

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1613

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Loïc RAOUX

le 14 octobre 2016

RÉSULTATS DU TRAITEMENT CURATIF DES MÉTASTASES
HÉPATIQUES SYNCHRONES DES CANCERS COLO-RECTAUX EN
FONCTION DE LA STRATÉGIE INITIALE « CLASSIQUE »,
« COMBINÉE » OU « INVERSÉE »

Directeur de thèse : Pr Fabrice MUSCARI

JURY

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Madame le Docteur Corinne COUTEAU

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

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. LAZORTHE Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen 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. VAYSSE
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. LAZORTHE 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. BOUNHOURS	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. FORTANIER 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. LAZORTHE
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	Hépto-Gastro-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	Hépto-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUAUD 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		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	P.U.	
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
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)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
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.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAGAB Janie	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U.

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

Maitres 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

À mon Maître et Président du Jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chirurgie digestive

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

Votre humanité et votre humilité, l'attention que vous portez aux malades et votre capacité à se mettre à la hauteur de chacun sont pour moi des qualités primordiales. Je tâcherai de les garder à l'esprit tout au long de ma vie de chirurgien.

Grâce à votre sens aigu de la pédagogie, votre savoir, vous avez su m'apprendre la rigueur chirurgicale et le travail en équipe, et je suis fier de pouvoir faire partie de votre école.

Soyez assurés de mon immense respect et de ma profonde admiration.

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Radiologie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail malgré un emploi du temps très chargé.

Votre expertise et votre disponibilité sont une grande chance pour nous. J'ai compris grâce à vous et aux membres de votre équipe le caractère indissociable de nos deux spécialités. Votre bienveillance, votre humour et votre sens de la pédagogie nous permettent de progresser chaque jour. Merci.

Soyez assurés de ma profonde admiration.

Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chirurgie digestive

Ton expertise et ta sympathie m'ont permis de comprendre la complexité et la difficulté de la pratique de la chirurgie colorectale. J'aurais aimé passer plus de temps dans ton service.

Ta présence dans ce Jury me paraissait indispensable. Je suis fier et reconnaissant de pouvoir te présenter ce travail.

Madame le Docteur Corinne COUTEAU

Praticien hospitalier

Oncologie médicale

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse « au milieu de tous ces chirurgiens ».

Votre bonne humeur constante et votre énergie m'ont toujours impressionné dans ce milieu si difficile qu'est la cancérologie.

Votre présence m'honore, soyez assurée de tout mon respect.

À mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Chirurgie digestive

Apprendre et progresser à ton contact ont été des défis que j'espère avoir réussi à relever durant mon internat. Ton aisance au bloc, ta rigueur dans la préparation des dossiers et la prise en charge des malades sont un exemple pour moi. Ton exigence et ton goût pour l'excellence m'ont poussé à me dépasser et à progresser. Merci pour ton soutien et tes conseils durant ce travail de thèse. Je suis fier de pouvoir faire partie de tes élèves.

À mes maîtres d'internat, et ceux qui m'ont guidé au long de ma formation,

Au Docteur Pascal CHEVREAU et au Docteur Eric FRETIGNY. C'est dans vos blocs opératoires respectifs que j'ai découvert la chirurgie digestive. Vous avez su me transmettre votre passion pour ce métier. Soyez assurés de toute mon admiration et mon respect.

À Maryse qui m'a appris le métier d'aide opératoire.

Aux Docteur André LACROIX, Thierry ASENSIO et Adriamanantsoa RAZANAJATOVO qui ont guidé mes premiers pas d'interne à Auch.

Au Docteur Maël CHALRET DU RIEU. Tu as été mon premier Chef de Clinique, j'ai appris énormément à ton contact. Tes conseils sont précieux, ta rigueur et ta précision sont des exemples à suivre. Tu m'as fait découvrir la chirurgie bariatrique, et j'espère pouvoir continuer à travailler avec toi.

Au Professeur Bernard PRADERE. J'ai eu la chance de pouvoir quelques rares fois opérer avec vous. Vos qualités humaines et chirurgicales sont vantées par tous.

Au Professeur Nicolas CARRERE. Ton calme, ta patience et ta minutie m'ont toujours impressionné. Tu m'as appris qu'en chirurgie l'important n'était pas le geste technique mais l'indication.

Au Docteur Eric BLOOM. Tes capacités chirurgicales hors-normes rendent uniques ces moments passés au bloc avec toi. Tes conseils précieux, les schémas dont tu as le secret et ton énergie sans limite ont marqué ma formation. Tu as toujours été bienveillant avec moi et je t'en remercie.

Au Docteur Charles-Henri JULIO. Je n'ai qu'un regret, ne pas avoir pu opérer plus avec toi. D'aucuns diront que le déploiement d'un certain logiciel n'y est pas pour rien... Ton sens de l'humour et ta finesse d'esprit me manquent beaucoup.

Au Professeur Gilles FOURTANIER. J'ai eu la chance de pouvoir apprendre à votre contact. Merci de m'avoir aidé pour la réalisation de mon projet d'inter-CHU.

Au Docteur Jean-Pierre DUFFAS. Tes talents en coelioscopie associés à ta connaissance rare des maladies inflammatoire de l'intestin font qu'opérer avec toi est une chance. Ta fibre artistique et ton sens de l'humour rendent le travail avec toi très agréable. Je suis ravi de pouvoir continuer à tes côtés pour les deux prochaines années. Tes « leçons de choses » ont une place particulière dans mes souvenirs d'internat.

Au Docteur Laurent GHOUTY. Tu as su mettre à l'aise au bloc opératoire le jeune interne que j'étais. Je suis toujours autant impressionné par ce que tu es capable faire dans un pelvis... Merci pour ta confiance et ta bienveillance.

Au Docteur Sylvain KIRZIN. Pour ta rigueur et ta précision. Tes qualités pédagogiques et ton calme sont précieux.

Au Docteur Patrick CHIOTASSO. Pour vos conseils et votre sympathie.

Au Professeur Jean-Luc BOUILLLOT. Vous avez accepté de me recevoir dans votre service le temps d'un inter-CHU. Ce semestre à vos côtés a profondément marqué mon internat et ma formation. J'en garde un souvenir impérissable. Merci.

Au Docteur David MOSZKOWICZ. Merci de m'avoir montré ce qu'est la recherche clinique. Grace à toi j'ai pu écrire et publier mon premier article. À nos discussions sur le sens de la vie, à notre amitié.

Au Docteur Robert MALAFOSSE. Pour votre confiance au bloc, vos expressions que j'utilise toujours sans m'en rendre compte. Aux « débriefings » post RCP. À la Lozère et aux gorges du Tarn.

Au Professeur Frédérique PESCHAUX et au Docteur Karina VYSCHNEVSKAIA pour leur sympathie, leur talent et leurs talons.

Au Docteur Tigrane POGHOSYAN, dit « TiPi ». Pour ta gentillesse et ta confiance au bloc.

Au Professeur Bernard NORDLINGER. J'ai eu la chance d'avoir passé ces quelques mois à profiter de votre savoir unique sur le cancer du colon métastatique et de vos avis en RCP.

Au Professeur Marcel DAHAN. Merci pour vos conseils sur la gestion d'une base de données en ligne. Merci pour votre confiance au bloc.

Au Professeur Laurent BROUCHET. Pour votre bienveillance, votre humour et votre sympathie. Ce semestre passé dans votre service fût un vrai plaisir.

Au Docteur Jean BERJAUD, pour votre flegme sans égal et vos traits d'esprit.

Au Docteur Claire RENAUD, pour m'avoir fait découvrir et aimer la chirurgie de la thyroïde.

Au Docteur Sylvie FRITSCH. Je ne sais comment te remercier pour tout ce que tu m'as apporté au cours de ce dernier semestre. J'ai beaucoup progressé sur le plan professionnel et aussi personnel grâce à tes conseils avisés et ton oreille attentive. Tu es une personne rare.

Aux Docteurs Luca PAOLINO et Franchesco MARTINI. Votre expertise et votre passion pour la chirurgie bariatrique m'ont conforté dans mon orientation chirurgicale. Merci de m'avoir tant appris et fait confiance au bloc. A l'Italie et à la pizza...

A ma famille,

A Ariane. Tu occupes à juste titre la première place car c'est aussi celle que tu occupes dans ma vie. C'est grâce à toi si je suis là aujourd'hui. Tu m'as soutenu et encouragé depuis tant d'années, malgré la distance qui nous a longtemps séparé. A notre nouvelle vie. A notre future famille. Je garde le reste pour nous.

A mes parents, pour m'avoir permis de réaliser mon rêve de devenir médecin. Vous avez toujours veillé à ce que je ne manque de rien. Merci pour les valeurs et l'éducation que vous m'avez transmis. Je suis fier de me tenir devant vous aujourd'hui.

A Clément, mon jumeau. On ne se voit pas assez mais tu sais à quel point notre relation est unique. Tu sais que je serai toujours là pour toi. J'espère que tu seras aussi fier de moi que je le suis de toi aujourd'hui.

A Gaël mon petit frère que je n'ai pas vu grandir. A Fanny que je vois trop peu.

A Fred et Françoise, qui avez su trouver votre place dans notre famille et notre cœur alors que nous traversions une période difficile. Merci pour tout.

A mon grand père Georges et ma grand mère Suzanne qui est partie, et qui m'ont donné le goût des choses simples, transmis leurs valeurs cévenoles, et leur amour de la nature.

A mon grand père Marcel, ma grand mère Annie qui m'ont transmis leurs valeurs d'humanité et d'équité. J'espère que vous seriez fiers de moi aujourd'hui.

A Domi, Patou, Corentin, Justin, Marie Jo et Bernard d'être venus d'aussi loin pour moi.

A Fabien, Pascale, Evelyne et Fred qui m'ont vu grandir et qui ont fait de moi l'homme que je suis. Une pensée pour Fred qui est parti trop tôt et qui nous manque.

A ma belle famille,

Armelle pour votre écoute toujours attentive, votre empathie et votre ouverture d'esprit. Benoit pour m'avoir fait découvrir le Go, pour mes premiers vols en avion et nos discussions enrichissantes. Merci mille d'avoir consacré toutes ces heures à la réalisation cette base de données, sans laquelle ce travail n'aurait pas vu le jour.

Lorrain Johann et Marine. Benjamine pour ces centaines d'heures à bosser nos cours de P1, la préparation de l'internat puis de la thèse et ces deux années de collocation, Raphaëlle pour ta gentillesse sans limite, Grégoire que j'ai vu grandir depuis si longtemps.

A Pascale et Pierre-Marie, pour les soirées chemises à carreau, les expressions top moumoute et le gigot de sept heures.

A Toulouse et sa banlieue Sud,

Marie Jo et Pierre, Céline et Gilles, Thomas pour vous être aussi bien occupé de moi durant toutes ces années. Vous m'avez accueilli comme un membre de votre famille, et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Vous avez toujours été disponibles quand j'en ai eu besoin. Grâce à vous je sais ce qu'est l'esprit sud ouest et l'hospitalité toulousaine. Au dimanche midi. A la convivialité et la bonne chère.

A mes amis et compagnons d'internat,

A Antoine, mon binôme et son double maléfique. Nous avons finalement réussi à être co-internes, et quel semestre mémorable. A la Grèce et la fragilité.

A Chloé, pour ta bonne humeur, ton sérieux et ton mental d'acier. A Morgane.

A Bérénice, je suis très heureux de pouvoir faire ce clinicat avec toi. J'espère qu'on aura un peu de temps pour arriver à se voir en dehors de l'hôpital.

A Jérôme, la force tranquille. Le meilleur président depuis Giscard.

A Xavier, Sébastien et Abdullah pour leur amitié.

A mes Chefs de Clinique, Céline et Sophie pour nous avoir poussés à nous dépasser, Benoit pour l'ensemble de son œuvre, Marine pour sa gentillesse et son professionnalisme, Rominou et Pierrick les deux inséparables, Manu et Géraud pour vos blagues, votre amitié et vos conseils qui me font progresser, je suis heureux et rassuré de vous avoir à mes côtés pour ces deux prochaines années.

Aux plus jeunes, Amandine, Cécile, Mathieu, Béatrice, Pierre, Damien, Charlotte.

A ceux que j'ai connu en stage, Alex Gryn « le magnifique », Jean l'apérologue, Chico, aux auscitains Johnny, Thomas « la cogne », Fabien « la tille ».

Aux Tarbais et à ce semestre mémorable, aux liens d'amitiés si forts que nous y avons tissé. Jess & Max, Marcus, Arthur, Lixou & Loulou, Steph, Francois moustache, Flora, Marine, Alexiane, Rodger et tous les autres.

Aux copines de promo, Vinou, Camcam, Cathy, Sophie pour toutes ces heures à la BU, ces cafés et surtout ces soirées mémorables. A Mathieu, Nico et Beber le roi de la vanne. A Quentou & Gweno les futurs parents, Max, Artère, Drals et Jo les 4 fantastiques.

A la team parisienne pour ce semestre de rêve, Alexia, Philippe, Côme, Cyril, Guillaume. A notre amitié et à la rigolade.

A la Koenigs, mes meilleurs potes, Gauthier, le Fou, Pakis, Pauloubiere, Gregoire pour ces heures à préparer l'internat.

A Raph, Maxime et Gunther pour m'avoir accueilli et supporté pendant les sous colles.

Aux copains d'Alès, Pingu & Julia, Kenou & Rachel, Guillus & Steph, Bertuis, Coppo, Oliv.

Aux équipes des différents services où j'ai travaillé,

En anesthésie à Rangueil, Isabelle Migueres, Dominique Vigouroux, Benoit Bourdet, Annick Galiana et Claire Bonnet. Votre présence et votre aide au quotidien dans le service et au bloc sont un privilège rare. Je suis heureux de pouvoir à continuer à travailler avec vous.

Aux jeunes retraitées Marie Delacroix, Nicole Jarrige et Marthe Montibus qui m'ont tant appris. A Guillaume Ducos et Clémence Pierrelée.

Aux équipes soignantes de tous les services où j'ai pu passer, et qui m'ont toujours accueilli avec bienveillance et bonne humeur. Une pensée toute particulière au service de chirurgie digestive de Rangueil et à l'équipe du BOH3 qui se dépassent au quotidien pour le bien des malades.

A Clélia Cahuzac pour avoir réalisé avec brio les statistiques de ce travail, et avoir su me les expliquer.

**RÉSULTATS DU TRAITEMENT CURATIF DES MÉTASTASES
HÉPATIQUES SYNCHRONES DES CANCERS COLO-RECTAUX EN
FONCTION DE LA STRATÉGIE INITIALE « CLASSIQUE »,
« COMBINÉE » OU « INVERSÉE »**

PLAN

1. INTRODUCTION	4
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	8
3. PATIENTS ET METHODES	9
3.1. Patients :.....	9
Critères d'inclusion :	9
Critères d'exclusion :	9
Données recueillies :	9
Suivi des patients :	10
Critères de jugement :	10
3.2 Méthodes :.....	11
Réunion de concertation pluridisciplinaire :	11
Traitements curatifs :	12
Suites post opératoires et gestion des complications :	12
Base de données :	13
3.3. Analyse statistique :	13
4. RESULTATS	15
4.1. Description de la cohorte étudiée :	16
4.2. Caractéristiques préopératoires	17
4.3. Caractéristiques peropératoires	18
4.4. Caractéristiques postopératoires	19
4.5. Caractéristiques histologiques	21
4.6. Suivi des patients	21
4.7. Récidive de la maladie	22
4.8. Survie globale	24
<i>Facteurs pronostiques de survie globale</i>	25
3.9. Survie sans récidive	27
<i>Facteurs pronostiques de survie sans récidive</i>	28
5. DISCUSSION	30
6. CONCLUSION	36
REFERENCES	38
TABLEAUX	46
ANNEXES	53

ABREVIATIONS :

ALPPS : Associated Liver Partition with Portal vein ligation for Staged hepatectomy

SD : Standard Deviation

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

CCR : Cancer colo-rectal

MHCCR : Métastase hépatique de cancer colorectal

MHsCCR : Métastase hépatique synchrone de cancer colorectal

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

IA : Intra-artériel

INTRODUCTION

Le cancer colo-rectal est la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme en France. Il est le 3^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2^{ème} chez la femme ¹. Dans le monde, le cancer colo-rectal est le 3^{ème} cancer le plus fréquent (après le poumon et le sein) avec une survie à 5 ans tous stades confondus entre 50 et 60% ².

En 2012 en France, le nombre de cancers colorectaux était estimé à 42 152 cas ³. La localisation de la tumeur primitive est répartie pour les deux tiers au niveau du colon et pour le tiers restant au niveau du rectum ³.

Plus de la moitié des patients porteurs d'un cancer du colon ou du rectum vont mourir de cette maladie ⁴, et environ 50% des patients présenteront des métastases hépatiques soit au moment du diagnostic soit au cours de leur suivi ^{5,6}. En l'absence de traitement curatif, la médiane de survie des malades de stade IV (métastatiques) est inférieure à 12 mois avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5% ⁷. Seulement 20% de ces patients métastatiques hépatiques seront éligibles à une chirurgie d'exérèse ⁸, qui est le seul traitement curatif permettant d'obtenir une survie à cinq ans qui peut aller jusqu'à 60% dans les séries les plus récentes ⁹.

Au moment du diagnostic d'un cancer colo-rectal, 14 à 17% des malades sont porteurs de métastases hépatiques synchrones (MHsCCR) ^{7,10,11}. Leur présence est considérée comme un facteur de mauvais pronostic et de récurrence précoce ^{12,13}. À la fin des années 90 la survie à 5 ans pour ces patients atteints de métastases hépatiques synchrones était inférieure à 5% ⁷. Actuellement, cette survie est supérieure à 40 % ⁸ grâce aux progrès de la chimiothérapie et à l'amélioration de la prise en charge chirurgicale.

Les progrès dans la prise en charge des MHsCCR sont dus à la réalisation d'une chimiothérapie systémique périopératoire ^{14,15}, à l'association de différentes molécules cytotoxiques (bi ou tri-chimiothérapie) et de thérapies ciblées (anti-VEGF et anti-EGFR) ^{16,17}, avec la possibilité d'administrer une partie de la chimiothérapie par voie intra-artérielle ¹⁸. L'avenir reposera peut-être sur l'utilisation de l'immunothérapie ¹⁹. L'ensemble de ces modalités thérapeutiques est discuté de manière collégiale au cours de RCP systématiques dans le cadre d'un projet de soin personnalisé. À cela il faut associer le développement de la chirurgie hépatobiliaire avec des chiffres de mortalité postopératoire de moins de 3% dans les centres experts et une morbidité de moins de

30 %²⁰⁻²². De nombreuses stratégies ont été mises en place pour faire des hépatectomies de plus en plus importantes²³ notamment grâce à la radiologie interventionnelle, comme l'hépatectomie en 2 temps avec embolisation portale^{24,25} (classiquement espacés de quelques semaines mais aussi en 2 temps rapprochés de type ALPPS²⁶) ou les thermoablations associées aux hépatectomies. Mais aussi le développement de chirurgies. L'association de la chimiothérapie et de la chirurgie a permis d'augmenter le nombre de malades pouvant être opérés avec un objectif curatif, soit d'emblée avec un contrôle de la maladie avant la chirurgie, soit en faisant devenir résécables des malades qui ne l'étaient pas avant la chimiothérapie (de 20 à 50% des cas)^{9,27-32}. La prise en charge chirurgicale curative des patients atteints de métastases hépatiques synchrones peut faire appel à plusieurs stratégies avec pour objectif final une résection R0 sur le site du primitif et sur les localisations hépatiques. Quelque soit la stratégie choisie, toutes sont encadrées par de la chimiothérapie, le plus souvent constituée en première ligne par une bithérapie cytotoxique (FOLFOX et FOLFIRI) avec ou sans adjonction de thérapie ciblée (anti-angiogéniques et anti-EGFr)³³.

La spécificité de la prise en charge des MHsCCR, par rapport aux MHCCR métachrones, est la difficulté de trouver la bonne chronologie dans la réalisation des gestes chirurgicaux permettant de traiter la tumeur primitive et les lésions secondaires hépatiques sans que la maladie progresse. En effet, en cas de chirurgie première colorectale, une complication postopératoire peut retarder la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante, laissant la maladie hépatique évoluer, transformant ainsi une maladie (potentiellement) résécable en une situation irrésécable et donc à une prise en charge palliative. A l'inverse, un processus thérapeutique complexe et prolongé sur les métastases hépatiques peut laisser le primitif évoluer pour son propre compte exposant le patient à des complications comme l'occlusion, la perforation ou l'hémorragie. En cas de résection du primitif et des métastases au cours du même temps chirurgical, la survenue de complications post opératoire pourrait également retarder le début de la chimiothérapie adjuvante. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus de prise en charge établie pour le traitement curatif des métastases hépatiques synchrones. Des recommandations d'experts ont été émises en 2015 par le groupe européen du LiverMetSurvey³⁴ sans pouvoir conclure avec un niveau de preuve élevé et laissant dans

la majorité des cas le choix de la stratégie chirurgicale à l'appréciation de l'équipe médicale.

Devant des MHsCCR, 3 types de prise en charge sont possibles :

- **La stratégie « classique »** ³⁵, qui consiste en une chirurgie première de la tumeur primitive puis dans un second temps la chirurgie des métastases hépatiques avec une chimiothérapie dans l'intervalle. L'avantage de cette option réside dans le fait que le patient est mis à l'abri des complications liées à l'évolutivité du primitif. La suite de la prise en charge permet de se consacrer alors spécifiquement aux localisations métastatiques. L'inconvénient principal est le risque de complications postopératoires de la chirurgie colorectale, qui peuvent retarder la prise en charge des métastases hépatiques et conduire à une progression, pouvant rendre celles-ci non résécables.

- **La stratégie « combinée »** ³⁶, qui consiste en une chirurgie simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques. Cette stratégie présente l'avantage d'éviter les chirurgies multiples et de commencer à traiter d'emblée et de manière simultanée le primitif et tout ou partie des localisations métastatiques. L'inconvénient de cette stratégie serait représenté par l'augmentation de la morbi-mortalité postopératoire et le retard d'administration de la chimiothérapie adjuvante.

- **La stratégie « inversée »** ³⁷, développée au milieu des années 2000, qui consiste en une chirurgie première des métastases hépatique puis dans un second temps en la prise en charge de la tumeur primitive après une chimiothérapie d'intervalle. Cette attitude est souvent réservée aux patients avec une maladie métastatique (charge tumorale) hépatique importante et une tumeur primitive asymptomatique. Le pronostic oncologique étant dominé dans ce cas-là par les métastases hépatiques. Le risque de cette attitude étant la survenue d'une complication sur le primitif, d'où la nécessité de la réserver aux tumeurs primitives asymptomatiques.

Peu d'études se sont intéressées aux résultats comparés de ces différentes prises en charge ³⁸⁻⁴¹. Il semblerait que les résultats de ces différentes stratégies soient comparables en terme de morbi-mortalité postopératoire et de pronostic oncologique sans pouvoir conclure avec un niveau de preuve élevé ⁸. Cependant ces séries ³⁸⁻⁴¹

comportent de nombreux biais et sont majoritairement constituées de faibles effectifs, avec des périodes d'inclusion étendues sur plusieurs dizaines d'années ce qui entraîne une grande hétérogénéité tant sur le plan des malades inclus que sur les chimiothérapies utilisées.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ce travail a pour but d'analyser les 3 stratégies de prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques synchrones d'origine colorectale, sur la survie globale et sans récurrence à 3 et 5 ans, mais aussi sur la morbidité et la mortalité postopératoire.

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. PATIENTS :

Critères d'inclusion :

Nous avons retenu pour le diagnostic de métastases hépatiques synchrones, la présence de lésions hépatiques au moment du diagnostic de la tumeur primitive, ou la présence de lésions hépatiques ayant conduit à la découverte de la tumeur primitive.

Tous les patients consécutivement opérés pour métastases hépatiques synchrones ont été inclus, que le primitif ait déjà été réséqué (dans le cadre d'une stratégie classique) ou non. Les patients pour lesquels le primitif avait été réséqué dans un autre centre étaient également inclus. Le diagnostic de métastases hépatiques synchrones était toujours connu au moment de la chirurgie.

Critères d'exclusion :

Il n'y avait pas de critères d'exclusion. Tous les malades répondant aux critères d'inclusion ont été inclus.

Données recueillies :

Pour chaque malade plus de 150 paramètres étaient renseignés de manière prospective dans une base de données, regroupant données cliniques, biologiques et morphologiques préopératoires, peropératoires, postopératoires et suites chirurgicales ainsi que le suivi à long terme. La localisation colique ou rectale de la tumeur primitive était renseignée, ainsi que la date de chirurgie.

- Paramètres préopératoires : âge, taille, poids, IMC, diabète, antécédents de chirurgie hépatique ou de geste interventionnel hépatique (embolisation portale, drainage), chimiothérapie néoadjuvante (nombre de cures et types de chimiothérapies), évaluation radiologique (nombres de lésions et réponse aux traitement), projet d'hépatectomie en deux temps, stratégie chirurgicale proposée en RCP, localisation du primitif et date de traitement, biologie préopératoire.

- Paramètres peropératoires : durée d'intervention, type d'intervention, nombre de segments réséqués, pertes sanguines estimées, transfusion peropératoire, coelioscopie, drainage, clampage ou non du pédicule hépatique et durée de clampage.
- Paramètres postopératoires : survenue d'une complication grave ou non grave (selon la classification de Dindo et Clavien ⁴²), mortalité à 30 jours, réintervention, complication biliaire et drainage percutané, durée de séjour, mise en route d'une chimiothérapie postopératoire et type de chimiothérapie.
- Données histologiques : nombre de lésions sur pièce opératoire, marges de résection (une résection était considérée comme R0 si la marge microscopique minimale était supérieure ou égale à 1mm), poids de la pièce opératoire, présence d'embols, grade de différenciation de la tumeur.
- Données de suivi : date des dernières nouvelles, date de décès, date de récurrence si présente.

Groupes de malades :

Chaque malade était classé dans un des 3 groupes de l'étude : stratégie « classique », stratégie « combinée » et stratégie « inversée ».

Suivi des patients :

Les patients étaient suivis sans limitation de temps. Les dernières nouvelles disponibles, le statut vivant/décédé ainsi que la survenue d'une récurrence étaient recueillies via le dossier patient informatisé du CHU de Toulouse (ORBIS®), les courriers envoyés par voie postale et électronique, appels téléphoniques aux autres médecins des patients (oncologues, gastro-entérologues et médecins traitants) ou la presse locale pour les avis de décès.

Critères de jugement :

Les critères de jugement utilisés étaient :

- ✓ La survie globale à 3 ans et 5 ans de la chirurgie.

- ✓ La survie sans récurrence : durée entre la résection chirurgicale et l'apparition d'une récurrence de la maladie néoplasique, que se soit sur un examen d'imagerie ou en cas de doute confirmation sur documentation histologique obtenue par voie percutanée, chirurgicale ou endoscopique.
- ✓ La survenue de complications post opératoire était classée en 2 groupes et reposait sur la classification de DINDO et CLAVIEN ⁴²:
 - Complications non graves (Clavien I et II) : complications postopératoire nécessitant un recours à des thérapeutiques symptomatiques ou spécifiques médicamenteuses (sans recours à un geste invasif)
 - Complications graves (Clavien III, IV et V) : décès avant J30, ré-intervention, drainage percutané par radiologie interventionnelle (sous anesthésie locale ou générale), transfert nécessaire en réanimation, insuffisance hépatocellulaire postopératoire selon le critère 50-50 à J5 ⁴³. Nous avons également regroupé les réinterventions et les gestes interventionnels sous le terme de « gestes invasifs », variable que nous avons considéré comme étant cliniquement pertinente puisque modifiant la prise en charge postopératoire du patient et l'exposant aux complications propres de ces traitements.

3.2 METHODES :

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

Tous les dossiers étaient présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive (RCP de recours régionale), en présence d'au moins un radiologue interventionnel, un chirurgien hépatique, un oncologue digestif et un médecin anatomopathologiste. Un radiothérapeute était également présent dans la majorité des cas. Les décisions de la RCP sont consignées sur la plateforme régionale en ligne sécurisée ONCOMIP.

Traitements curatifs :

La résection curative était réalisée en utilisant les différentes techniques disponibles dans notre établissement et préalablement proposées en RCP. Il s'agissait de la résection chirurgicale anatomique selon Couinaud, de la résection atypique non anatomique et de la radiofréquence peropératoire en fonction de la localisation des lésions et du futur foie restant.

Les résections chirurgicales pouvaient être réalisées en 1 ou 2 temps, quelque soit la stratégie choisie, en ayant recours si besoin à une embolisation portale percutanée préopératoire si le volume de futur foie restant était insuffisant.

Les résections chirurgicales étaient effectuées par laparotomie ou laparoscopie, une échographie peropératoire était réalisée de manière systématique afin de ne pas méconnaître une nouvelle localisation ou progression tumorale et guidait systématiquement le repérage des tranches d'hépatectomie afin d'obtenir une marge de sécurité suffisante. La transsection hépatique était réalisée à l'aide de l'HYDROJET® ou du DISSECTRON® sous clampage pédiculaire total intermittent ou sélectif selon l'appréciation du chirurgien.

La radiofréquence per opératoire était réalisée par un radiologue formé à cette technique, la planification du geste était décidée au cours de la RCP préopératoire et confirmée par le chirurgien ou si besoin le radiologue en peropératoire. La lésion était repérée par échographie avec possibilité d'injection de Sonovue° si besoin. Sous guidage échographique, une électrode de 15 Gauge reliée à un générateur était introduite directement dans le foie puis les baleines étaient déployées progressivement dans la tumeur. La thermo-ablation était ensuite effectuée sur une durée variable en fonction du volume tumoral. Cette technique était le plus souvent couplée à un geste de résection chirurgicale en cas d'autres localisations métastatiques. Un scanner de contrôle était réalisé à 8 semaines afin de s'assurer de la stérilisation de la lésion.

Suites postopératoires et gestion des complications :

Après la chirurgie, les malades étaient conduits en salle de surveillance post

interventionnelle (SSPI) avant d'être transférés dans notre unité de soins intensifs. Les malades étaient mobilisés et mis au fauteuil dès J1. La suite de la réhabilitation postopératoire était ensuite évaluée chaque jour par l'équipe médicale comprenant chirurgien sénior, anesthésiste et interne de chirurgie et la sortie de l'unité de soins intensifs vers l'unité d'hospitalisation classique pouvait être envisagée dès J1.

Une biologie de contrôle systématique était réalisée à J1, J3 et J5 comprenant un ionogramme plasmatique, un bilan de coagulation, un bilan hépatique avec dosage de la bilirubine, et une numération formule sanguine.

En cas de suspicion de complication postopératoire, un scanner triphasique avec injection de produit de contraste était réalisé. Si nécessaire un geste de drainage percutané pouvait être réalisé sous contrôle échographique ou scanner par l'équipe de radiologie interventionnelle.

Base de données :

Les données ont été extraites d'une base de données en ligne sécurisée, monocentrique, saisie de manière prospective depuis Octobre 2000, et regroupant tous les patients pris en charge pour une hépatectomie (toutes causes confondues) dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Toulouse Rangueil.

Cette base de données en ligne uniformisée est opérationnelle depuis novembre 2014. Avant cette date les données étaient saisies dans une base informatisée STATVIEW® qui a été importée dans la base en ligne après mise en forme et retraitement des données.

3.3. Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites à l'aide de fréquences et pourcentages. Selon la nature des variables et de leur distribution, une comparaison inter-groupes a été faite à l'aide du test de Student ou du test des rangs signés de Wilcoxon dans le cas des variables quantitatives, du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher dans le cas des variables qualitatives.

La survie globale et la survie dans récurrence ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour la comparaison entre les groupes.

Un modèle de Cox a été utilisé pour déterminer les facteurs significativement associés avec la survie (resp. survie sans récurrence) des patients opérés de MHCs.

Le nombre de cures préopératoires, le nombre de lésions préopératoires, la durée du clampage, les pertes sanguines et le nombre de segments réséqués ont été séparés en classes. Plusieurs dichotomisations ont été testées.

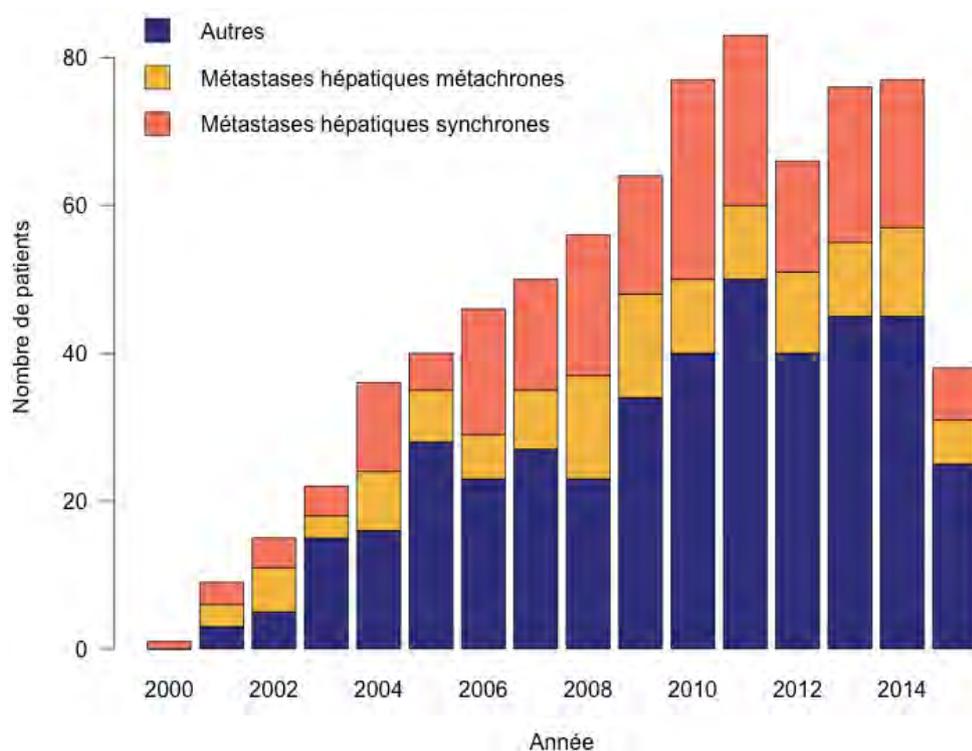
Dans un premier temps, une analyse univariée de la survie a été conduite, pour les facteurs : nombre de cures préopératoires, nombre de lésions préopératoires, types de chimiothérapie préopératoires utilisées (regroupées en variables : bithérapies cytotoxiques bithérapies cytotoxiques + thérapies ciblées, trithérapies cytotoxiques, chimiothérapies intra artérielle et autres), absence de CNA, réponse à la CNA : stabilité, protocole 2 temps, pas de clampage, durée du clampage, radiofréquence associée, tumeur peu différenciée, embols tumoraux, résection chirurgicale R1, types de chimiothérapies postopératoires (mêmes variables qu'en préopératoire), survenue de complications biliaires, geste invasif, récurrence de la maladie.

De la même manière, une analyse univariée de la survie sans récurrence a été effectuée, pour les facteurs : pas de chimiothérapie néoadjuvante, nombre de cures pré-op >5, nombre de lésions préopératoires >5, types de chimiothérapies préopératoires utilisées (regroupées en variables : bithérapies cytotoxiques, bithérapies cytotoxiques + thérapies ciblées, trithérapies cytotoxiques, chimiothérapies intra artérielle et autres), absence de clampage, durée du clampage, Pertes sanguine >1000mL, nombre de segments réséqués <2, embols, types de chimiothérapies postopératoires (mêmes variables qu'en préopératoire), drainage radio, geste invasif.

Dans un second temps, les variables significatives au seuil de 10% ($p \leq 0,1$) en univarié ont été introduites dans un modèle multivarié. Une sélection des variables entrées dans le modèle a été effectuée, afin d'éviter de conserver des facteurs colinéaires. Une sélection de type « backward » a été utilisée afin de ne conserver que les facteurs significativement associés à la survie (resp. survie sans récurrence), au seuil de 5% ($p < 0,05$). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.1.2). Le package 'survival' (version 2.37-7) a été utilisé pour l'analyse de survie.

4. RESULTATS

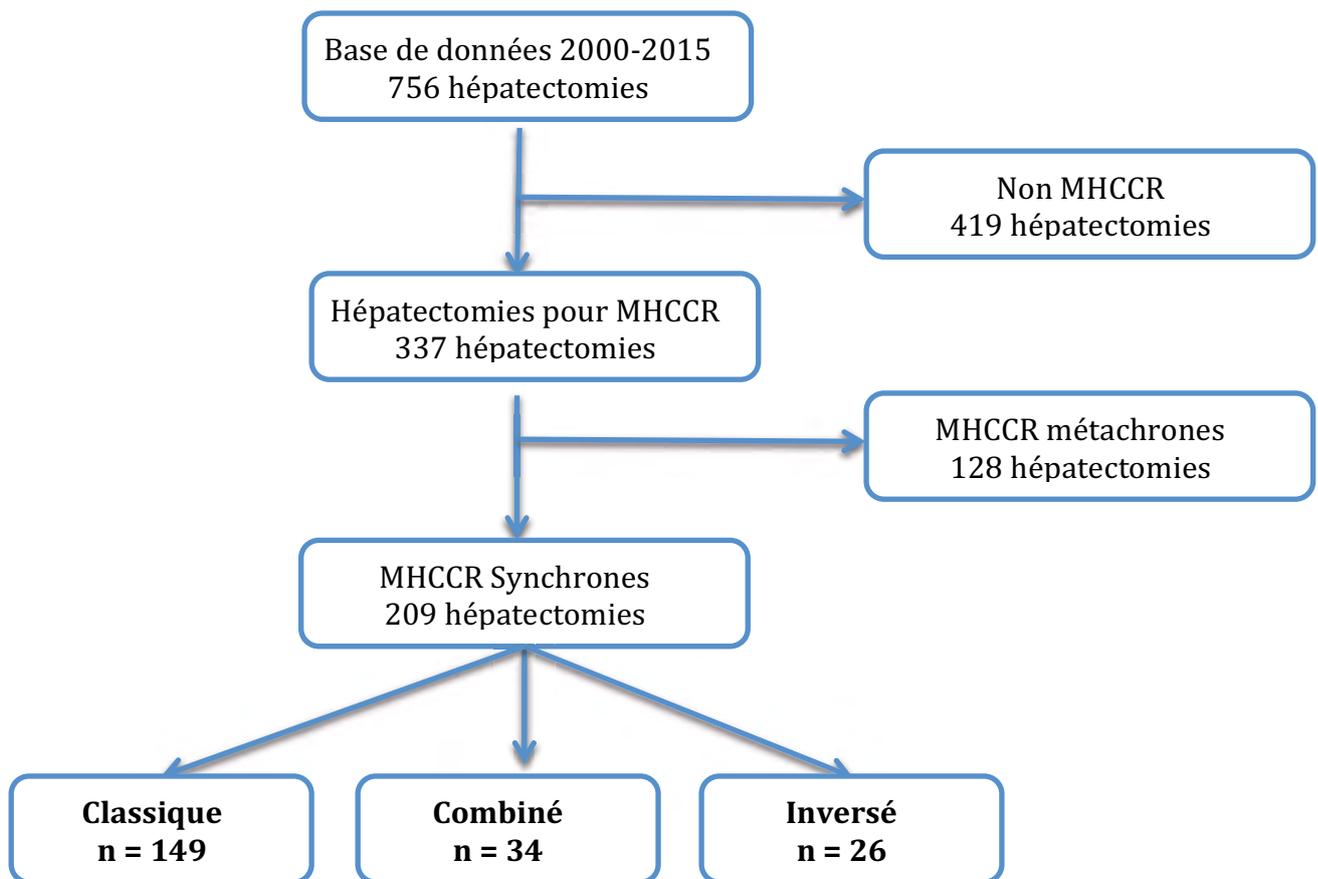
Entre Octobre 2000 et Mai 2015, 756 hépatectomies ont été pratiquées dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Rangueil. La répartition annuelle des hépatectomies pour MHCCR synchrones et métachrones ainsi que les hépatectomies non-MHCCR est reportée dans la figure ci-dessous.



Durant cette période, 170 malades ont eu 209 hépatectomies pour métastases hépatiques synchrones d'un cancer du colon ou du rectum.

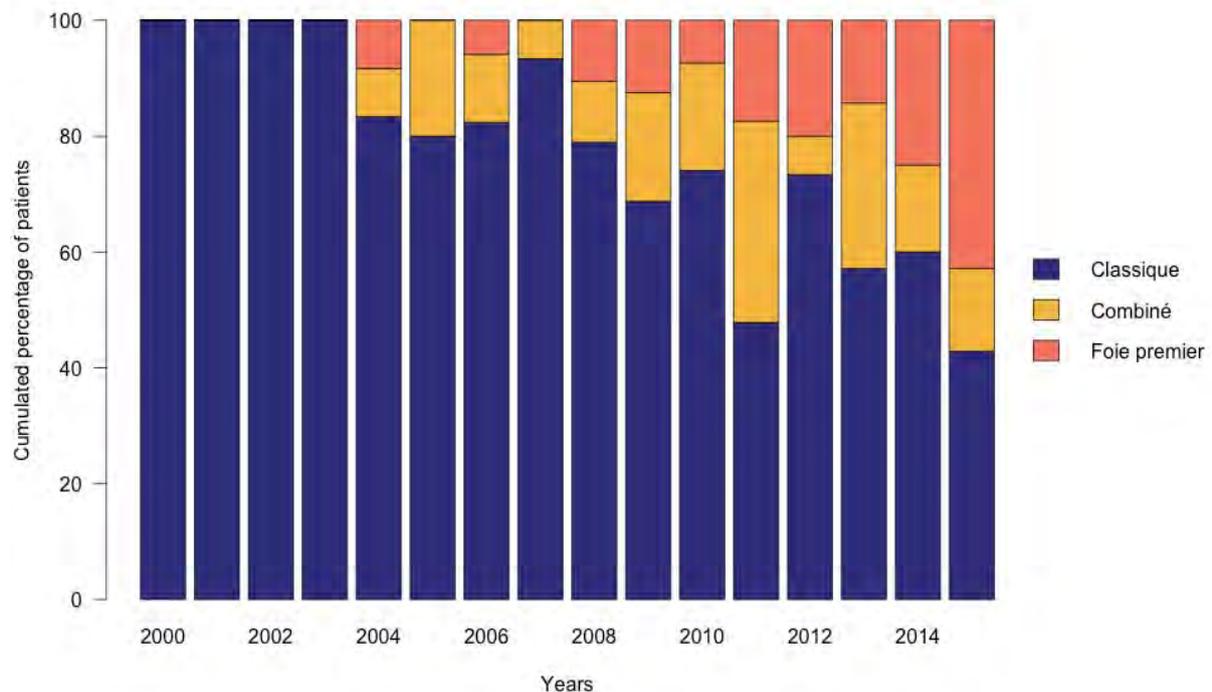
4.1. Description de la cohorte étudiée :

Trois groupes de patients ont été isolés en fonction de la stratégie chirurgicale proposée en RCP : 149 malades (71%) dans le groupe « traitement classique », 34 malades (16%) dans le groupe « traitement combiné » et 26 malades (13%) dans le groupe « traitement inversé ».



La répartition du type de prise en charge en fonction des années de la période d'étude est représentée dans la figure ci-dessous.

On observe une augmentation de la proportion de stratégies inversées au détriment de la stratégie classique (5 à 10% avant 2010 contre 20 à 40% sur les dernières années), tandis que la proportion de stratégies combinées reste stable aux alentours de 20%.



4.2. Caractéristiques préopératoires (tableau1)

La majorité des patients étaient des femmes (n= 107 ; 51,2%) avec un âge moyen au moment de la chirurgie de 62 ± 9 ans. L'IMC moyen était de 25 ± 4 kg/m². Il y avait plus de patients diabétiques dans le groupe classique par rapport au groupe combiné (p=0,04). Quarante-et-un patients (20%) ont été traités pour des tumeurs du rectum. La répartition de ces malades était similaire dans les 3 groupes.

Soixante-six pourcents des patients avaient une répartition bilobaire des lésions avec un nombre moyen de lésions de 4 ± 3 .

Quatre-vingt-six pourcents des patients avaient reçu un traitement néoadjuvant.

Dans le groupe traitement combiné, il y avait significativement moins souvent de traitement néoadjuvant (50% ; $p < 0,001$) et un nombre moyen de cures inférieur par rapport au groupe « classique » et au groupe « inversé ».

Il existait une grande variabilité dans les schémas de chimiothérapie préopératoires. Il y avait significativement plus d'associations bithérapie cytotoxiques avec thérapies ciblées dans les groupes « classique » et « inversé » par rapport au groupe « combiné » ($p = 0,01$). En cas de bithérapie cytotoxique seule, la proportion était significativement plus importante dans le groupe « classique » par rapport aux groupes « combiné » et « inversé » (respectivement, $p = 0,01$ et $0,02$). Le détail des différents schémas thérapeutiques utilisés est disponible en annexe 1.

Il y avait statistiquement plus d'embolisation portale préopératoire dans les groupes « classique » et « inversé » mais pas de différence entre les trois groupes pour les hépatectomies en 2 temps, en effet dans le groupe combiné, une partie de la maladie hépatique bilobaire était réséquée au cours de la chirurgie du primitif.

4.3. Caractéristiques peropératoires (tableau 2)

Il y avait plus de procédures laparoscopiques dans le groupe combiné avec une différence statistiquement significative par rapport au groupe classique ($p = 0,01$). Dans ce sous-groupe, les résections hépatiques par coelioscopie étaient principalement des résections atypiques associées à de la radiofréquence (6 procédures), il y a eu 2 lobectomies gauches. Pour la résection du primitif, il y a eu 2 résections antérieures du rectum, 5 colectomies gauche et 1 colectomie droite.

La durée opératoire médiane était plus longue dans le groupe « combiné » avec une durée moyenne de chirurgie de 240 minutes (min 150 – max 400), avec une différence statistiquement significative avec le groupe classique ($p = 0,01$), pour le groupe « inversé » la tendance était à la limite de la significativité (240 VS 210 ; $p = 0,08$).

Il y avait un nombre d'hépatectomies majeures (résection d'au moins 3 segments hépatiques selon Couinaud) significativement plus élevé ($p < 0,001$) dans les groupes « classique » (51%) et « inversé » (69%) par rapport au groupe combiné (15%). Le nombre médian de segments réséqués était significativement plus élevé dans les groupes classique et inversé : 3 segments (0,5-6) dans le groupe classique et 4 segments

(0,5-6) dans le groupe inversé contre 1 segment (1-5) dans le groupe combiné ($p < 0,001$).

Le taux de clampage et la durée moyenne de clampage étaient significativement moins élevés dans le groupe combiné par rapport au deux autres groupes, $p < 0,001$.

Les gestes chirurgicaux réalisés étaient très variables car adaptés aux localisations et à la charge tumorale des patients. Lorsque cela était possible, il était préféré des résections atypiques et/ou des radiofréquences peropératoires aux résections anatomiques afin de conserver le maximum de parenchyme hépatique fonctionnel en cas de récurrence et de projet de re-hépatomie, et ce d'autant plus que les patients étaient exposés à de fortes doses de chimiothérapie (Annexe 2).

Dans 26% des cas, un geste de radiofréquence peropératoire associée était réalisé, sans différence significative entre les 3 groupes.

Les différentes combinaisons techniques, pouvant associer résection anatomique, atypiques et/ou radiofréquence peropératoire étaient très variables, afin de respecter au maximum le parenchyme hépatique sain restant tout en gardant les meilleures marges de sécurité possible (Annexe 3). Les trois prises en charge les plus fréquentes étaient : résections atypiques (23%) ; hépatomie droite (14%) ; résections atypiques et radiofréquences (13%).

4.4. Caractéristiques postopératoires (tableau 3)

Le taux de complications postopératoires tous stades confondus était de 35%, avec 28% dans le groupe classique, 53% dans le groupe combiné et 50% dans le groupe inversé. La mortalité était de 0.4%, sans différence significative entre les trois groupes.

Le taux de complications non graves était de 18% sans différence entre les 3 groupes. La majorité des complications non sévères était d'origine abdominale ($n = 21$) : collections intra-abdominales ne nécessitant pas un geste interventionnel et traitées médicalement ($n = 5$), des abcès de paroi drainés au lit ($n = 4$), un écoulement prolongé par les drainages ($n = 6$) et des iléus postopératoires ($n = 6$). On notait 6 complications cardiovasculaires (fibrillation atriale paroxystique, thrombophlébite, et surcharge cardiaque ventriculaire gauche). Les complications infectieuses ($n = 12$) étaient représentées par des infections urinaires, de voie veineuse centrale ou périphérique et par des pneumopathies.

Le taux de complications sévères était significativement plus élevé dans le groupe « combiné » 35% versus 12% par rapport au groupe classique ($p=0,03$). Les complications graves du groupe combiné représentent 33% du total de la cohorte ($n=12/36$). Le taux de geste invasif (15%) était plus élevé dans le groupe « combiné », avec une différence significative par rapport au groupe classique ($p<0,001$). Le taux de drainage percutané ($n = 25 ; 12\%$) était comparable dans les trois groupes sans différence statistiquement significative. Les causes de drainage percutané étaient des collections au contact des zones de résections hépatiques. Il y eu 2 drainages pour épanchement pleural (1 dans le groupe classique, et un dans le groupe combiné). Le taux de réintervention était significativement plus élevé dans le groupe « combiné » ($p=0,03$). Les motifs de réintervention ($n=6$) dans le groupe « combiné » étaient : 2 fistules biliaires avec cholépéritoine, 3 complications colorectales à type de fistule anastomotique et sepsis intra-abdominal et un abcès de paroi ayant nécessité un drainage au bloc opératoire. Dans le groupe « classique », les motifs de réintervention ($n=2$) étaient : hémorragie postopératoire et péritonite sur fistule anastomotique d'un rétablissement de la continuité digestive après intervention de Hartmann ayant été réalisé dans le même temps. Il n'y a pas eu de ré-intervention dans le groupe inversé. Deux patients (1 dans le groupe classique et 1 dans le groupe combiné) ont eu à la fois une reprise chirurgicale et un drainage percutané (pour biliome secondaire). Il y a eu un seul décès avant J30 (groupe inversé) lié à une insuffisance hépatocellulaire (intervention réalisée hépatectomie antérieure + tumorectomie).

Le taux de complications biliaires (12%) et de drainage percutané en radiologie interventionnelle (12%) était comparable dans les 3 groupes.

La durée de séjour de séjour était significativement plus longue dans le groupe « combiné » par rapport au groupe « classique » (13 VS 11 ; $p = 0,01$).

Pour le sous-groupe protocole 2 temps, il y a eu 17 échecs (26%) de procédure pour progression de la maladie entre les 2 temps, 11 dans le groupe classique et 6 dans le groupe combiné. Il n'y a pas eu d'échec de stratégie en 2 temps dans le groupe inversé.

Soixante-sept pourcents des patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire. Il y a avait plus de chimiothérapie postopératoire dans le groupe combiné (88%) par rapport au groupe classique (63% ; $p=0,01$) et au groupe inversé (65% ; $p=0,12$).

Le détail des protocoles de chimiothérapies postopératoires est disponible dans l'annexe 3.

4.5. Caractéristiques histologiques (tableau 4)

Le taux de résection R0 était de 76% et comparable dans les trois groupes. Le taux de résection R1 (22%) était également comparable dans les trois groupes. La marge moyenne de résection pour les trois groupes était de 6 ± 8 mm, sans différence statistiquement significative.

Le poids médian des pièces opératoires était significativement moins important dans le groupe combiné par rapport au groupe classique ($p=0,01$) et au groupe inversé ($p=0,03$).

Le nombre de tumeurs sur pièce opératoire était de 3 ± 3 . Il y avait significativement moins de lésions dans le groupe combiné (2 ± 2) par rapport au groupe classique ($p=0,04$) et à la limite de la significativité pour le groupe inversé (4 ± 3 ; $p = 0,056$).

Le taux d'embols tumoraux et le grade de différenciation des tumeurs étaient comparables dans les 3 groupes.

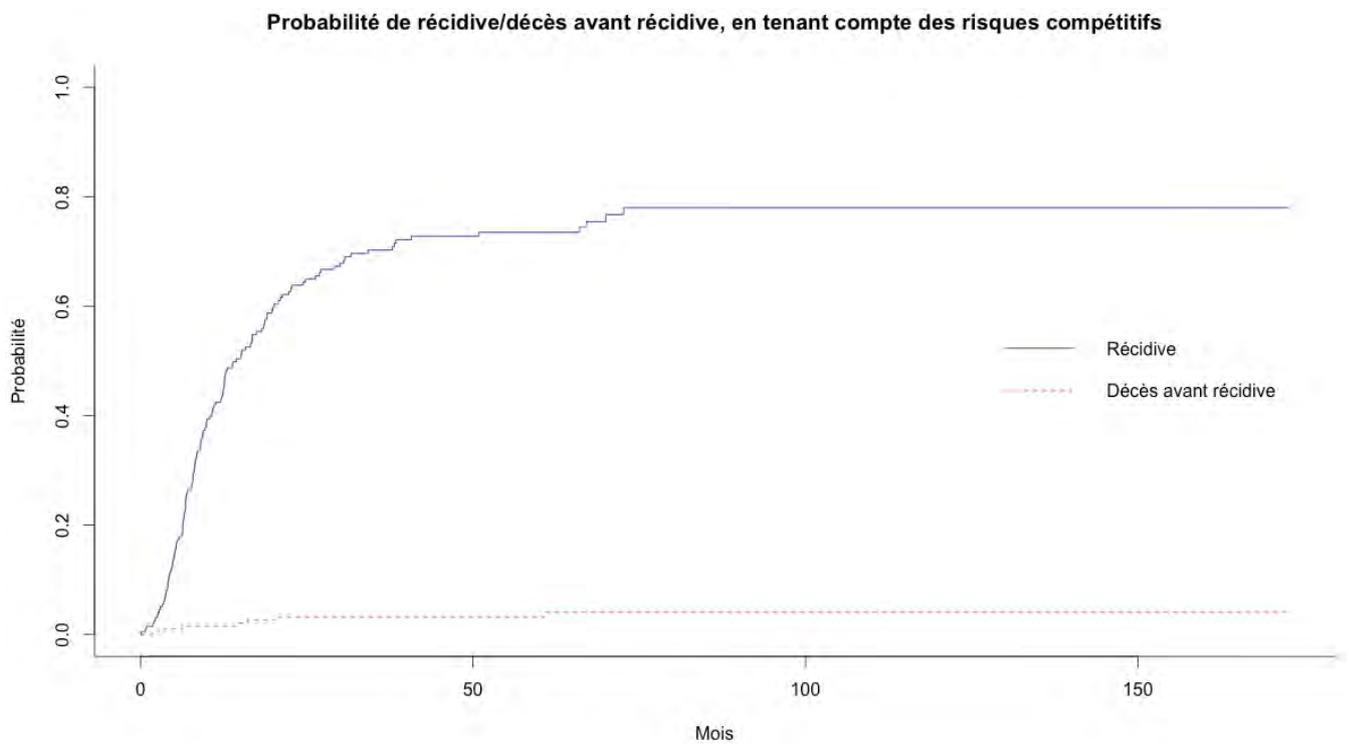
3.6. Suivi des patients

La durée moyenne de suivi était de 44 ± 30 mois avec une médiane de 38 mois (0 -173). Il n'y avait pas de différence significative entre le suivi des 3 groupes : 40 mois (2-173) dans le groupe « classique », 33 mois (2-95) dans le groupe « combiné », 32 mois (0-101) dans le groupe « inversé ».

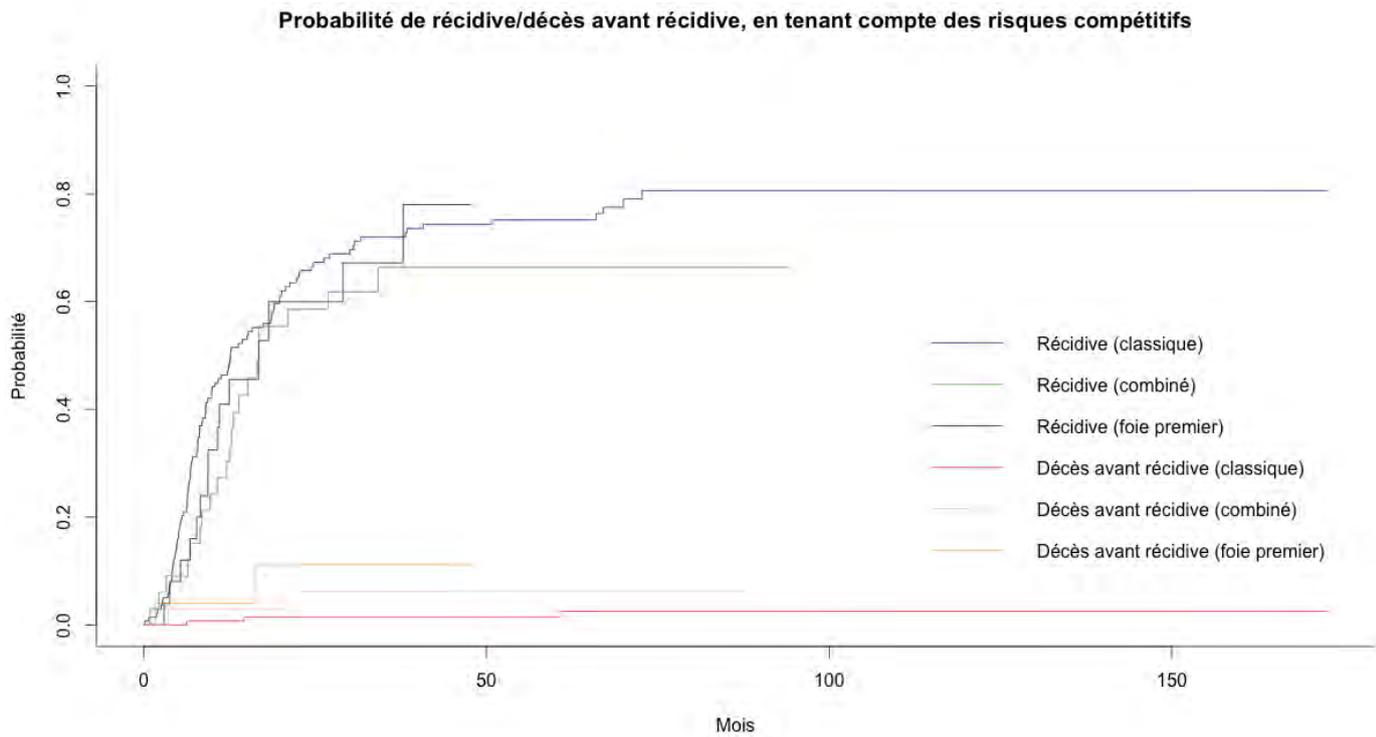
4.7. Récidive de la maladie

Au terme du suivi, 74% des malades ont récidivé. Il n'y avait pas de différence ($p = 0,38$) entre les 3 groupes. Pour le groupe classique, le taux de récidive était de 78%, de 64% pour le groupe combiné et de 65% pour le groupe inversé.

L'évolution de la récidive au cours du temps pour la cohorte est représenté ci-dessous. Le délai médian de récidive était de 14 mois (0-173).



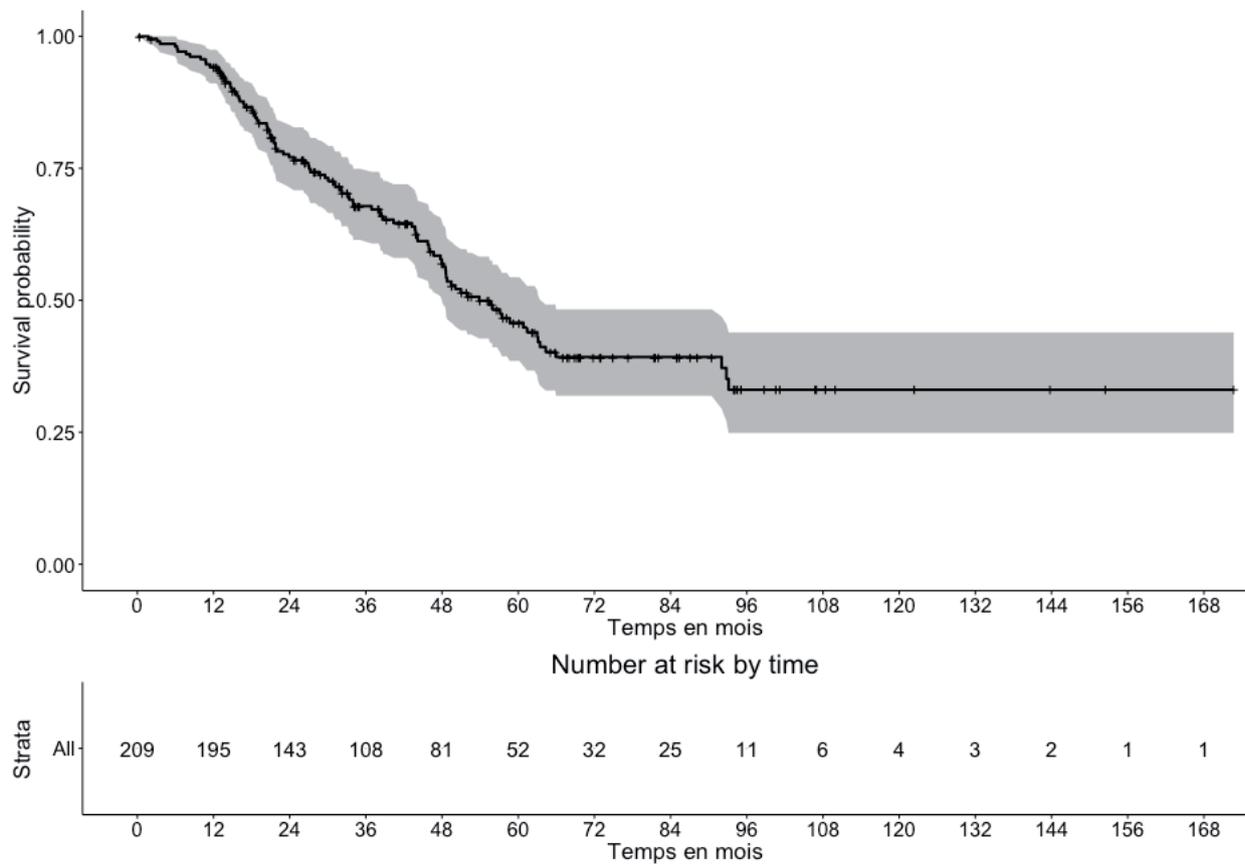
L'évolution de la récurrence au cours du temps pour les 3 groupes d'analyse est représenté ci dessous. Pour le groupe classique, le délai médian de récurrence était de 13 mois (0-173), de 17 mois (1-94) pour le groupe combiné et de 17 mois pour le groupe inversé (3-95). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes pour le délai médian de récurrence ($p=0,36$).



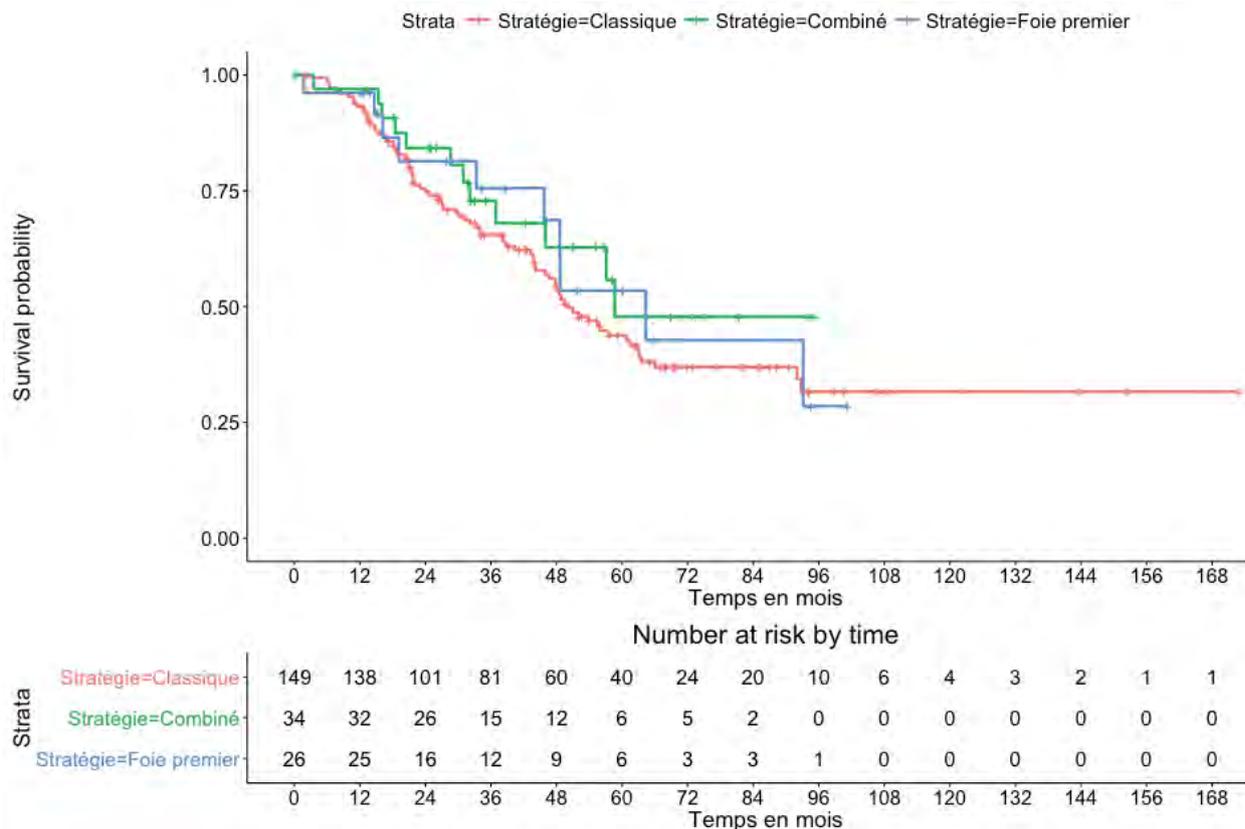
4.8. Survie globale

La probabilité de survie globale en fonction des groupes et pour le total des malades est représentée dans le tableau 5.

La probabilité de survie globale des patients de notre cohorte était de 68% à 3 ans et de 46% à 5 ans, avec une durée médiane de survie de 54 (0-173) mois.



La survie globale pour le groupe classique était de 66% à 3 ans et de 44% à 5 ans (médiane de survie : 50 mois (3-173)). Pour le groupe combiné, la survie à 3 ans était de 73% et de 48% à 5 ans (médiane de survie : 59 mois (4-95)). Pour le groupe inversé, la survie à 3 ans était de 74% et de 50% à 5 ans (médiane de survie : 64 mois (0-101)). Il n’y avait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes : classique vs combiné (p=0,24) ; classique vs inversé (p=0,54) ; combiné vs inversé (p=0,76).



Facteurs pronostiques de survie globale (tableau 6)

En analyse univariée, les variables significativement associées à une diminution de la survie globale étaient : la réalisation de plus de 5 cures de CNA, la présence de plus de 5 lésions en préopératoire, la stabilité radiologique des lésions après CNA, la réalisation d’un protocole en 2 temps, une histologie peu différenciée, la présence d’embols tumoraux, une résection R1, la survenue d’une complication biliaire et la récurrence de la

maladie. L'absence de clampage et l'absence de CNA étaient des facteurs protecteurs en analyse univariée.

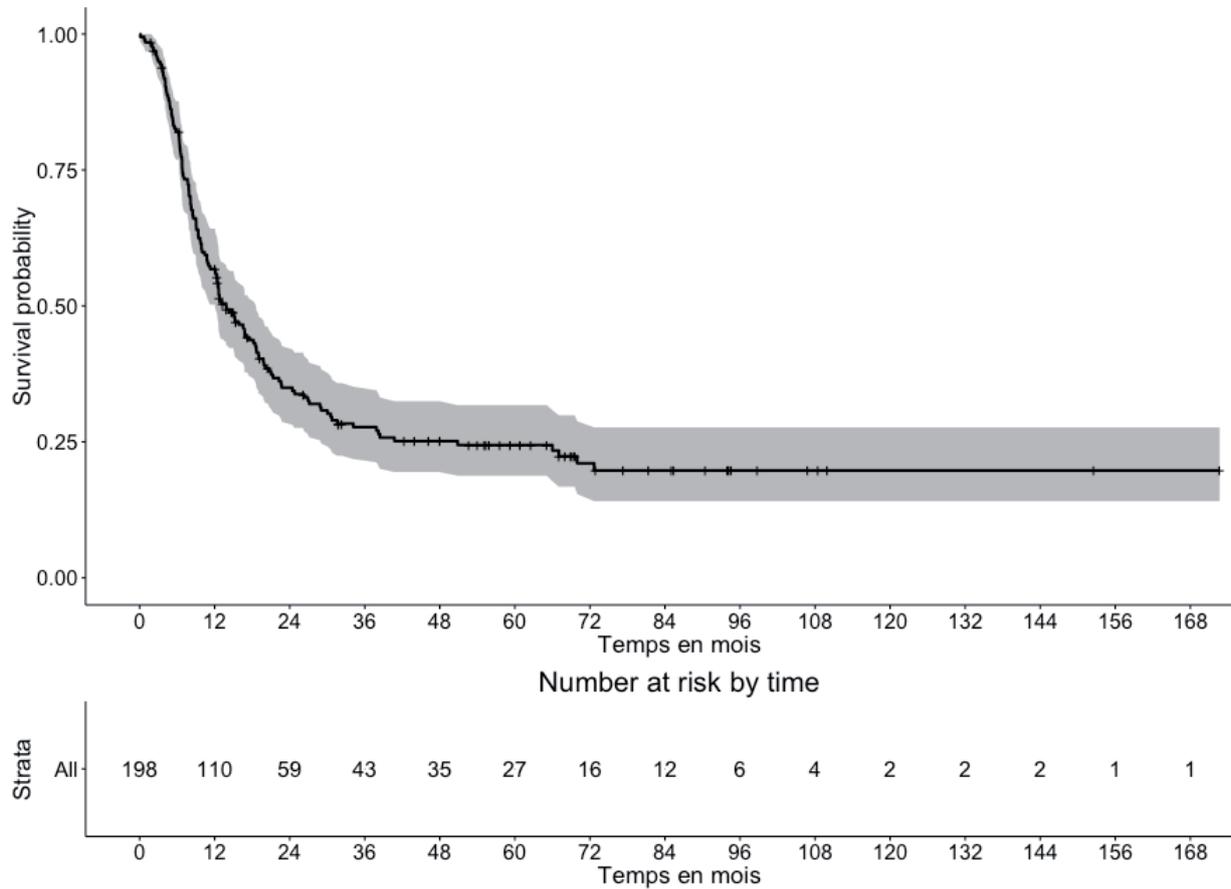
Les variables significativement associées à la survie globale en analyse multivariée sont représentées dans le tableau ci dessous :

Analyse multivariée			
	OR	IC95%	p
Pas de chimiothérapie néoadjuvante	3,53	[1,21-10,28]	0,02
Stabilité radiologique après chimio néoadj.	4	[2,06-7,78]	< 0,001
Protocole 2 temps	2,61	[1,49-4,57]	0,001
Anapath : grade peu différencié	12,40	[3,94-38,97]	< 0,001
Embols	3,10	[1,65-5,83]	0,001
Complication biliaire	2,67	[1,32-5,38]	0,01
Récidive de la maladie	3,95	[1,66-9,44]	0,002

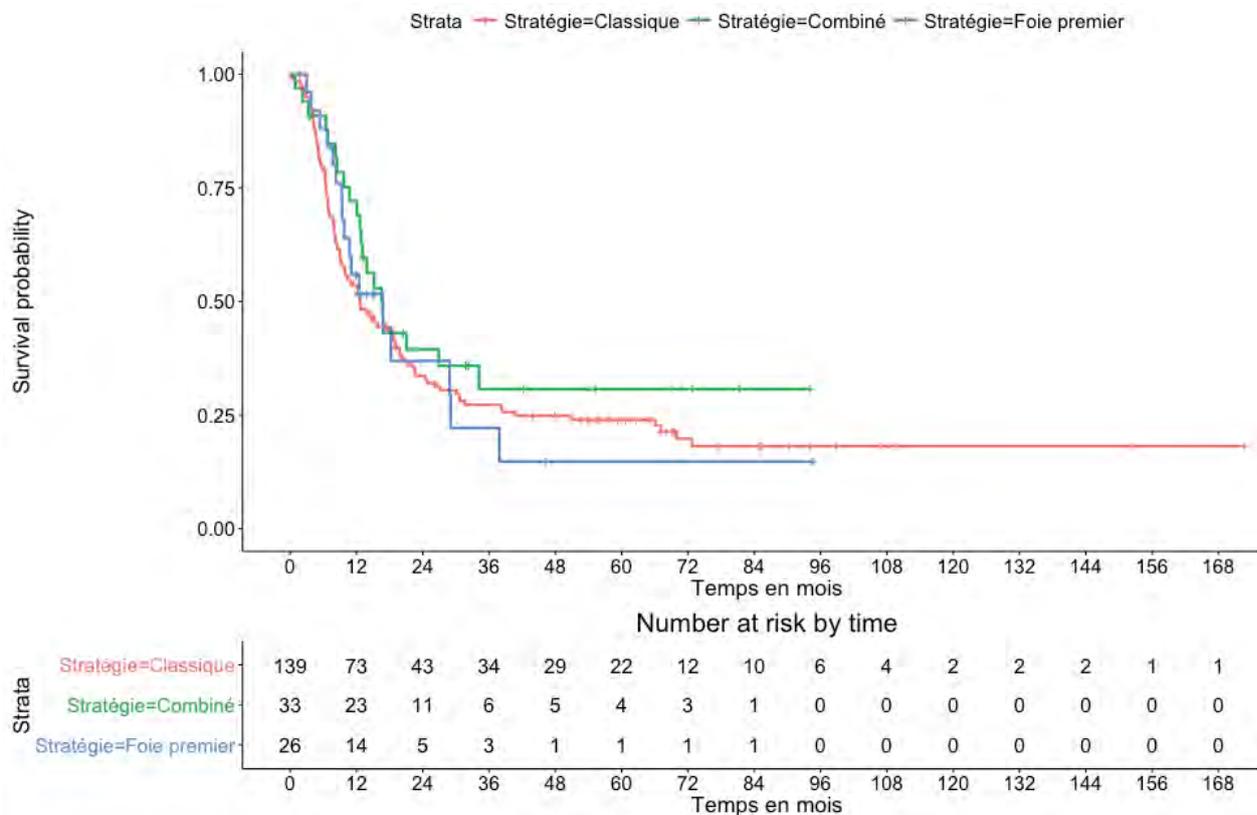
4.9. Survie sans récurrence

La probabilité de survie sans récurrence en fonction des groupes et pour le total des malades est représentée dans le tableau 7.

La probabilité de survie sans récurrence des patients de notre cohorte était de 28% à 3 ans et de 24% à 5 ans, avec une durée médiane de survie sans récurrence de 14 mois (1-173 mois).



La survie sans récurrence pour le groupe classique était de 27% à 3 ans et de 24% à 5 ans (médiane de SSR : 13 mois (1-173 mois)). Pour le groupe combiné, la survie sans récurrence à 3 ans était de 31% et restait inchangée à 5 ans (médiane de SSR : 17 mois (1-94 mois)). Pour le groupe inversé, la survie sans récurrence à 3 ans était de 22% et de 15% à 5 ans (médiane de SSR : 17 mois (3-95)). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 3 groupes : classique vs combiné ($p=0,22$) ; classique vs inversé ($p=0,89$) ; combiné vs inversé ($p=0,38$).



Facteurs pronostiques de survie sans récurrence (tableau 8)

En analyse univariée, les variables significativement associées à une diminution de la survie globale étaient : le nombre de cures de chimiothérapie préopératoire >5, la durée de clampage >30 minutes, les pertes sanguines estimées >1000mL, la présence d'embols, un drainage radiologique percutané.

L'absence de clamage était un facteur de protection, de même que l'absence de chimiothérapie néoadjuvante, un nombre de segments réséqués inférieurs à 2 et l'administration d'une chimiothérapie postopératoire à base de bithérapie cytotoxique.

Les variables significativement associées à la survie sans récurrence en analyse multivariée sont représentées dans le tableau ci-dessous :

	Analyse multivariée		
	OR	IC95%	p
Nombre de cures CNA > 5	1,85	[1,18-2,91]	0,01
Pertes sanguines >1000mL	1,86	[1,28-2,71]	0,01
Embols	2,08	[1,26-3,45]	0,004
Drainage radio	2,06	[1,27-3,36]	0,003
Chimio post op = bithérapie cytotoxique	0,65	[0,42-0,99]	0,04

5. DISCUSSION

Les métastases hépatiques des cancers colorectaux restent la principale indication de résection hépatique pour cancer ^{6,44,45}. Il est actuellement admis que la résection des métastases hépatiques synchrones, chez des patients sélectionnés, améliore significativement la survie et la qualité de vie des malades ⁴⁶. La séquence chirurgicale pour conduire le patient à une résection complète en cas de MHsCCR est un sujet faisant l'objet de nombreuses publications. Pourtant, aucun consensus clair n'a à l'heure actuelle pu être émis avec un niveau de preuve élevé ⁴⁷. Les données de la littérature sont difficiles à généraliser car constituées par des séries le plus souvent monocentriques et qui reflètent plus l'expérience d'une équipe, biaisée par son recrutement propre, ses indications et son expérience chirurgicale. Les progrès récents en matière de technique chirurgicale, anesthésique et de traitements péri-opératoires ont permis d'emmener un nombre croissant de patients à la résection ⁴⁸⁻⁵⁰. Cependant, le nombre de patients potentiellement résécables est souvent sous-estimé ³¹ et trop de patients sont jugés irrésécables avant d'avoir été adressés à un centre expert ⁵¹.

Notre étude constitue la 2^e plus grosse série comparant les 3 stratégies en cas de MHsCCR. La plus importante regroupait 1004 patients et a été publiée en 2013 par Mayo et al ³⁸. Les séries de Brouquet et al ³⁹ et Van der Pool ⁴⁰ publiées en 2010 comportaient des effectifs moindres, respectivement 142 et 57 patients. Ces différentes séries ³⁸⁻⁴⁰ incluaient des patients entre 1982 et 2011 pour la plus importante avec donc un biais sur le type de traitements administrés, notamment les chimiothérapies. Van der Pool et al s'intéressaient spécifiquement aux cancers du rectum. Aucune de ces trois séries ³⁸⁻⁴⁰ ne retrouvait de différence statistiquement significative entre les 3 groupes. Une méta-analyse conduite en 2015 par Kelly & al ⁸ retrouvait les mêmes conclusions. Aucune des 3 stratégies ne semblait montrer de supériorité sur les autres.

La survie globale et sans récurrence à 5 ans de notre population était respectivement de 45% et 24% avec une mortalité quasi nulle (0,4%) et d'une morbidité de 35%. Ces chiffres sont en accord avec ceux de la méta-analyse menée par Kelly & al sur les études récentes. L'augmentation de la survie globale au cours des dernières années est cependant à mettre en contraste avec le taux de récurrence (74%) qui reste élevé, de 50 à

75% dans la littérature ^{13,52}, et qui laisse penser que l'augmentation de la survie globale est plus liée aux progrès des chimiothérapies qu'à la chirurgie. Ainsi, si le dogme de la résection R0 comme seul traitement curatif possible reste vrai, la chirurgie doit désormais être considérée comme l'un des outils d'une prise charge complexe et multimodale des MHsCCR, y compris en cas de résections répétées après récurrence qui permettent d'augmenter encore la survie globale ⁵³.

Dans ce travail, seulement 50% des patients du groupe combiné ont eu une chimiothérapie néoadjuvante (contre 93% et 96% dans le groupe classique et inversé). Si pour les lésions de résécabilité limite ou nécessitant des gestes de résection étendue l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante est admise par tous ^{14,34,46}, pour les lésions résécables d'emblée, le bénéfice de la chimiothérapie néoadjuvante reste discuté ^{34,54,55}, puisqu'en cas d'hépatectomie mineure et de résection colique sans facteurs de risque, une chirurgie d'emblée est une option acceptable ^{54,56}. Les groupes « classique » et « inversé » avaient significativement plus de nombre de cures de chimiothérapie préopératoires par rapport au groupe « combiné ». Cela est dû au fait que certains patients nous étaient adressés pour 2^e avis, en ayant déjà eu plusieurs cures de chimiothérapie à visée palliative pour une maladie jugée initialement non résécable.

Le taux de résection R1 observé chez nos malades était de 22% et correspond aux taux rapportés dans la littérature qui varient de 5 à 25% pour les séries les plus récentes traitant des MHsCCR ^{28,38-40,57-60}. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients inclus avaient pour la majorité une maladie bilobaire (66%) et que notre équipe privilégie les résections atypiques et les chirurgies plus économes en parenchyme hépatique. Cependant, le fait d'avoir des marges de résection R1 n'influence pas la SG et la SSR en analyse multivariée, que ce soit dans notre série ou dans les données récentes de la littérature ^{57,60,61}. Cela peut s'expliquer par une efficacité plus importante des nouvelles générations de chimiothérapies sur la maladie microscopique résiduelle ⁵⁷.

Nous avons retrouvé un rôle pronostique oncologique important de la biologie tumorale. En effet, dans notre étude, l'absence de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur indépendant de diminution de la survie globale. De la même manière un nombre de cures de CNA supérieur à 5 péjore le pronostic par rapport aux

patients n'ayant pas besoin de plus de 5 cures pour être opérés. En effet notre attitude, basée sur l'essai contrôlé randomisé de l'EORTC ¹⁴ en cas de MHCRC est d'administrer 4 à 6 cures de CNA et en cas de réponse de réaliser la résection hépatique. Les patients ayant eu besoin de plus de cures ou d'un changement de ligne de chimiothérapie pour pouvoir être réséqués ont donc une moins bonne chimiosensibilité et donc un plus mauvais pronostic. De même, une tumeur avec un grade histologique peu différencié péjore fortement le pronostic oncologique en analyse multivariée. C'est pour cela qu'il nous paraît très important de réaliser une chimiothérapie initiale afin de tester la chimiosensibilité de la maladie pour pouvoir maintenir un contrôle de la maladie tout au long de la séquence thérapeutique. L'impact majeur de la biologie tumorale, notamment le statut RAS, sur le pronostic oncologique ⁶² fait également partie des futurs enjeux lors de la sélection des malades, avec des schémas de chimiothérapie de plus en plus personnalisés afin d'obtenir le meilleur contrôle tumoral possible. Le seul facteur protecteur indépendant de survie sans récurrence était la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante. Le rôle de la chimiothérapie adjuvante semble également bien établi pour la survie sans récurrence ⁶³, avec un rôle bénéfique statistiquement significatif des bithérapies cytotoxiques seules ⁶⁴, l'adjonction d'une thérapie ciblée n'apportant aucun avantage et pouvant être même délétère dans deux essais randomisés ^{65,66}.

Le nombre de lésions hépatiques préopératoires était différent du nombre de lésions retrouvées à l'analyse histologique. Cela peut s'expliquer par : 1/ les radiofréquences peropératoires (26%) sur lesquelles aucune analyse histologique ne peut être réalisée ; 2/ les métastases ayant disparu sous chimiothérapie, en effet 66% des patients avaient une réponse positive à la chimiothérapie. Le taux de « *missing métastases* » ne peut être évalué précisément dans notre série. Dans la littérature, ce taux est estimé à 5% ⁶⁷⁻⁶⁹, et l'échographie peropératoire systématique permet cependant limiter ce biais en retrouvant des lésions qui n'étaient plus visibles au scanner avec une meilleure sensibilité ; 3/ les protocoles 2 temps, qui étaient réalisés sur des malades avec une forte charge tumorale et des lésions bilobaires, étaient principalement responsables de cette différence puisqu'une partie des lésions de l'évaluation préopératoire était laissée en place entre les deux temps. Nous avons mené une analyse en sous-groupe excluant les deux temps, ce qui permet de retrouver un taux de lésions sur pièce opératoire et un taux de lésions préopératoire comparable (moyenne 3±3 vs 3±3, p = 0,73).

Notre taux global de complications postopératoires était de 35% ce qui est comparable avec les taux de la littérature qui varient de 26 à 36%^{8,9,38,39,70}. Les malades du groupe « combiné » avaient un taux de complications sévères de 35% qui était significativement plus important que ceux des groupes « classique » (12%) et « inversé » (19%). Le taux de complications sévères du groupe « combiné » était supérieur à celui des études sur le sujet qui étaient de 19 et 12%^{38,39}. Mais dans ces études^{38,39}, les détails des complications n'étaient pas donnés. Ces complications sévères du groupe « combiné » étaient dans 33% d'origine colorectale et dans 58% d'origine biliaire. Nous avons retrouvé que la survenue de complications postopératoires telles que la nécessité d'un drainage percutané ou la survenue de complications biliaires étaient des facteurs indépendant de mauvais pronostic en terme de survie globale et de survie sans récurrence en analyse multivariée. S'il est bien démontré que la survenue de complications postopératoires péjore le pronostic oncologique⁷¹, la nature de ces complications n'est le plus souvent pas décrite. Nous n'avons pas retrouvé de données dans la littérature concernant le lien entre complications biliaires après hépatectomie et pronostic oncologique. Cette piste est sans doute à « creuser » afin de savoir si nous pouvons faire un parallèle entre la fistule biliaire au cours de la chirurgie hépatique et la fistule après chirurgie du rectum sur la récurrence locale⁷². Nous montrons donc dans ce travail qu'il est indispensable de prendre en compte le risque de complications postopératoires au moment du choix de la stratégie thérapeutique car il conditionne aussi la survie globale et sans récurrence⁷⁰.

Dans le groupe « classique », la survie globale à 5 ans de 44% était conforme avec les résultats de la littérature allant de 22% à 55%^{73,74}, au prix d'un taux de complications graves de 12%. Il en était de même pour la survie sans récurrence de 24% à 5 ans. La stratégie classique permet de mettre à l'abri le patient des complications propres du primitif comme la perforation, l'occlusion et l'hémorragie, ce taux de complication allant de 3,5 à 46% dans la littérature^{75,76}. Elle présente aussi l'avantage de pouvoir réaliser une chimiothérapie d'intervalle avant le temps hépatique et ainsi de tester la biologie tumorale afin de mieux sélectionner les malades répondeurs et qui bénéficieront le plus d'un geste de résection surtout s'il est étendu.

Dans le groupe « combiné », la survie globale à 5 ans de 48% était conforme avec les données de la littérature allant de 21 à 73%^{40,77}, la SSR était de 31% à 5 ans, au prix d'une morbidité grave de 35%. Dans notre série, le groupe combiné avait une maladie initiale moins évoluée et un geste chirurgical hépatique moins lourd que dans les deux autres stratégies. Il y avait significativement moins de lésions initiales, de segments réséqués, de taux de clampage pédiculaire (et en cas de clampage un temps significativement plus court), le poids de la pièce opératoire était plus faible et le nombre de lésions sur pièce opératoire était moins élevé. Malgré cela, le taux de complications graves était significativement plus élevé avec une durée de séjour plus importante, et la SG et la SSR étaient similaires aux deux autres groupes. Le taux de complications postopératoires de cette stratégie est dépendant du geste de résection hépatique effectué et évalué dans la littérature entre 5 et 48% en cas d'hépatectomie mineure et entre 33 et 55% en cas d'hépatectomie majeure^{36,78,79}. Certaines séries retrouvent, comme nous, un taux de complications intra-abdominales plus élevé⁸ chez ce groupe de malades. Dans le groupe « combiné », on retrouve donc une morbidité sévère plus élevée que celle des stratégies « classique » et « inversé » alors que les gestes chirurgicaux hépatiques sont moins lourds. De même, dans ce groupe on retrouve des survies identiques aux deux autres stratégies alors que la maladie initiale est moins évoluée. On peut alors se demander si cette stratégie « combinée » doit continuer à être développée comme le suggèrent de nombreuses études récentes^{70,79-81}. Une des pistes de réflexion pour tenter de diminuer cette morbidité serait d'intégrer à la décision thérapeutique des scores prédictifs de morbi-mortalité postopératoire^{21,82,83} que ce soit sur le geste colorectal ou le geste hépatique. L'intérêt d'une stomie de protection en cas de résection colique ou rectale à risque doit probablement être une option à discuter de manière plus systématique, d'autant qu'en cas de stratégie à plusieurs étapes la stomie pourra être refermée lors d'un des temps chirurgicaux⁸⁴. In fine, l'état physiologique du patient, et ses comorbidités sont aussi importants à prendre en compte que le nombre, la taille et la localisation des tumeurs pour choisir sa stratégie chirurgicale.

Dans le groupe « inversé », la survie à 5 ans de 50% était également conforme avec les données de la littérature allant de 39 à 67%^{39,40}, la SSR à 5 ans était de 16%, au prix d'une morbidité grave de 19%. Cette stratégie paraît particulièrement intéressante dans les cas de MHsCCR de résécabilité limite qui pourraient devenir non résécables en cas de

progression tumorale. Pour certains auteurs, l'état d'immunodépression relative qui suit la chirurgie du primitif peut entraîner une progression de la maladie hépatique, surtout en cas de complications postopératoires qui conduit à une chimiothérapie retardée ^{85,86}. Cette stratégie semble en outre être bien adaptée pour les tumeurs rectales avec métastases hépatiques synchrones, où la chirurgie du primitif est à risque de complications et où il faut souvent un traitement néoadjuvant spécifique et long.

Notre étude est une analyse rétrospective de données saisies de manière prospective, avec les biais que cela comporte. Il existait une hétérogénéité des traitements de chimiothérapie pré et postopératoire, que ce soit en terme de molécules utilisées ou en nombre de cures. Ceci s'explique par le fait qu'une grande partie des patients nous étaient adressés en 2^{ème} ou 3^{ème} intention avec une prise en charge médicale déjà mise en route. En effet de nombreux patients du groupe classique avaient eu la résection du primitif en dehors de notre centre sans que nous ayons été consultés et certains avaient déjà débuté un protocole de chimiothérapie à visée palliative, y compris dans le groupe inversé. Pour ces patients, nous n'aurions peut être pas choisi la même stratégie initiale si nous avions traité les malades en 1^{ère} intention.

Il apparaît aujourd'hui évident que ces dossiers complexes de MHsCCR doivent être adressés à des centres experts à la fois en chirurgie hépatobiliaire mais aussi colorectale, impliquant si besoin plusieurs chirurgiens au décours de la prise en charge. Un travail récent de Hyder & al. ²⁰ a montré que le taux de complications et de mortalité en cas de chirurgie hépatobiliaire complexe était moins élevé lorsqu'il était réalisé dans un centre expert universitaire. Il convient également de rappeler le rôle essentiel des RCP spécialisées voire dédiées, qui doivent comprendre non seulement un chirurgien hépatobiliaire mais également un chirurgien colorectal au moment de la prise de décision initiale concernant la stratégie thérapeutique. En effet Qureshi & al ⁵¹ ont montré récemment que les points de vue combinés de ces deux spécialistes pouvaient aider à mieux sélectionner les patients pour choisir la meilleure stratégie.

6. CONCLUSION

Notre travail sur la résection des métastases hépatiques synchrones des cancers colorectaux montre de bons résultats de survie globale (46%) au prix d'une mortalité quasi nulle et d'une morbidité globale de 36%. La survie sans récurrence à 5 ans reste quant à elle stable à 24%. Comme principaux facteurs pronostiques de survie, nous avons retrouvé des critères liés à la chimio-sensibilité et à la biologie tumorale. En revanche, le type de stratégie initiale (classique, combiné ou inversé) n'avait pas d'impact sur la survie globale, ni sur la survie sans récurrence.

On constate cependant dans ce travail que le groupe « traitement combiné », malgré une maladie moins évoluée et une chirurgie hépatique moins lourde, n'avait pas de meilleurs chiffres de survie que les deux autres groupes et un taux de complications sévères significativement plus important.

La discussion de ces dossiers de métastases hépatiques synchrones de cancer colorectal est souvent complexe, et le choix de la stratégie thérapeutique initiale va conditionner l'avenir du malade. Il est donc nécessaire de traiter ceux-ci au cours de RCP dédiées spécialisées, afin d'adapter la stratégie en fonction du patient, de ses comorbidités, du contrôle de la maladie par la chimiothérapie et de sa charge tumorale. Cela permettrait que le plus de patients possible aient accès à une résection complète.

En cas de forte charge tumorale hépatique, on choisira une stratégie inversée dont nous avons confirmé la sûreté et l'efficacité. En cas de tumeur symptomatique ou volumineuse (T4), d'autant plus s'il y a une faible charge tumorale hépatique, on choisira la stratégie classique. La stratégie combinée doit rester limitée aux exérèses hépatiques mineures ou au 1^{er} temps chirurgical d'une hépatectomie en deux temps et doit tenir compte de la localisation de la tumeur primitive. En cas d'hépatectomie majeure, la résection combinée ne doit pas être privilégiée.

Le Président du Jury

Professeur Bertrand SUC
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie Digestive
CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
N° ADEL 311974041
Tél. 05 61 32 27 41 ou 05 61 32 29 33

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

POUR LE DOYEN EMPÊCHÉ
LE DIRECTEUR DES SERVICES
ADMINISTRATIFS
M. C. JANTON

Références

1. Binder-Foucard, F. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: Solid tumors. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **62**, 95–108 (2014).
2. Allemani, C. *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet (London, England)* **385**, 977–1010 (2015).
3. Cowppli-bony, A. *Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine.* (2016).
4. Riihimäki, M., Thomsen, H., Sundquist, K. & Hemminki, K. Colorectal cancer patients: what do they die of? *Frontline Gastroenterol.* **3**, 143–149 (2012).
5. Dupré, A., Gagnière, J., Chen, Y. & Rivoire, M. [Management of synchronous colorectal liver metastases]. *Bull. Cancer* **100**, 363–371 (2013).
6. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2015. *CA. Cancer J. Clin.* **65**, 5–29 (2015).
7. Manfredi, S. *et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* **244**, 254–9 (2006).
8. Kelly, M. E. *et al.* Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J. Surg. Oncol.* **111**, 341–351 (2015).
9. Van Amerongen, M. J. *et al.* Short term and long term results of patients with colorectal liver metastases undergoing surgery with or without radiofrequency ablation. *Eur. J. Surg. Oncol.* **42**, 523–530 (2016).
10. Van der Geest, L. G. *et al.* Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases. *Clin Exp Metastasis* **32**, 457–465 (2015).
11. Leporrier, J. *et al.* A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br. J. Surg.* **93**, 465–474 (2006).
12. Nordlinger, B. *et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* **77**, 1254–1262 (1996).
13. Angelsen, J.-H. *et al.* Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-

- recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J. Surg. Oncol.* **13**, 328 (2015).
14. Nordlinger, B. *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* **371**, 1007–1016 (2008).
 15. Wieser, M. *et al.* Peri-operative chemotherapy for the treatment of resectable liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMC Cancer* **10**, 309 (2010).
 16. Hurwitz, H. *et al.* Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2335–2342 (2004).
 17. Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1408–1417 (2009).
 18. Lewis, H. L. & Bloomston, M. Hepatic Artery Infusional Chemotherapy. *Surg. Clin. North Am.* **96**, 341–355 (2016).
 19. Le, D. T. *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2509–2520 (2015).
 20. Hyder, O., Sachs, T., Ejaz, A., Spolverato, G. & Pawlik, T. M. Impact of Hospital Teaching Status on Length of Stay and Mortality Among Patients Undergoing Complex Hepatopancreaticobiliary Surgery in the USA. *J. Gastrointest. Surg.* **17**, 2114–2122 (2013).
 21. Farges, O., Goutte, N., Bendersky, N. & Falissard, B. Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann. Surg.* **256**, 697-704–5 (2012).
 22. Kingham, T. P. *et al.* Hepatic parenchymal preservation surgery: Decreasing morbidity and mortality rates in 4,152 resections for malignancy. *J. Am. Coll. Surg.* **220**, 471–479 (2015).
 23. Dimitroulis, D. *et al.* Indications, limitations and maneuvers to enable extended hepatectomy: current trends. *World J. Gastroenterol.* **20**, 7887–93 (2014).
 24. Jaeck, D. *et al.* A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* **240**, 1037-49-51 (2004).
 25. Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D. & Bismuth, H. Two-stage

- hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* **232**, 777–85 (2000).
26. Schnitzbauer, A. A. *et al.* Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* **255**, 405–414 (2012).
 27. Alper Sag, A., Selcukbiricik, F. & Mandel, N. M. Evidence-based medical oncology and interventional radiology paradigms for liver-dominant colorectal cancer metastases. *World J. Gastroenterol.* **22**, 3127–3149 (2016).
 28. Lin, Q. *et al.* Determinants of Long-Term Outcome in Patients Undergoing Simultaneous Resection of Synchronous Colorectal Liver Metastases. *PLoS One* **9**, e105747 (2014).
 29. Schadde, E. *et al.* ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: Results of a multicenter analysis. *World J. Surg.* **38**, 1510–1519 (2014).
 30. Ychou, M. *et al.* A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 4289–97 (2013).
 31. Takatsuki, M. *et al.* Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. *Eur. J. Surg. Oncol.* **42**, 184–189 (2016).
 32. Giacchetti, S. *et al.* Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver. *Ann. Oncol.* 663–669 (1999).
 33. Phelip JM, Bouché O, Conroy T, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, B. L. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. (2016). Available at: <http://www.tncd.org/>.
 34. Adam, R. *et al.* Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat. Rev.* **41**, 729–741 (2015).
 35. Wanebo, H. J., Semoglou, C., Attiyeh, F. & Stearns, M. J. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am. J. Surg.* **135**, 81–85 (1978).
 36. Chua, H. K. *et al.* Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary

- colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis. Colon Rectum* **47**, 1310–1316 (2004).
37. Mentha, G. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br. J. Surg.* **93**, 872–878 (2006).
 38. Mayo, S. C. *et al.* Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: A multicenter international analysis. *J. Am. Coll. Surg.* **216**, 707–718 (2013).
 39. Brouquet, A. *et al.* Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J. Am. Coll. Surg.* **210**, 934–941 (2010).
 40. Van der Pool, A. E. *et al.* Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br. J. Surg.* **97**, 383–390 (2010).
 41. Baltatzis, M., Chan, A. K. C., Jegatheeswaran, S., Mason, J. M. & Siriwardena, A. K. 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.* **42**, 159–165 (2016).
 42. Dindo, D., Demartines, N. & Clavien, P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* **240**, 205–13 (2004).
 43. Balzan, S. *et al.* The “50-50 Criteria” on Postoperative Day 5. *Ann. Surg.* **242**, 824–829 (2005).
 44. Shah, B. C. *et al.* National trends in discharge disposition after hepatic resection for malignancy. *HPB (Oxford)*. **13**, 96–102 (2011).
 45. Dimick, J. B. *et al.* National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J. Am. Coll. Surg.* **199**, 31–38 (2004).
 46. Lam, V. W. T. *et al.* A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. **16**, 101–8 (2014).
 47. Kassahun, W. T. Unresolved issues and controversies surrounding the management of colorectal cancer liver metastasis. *World J. Surg. Oncol.* **13**, 61 (2015).
 48. Wagman, L. D. *et al.* Importance of response to neoadjuvant therapy in patients

- with liver-limited mCRC when the intent is resection and/or ablation. *Clin. Colorectal Cancer* **12**, 223–32 (2013).
49. Folprecht, G. *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* **11**, 38–47 (2010).
 50. Basso, M. *et al.* Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e3722 (2016).
 51. Qureshi, M. S., Goldsmith, P. J., Maslekar, S., Prasad, K. R. & Botterill, I. D. Synchronous resection of colorectal cancer and liver metastases: Comparative views of colorectal and liver surgeons. *Color. Dis.* **14**, 477–485 (2012).
 52. Joye, I. & Haustermans, K. Early Gastrointestinal Cancers II: Rectal Cancer. *Recent Results Cancer Res.* **203**, 189–201 (2014).
 53. Oba, M. *et al.* Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. *Surgery* **159**, 632–640 (2016).
 54. Lehmann, K., Rickenbacher, A., Weber, A., Pestalozzi, B. C. & Clavien, P.-A. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann. Surg.* **255**, 237–47 (2012).
 55. Bonney, G. K. *et al.* Role of neoadjuvant chemotherapy in resectable synchronous colorectal liver metastasis; An international multi-center data analysis using LiverMetSurvey. *J. Surg. Oncol.* **111**, 716–724 (2015).
 56. Adam, R. *et al.* Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann. Surg.* **252**, 774–787 (2010).
 57. Truant, S. *et al.* Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB* **17**, 176–184 (2015).
 58. Ubink, I. *et al.* Surgical and Oncologic Outcomes After Major Liver Surgery and Extended Hemihepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Clin. Colorectal Cancer* 1–6 (2016). doi:10.1016/j.clcc.2016.04.006
 59. Vandeweyer, D. *et al.* Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. **11**, 499–504 (2009).

60. de Jong, M. C. *et al.* Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann. Surg.* **250**, 440–8 (2009).
61. Alvarez, F. A., Claria, S. R., Oggero, S. & Santibañes, E. de. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World J. Gastrointest. Surg.* **8**, 407 (2016).
62. Passot, G. *et al.* Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery* 1–9 (2016). doi:10.1016/j.surg.2016.07.032
63. Portier, G. *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.* **24**, 4976–82 (2006).
64. Zhang, W. & Song, T. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug Discov. Ther.* **8**, 194–200 (2014).
65. Kemeny, N. E. *et al.* Randomized phase II trial of adjuvant hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected hepatic metastases from colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* **29**, 884–9 (2011).
66. Primrose, J. *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **15**, 601–11 (2014).
67. Chua, T. C., Saxena, A., Liauw, W., Kokandi, A. & Morris, D. L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 492–501 (2010).
68. Adam, R. *et al.* Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *J. Clin. Oncol.* **26**, 1635–1641 (2008).
69. Gaujoux, S. *et al.* Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: What can we expect? *Dig. Surg.* **28**, 114–120 (2011).
70. Roxburgh, C. S. D. *et al.* Determinants of short- and long-term outcome in patients undergoing simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Int. J. Colorectal Dis.* **27**, 363–369 (2012).
71. Yin, Z. *et al.* Postoperative complications affect long-term survival outcomes

- following hepatic resection for colorectal liver metastasis. *World J. Surg.* **39**, 1818–1827 (2015).
72. Park, E. J. *et al.* The Impact of Postoperative Complications on Long-term Oncologic Outcomes after Laparoscopic Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Med. (United States)* **95**, 1–9 (2016).
 73. Weber, J. C., Bachellier, P., Oussoultzoglou, E. & Jaeck, D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br. J. Surg.* **90**, 956–62 (2003).
 74. Andres, A. *et al.* A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann. Surg.* **256**, 772–8–9 (2012).
 75. Wilkinson, K. J., Chua, W., Ng, W. & Roohullah, A. Management of asymptomatic primary tumours in stage IV colorectal cancer: Review of outcomes. *World J. Gastrointest. Oncol.* **7**, 513–23 (2015).
 76. Poultsides, G. A. *et al.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3379–84 (2009).
 77. Moug, S. J., Smith, D., Leen, E., Roxburgh, C. & Horgan, P. G. Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur. J. Surg. Oncol.* **36**, 365–70 (2010).
 78. Fahy, B. N. & Fischer, C. P. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J. Gastrointest. Oncol.* **3**, 48–58 (2012).
 79. Slessor, A. A. P. *et al.* A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg. Oncol.* **22**, 36–47 (2013).
 80. Silberhumer, G. R. *et al.* Long-term oncologic outcomes for simultaneous resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. *Surgery* (2016). doi:10.1016/j.surg.2016.02.029
 81. Hatwell, C., Bretagnol, F., Farges, O., Belghiti, J. & Panis, Y. Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases. *Color. Dis.* **15**, 21–28 (2013).
 82. Slim, K. *et al.* Predicting postoperative mortality in patients undergoing colorectal surgery. *World J. Surg.* **30**, 100–106 (2006).

83. Tekkis, P. P. *et al.* Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery(colorectal POSSUM). *Br. J. Surg.* **91**, 1174–1182 (2004).
84. Lupinacci, R. M. *et al.* Combined stoma reversal and liver resection: A matched case-control study. *Am. J. Surg.* **210**, 501–505 (2015).
85. De Haas, R. J. *et al.* Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br. J. Surg.* **97**, 1279–1289 (2010).
86. Turrini, O. *et al.* Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur. J. Surg. Oncol.* **33**, 735–740 (2007).

TABLEAUX

Tableau 1 : caractéristiques préopératoires

	Total n=209	Classique n = 149	Combiné n = 34	Inversé n = 26	p* value	p† value	p§ value
Sexe m (%)	102 (49)	70 (47)	16 (47)	16 (62)	1	0,25	0,39
Age (moy±SD)	62±9	62±10	62±6	59±10	0,56	0,11	0,20
BMI (moy±SD)	25±4	25±4	24±4	24±4	0,50	0,52	0,96
Diabète	12 (6)	6 (4)	5 (15)	1 (4)	0,03	1	0,21
Nombre lésions (moy±SD)	4±3	4±3	4±3	4±3	0,90	0,90	0,67
Bilobaires (%)	138 (66)	96 (64)	23 (68)	19 (73)	0,88	0,53	0,86
CNA (%)	180 (86)	138 (93)	17 (50)	25 (96)	< 0,001	1	< 0,001
Nombre cures (moy±SD)	8±5	8±5	4±4	8±5	< 0,001	0,96	0,001
Bithérapie cytotoxique	60 (29)	53 (36)	4 (12)	3 (12)	0,01	0,02	1
Bithérapie + thérapie ciblée	83 (40)	61 (41)	7 (21)	15 (58)	0,04	0,17	0,01
Trithérapie cytotoxique ± ciblée	24 (11)	12 (8)	5 (15)	7 (27)	0,32	0,01	0,33
Intra- artériel	5 (2)	5 (3)	0	0	-	-	-
Chimio autre	8 (4)	7 (5)	1 (3)	0	-	-	-
Réponse chimio :							
Oui	136 (66)	99 (67)	15 (44)	22 (84)	< 0,001	0,52	0,001
Non	16 (8)	14 (9)	1 (3)	1 (4)	-	-	-
Stable	26 (13)	23 (16)	1 (3)	2 (8)	-	-	-
Embolisation portale (%)	50 (24)	41 (28)	1 (3)	8 (31)	0,001	0,92	0,01
Protocole 2 temps (%)	64 (34)	42 (32)	16 (48)	6 (24)	0,12	0,57	0,10
Re-hépatectomie (%)	32 (17)	27 (21)	2 (6)	3 (12)	0,07	0,41	0,64
Rectum (%)	41 (20)	32 (22)	4 (12)	5 (23)	0,24	1	0,29

* Classique vs Combiné ; † Classique vs Inversé ; § Combiné vs Inversé

Tableau 2 : Paramètres et données peropératoires

	Total n=209	Classique n = 149	Combiné n = 34	Inversé n = 26	p* value	p† value	p§ value
Durée opératoire médiane (min-max)	210 (60-540)	210 (60-540)	240 (150-400)	210 (120-400)	0,01	0,60	0,08
Hépatectomie majeure	99 (47)	76 (51)	5 (15)	18 (69)	< 0,001	0,13	< 0,001
Nombre segments réséqués médiane (min-max)	3 (0,5-6)	3 (0,5-6)	1 (1-5)	4 (0,5-6)	< 0,001	0,09	< 0,001
Radiofréq. associée	55 (26)	38 (25)	8 (24)	9 (35)	0,98	0,47	0,51
Pertes sanguines mL médiane (min-max)	600 (50-3500)	600 (50-3000)	500 (150-1500)	625 (100-3500)	0,43	0,24	0,12
Transfusion perop (%)	60 (31)	40 (29)	8 (25)	12 (48)	0,78	0,11	0,13
Coelio (%)	17 (8)	7 (5)	8 (24)	2 (8)	0,001	0,62	0,16
Drainage (%)	136 (66)	98 (66)	19 (58)	19 (73)	0,46	0,64	0,34
Pas de clampage (%)	58 (29)	31 (21)	21 (68)	6 (23)	< 0,001	1	0,005
Clampage minutes (moy±SD)	23±18	25±17	9±14	28±20	< 0,001	0,33	< 0,001

* Classique vs Combiné ; † Classique vs Inversé ; § Combiné vs Inversé

Tableau 3 : Données post opératoires

	Total n=209	Classique n = 149	Combiné n = 34	Foie 1er n = 26	p* value	p† value	p§ value
Complication non grave ^a	38 (18)	24 (16)	6 (18)	8 (31)	1	0,13	0,38
Complication grave ^b	36 (17)	19 (12)	12 (35)	5 (19)	0,03	0,36	0,25
<i>Geste invasif</i>	31 (15)	15 (10)	12 (35)	4 (15)	0,001	0,49	0,14
<i>Réintervention</i>	8 (4)	2 (1)	6 (18)	0 (0)	0,001	1	0,03
<i>Drainage radio</i>	25 (12)	14 (9)	7 (21)	4 (15)	0,12	0,31	0,74
<i>Réanimation</i>	5 (2)	3 (2)	2 (6)	0	0,23	1	0,5
<i>Décès <J30</i>	1	0	0	1	-	-	-
Complication biliaire	24 (12)	15 (10)	5 (15)	4 (15)	0,54	0,49	1
Durée séjour en jours (médian)	11 (4-61)	11 (4-50)	13 (7-61)	12 (5-50)	0,005	0,37	0,24
Chimio post-op	140(67)	94 (63)	29 (88)	17 (65)	0,01	0,99	0,12
<i>Bithérapie cytotoxique</i>	64 (31)	41 (28)	17 (50)	6 (23)	0,02	0,82	0,06
<i>Bithérapie + thérapie ciblée</i>	52 (25)	37 (25)	8 (24)	7 (27)	1	1	1
<i>Trithérapie cytotoxique ± ciblée</i>	7 (3)	1 (1)	3 (9)	3 (12)	0,02	0,01	1
<i>Intra-artériel</i>	6 (3)	6(4)	0	0	-	-	-
<i>Chimio autre</i>	12 (6)	10 (7)	1 (3)	1 (4)	0,69	1	1

* Classique vs Combiné ; † Classique vs Inversé ; § Combiné vs Inversé

^a : Complication de grade I et II selon la classification de Dindo et Clavien ⁴²

^b : Complication de grade III, IV et V selon la classification de Dindo et Clavien ⁴²

Tableau 4 : Données histologiques

	Total n=209	Classique n = 149	Combiné n = 34	Foie 1er n = 26	p* value	p† value	p§ value
Nombre lésions anapath (moy±SD)	3±3	3±3	2±2	4±3	0,04	0,50	0,06
Marges de résection mm (moy±SD)	6±8	6±8	6±5	5±9	0,31	0,43	0,16
Qualité de la résection :							
<i>R0 (%)</i>	159 (76)	112 (75)	28 (82)	19 (73)	0,46	0,71	0,75
<i>R1 (%)</i>	45 (22)	34 (23)	5 (15)	6 (23)	0,46	0,71	0,75
Poids pièce en g (mediane)	508 (2-3000)	568 (8-1500)	186 (2-3000)	600 (4-1112)	0,01	0,82	0,03
Embols (%)	27 (14)	22 (16)	4 (13)	1 (4)	1	0,21	0,36
Grade de différenciation :							
<i>Bien (%)</i>	73 (42)	40 (34)	18 (56)	15 (65)	0,08	0,08	0,86
<i>Moyen (%)</i>	73 (42)	58 (49)	10 (31)	5 (22)	0,08	0,08	0,86
<i>Peu (%)</i>	6 (3)	3 (3)	2 (6)	1 (4)	0,08	0,08	0,86

Tableau 5 : probabilité de survie selon les groupes

Stratégie	Survie à 3ans	Survie à 5 ans	médiane de survie en mois (min-max)
Total	68%	45%	54 (0-173)
Classique	66%	44%	50 (3-173)
Combiné	73%	48%	59 (4-95)
Inversé	74%	50%	64 (0-101)

p values (test du log rank) :

Classique VS Combiné	0,24
Classique VS Inversé	0,74
Combiné VS Inversé	0,59

Tableau 6 : Analyse univariée et multivariée des paramètres influençant la survie globale

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Chimio Néoadjuvante	1,93	[1,002-3,70]	0,03	0,20	[0,06-0,60]	0,004
Nombre de cures 1-5	0,70	[0,38-1,28]	0,23	-	-	-
Nombre de cures > 5	1,85	[1,15-2,97]	0,01	-	-	-
Pas de CNA	0,51	[0,51-0,97]	0,03	3,53	[1,21-10,28]	0,02
Nombre de lésions > 5	1,67	[1,07-2,62]	0,03	-	-	-
Stabilité radiologique après chimio néoadj.	1,99	[1,18-3,36]	0,02	4	[2,06-7,78]	< 0,001
Protocole 2 temps	1,67	[1,07-2,58]	0,03	2,61	[1,49-4,57]	0,001
Pas de clampage	0,62	[0,38-0,995]	0,04	-	-	-
Anapath peu différencié	7,06	[2,81-17,75]	0,001	12,40	[3,94-38,97]	< 0,001
Embols	3,06	[1,87-5,01]	< 0,001	3,10	[1,65-5,83]	0,001
Résection R1	1,84	[1,17-2,89]	0,01	-	-	-
Complication biliaire	1,84	[1,09-3,10]	0,03	2,67	[1,32-5,38]	0,01
Récidive de la maladie	7,66	[3,34-17,53]	< 0,001	3,95	[1,66-9,44]	0,002

Tableau 7 : Survie sans récurrence en fonction des groupes :

Stratégie	SSR à 3ans (36mois)	SSR à 5ans (60mois)	Médiane de survie sans récurrence en mois (min-max)
Total	28%	24%	14 (1-173)
Classique	27%	24%	13 (1-173)
Combiné	31%	31%	17 (1-94)
Inversé	22%	15%	17 (3-95)

p values (test du log rank) :	Classique VS Combiné	0,22
	Classique VS Inversé	0,89
	Combiné VS Inversé	0,38

Tableau 8 : Facteurs pronostiques de SSR en analyse univariée et multivariée

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
CNA :						
Pas de chimio	0,40	[0,22-0,74]	0,004	-	-	-
Nombre de cures > 5	1,80	[1,20-2,68]	0,004	1,85	[1,18-2,91]	0,01
Nombre de segments réséqués <2	0,67	[0,48-0,93]	0,02	-	-	-
Clampage :						
Pas de clampage	0,60	[0,40-0,90]	0,01	-	-	-
Durée >30min	1,75	[1,25-2,47]	0,001	-	-	-
Pertes sanguines :						
<500mL	0,50	[0,34-0,75]	0,001	-	-	-
>1000mL	1,73	[1,20-2,49]	0,003	1,86	[1,28-2,71]	0,01
Embols	2,12	[1,27-3,56]	0,004	2,08	[1,26-3,45]	0,004
Drainage radio	1,53	[1,14-3,11]	0,01	-	-	-
Chimio post op =bithérapie cytotoxique	0,62	[0,43-0,89]	0,01	0,65	[0,42-0,99]	0,04

ANNEXES

Annexe 1 : Types de chimiothérapie préopératoire

	Total n=209 (%)	Classique n = 149 (%)	Combiné n = 34 (%)	Foie 1er n = 26 (%)
Folfiri ; Avastin	45 (21.53)	35 (23.49)	3 (8.82)	7 (26.92)
Folfox	35 (16.75)	30 (20.13)	2 (5.88)	3 (11.54)
Folfiri	24 (11.48)	22 (14.77)	2 (5.88)	0 (0)
Folfiri ; Erbitux	14 (6.7)	10 (6.71)	3 (8.82)	1 (3.85)
Folfirinox	13 (6.22)	7 (4.7)	2 (5.88)	4 (15.38)
Folfox ; Avastin	6 (2.87)	5 (3.36)	0 (0)	1 (3.85)
Folfox ; Vectibix	4 (1.91)	1 (0.67)	0 (0)	3 (11.54)
Folfiri ; Vectibix	3 (1.44)	3 (2.01)	0 (0)	0 (0)
Folfirinox ; Erbitux	3 (1.44)	1 (0.67)	2 (5.88)	0 (0)
Folfox ; Erbitux	3 (1.44)	1 (0.67)	0 (0)	2 (7.69)
Lv5fu2 ; Oxaliplatine IA	3 (1.44)	3 (2.01)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Folfirinox	2 (0.96)	1 (0.67)	1 (2.94)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Folfox	2 (0.96)	1 (0.67)	1 (2.94)	0 (0)
Folfiri ; Folfirinox ; Avastin	2 (0.96)	2 (1.34)	0 (0)	0 (0)
Folfirinox ; Avastin	2 (0.96)	0 (0)	0 (0)	2 (7.69)
Avastin ; Folfox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Erbitux ; Folfirinox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Erbitux ; Folfox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Folfox ; Xeloda ; Erbitux	1 (0.48)	0 (0)	0 (0)	1 (3.85)
Folfiri ; Avastin ; Lv5fu2	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Lv5fu2 ; Oxaliplatine	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Avastin ; Xelox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Folfirinox	1 (0.48)	0 (0)	0 (0)	1 (3.85)
Folfiri ; Folfox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Zaltrap	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfirinox ; Folfiri ; Avastin	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfirinox ; Folfox ; Avastin	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfox ; Avastin ; Folfiri ; Vectibix	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfox ; Xeloda	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Irinotecan ; 5fu	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)

Annexe 2 Types de chimiothérapie post opératoires

	Total n=209 (%)	Classique n = 149 (%)	Combiné n = 34 (%)	Foie 1er n = 26 (%)
Folfox	37 (17.7)	18 (12.08)	13 (38.24)	6 (23.08)
Folfiri ; Avastin	30 (14.35)	22 (14.77)	5 (14.71)	3 (11.54)
Folfiri	26 (12.44)	22 (14.77)	4 (11.76)	0 (0)
Folfiri ; Erbitux	10 (4.78)	5 (3.36)	3 (8.82)	2 (7.69)
Folfox ; Avastin	7 (3.35)	6 (4.03)	0 (0)	1 (3.85)
Folfirinox	5 (2.39)	1 (0.67)	3 (8.82)	1 (3.85)
Folfirinox ; Avastin	2 (0.96)	0 (0)	0 (0)	2 (7.69)
Folfox ; Erbitux ;	2 (0.96)	1 (0.67)	0 (0)	1 (3.85)
Lv5fu2 ; Oxaliplatine IA	2 (0.96)	2 (1.34)	0 (0)	0 (0)
5fu ; Irinotecan IA ; Vectibix	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfiri ; Vectibix	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfox ; Vectibix	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Folfox ; Xeloda	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lv5fu2 ; Folfox	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lv5fu2 ; Irinotecan IA	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lv5fu2 ; Vectibix ; Irinotecan IA	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Xeloda ;	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Xelox ; Oxaliplatine	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Autre	10 (4.78)	8 (5.37)	1 (2.94)	1 (3.85)
Pas De Chimio	69 (33.01)	55 (36.91)	5 (14.71)	9 (34.62)

Annexe 3 Types d'exérèses réalisées, par ordre de fréquence

	Total n=209 (%)	Classique n = 149 (%)	Combiné n = 34 (%)	Foie 1er n = 26 (%)
Résection Atypique	48 (22.97)	33 (22.15)	15 (44.12)	0 (0)
Hépatectomie Droite	28 (13.4)	23 (15.44)	2 (5.88)	3 (11.54)
Résection Atypique ; Radiofréquence	28 (13.4)	18 (12.08)	6 (17.65)	4 (15.38)
Lobectomie Droite	17 (8.13)	16 (10.74)	0 (0)	1 (3.85)
Hépatectomie Gauche Elargie	8 (3.83)	4 (2.68)	0 (0)	4 (15.38)
Hépatectomie Droite Elargie	6 (2.87)	4 (2.68)	0 (0)	2 (7.69)
Segmentectomie	6 (2.87)	6 (4.03)	0 (0)	0 (0)
Hépatectomie Gauche	5 (2.39)	2 (1.34)	1 (2.94)	2 (7.69)
Lobectomie Gauche	5 (2.39)	1 (0.67)	3 (8.82)	1 (3.85)
Hépatectomie Droite ; Résection Atypique	5 (2.39)	3 (2.01)	1 (2.94)	1 (3.85)
Lobectomie Gauche ; Résection Atypique ; Radiofréquence	4 (1.91)	1 (0.67)	1 (2.94)	2 (7.69)
Hépatectomie Gauche Elargie ; Résection Atypique	4 (1.91)	2 (1.34)	0 (0)	2 (7.69)
Lobectomie Gauche ; Résection Atypique	4 (1.91)	2 (1.34)	2 (5.88)	0 (0)
Lobectomie Droite ; Résection Atypique	3 (1.44)	3 (2.01)	0 (0)	0 (0)
Lobectomie Droite Elargie	3 (1.44)	3 (2.01)	0 (0)	0 (0)
Hépatectomie Droite ; Radiofréquence	3 (1.44)	2 (1.34)	0 (0)	1 (3.85)
Trisegmentectomie	3 (1.44)	3 (2.01)	0 (0)	0 (0)
Bisegmentectomie	2 (0.96)	1 (0.67)	1 (2.94)	0 (0)
Hépatectomie Droite ; Résection Atypique ; Radiofréquence	2 (0.96)	1 (0.67)	0 (0)	1 (3.85)
Hépatectomie Droite Elargie ; Radiofréquence	2 (0.96)	2 (1.34)	0 (0)	0 (0)
Bisegmentectomie ; Résection Atypique ; Radiofréquence	2 (0.96)	1 (0.67)	1 (2.94)	0 (0)
Lobectomie Gauche Elargie	2 (0.96)	2 (1.34)	0 (0)	0 (0)
Radiofréquence	2 (0.96)	1 (0.67)	0 (0)	1 (3.85)
ALPPS 1er temps	2 (0.96)	1 (0.67)	0 (0)	1 (3.85)
ALPPS 2eme temps	2 (0.96)	1 (0.67)	0 (0)	1 (3.85)
Bisegmentectomie ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Bisegmentectomie ; Segmentectomie	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Hépatectomie Droite Elargie ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)

Hépatectomie Gauche ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Hépatectomie Gauche ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Hépatectomie Gauche Elargie ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lobectomie Droite ; Radiofréquence ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lobectomie Gauche ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lobectomie Gauche ; Radiofréquence ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Lobectomie Gauche Elargie ; Résection Atypique	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Résection Atypique ; Segmentectomie	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Segmentectomie ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Segmentectomie ; Résection Atypique	1 (0.48)	0 (0)	1 (2.94)	0 (0)
Segmentectomie ; Résection Atypique ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)
Trisegmentectomie ; Radiofréquence	1 (0.48)	1 (0.67)	0 (0)	0 (0)

Annexe 4 : Classification de Dindo et Clavien (Annals of Surgery 2004)

Grade	Définition
Grade I	Tout évènement postopératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
IIIa	Sans anesthésie générale
IIIb	Sous anesthésie générale
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
IVa	Défaillance d'un organe
IVb	Défaillance multi-viscérale
Grade V	Décès
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)

**RÉSULTATS DU TRAITEMENT CURATIF DES MÉTASTASES
HÉPATIQUES SYNCHRONES DES CANCERS COLO-RECTAUX EN
FONCTION DE LA STRATÉGIE INITIALE « CLASSIQUE »,
« COMBINÉE » OU « INVERSÉE »**

RESUME EN FRANÇAIS :

La prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux reste une problématique non résolue. La résection complète de toutes les localisations tumorales reste le seul traitement curatif. Plusieurs modalités de prise en charge sont possibles entre le traitement classique (primitif puis foie), le traitement combiné (primitif et foie dans le même temps) et le traitement inversé (foie puis primitif).

L'objectif de cette étude était d'analyser les résultats des 3 stratégies chirurgicales possibles sur la survie globale, la survie sans récurrence et le taux de complications.

D'octobre 2000 à Mai 2015, 209 malades ont été inclus, 149 dans le groupe classique, 34 dans le groupe combiné et 26 dans le groupe inversé. La survie globale à 5 ans était de 44% sans différence significative entre les 3 groupes, avec une médiane de survie de 50 mois. Le taux de récurrence était de 73%, sans différence statistiquement significative ($p=0,13$), avec une médiane de survie sans récurrence de 13 mois. Le taux de complications graves était plus élevé ($p=0,03$) dans le groupe combiné. Les patients du groupe combiné avaient significativement moins de lésions et des gestes de résections plus limités par rapport aux autres groupes ($p=0,01$).

Les trois stratégies sont faisables avec une survie comparable. Cependant la stratégie combinée ne donne pas de meilleurs résultats oncologiques alors que les patients ont une maladie moins importante et des gestes de résection plus limités. Son intérêt et ses modalités d'applications doivent donc être réévaluées.

**TITRE EN ANGLAIS : SURGICAL CURATIVE INTENT STRATEGIES FOR
SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER METASTASES: ANALYSIS OF
CLASSICAL, COMBINED AND REVERSE SURGERY**

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

**MOTS-CLÉS : Cancer colorectal, métastases hépatiques synchrones, stratégies
chirurgicales, management, hépatectomie, survie globale, survie sans récurrence,
morbi-mortalité, pronostic, récurrence**

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 : Fabrice MUSCARI