (39) (Nb)	(%)	p
Chimiothérapie néoadjuvante	Non	20	42,6%	16	41,0%	0,886
	Oui	27	57,4%	23	59,0%	
Chimiothérapie d'intervalle	Non	17	36,2%	18	46,2%	0,348
	Oui	30	63,8%	21	53,8%	
Nombre de cycles de chimiothérapie >12	Non	36	76,6%	31	79,5%	0,748
	Oui	11	23,4%	8	20,5%	
Thérapies ciblées	Non	21	44,7%	13	33,3%	0,284
	Oui	26	55,3%	26	66,7%	
Réponse à la chimiothérapie	Réponse	29	61,7%	15	38,5%	0,004
	Stable	16	34,0%	11	28,2%	
	Progression	1	2,1%	11	28,2%	
	Pas de chimiothérapie	1	2,1%	2	5,1%	

Tableau 25. Facteurs liés à la chimiothérapie

3.3. Survie globale et sans récurrence

Nous avons étudié la survie de ces populations. La durée médiane de suivi de ces patients était de 28 mois (38 mois pour le groupe succès et 23 mois pour le groupe échec).

Les survies globales comparées étaient calculées de la date de diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles. Pour le groupe succès du traitement curatif une survie

globale allant de la date de fin du traitement curatif jusqu'à la date des dernières nouvelles était calculée. La survie sans récurrence était calculée de la date de fin du traitement curatif jusqu'à la date des dernières nouvelles.

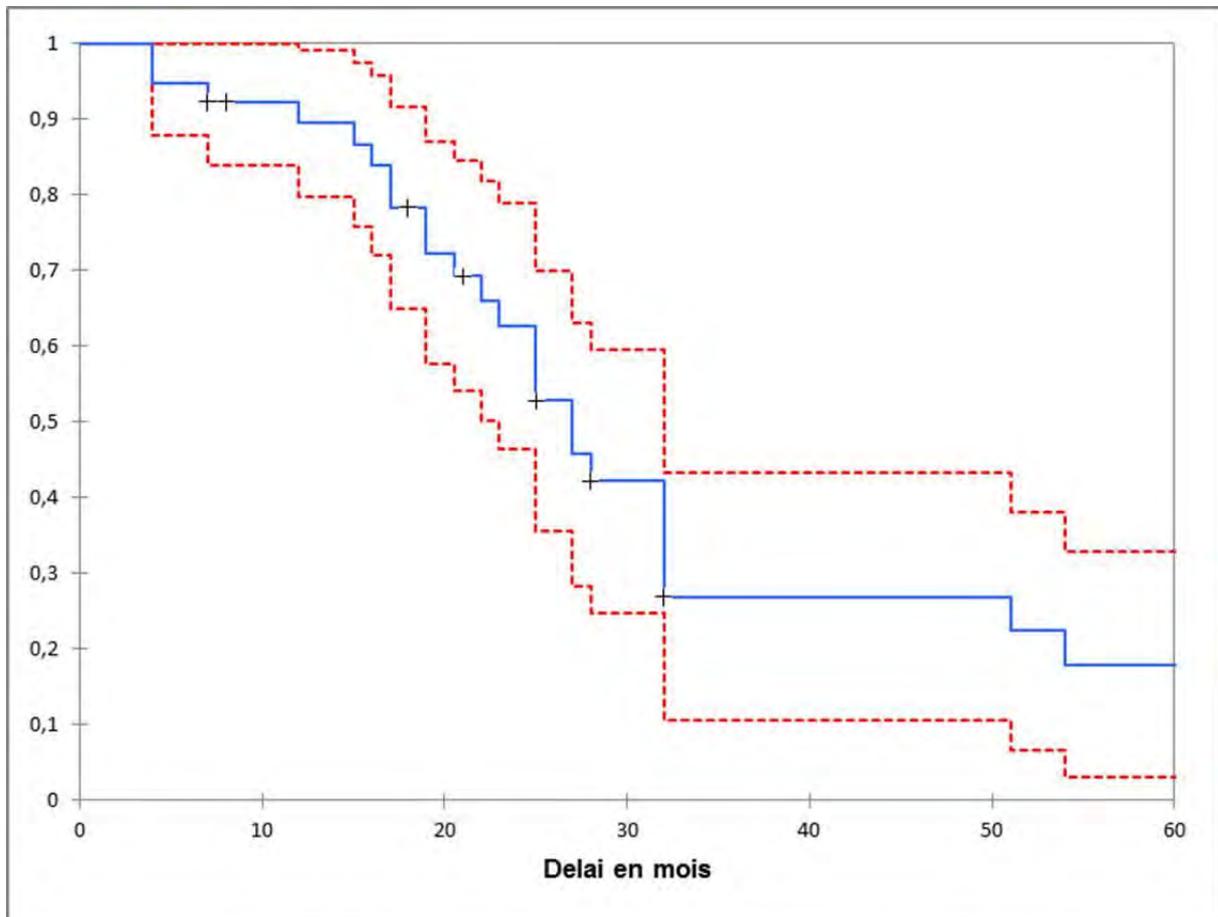


Figure 2. Survie globale groupe échec, médiane 27 mois (23-32)

La survie globale du groupe échec du traitement curatif était de 27 mois (IC 95% 23-32 mois), avec une survie à un an de 89,5% (IC 95% 79,8%-99,3%), à 3 ans de 26,9% (10,5%-43,2%).

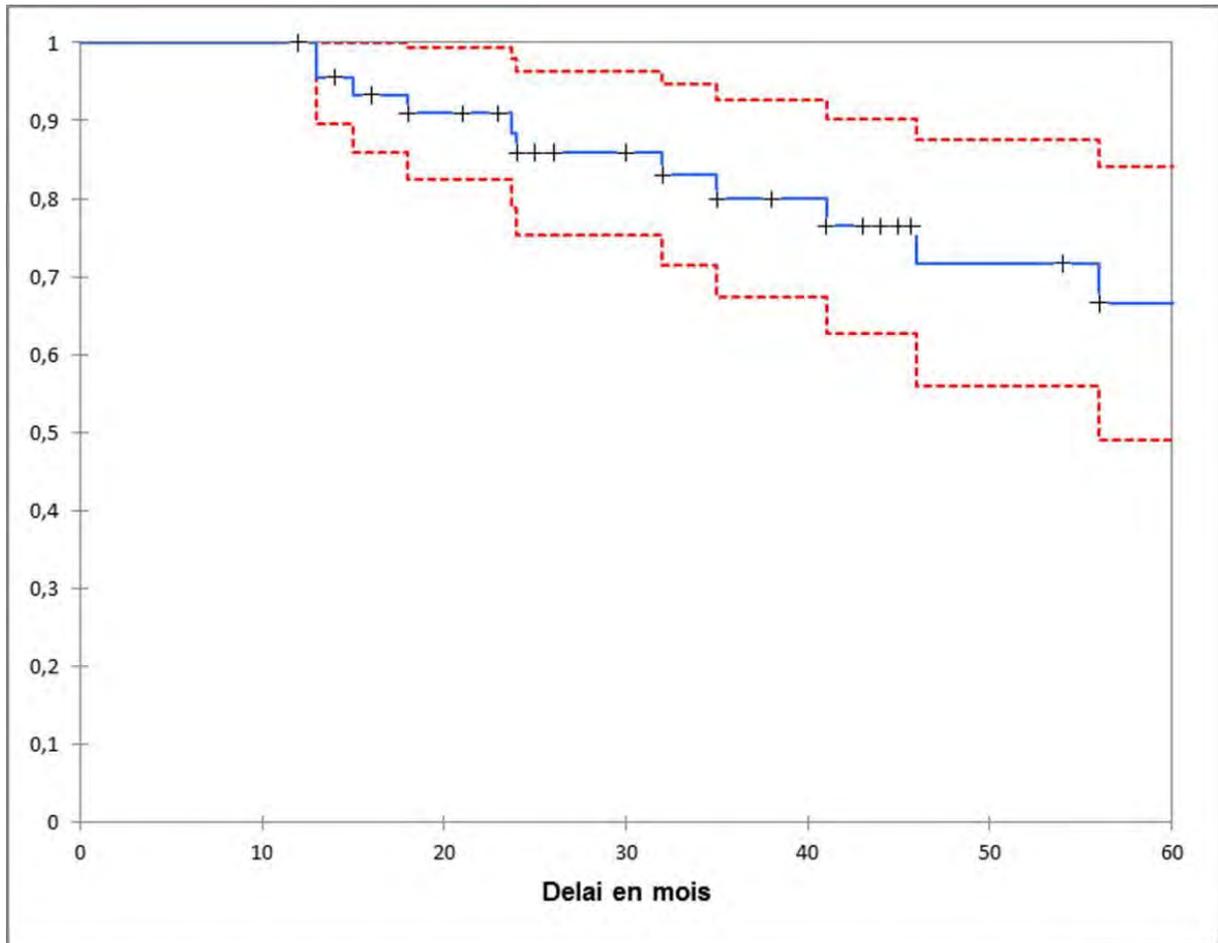


Figure 3. Survie globale groupe succès, médiane 79 mois (56-136)

Dans le groupe succès du traitement curatif la médiane de survie globale était de 79 mois (IC 95%, 56%-136%), la survie à un an de 95,6% (89,5%-100,0%) et la survie à trois ans de 80,0% (67,4%-94,6%).

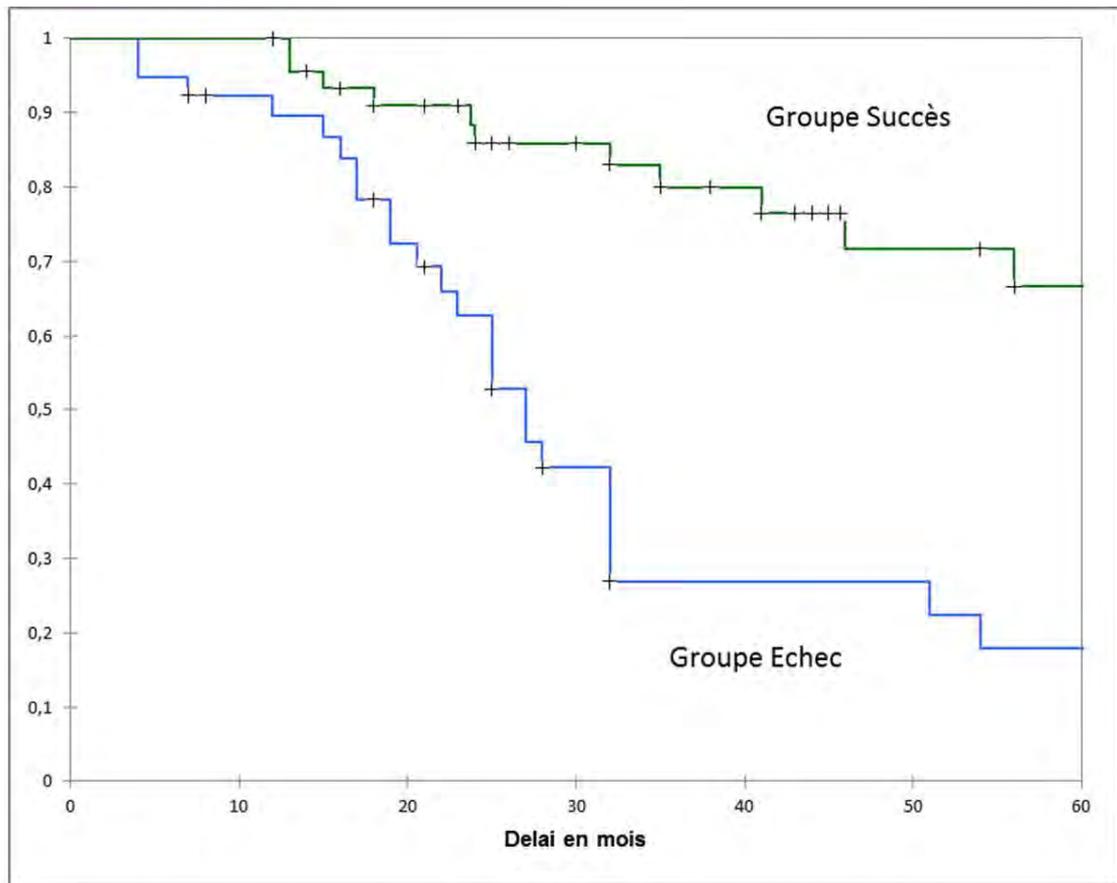


Figure 4. Comparaison des survies globales, (Test Log-rank : $p < 0,0001$)

La comparaison des survies globales en fonction du succès ou échec du traitement curatif met en évidence une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,0001$).

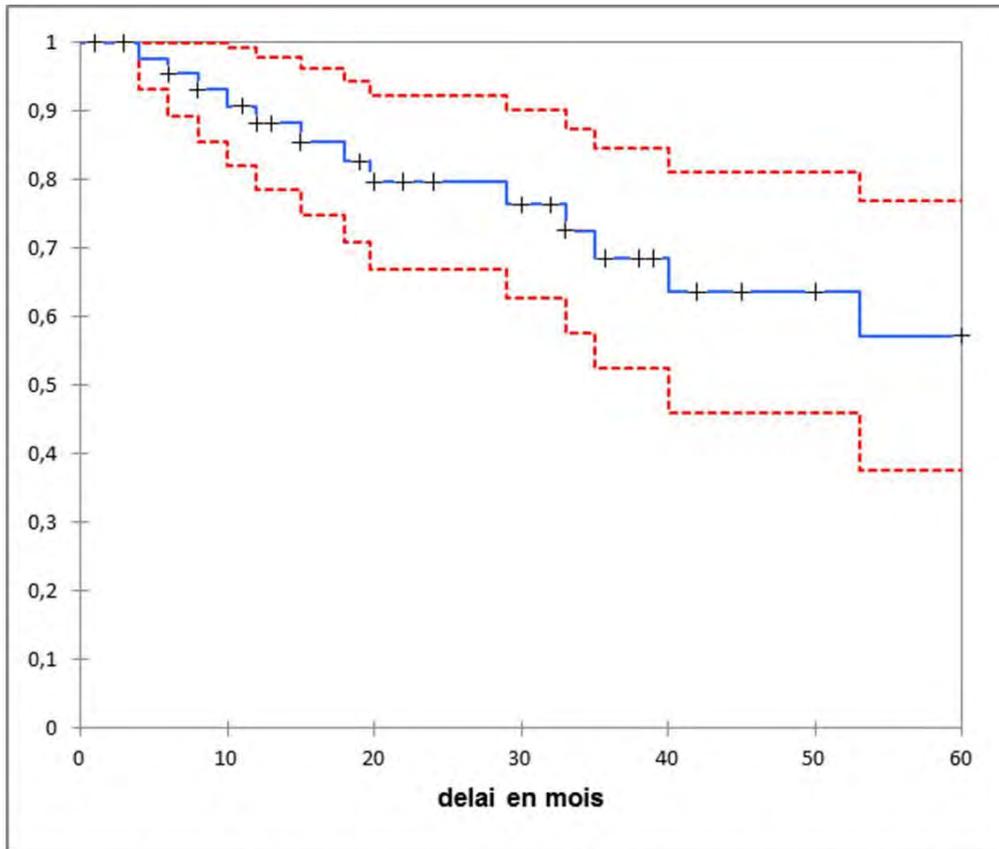


Figure 5. Survie groupe succès depuis la dernière intervention , médiane 77 mois (40-)

L'analyse de la survie du groupe succès de la date de fin du traitement aux dernières nouvelles retrouve une médiane de survie de 77 mois (l'intervalle de confiance de 95% ne peut être calculé). La survie à un an est de 88,3% (IC 95% 78,6%-99,4%), et à trois ans de 68,5% (IC 95% 52,5%-84,6%).

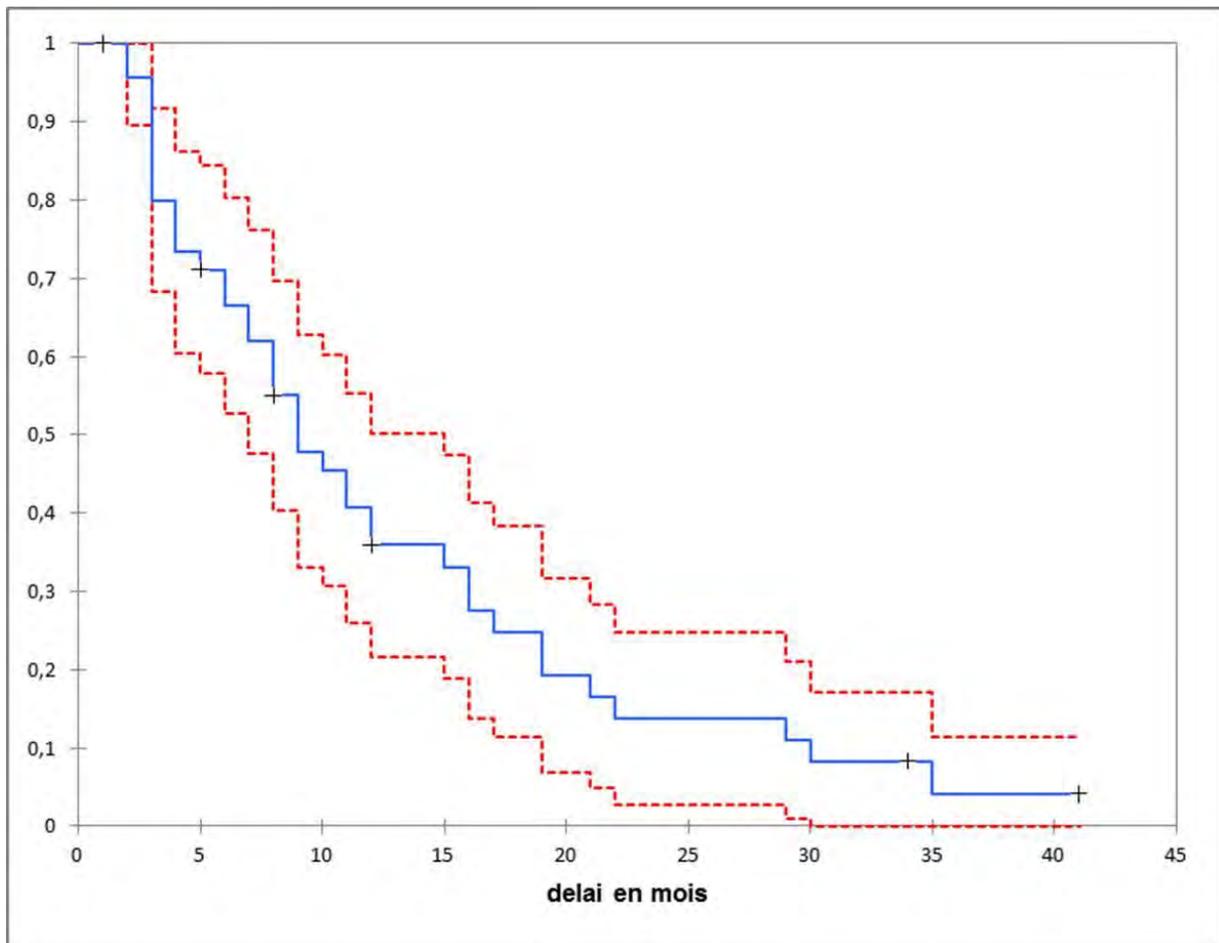


Figure 6. Survie sans récurrence groupe succès, médiane 9 mois (7-15)

L'analyse de la récurrence de la maladie métastatique retrouve une médiane de survie sans récurrence à 9 mois (IC95% 7%-15%). Le taux de survie sans récurrence à un an est de 35,9% (21,5%-50,3%), à trois ans de 4,1% (0%-11,4%).

4. Discussion

4.1. Caractéristiques de la population des patients étudiés

Cette étude nous permet de mettre en évidence que les patients pris en charge de manière curative et présentant un cancer colorectal pluri métastatique synchrone sont plus jeunes que la moyenne d'âge des patients atteints de CCR quel que soit le stade. Il s'agit également de patients en bon état général avec peu de comorbidités. En effet, au vu de la durée et de la morbidité du programme curatif (plusieurs cycles de chimiothérapie et plusieurs chirurgies ou interventions per cutanés), il est nécessaire de réaliser une sélection importante des patients. Du fait de cette sélection, les caractéristiques concernant les patients n'apparaissent pas comme des facteurs pronostic d'échec. La plupart des comorbidités sont représentées par des cardiomyopathies ischémiques équilibrées, de l'hypertension artérielle et de l'asthme.

Concernant les caractéristiques de la maladie, on retrouve une localisation du primitif comparable aux données de la littérature avec une prédominance de tumeur sigmoïdienne et colique gauche et un nombre non négligeable de tumeurs rectales. Il faut remarquer qu'un nombre important de patients (44,2%) présentaient une complication de la tumeur primitive amenant le plus souvent au diagnostic de la maladie cancéreuse. La complication la plus fréquente étant l'occlusion prise en charge soit par la réalisation d'une stomie, la résection de la tumeur primitive ou par la mise en place d'un stent colique. Ce facteur n'est pas statistiquement associé à l'échec du programme curatif contrairement aux résultats d'autres études. Fuks et al ont étudié les facteurs de risque d'échec du programme curatif chez des patients métastatiques hépatiques synchrones. L'existence de complication de la tumeur primitive apparaissait comme un facteur d'échec de la prise en charge curative.⁵¹

La majorité des patients présentaient deux sites métastatiques, en effet il n'existe pas de recommandation sur la prise en charge de ces cancers métastatiques sur plusieurs sites, la sélection se fait donc au cas par cas en RCP d'oncologie en évaluant la résécabilité de ces sites métastatiques et en réalisant une sélection des patients éligibles. Le patient présentant quatre sites est un cas anecdotique, il

s'agissait d'un patient ayant eu une très bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante permettant une résection de tous les sites métastatiques.

Le site le plus fréquemment atteint est le foie comme on le retrouve dans la plupart des études sur les CCR métastatiques.²⁰ Il faut noter cependant un nombre important de patients présentant une atteinte péritonéale (deuxième site le plus fréquent), ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature où l'atteinte pulmonaire est souvent la seconde en fréquence. On explique cette distribution par le fait que le CHU de Purpan soit un centre de recours de traitement de la carcinose péritonéale.

Concernant l'atteinte métastatique hépatique initiale au diagnostic, on retrouve des chiffres de nombre, de taille et de bilatéralité semblables à d'autres études.^{16,23,27,42}

Au niveau des métastases pulmonaires on retrouve une atteinte limitée en nombre et en taille. Compte tenu de la petite taille des nodules (médiane à 9mm), le diagnostic de ces lésions se fait, quand il n'est pas typique au scanner, soit par une évaluation complémentaire (TEP TDM), soit par l'évolution de ces lésions et leur réponse à la chimiothérapie.

Concernant la carcinose péritonéale, on note que la médiane du score PCI est à 7, ce qui correspond à un score modéré. Ce qui est intéressant est le mode de diagnostic de la maladie péritonéale qui est difficile sur le bilan d'imagerie initial : 33,3% des patients ont un diagnostic avant la première intervention effectuée, c'est-à-dire sur l'imagerie (scanner ou TEP scanner), 56,9% ont un diagnostic lors d'une chirurgie (soit lors d'une exploration chirurgicale pour une complication de la lésion primitive, soit lors d'une intervention réglée pour exérèse de la lésion primitive ou d'une lésion métastatique notamment hépatiques). Enfin chez 9,8% le diagnostic de carcinose péritonéale est établi sur l'analyse histologique de la pièce opératoire de la lésion primitive, il s'agit dans ce cas de carcinose limitée à la tumeur primitive. Comme on peut le voir sur les résultats précédents, le mode de diagnostic de la maladie péritonéale apparaît comme un facteur d'échec du programme curatif. Il semble donc nécessaire d'établir ce diagnostic, par exemple grâce à une cœlioscopie exploratrice, en cas de forte présomption de maladie péritonéale (doute sur l'imagerie, tumeur perforée, atteinte ovarienne).

L'atteinte rétro péritonéale est plus limitée, en effet il s'agit d'un site métastatique considéré le plus souvent comme une contre-indication à un traitement curatif. Les patients de cette étude, chez qui a été proposée une résection de ces sites métastatiques, étaient des patients présentant une bonne réponse des sites métastatiques à la chimiothérapie sur une période de temps importante. Ces curages ont été retenus chez des patients finement sélectionnés. De plus, contrairement à d'autres études, l'atteinte ganglionnaire du hile hépatique n'a pas été prise en compte. En effet dans la plupart des études sur le sujet, l'atteinte hilare hépatique et retro porte apparait de meilleur pronostic qu'une atteinte cœliaque ou para aortique, cas dans lesquels la survie est très faible. On note également que le diagnostic est le plus souvent fait sur le scanner initial.^{52,53}

Pour les données histologiques, il s'agit de lésions avancées, majoritairement T4, ce qui explique le nombre important de complications au diagnostic (occlusion, perforation). Il faut remarquer qu'il existe tout de même 23,3% des patients N0 témoignant des différents modes de dissémination de l'atteinte métastatique (vasculaire, et péritonéale). Les données non disponibles correspondent aux patients chez qui la résection du primitif n'a pas été réalisée, et d'un patient pour lequel seul le statut T a pu être évalué. 77,7% des patients ont eu une recherche de leur statut KRAS, notamment pour la mise en place de la chimiothérapie néo adjuvante comprenant des thérapies ciblées.

Concernant la prise en charge thérapeutique de la lésion primitive, il a été nécessaire de réaliser une intervention en urgence dans 34,9% des cas compte tenu du nombre de complication initial. De même la résection la plus pratiquée était une colectomie gauche correspondant à la répartition des lésions primitives.

Pour les lésions secondaires hépatiques leur prise en charge a été principalement chirurgicale avec un seul cas avec une radiofréquence per cutanée. Il s'agit principalement de gestes limités, de classe I (jusqu'à 4 segments), et également des résections atypiques, des segmentectomies, lobectomie gauche et hépatectomies droites. Il faut remarquer tout de même un taux de 22,2% d'hépatectomies en deux temps.

A l'inverse, pour les lésions pulmonaires, on observe principalement une prise en charge interventionnelle par destruction par radiofréquence percutanée. Nous

pouvons expliquer ces résultats par les habitudes de prise en charge des lésions pulmonaires par les équipes du CHU de Toulouse.

Dans les cas de carcinose péritonéale, 57,1% des patients ayant eu un geste de cytoréduction ont eu une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale associée. Les autres patients correspondent les plus souvent à une résection de la carcinose dans un autre centre que le CHU Purpan avant que le patient ne soit référé pour une prise en charge des lésions métastatiques. Les patients chez qui le diagnostic de carcinose a été fait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire n'ont pas reçu de CHIP également.

Le nombre médian d'intervention était de 2, ce qui correspond à la pratique : deux chirurgies abdominales ou une chirurgie abdominale et un traitement par RF des lésions pulmonaires. Cette donnée souligne l'importance d'établir un programme du projet curatif lors de la RCP avec l'ordre et les délais entre les interventions et la chimiothérapie.

Dans la plupart des cas (77,9%), une stratégie classique a été mise en place avec une résection première ou synchrone du primitif. Une chirurgie synchrone, c'est-à-dire associant la résection du primitif et d'au moins un site métastatique, a été réalisée dans un tiers des cas.

On observe, concernant la morbidité, que 30,2% des patients ont présentés des complications classées Clavien supérieures ou égal à 3, c'est-à-dire nécessitant au minimum un acte de radiologie interventionnelle. On note un décès liés à une intervention curative.

Un autre point intéressant est que 15,1% des patients ont présenté une disparition de lésions métastatiques à l'imagerie après avoir été traités par chimiothérapie. On a considéré cette situation comme un traitement avec succès de la lésion métastatique car il n'était plus possible de réaliser un geste curatif. Il s'agissait principalement de petites lésions pulmonaires chez des patients ayant nécessité plusieurs cycles de chimiothérapie néo-adjuvante pour permettre la résection des lésions hépatiques. Cependant il faut noter que plusieurs travaux ont montré que malgré la disparition à l'imagerie, il pouvait persister des lésions macroscopiques à l'exploration chirurgicale ou microscopique à l'analyse histologique.⁵⁴ Ces patients sont donc à risque de

récidiver sur ces sites mais pourront alors bénéficier d'une résection métachrone de ces lésions si elles restent limitées. Une autre stratégie pouvant être mise en œuvre est de traiter les petites lésions susceptibles de disparaître en début de programme curatif et pendant la chimiothérapie néo-adjuvante (par exemple prévoir une radiofréquence des lésions pulmonaires s'il est nécessaire de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante intensive pour les lésions hépatiques). Si un geste plus invasif est nécessaire, il est également possible de marquer le site de la métastase de manière percutané pour le traiter ultérieurement.

Concernant la chimiothérapie, on retrouve une prise en charge assez classique avec une médiane de 12 cycles, et la réalisation de la chimiothérapie principalement soit de manière néo-adjuvante, soit entre les interventions. Cependant seulement 20,9% des patients reçoivent un traitement adjuvant. On note également une utilisation importante des thérapies ciblées à hauteur de 60,5%.

4.2. Succès de la prise en charge curative

Dans cette étude l'objectif de prise en charge curative a été atteint chez 47 patients (54,6%). Cette prise en charge thérapeutique est particulièrement longue avec une médiane de 11 mois (2-51).

Il existe deux principales causes d'échecs de ce programme :

- la progression sous chimiothérapie, soit néo adjuvante, soit entre les interventions. Cette situation peut être prise en charge par le changement du type de chimiothérapie (8,1% des patients ont nécessité la mise en place d'une seconde ligne de chimiothérapie). Cependant si la maladie continue à progresser l'objectif curatif ne peut être maintenu. On voit dans ce cas l'importance de la réévaluation régulière de ces patients entre les cures de chimiothérapie est les interventions locales.

- L'abandon du projet sur des constatations per opératoire soit pour impossibilités techniques de résection (par exemple dans le cas d'une carcinose péritonéale, une cytoréduction nécessitant un sacrifice viscérale trop important), soit par constatations de lésions métastatiques plus nombreuses que prévus sur le bilan pré thérapeutique (par exemple un nombre plus important de métastases hépatiques à l'échographie per opératoire). Cette situation souligne l'importance du bilan d'imagerie ou coelioscopique pré opératoire, relu en RCP spécialisée.

L'analyse des différentes caractéristiques en fonction du succès ou de l'échec du projet curatif permet quelques constatations.

Les facteurs liés aux patients (comorbidités notamment) ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes. Il s'agit de patients avec une sélection rigoureuse comme nous l'avons vu dans le but de limiter les complications liés aux comorbidités lors de la réalisation du projet curatif.

La localisation du primitif n'apparaît pas comme un facteur d'échec, notamment la localisation rectale plus morbide et nécessitant une prise en charge spécifique.

Le nombre de sites n'apparaît pas non plus comme un facteur d'échec, mais il existe peu d'effectif de plus de deux sites métastatiques.

Concernant l'atteinte métastatique, la localisation des sites métastatiques (foie, poumon, péritoine, retro péritoine) n'apparaît pas différemment dans les deux groupes. En effet, quelle que soit la localisation, ces patients ont été évalués comme résécables lors du bilan pré opératoire, il s'agit d'atteintes limitées accessibles à des gestes limités.

Si on observe les patients présentant des métastases hépatiques le nombre de métastases supérieur à deux apparaît comme un facteur d'échec du projet curatif. La taille et le caractère bilatéral ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Plusieurs études ont montré que le nombre de lésions est un facteur pronostic négatif sur la survie, et témoigne d'une maladie plus agressive.^{8,23,32} Plus le nombre de nodule est élevé, plus le risque de progression de la maladie est élevé ce qui est la principale cause d'échec du traitement curatif.

Il en est de même pour les lésions pulmonaires ou le nombre de lésions apparaît comme un facteur d'échec, alors que la taille ne l'est pas. Le caractère bilatéral apparaît également comme un facteur d'échec. Cela peut s'expliquer par une difficulté technique supplémentaire (nécessité de deux interventions que ce soit percutané ou par thoracotomie).

Pour la carcinose péritonéale, le score PCI n'apparaît pas comme un facteur d'échec, mais il faut noter que le score médian est faible (7), et que les patients chez qui l'on propose un projet curatif avec la présence de carcinose péritonéale ont une maladie peut étendue et résécable. En revanche, il est intéressant de noter que le mode de diagnostic de l'atteinte péritonéale apparaît comme un facteur pronostic de succès du traitement. Il semble que lorsque que la maladie est diagnostiquée sur le bilan initial, la stratégie curative de résection et notamment de cytoréduction péritonéale peut être plus facilement planifiée. Il apparaît alors important chez ces malades métastatiques à risque d'atteinte péritonéale de proposer un bilan diagnostique exhaustif allant du TEP TDM à la coelioscopie exploratrice en passant par la biopsie per cutanée.

Au niveau des caractéristiques histologiques deux facteurs semblent être des facteurs d'échec du traitement curatif : le statut N, et la présence d'une mutation KRAS. Ces caractéristiques sont associées dans la littérature à des maladies de moins bon pronostic avec donc une probabilité de progression plus importante conduisant à l'échec du programme curatif.⁵⁵

Concernant le traitement curatif, deux facteurs semblent associés au succès du traitement curatif : le nombre d'interventions réalisées et la présence de complications graves (Clavien ≥ 3). Comme nous l'avons vu le nombre médian est de deux interventions, et pour aboutir au terme du projet il est nécessaire de réaliser plusieurs interventions, alors que les patients présentant un arrêt du projet du fait d'une progression n'auront pas toutes les interventions prévues. De même, du fait du nombre plus important d'interventions, il apparaît logique qu'il y ait plus de complications graves. Cependant il est intéressant de noter que la présence de complications graves n'est pas un facteur d'échec du programme curatif. Malgré une prise en charge agressive comprenant plusieurs interventions avec une morbidité

non négligeable et la réalisation de plusieurs cycles de chimiothérapie ayant leur propre morbidité, il est possible de terminer avec succès le programme curatif.

De même concernant le traitement par chimiothérapie, ni le nombre ni la séquence des chimiothérapies, ni l'utilisation de thérapies ciblées n'apparaissent différents entre les deux groupes. Mais ces protocoles plus agressifs permettent une réponse à la chimiothérapie qui apparaît comme un facteur fort de succès ou d'échec du traitement curatif.

4.3. Survie globale et sans récurrence

L'étude des survies globales permet de constater plusieurs éléments : la survie globale du groupe échec (27 mois) correspond à la limite haute des taux de survie observés dans les études concernant les traitements de chimiothérapies de première ligne métastatique, il s'agit cependant de patients en bon état général ayant eu de chimiothérapies associant plusieurs agents et présentant une maladie limitée.⁸

Concernant la survie globale du groupe succès (79 mois) celle-ci est élevée et supérieure à celle observée dans la littérature, cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs : premièrement une durée de suivi faible de 28 mois avec un nombre conséquent de patients censurés, deuxièmement la période du suivi de cette étude est plus récente (2007-2014) que celle d'autres études (avec des inclusions remontant avant les années 2000), troisièmement notre population d'étude est faible (47 patients dans le groupe succès). De plus comme nous l'avons vu la prise en charge curative de ces patients s'étend sur une durée d'un an, nous avons donc réalisé un calcul de la survie globale du groupe succès de la fin du traitement curatif jusqu'aux dernières nouvelles retrouvant des taux de survies à un an (88,3%) et trois ans (68,5%) plus proches de ceux retrouvés dans la littérature.^{8,32}

La comparaison des taux de survie globale est cohérente avec les données observées dans d'autres travaux avec une augmentation significative de la survie en cas de résection complète de la maladie métastatique.

Concernant l'analyse de la survie sans récurrence on note principalement un taux important de récurrence, la majorité des patients ayant récidivé à cinq ans. En effet, il s'agit de maladie évoluée (plusieurs sites métastatique, stade TN+). Mais malgré ce taux important de récurrence on observe un bénéfice sur la survie globale expliqué par une prise en charge qui peut être curative de ces récurrences. En effet Adam et al ont montré en 2011 que l'on observait la même survie chez des patients sans récurrence par rapport à des patients ayant récidivé mais chez lesquels il a été réalisé une nouvelle résection curative de la récurrence.¹⁶

4.4. Intérêts et limites de l'étude

Contrairement aux différentes études sur le même sujet, nous avons étudié, avec un recueil dédié, les patients présentant une atteinte synchrone, quel que soit le site métastatique atteint. Il s'agit à notre connaissance de la première étude s'intéressant spécifiquement aux CCR avec atteintes métastatiques synchrones, qui représentent une problématique courante en cancérologie digestive et des décisions complexes en RCP.

De plus, nous avons étudié ces patients en intention de traiter, en les sélectionnant à partir des données d'une RCP ce qui permet d'avoir une population proche de la pratique quotidienne en cancérologie digestive.

L'objectif était d'étudier cette population dans son ensemble, maladie métastatique synchrone, et non en sélectionnant les patients par leurs sites d'atteinte métastatique (maladie métastatique hépatique avec atteinte extra-hépatique par exemple). Le but est de prendre en charge ces patients en considérant l'atteinte métastatique dans son ensemble.

Notre étude présente certaines limites, notamment par son design : les études de cohortes rétrospectives monocentriques sont exposées à un risque de facteurs confondants. Il faut noter également que une partie importante de la population étudiée a été prise en charge initialement hors du CHU ce qui implique une hétérogénéité de la prise en charge curative initiale.

C'est pour cette raison que nous avons étudié principalement les caractéristiques de cette population et les facteurs influençant la réussite ou l'échec de la prise en charge curative. En effet l'analyse des survies nous donne des tendances mais les médianes de survie sont à interpréter avec prudence en raison du faible effectif de patients et de la durée de suivi courte.

4.5. Propositions/perspectives

L'objectif à terme serait la mise en place de recommandations de prise en charge des patients pluri métastatiques potentiellement résécables. Il serait nécessaire de créer une nouvelle classification de l'atteinte métastatique. Actuellement les notions de stade IV, de métastases hépatiques et extra-hépatiques semble trop restrictives.

Par ailleurs il serait nécessaire d'établir des scores pronostic de survie en fonction de l'atteinte métastatique, comme proposé par Kawai et al par exemple et des scores pronostic de succès du traitement curatif.⁵⁶

Une étude prospective serait nécessaire pour valider une prise en charge commune. Il existe actuellement une étude prospective randomisée Hollandaise dont les inclusions sont en cours avec pour objectif de comparer la survie globale entre chimiothérapie seule et chirurgie de résection de l'atteinte métastatique associée à une chimiothérapie.⁵⁷

En pratique, en plus de l'évaluation de l'opérabilité des patients, de la résécabilité technique des lésions, il faudrait évaluer la probabilité d'échec de la prise en charge curative (Nombres de lésions hépatiques, pulmonaires, bilatérales, statut N, KRAS, réponse à la chimiothérapie) et évaluer le pronostic de survie de ces patients avant de confirmer un projet curatif.

En effet cette prise en charge ne s'adresse qu'à un nombre limité de patients, dans notre étude seul 47 patients sur 586 patients métastatiques synchrones obtiendront un bénéfice de ce programme ambitieux et nécessitant des moyens importants.

5. Conclusion

Ce travail montre que pour des patients sélectionnés (jeunes, en bon état général, peu de comorbidités), un traitement curatif d'un cancer colorectal avec atteintes métastatiques synchrones sur plusieurs sites peut être mené à terme dans 54,6% des cas.

Il s'agit d'un projet avec une morbidité de 30,2% et une mortalité de 1,2%.

Les causes d'échec du projet curatif sont une progression de la maladie sous chimiothérapie ou une mauvaise évaluation pré-opératoire de la maladie.

Les facteurs d'échec du projet curatif retrouvés sont un nombre de métastases hépatiques supérieur à 2, un nombre de métastases pulmonaires supérieur à 2, des métastases pulmonaires bilatérales, l'absence de diagnostic pré-opératoire de la carcinose péritonéale, le statut N+ et KRAS, l'absence de réponse à la chimiothérapie. La réalisation de chirurgie synchrone semble être un facteur de succès du projet curatif.

Par ailleurs on retrouve une augmentation de la survie globale significative si le projet curatif est réalisé avec succès. La survie sans récurrence est cependant faible avec une récurrence précoce.

L'objectif à terme est d'améliorer la sélection des patients chez qui proposer un projet curatif de la maladie métastatique et de mettre en place des stratégies thérapeutiques standardisées afin d'augmenter la probabilité de succès du projet curatif et de survie de ces patients.

6. Références

1. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS BN. *Estimation Nationale de L'incidence et de La Mortalité Par Cancer En France Entre 1980 et 2012 Etude À Partir Des Registres Des Cancers Du Réseau Francim - Partie 1 : Tumeurs Solides*. (Institut de veille sanitaire, ed.); 2013.
2. Lecomte T, Andre T, Bibeau F, Boucher E, Panis Y, Laurent-Puig P, Stremstoerfer N TJ. Cancer du côlon. *Thésaurus Natl Cancérologie Dig*. 2011:1-23.
3. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C BL. Cancer colorectal métastatique. *Thésaurus Natl Cancérologie Dig*. 2016.
4. van der Geest LG, Lam-Boer J, Koopman M, Verhoef C, Elferink M a, de Wilt JH. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457-465. doi:10.1007/s10585-015-9719-0.
5. Baltatzis M, Chan AKC, Jegatheeswaran S, Mason JM, Siriwardena AK. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(2):159-165. doi:10.1016/j.ejso.2015.11.002.
6. Dickinson KJ, Blackmon SH. Results of Pulmonary Resection: Colorectal Carcinoma. *Thorac Surg Clin*. 2016;26(1):41-47. doi:10.1016/j.thorsurg.2015.09.006.
7. Andres A, Mentha G, Adam R, et al. Surgical management of patients with colorectal cancer and simultaneous liver and lung metastases. *Br J Surg*. 2015;102(6):691-699. doi:10.1002/bjs.9783.
8. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *Hpb*. 2016;18(3):209-220.

doi:10.1016/j.hpb.2015.12.004.

9. de Cuba EM V, Kwakman R, Knol DL, Bonjer HJ, Meijer GA, te Velde EA. Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastases combined with curative treatment of colorectal liver metastases. Systematic review of all literature and meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(4):321-327. doi:10.1016/j.ctrv.2012.11.003.
10. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4976-4982. doi:10.1200/JCO.2006.06.8353.
11. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4906-4911. doi:10.1200/JCO.2008.17.3781.
12. Al-Hajeili M, Marshall JL, Smaglo BG. Neoadjuvant Treatment for Surgically Resectable Metastatic Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(1):10-16.
13. Brandi G, Derenzini E, Falcone A, et al. Adjuvant systemic chemotherapy after putative curative resection of colorectal liver and lung metastases. *Clin Colorectal Cancer.* 2013;12(3):188-194. doi:10.1016/j.clcc.2013.04.002.
14. Kim HR, Min BS, Kim JS, et al. Efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in curatively resected colorectal cancer with liver metastasis. *Oncology.* 2011;81(3-4):175-183. doi:10.1159/000333440.
15. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3672-3680. doi:10.1200/JCO.2007.15.7297.
16. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Concomitant Extrahepatic Disease in Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2011;253(2):349-359. doi:10.1097/SLA.0b013e318207bf2c.

17. Allard MA, Adam R, Ruiz A, et al. Is unexpected peritoneal carcinomatosis still a contraindication for resection of colorectal liver metastases?: Combined resection of colorectal liver metastases with peritoneal deposits discovered intra-operatively. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(9):981-987. doi:10.1016/j.ejso.2013.06.009.
18. Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. *Surgery*. 2008;143(6):706-714. doi:10.1016/j.surg.2008.02.004.
19. Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Should Hepatic Metastatic Colorectal Cancer Patients with Extrahepatic Disease Undergo Liver Resection/Ablation? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3064-3069. doi:10.1245/s10434-009-0693-0.
20. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2138-2146. doi:10.1245/s10434-009-0521-6.
21. Chua TC, Morris DL. Colorectal liver metastases with extrahepatic disease--a new criteria for oncologic resection? *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(3):502-504. doi:10.1007/s12029-011-9278-9.
22. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(12):1299-1305. doi:10.1016/j.ejso.2009.07.005.
23. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases - A systematic review. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1757-1765. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.034.
24. de Haas RJ, Wicherts DA, Adam R. Resection of colorectal liver metastases with extrahepatic disease. *Dig Surg*. 2008;25(6):461-466.

doi:10.1159/000184737.

25. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003;90(5):567-574. doi:10.1002/bjs.4071.
26. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):632-636. doi:10.1016/j.ejso.2006.03.013.
27. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(11):900-909. doi:10.1245/ASO.2005.01.010.
28. Elias D, Sideris L, Pocard M, et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(3):274-280. doi:10.1245/ASO.2004.03.085.
29. Favero A, Benzoni E, Zompicchiatti A, et al. Surgery in hepatic and extrahepatic colorectal metastases. *G Chir*. 2007;28(8-9):307-311.
30. Hattori N, Kanemitsu Y, Komori K, et al. Outcomes after hepatic and pulmonary metastasectomies compared with pulmonary metastasectomy alone in patients with colorectal cancer metastasis to liver and lungs. *World J Surg*. 2013;37(6):1315-1321. doi:10.1007/s00268-013-1954-4.
31. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3):975-980. doi:10.1016/S0003-4975(00)02522-4.
32. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer*. 2014;50(10):1747-1757. doi:10.1016/j.ejca.2014.03.277.
33. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate J-M, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of

- peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg.* 2007;245(4):597-603. doi:10.1097/01.sla.0000255561.87771.11.
34. Liu W, Yan X-L, Wang K, Bao Q, Sun Y, Xing B-C. The outcome of liver resection and lymphadenectomy for hilar lymph node involvement in colorectal cancer liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(6):737-745. doi:10.1007/s00384-014-1863-5.
 35. Maggiori L, Goéré D, Viana B, et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent? A case-control study. *Ann Surg.* 2013;258(1):116-121. doi:10.1097/SLA.0b013e3182778089.
 36. Marin C, Robles R, Lopez Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(1):43-50. doi:10.1097/DCR.0b013e3182739f5e.
 37. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, et al. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. *Hpb.* 2009;11(8):671-676. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00115.x.
 38. Mavros MN, Hyder O, Pulitano C, Aldrighetti L, Pawlik TM. Survival of patients operated for colorectal liver metastases and concomitant extra-hepatic disease: External validation of a prognostic model. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):481-485. doi:10.1002/jso.23260.
 39. Neeff H, Hörth W, Makowiec F, et al. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(10):1813-1820. doi:10.1007/s11605-009-0960-1.
 40. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, et al. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg.* 2009;249(6):879-886. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a334d9.
 41. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Colorectal Liver Metastasis in the Setting of Lymph Node Metastasis: Defining the Benefit of Surgical

- Resection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):435-442. doi:10.1245/s10434-011-1902-1.
42. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver Resection for Colorectal Metastases in Presence of Extrahepatic Disease: Results from an International Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(5):1380-1388. doi:10.1245/s10434-010-1459-4.
 43. Ramírez-Plaza CP, Moreno-Ruiz FJ, Pérez-Daga JA. A multidisciplinary approach for peritoneal carcinomatosis and bilobar liver metastases from colorectal cancer: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2015;13:233. doi:10.1186/s12957-015-0654-y.
 44. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):468-475. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.008.
 45. Takahashi S, Nagai K, Saito N, et al. Multiple resections for hepatic and pulmonary metastases of colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(3):186-192. doi:10.1093/jjco/hym006.
 46. Varban O, Levine EA, Stewart JH, McCoy TP, Shen P. Outcomes associated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in colorectal cancer patients with peritoneal surface disease and hepatic metastases. *Cancer*. 2009;115(15):3427-3436. doi:10.1002/cncr.24385.
 47. Meimarakis G, Angele M, Conrad C, et al. Combined resection of colorectal hepatic-pulmonary metastases shows improved outcome over chemotherapy alone. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(2):265-276. doi:10.1007/s00423-012-1046-1.
 48. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, et al. Outcomes after Resection of Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg*. 2007;205(2):231-238. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.039.
 49. Parikh AA, Curley SA, Fornage BD, Ellis LM. Radiofrequency ablation of hepatic metastases. *Semin Oncol*. 2002;29(2):168-182.

50. Lyons NJR, Pathak S, Daniels IR, Spiers A, Smart NJ. Percutaneous management of pulmonary metastases arising from colorectal cancer; A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(11):1447-1455. doi:10.1016/j.ejso.2015.07.018.
51. Fuks D, Cook MC, Bréhant O, et al. Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: Factors associated with the failure of curative schedule. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(4):390-400. doi:10.1016/j.gcb.2008.01.034.
52. Arimoto A, Uehara K, Kato T, Nakamura H, Kamiya T, Nagino M. Clinical Significance of Para-Aortic Lymph Node Dissection for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer in the Current Era of Modern Chemotherapy. *Digestive Surgery.* 2015:439-444.
53. Gagnière J, Dupré A, Chabaud S, Peyrat P, Meeus P, Rivoire M. Retroperitoneal nodal metastases from colorectal cancer: Curable metastases with radical retroperitoneal lymphadenectomy in selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(6):731-737. doi:10.1016/j.ejso.2015.03.229.
54. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3939-3945. doi:10.1200/JCO.2006.05.8727.
55. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2015;102(10):1175-1183. doi:10.1002/bjs.9870.
56. Kawai K, Ishihara S, Yamaguchi H, et al. Nomograms for predicting the prognosis of stage IV colorectal cancer after curative resection: A multicenter retrospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):457-465. doi:10.1016/j.ejso.2015.01.026.
57. drs. E.C. Gootjes, dr. T.E. Buffart, drs. M. Neerincx, drs. T.J. Offringa, prof. dr. C. Verhoef prof. dr. HMWV. *Chemotherapy and Maximal Tumor Debulking of Multi-Organ Colorectal Cancer Metastases (ORCHESTRA).*; 2012.

8. Annexes

Annexe 1. Septième édition de la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer et de l'American Joint Committee on Cancer pour le cancer colorectal (2009).

Tumeur primitive (T)

- Tis Carcinome *in situ* : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosae*
- T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser
- T2 Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
- T3 Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse la sous-séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique ou péirectaux non péritonéalisé
- T4a Tumeur perforant le péritoine viscéral
- T4b Tumeur envahissant un organe de voisinage

Ganglions régionaux (N)

- N0 Absence de métastase ganglionnaire régionale
- N1a Métastase dans un ganglion lymphatique régional
- N1b Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
- N1c Dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péirectal non péritonisé, avec absence de ganglions lymphatiques métastatiques
- N2a Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
- N2b Métastase dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux
- Nx Statut ganglionnaire non évaluable

Métastases (M)

- M0 Absence de métastase
- M1a Présence de métastases à distance confinées à un organe
- M1b Présence de métastases atteignant plus d'un site métastatique, ou atteinte du péritoine
- Mx Statut métastatique inconnu

Classification par stade

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

Annexe 2. Index de performance OMS

Index de performance (PS) de l'OMS	
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

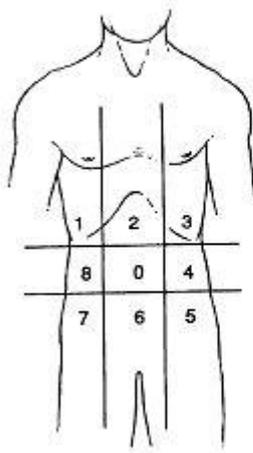
Annexe

3.

Score

PCI

Peritoneal Cancer Index



Regions

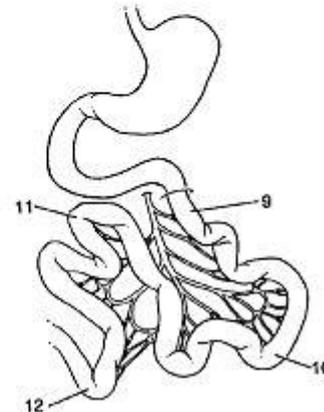
- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

Lesion Size

- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____
- _____

Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence



PCI

Annexe 4. Résécabilité hépatique et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs.
TNCD, 2016.

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

Annexe 5. Indication de réalisation d'une CHIP pour carcinose péritonéale. TNCD, 2016.

Critères majeurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age plus de 70 ans, ou OMS 2 ou plus, ou antécédents médicaux graves 2. Métastases extra-abdominales 3. Métastases hépatiques (sauf si < 3, périphériques et aisément résécables) 4. Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante 2. Obésité (IMC > 40) 3. Occlusion 4. Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose
Aucun critère présent	Indication à une CHIP => patient à adresser dans un centre de référence. En cas de carcinose synchrone ne pas réaliser la colectomie
Un critère mineur présent	Indication possible de CHIP => contacter un centre de référence pour un avis dès le diagnostic de carcinose posé
Un critère majeur ou 2 critères mineurs	Indication peu probable de CHIP => refaire un bilan à trois mois, puis contacter un centre si réponse objective à la chimiothérapie ou modification des critères
Plus d'un critère majeur ou de 3 critères mineurs	Pas d'indication de CHIP => traitement par chimiothérapie systémique si possible

ANALYSE EN INTENTION DE TRAITER DE LA PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DES CANCERS COLORECTAUX PLURIMETASTATIQUES SYNCHRONES

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Un nombre croissant de travaux scientifiques suggèrent qu'une prise en charge curative des cancers colorectaux métastatiques permet une augmentation de la survie globale. L'objectif de ce travail était d'étudier une population avec plusieurs sites métastatiques synchrones pour évaluer le taux de réussite et les facteurs d'échecs de cette prise en charge curative.

Matériels et méthodes : Nous avons sélectionné des patients présentés en RCP digestive avec un objectif de prise en charge curative de 2007 à 2014. Nous avons relevé des caractéristiques liés aux patients, à la maladie, au traitement puis comparé ces caractéristiques et les médianes de survie entre un groupe comprenant les patients chez qui le projet curatif a été réalisé avec succès et ceux avec un échec du traitement curatif.

Résultats : Sur les 86 patients inclus, la prise en charge curative fut un succès pour 47 patients (54,6%). Les facteurs d'échec étaient : un nombre de métastases hépatiques et pulmonaires supérieur à 2, des métastases pulmonaires bilatérales, l'absence de diagnostic pré opératoire de la carcinose péritonéale, le statut N et KRAS, l'absence de réponse à la chimiothérapie. La réalisation de chirurgie synchrone semblait être un facteur de succès. La médiane de survie globale du groupe succès était de 79 mois et du groupe échec de 27 mois ($p < 0,0001$). La médiane de survie sans récurrence du groupe succès était de 9 mois.

Conclusion : Une prise en charge curative est possible chez des patients plurimétastatiques sélectionnés dans environ la moitié des cas. La survie globale est augmentée avec une combinaison de traitement chirurgicale et médical malgré un taux de récurrence important.

TITRE EN ANGLAIS: Management of synchronous multiorgan metastatic colorectal cancer, an intention to treat analysis.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cancer colorectal ; cancer métastatique ; traitement curatif ; métastase hépatique ; métastase pulmonaire ; carcinose péritonéale.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Professeur Guillaume PORTIER