

UNIVERSITÉ TOULOUSE III - PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1628

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Chloé SERAYSSOL

Le 20 octobre 2017

**FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT SUR LA SURVIE GLOBALE ET
SANS RECIDIVE DU TAUX DE REGRESSION HISTOLOGIQUE (TRG)
DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE
OPEREES APRES CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE**

Directeur de thèse : Pr Fabrice MUSCARI

JURY

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD

Monsieur le Professeur Philippe OTAL

Madame le Docteur Florence BREIBACH

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Étienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	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	Hépat-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. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
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. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et 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	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
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. 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)	Hépat-Gastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
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
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

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
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
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
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
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
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 TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	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
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
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. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
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
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

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

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOULAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan

**FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT SUR LA SURVIE GLOBALE ET
SANS RECIDIVE DU TAUX DE REGRESSION HISTOLOGIQUE (TRG)
DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE
OPERES APRES CHIMIOETHERAPIE NEOADJUVANTE**

PLAN

INTRODUCTION	4
OBJECTIFS DE L'ETUDE	7
PATIENTS ET METHODES	8
Patients	8
Critères d'inclusion	8
Critères d'exclusion	8
Données recueillies	8
Groupes de patients	9
Suivi des patients	9
Critères de jugement	9
Méthodes	10
Réunion de concertation pluridisciplinaire	10
Traitement chirurgical	10
Suites postopératoires	10
Analyse histologique	11
Base de données	12
Analyse statistique	12
RESULTATS	14
Caractéristiques préopératoires	14
Types de chimiothérapie néo-adjuvante	14
Protocoles de chirurgie hépatique	15
Caractéristiques histologiques	15
Caractéristiques postopératoires	16
Facteurs prédictifs indépendants de réponse histologique	16
Survie globale	17
Facteurs pronostiques de survie globale	18
Analyse univariée des facteurs pronostiques	18
Analyse multivariée des facteurs pronostiques	19
Survie sans récurrence	20
Facteurs pronostics de survie sans récurrence	21
Analyse univariée des facteurs pronostiques	21
Analyse multivariée des facteurs pronostiques	23
DISCUSSION	25
CONCLUSION	31
REFERENCES	32
TABLEAUX	43

ABBREVIATIONS

MHCCR : Métastase hépatique de cancer colorectal

TRG : Tumor Regression Grade

SG : Survie globale

SSR : Survie sans récurrence

ASA: American Society of Anesthesiologists

R: Répondeur

NR : Non Répondeur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

N ou n : effectif

ET : Ecart Type (moyenne)

IQR: intervalle interquartile (p25-p75)

EVNM : Embolies vasculaires néoplasiques microscopiques

CNA : chimiothérapie néo-adjuvante

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et le deuxième chez la femme dans le Monde ¹⁻⁶. En France, il est la deuxième cause de mortalité chez l'homme et la troisième chez la femme. En 2012, l'incidence de cancers colorectaux était estimée à 42 152 cas ³. La localisation de la tumeur primitive est répartie pour les deux tiers au niveau du côlon et pour le tiers restant au niveau du rectum. Presque un tiers des patients porteurs d'un cancer du côlon ou du rectum présentent au moment du diagnostic (synchrones, un tiers des cas), ou présenteront au cours du suivi (métachrones, deux tiers des cas) des métastases hépatiques ^{2,7,8}, le foie étant le site le plus fréquent des métastases des cancers colorectaux ^{7,9}. En l'absence de traitement à visée curative, le taux de survie à 5 ans des patients au stade métastatique (stade IV) est inférieur à 10% ^{10,11}. Seulement 20% de ces patients seront éligibles à une chirurgie hépatique d'exérèse ou à une thermoablation ^{7,12,13}, traitements qui, associés à la chimiothérapie, permettent d'obtenir une survie à cinq ans qui peut aller jusqu'à 60% dans les séries les plus récentes ^{6,10,14,15}.

Cette augmentation de la survie est le fait des progrès de la chimiothérapie et de la chirurgie. Les progrès de la chimiothérapie sont liés à l'association de différentes molécules cytotoxiques (bi ou tri-chimiothérapie) mais aussi à l'utilisation de thérapies ciblées (anti-VEGF et anti-EGFR) ^{7,13,16-25}. L'administration intra-artérielle hépatique de la chimiothérapie est possible et est actuellement évaluée ²⁶, tout comme l'immunothérapie ²⁷.

Les progrès de la chirurgie hépatobiliaire sont constants, avec des chiffres de mortalité postopératoire proches de 0 % dans les centres experts et une morbidité de moins de 30 % ^{28,29}. Différentes stratégies ont été mises en place pour faire des hépatectomies de plus en plus complexes et importantes ³⁰⁻³², notamment grâce à la radiologie interventionnelle. On peut citer l'hépatectomie en deux temps avec embolisation portale ³³⁻³⁶, les thermoablations associées aux hépatectomies ^{14,37}, ou la chirurgie en deux temps rapprochés de type ALPPS ^{38,39}. 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, soit en rendant résécables des atteintes hépatiques qui ne l'étaient pas initialement (de 20 à 50% des cas) ^{9,17,39-44}. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection R0 de la tumeur primitive et des

localisations hépatiques. Quelle que soit la stratégie choisie, toutes incluent l'utilisation 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)^{17,22,24,45}. La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est devenue quasi-systématique avant la prise en charge chirurgicale des MHCCR^{7,22,46,47}. Elle peut être réalisée dans le but de rendre résécables des MHCCR initialement non résécables ou de résécabilité limite^{17,39,40,46}, mais elle est aussi réalisée en cas de MHCCR d'emblée résécables depuis l'essai contrôlé randomisé de l'EORTC^{19,48}.

La réponse à la CNA s'évalue sur les examens radiologiques selon des critères morphologiques de type RECIST, mRECIST, et CHOI⁴⁹⁻⁵⁵. Il est admis que la chirurgie n'est indiquée qu'en cas de lésions hépatiques qui répondent après CNA ou qui restent stables. En effet, la progression de la maladie est un facteur péjoratif et incite à sursoir parfois temporairement à la chirurgie d'exérèse hépatique^{21,22,55}.

La réponse à la CNA peut s'évaluer aussi par des critères histologiques sur la pièce opératoire. Plusieurs scores de régression histologique prenant en compte la proportion de cellules tumorales résiduelles identifiées après traitement, par rapport à la surface tumorale initiale ont été décrits dans la littérature : Score TRG de Rubbia-Brandt⁵⁶, score de Blazer⁵⁷ et score de Maru⁵⁸. Les scores de Rubbia-Brandt et de Blazer ont montré que la régression histologique avait une influence sur la survie globale et la survie sans récurrence des malades après résection^{15,56,57}. Le score le plus utilisé, évalué dans notre travail, est celui publié par Rubbia-Brandt et son équipe⁵⁶. Ce score s'intéresse au TRG (*tumor regression grade*) qui prend en compte les taux de nécrose, de fibrose, et de cellules tumorales viables. Il permet de classer la réponse tumorale histologique à la chimiothérapie. Ce score varie de 1 à 5 :

TRG 1	Régression tumorale complète, pas de tumeur résiduelle, 100% de fibrose
TRG 2	Rares cellules tumorales, fibrose prédominante
TRG 3	Nombreuses cellules tumorales au sein d'une fibrose dominante
TRG 4	Cellules tumorales prédominant sur la fibrose
TRG 5	Absence de régression tumorale

Les études qui ont montré l'influence du TRG sur la survie des malades sont peu nombreuses et essentiellement publiées par les auteurs des scores. Ceci explique que le taux de régression histologique des pièces d'hépatectomies pour MHCCR est très peu utilisé en pratique courante ^{22,59}. A l'heure actuelle, l'analyse de la réponse histologique par le TRG n'influence pas la réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante, ni son protocole. A notre connaissance, aucune étude n'a recherché les facteurs prédictifs de réponse histologique après CNA.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ce travail a pour objectifs d'analyser la réponse histologique, selon le TRG de Rubbia-Brandt sur les MHCCR opérées après chimiothérapie néo-adjuvante, d'essayer d'isoler des facteurs prédictifs indépendants de bonne réponse, et d'évaluer l'impact sur la survie globale et sans récurrence de cette réponse histologique.

PATIENTS ET METHODE

PATIENTS

Critères d'inclusion

Tous les patients consécutivement opérés de janvier 2006 à décembre 2013 pour métastases hépatiques dans le Service de Chirurgie Digestive du CHU de Rangueil à Toulouse ont été inclus. Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie néo-adjuvante que ce soit dans notre centre ou ailleurs.

Critères d'exclusion

Les patients ayant un ou plusieurs des critères suivants étaient exclus de l'analyse : lames des pièces opératoires manquantes ; données de suivi manquantes.

Données recueillies

Pour chaque patient, plus de 50 paramètres étaient renseignés de manière prospective et rétrospective dans une base de données, regroupant données cliniques, biologiques et morphologiques préopératoires, peropératoires, postopératoires et suites chirurgicales, ainsi que le suivi à long terme.

- Paramètres préopératoires : âge, IMC, score ASA, antécédents de chirurgie hépatique ou de geste interventionnel hépatique (embolisation portale, drainage), date de découverte des métastases, existence de métastases extra-hépatiques, chimiothérapie néo-adjuvante (nombre de cures et types de chimiothérapies), thérapie ciblée associée et type, évaluation radiologique (nombres de lésions et réponse aux traitements), projet d'hépatectomie en deux temps, stratégie chirurgicale proposée en RCP, localisation du primitif et date de traitement, statut ganglionnaire du primitif.

- Paramètres peropératoires : type d'intervention, nombre de segments réséqués.

- Paramètres postopératoires : durée de séjour, survenue d'une complication grave ou non grave (selon la classification de Dindo et Clavien), médicale ou chirurgicale, mortalité à 30 jours, ré-intervention, mise en route d'une chimiothérapie postopératoire et type de chimiothérapie.

- Données histologiques : TRG, 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 1 mm), présence d'embolies, grade de différenciation tumorale, taille de la plus grande métastase.

- Données de suivi : date des dernières nouvelles et statut, date si décès, date de récurrence si présente et sa localisation.

Groupes de patients

Pour cette étude nous avons séparés les malades en deux groupes, en fonction de leur réponse histologique. Chaque malade était classé en fonction de son TRG, soit dans le groupe répondeur (TRG 1,2 et 3), soit dans le groupe non répondeur (TRG 4 et 5).

Suivi des patients

Le suivi minimal était de 3 ans, sans limitation maximale.

Les dernières nouvelles ont été recueillies à la date du 1^{er} janvier 2017, le statut vivant ou décédé, et la survenue d'une récurrence, étaient obtenus via les dossiers papiers ou informatisés du réseau du CHU de Toulouse (ORBIS), des appels et courriers électroniques aux médecins traitants et oncologues, ou la presse locale en ce qui concerne les décès.

Critères de jugement

Les critères de jugement utilisés étaient :

- La survie globale, calculée à partir de la date d'intervention.
- La survie sans récurrence, calculée à partir de la date d'intervention chirurgicale et la date d'apparition d'une récurrence néoplasique objectivée sur un examen d'imagerie ou histologique.

METHODES

Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Tous les dossiers étaient présentés, en pré et postopératoire, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncologie digestive de notre centre hospitalier, en présence d'au moins un radiologue spécialisé en imagerie abdominale, 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 une plateforme régionale en ligne et sécurisée.

Traitement Chirurgical

La résection curative était réalisée en utilisant les différentes techniques disponibles dans notre établissement et préalablement proposées en RCP. Le délai entre la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante et la chirurgie était de 4 à 6 semaines.

Les résections chirurgicales pouvaient être anatomiques selon Couinaud, non anatomiques et qualifiées de résections atypiques, associées à de la radiofréquence peropératoire, et ce en fonction de la localisation des lésions et du volume du futur foie restant. Les résections chirurgicales pouvaient être réalisées en un ou deux temps quelle que soit la stratégie choisie (classique, inversée, combinée), en ayant recours si besoin à une embolisation portale percutanée préopératoire si le volume du futur foie restant était insuffisant. Les résections chirurgicales étaient effectuées le plus souvent par laparotomie, parfois par laparoscopie si les conditions anatomiques et carcinologiques étaient favorables. Une échographie peropératoire était réalisée de manière systématique pour l'exploration de la maladie hépatique et guidait le repérage des tranches d'hépatectomie, afin d'obtenir une marge suffisante. La transection hépatique était réalisée à l'aide du dissecteur à jet d'eau ou à ultrasons, sous clampage pédiculaire total intermittent ou sélectif selon l'appréciation du chirurgien.

Suites postopératoires

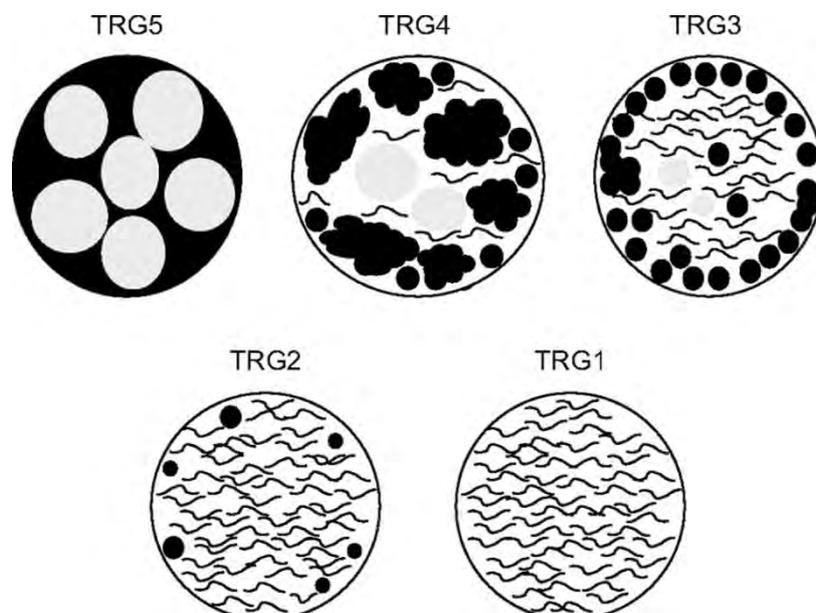
Après la chirurgie, les patients étaient transférés dans une unité de surveillance continue au moins 24 heures. Les malades étaient mobilisés et mis au fauteuil dès J1. La suite de la

réhabilitation postopératoire était ensuite évaluée chaque jour par l'équipe médicale comprenant chirurgien sénior, anesthésiste et interne de chirurgie, et la sortie de cette unité 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 bilirubinémie, et une numération formule sanguine.

En cas de suspicion de complication postopératoire, un scanner triphasique avec injection de produit de contraste était réalisé. La survenue d'une complication d'ordre chirurgical pouvait nécessiter un geste de drainage percutané radiologique, ou une reprise chirurgicale au bloc opératoire.

Analyse histologique

Toutes les lames histologiques ont été relues en aveugle par un même médecin anatomopathologiste expérimenté. Les lames étaient déjà fixées, incluses en paraffine, coupées, étalées et colorées (colorations usuelles hématoxyline-éosine, et spéciales de Masson, Perls), selon des techniques standards d'anatomopathologie. A noter qu'avant 2013, l'évaluation du TRG n'était pas décrite sur les comptes rendus standards. La relecture et l'analyse microscopique de ces lames ont été réalisées en fonction du score TRG de Rubbia-Brandt, qui est une classification prenant en compte le pourcentage de nécrose, de fibrose et de cellules tumorales viables, selon la classification suivante ⁵⁶:



TRG 5 : absence de régression tumorale. **TRG 4** : prédominance de foyers tumoraux entremêlés à de la fibrose ; **TRG 3** : nombreuses cellules tumorales avec fibrose dominante ; **TRG 2** : rares cellules tumorales résiduelle au sein du tissu fibreux ; **TRG 1** : pas de tumeur résiduelle, 100% de fibrose ;
Zones noires : cellules tumorales ; **Zones grises** : nécrose ; **Filaments** : fibrose.

Pour les pièces opératoires comprenant plusieurs tumeurs, il a été analysé un TRG par tumeur. Soit toutes les tumeurs avaient le même TRG, ce qui nous permettait de classer la réponse en « homogène », soit les tumeurs avaient des TRG différents, ce qui nous permettait de classer la réponse en « dissociée ».

En cas de réponse dissociée, nous avons retenu dans ce travail le plus mauvais TRG pour classer les patients dans le groupe « répondeur » ou « non répondeur ».

Les critères suivants étaient également analysés: l'existence d'un halo dangereux, l'épaisseur du front d'invasion, la marge d'exérèse, la différenciation tumorale, et la présence d'embolies vasculaires.

Base de données

Il s'agit d'une base de données en ligne sécurisée, regroupant tous les patients ayant eu une hépatectomie, toutes causes confondues, dans le service de chirurgie digestive de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse, et ce depuis Octobre 2000. Cette base de données est saisie de façon prospective et rétrospective.

Les données manquantes ont été récupérées sur le réseau sécurisé du CHU de Toulouse (ORBIS), ou obtenues par des appels téléphoniques, des courriers électroniques aux médecins traitants et oncologues, ou la presse locale en ce qui concerne les avis de décès.

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des facteurs prédictifs du taux de réponse a reposé sur des tests de comparaison de pourcentages (test du chi-2 ou test exact de Fisher selon les effectifs théoriques) pour les variables qualitatives et sur des tests de comparaison de moyennes (test de Student, si normalité et égalité des variances) ou de distributions (test non paramétrique de Mann-Whitney) pour les variables quantitatives.

L'analyse de l'effet indépendant (propre) des facteurs prédictifs du taux de réponse a reposé, dans un deuxième temps, sur un modèle de régression logistique.

Les facteurs prédictifs associés à la réponse au seuil de 20% en analyse univariée ont été introduits dans ce modèle de régression logistique. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées au taux de réponse a été obtenu par méthode « pas à pas descendante ». Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre les variables indépendantes du modèle final ont été recherchées (toutes étaient non significatives). L'adéquation du modèle aux données a été testée. Le degré de significativité est $p < 0.05$. L'analyse de l'impact du TRG sur la SG a reposé dans un premier temps, sur une comparaison bivariée des courbes de survie de Kaplan-Meier à l'aide du test du log-rank. Les courbes de survie ont été décrites à l'aide de la médiane de survie (et de l'IQR) et du HR (Hazard Ratio) (et son intervalle de confiance à 95%) issu d'un modèle de Cox univarié.

L'analyse de l'influence indépendante du TRG sur la SG a reposé, dans un deuxième temps, sur un modèle de Cox ajusté sur les autres facteurs prédictifs.

Les facteurs prédictifs (à l'exclusion de la récurrence) associés à la SG au seuil de 20% en analyse univariée ont été introduits conjointement au TRG dans ce modèle de Cox. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées à la SG a été obtenu par méthode « pas à pas descendante ». Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre le TRG et les variables indépendantes du modèle final ont été recherchées (en particulier, l'interaction entre le TRG et la chimiothérapie postopératoire a été recherchée et si nécessaire cette interaction a été recherchée au cours de la procédure « pas à pas descendante »). Le niveau de signification retenu est de 5% ($p < 0.05$). Les conditions d'application (log-linéarité et risques proportionnels) du modèle de Cox ont été vérifiées. Les variables quantitatives ont été dichotomisées par la médiane.

RESULTATS

Entre Janvier 2006 et Décembre 2013, 150 patients ayant été opérés de métastases hépatiques de cancer colorectaux après chimiothérapie néo-adjuvante, dans le service de chirurgie digestive de l'Hôpital Rangueil du CHU de Toulouse, ont été inclus.

Sur ces 150 malades, 74 malades (49%) étaient classés répondeurs (R) sur la pièce opératoire et 76 malades (51%) étaient classés non répondeurs (NR).

Caractéristiques préopératoires (tableau 1)

L'âge moyen était de 62,6 ans \pm 10,1 avec un sexe ratio proche de 1/1. La majorité des malades (75%) avaient des métastases hépatiques synchrones. Vingt-cinq pourcent de la population (n=37) présentaient également des métastases extra hépatiques au moment de la chirurgie. Soixante-trois pourcent des patients avaient une répartition bilobaire des lésions, avec un nombre moyen de lésions de 4 \pm 3. Une majorité des patients (67%) présentait une atteinte ganglionnaire (N+) sur la tumeur primitive.

Sur les 11 critères préopératoires, un seul était statistiquement différent en fonction du type de réponse histologique, il s'agissait de l'origine de la tumeur primitive. En effet, les métastases hépatiques d'origine rectale présenteraient significativement plus de réponse histologique, 47,3 % vs 25 % en cas d'origine colique (p =0,004).

Chimiothérapie néo-adjuvante (tableau 2)

Il existait une importante variabilité des schémas de chimiothérapie préopératoire, avec une, deux, voire trois molécules associées.

La CNA comprenait dans 94% des cas du 5-fluoro-uracile, dans 72% de l'irinotécan, et de l'oxaliplatine pour 43% des malades. Ces différentes drogues n'étaient pas significativement associées à la réponse histologique. Dans la majorité des cas (69%), la chimiothérapie était associée à une thérapie ciblée, sans que cela n'ait une influence statistiquement significative sur la réponse histologique.

Le nombre de cures de CNA était corrélé à la réponse histologique. Le groupe R a eu un nombre médian de 6 cures, inférieur à celui des NR, dont le nombre médian était de 8 cures, différence qui était statistiquement significative ($p=0,038$).

De même, une réponse radiologique à la CNA était liée de façon statistiquement significative à une bonne réponse histologique : 82 % de répondeurs vs 67 % de non répondeurs ($p = 0,03$).

Chirurgie hépatique (tableau 3)

Dans le groupe de malades ayant eu une stratégie inversée (c'est-à-dire « foie premier » en cas de métastases hépatiques synchrones avec primitif en place), une bonne réponse histologique était significativement plus fréquente : 18 % vs 2,6 % de non répondeurs ($p=0,002$).

Par contre les malades ayant subi des ré-hépatectomies avaient plus souvent une non réponse histologique : 17 % vs 7 % de répondeurs, avec une différence qui était à la limite de la significativité statistique ($p=0,051$).

Caractéristiques histologiques (tableau 4)

Sur la population globale de l'étude, la réponse histologique était majoritairement homogène (58,7%). Le nombre médian de lésions retrouvées sur la pièce opératoire était de 3 [1,0 – 4,0]. Le taux de résection en marges saines (R0) était de 78%. Les lésions étaient multiples dans 72 % des cas.

La présence d'une réponse histologique homogène des MHCCR était significativement liée à une bonne réponse histologique : 74,3 % vs 43,4 %, $p = 0,0001$. Une réponse histologique dissociée des MHCCR donnait significativement plus de non réponse histologique : 56,6 % vs 25,7 %, $p = 0,0001$.

Une marge de résection R1 donnait significativement plus de non réponse histologique : 32 % vs 12 %, $p=0,004$.

La présence d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques sur la pièce opératoire était statistiquement corrélée à une non réponse histologique : 21 % vs 8,1%, $p = 0,025$.

Caractéristiques postopératoires (tableau 5)

La mortalité postopératoire a été de 0,7% (un patient décédé d'insuffisance hépatocellulaire) avec un taux de complication de 38%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 12,5 jours \pm 7.

Une chimiothérapie adjuvante n'a été réalisée que chez 55 % des malades. Dans 83% des cas le protocole de chimiothérapie était similaire à celui administré en préopératoire. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes R et NR en ce qui concerne le choix du type de chimiothérapie.

La récurrence tumorale, tous sites confondus, survenait dans 89% des cas. Les malades ayant une récurrence hépatique étaient plus souvent NR que R : 77,6 % vs 52,7 %, $p=0,001$.

Facteurs prédictifs indépendants de réponse histologique

En analyse multivariée, cinq facteurs préopératoires étaient retrouvés comme étant prédictifs de la réponse histologique. Trois facteurs étaient prédictifs d'une non réponse histologique, il s'agissait de : la réalisation de plus de 7 cures de CNA, une absence de réponse radiologique à la CNA, et la réalisation d'une ré-hépatectomie. Deux facteurs préopératoires étaient prédictifs de bonne réponse histologique, il s'agissait de : l'origine rectale de la tumeur primitive et de la réalisation d'une stratégie inversée.

Les paramètres influençant la réponse histologique en analyse multivariée sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	N	N evts	OR	95% CI	p value

Nb cures pré-op					
< Med (7.0)	75	44	1	.	.
> Med (7.0)	75	30	0.47	[0.23;0.98]	0.044

Réponse à la chimio pré op					
Oui	112	61	1	.	.
Non	38	13	0.33	[0.14;0.79]	0.013

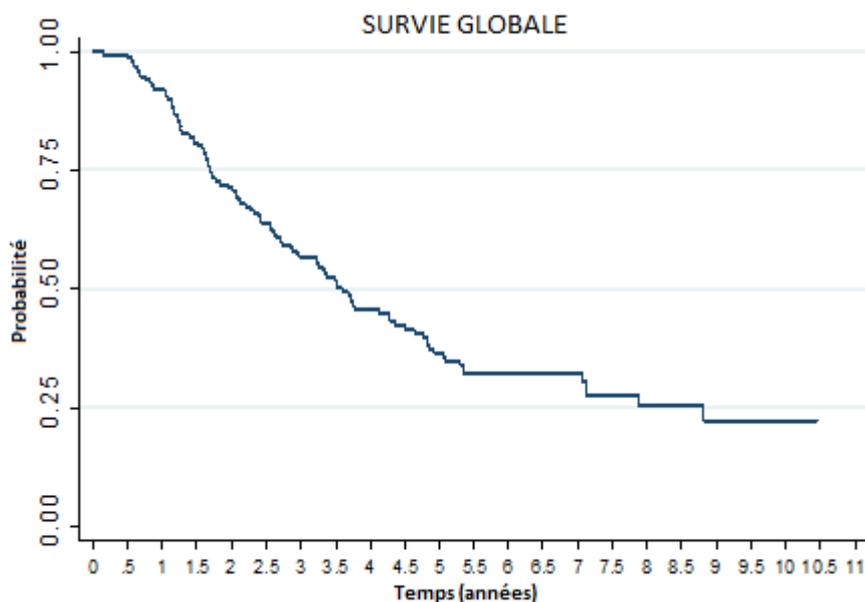
Ré-hépatectomie					
Non	132	69	1	.	.
Oui	18	5	0.30	[0.09;0.97]	0.045

Cancer primitif					
Colique	96	39	1	.	.
Rectal	54	35	2.81	[1.28;6.14]	0.010

Stratégie inversée					
Non	135	61	1	.	.
Oui	15	13	5.11	[1.06;24.73]	0.042

Survie Globale

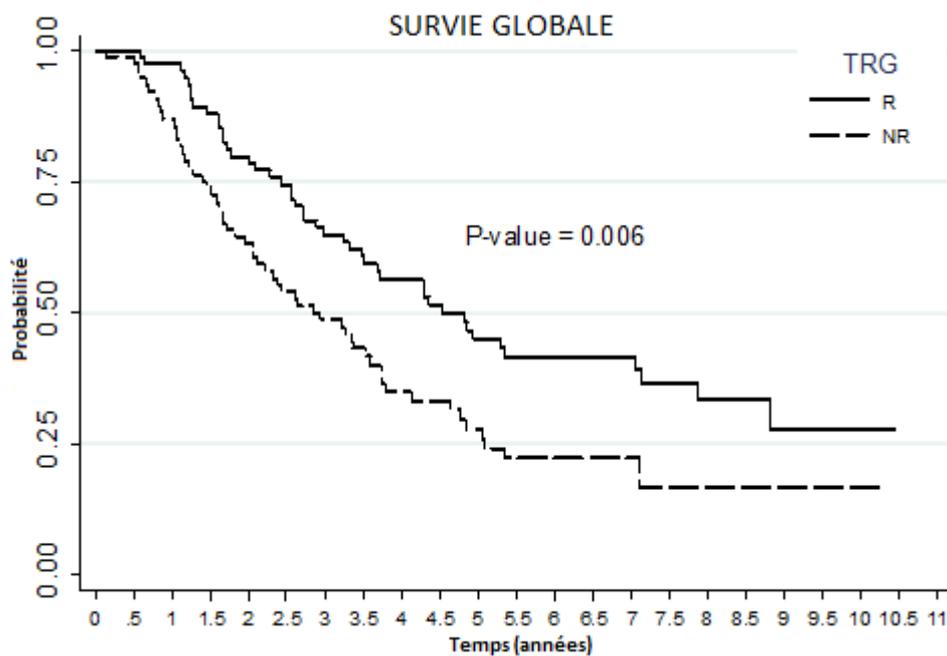
La survie globale à 1, 3 et 5 ans des patients était respectivement de 91 %, 57 % et 36 %. La médiane de la survie globale était de 3,6 ans [1,7-8,8]. Le suivi médian des patients était de 6,1 ans [3,8-7,5].



Facteurs pronostiques de survie globale

Analyse univariée

La réponse histologique était un facteur favorable du pronostic de survie globale, les malades répondeurs présentaient une survie globale significativement meilleure que les patients non répondeurs : médiane de SG de 4,5 ans [1,4-5,1] vs 2,8 ans [2,4-non atteint] ($p=0,006$).

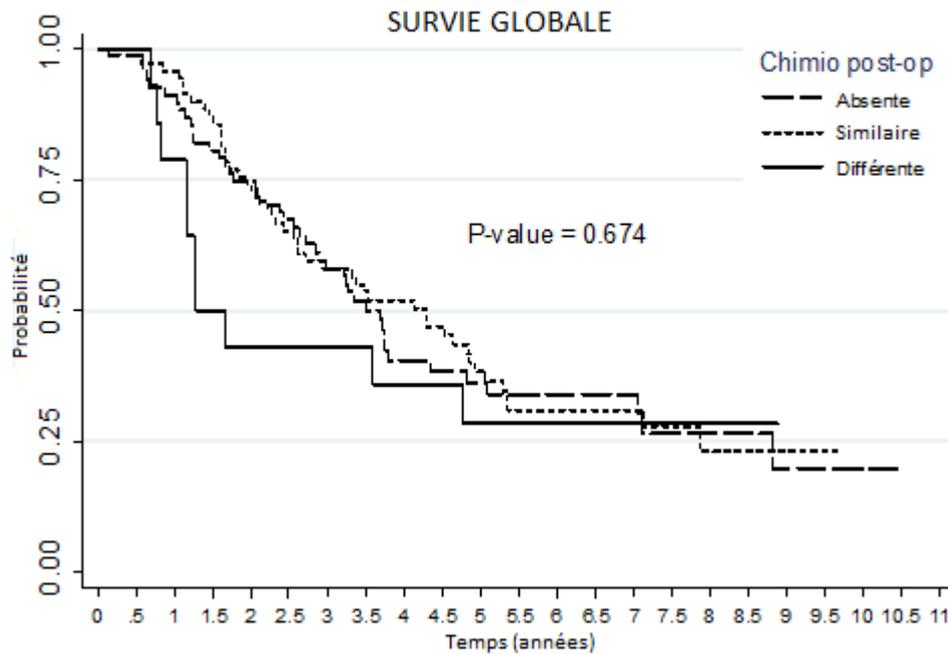


Pour les patients répondeurs, la survie globale à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 96%, 65% et 45%.

Pour les patients non répondeurs, la survie globale à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 86%, 47% et 26%.

Les autres variables significativement associées à une diminution de la survie globale en analyse univariée étaient : l'administration d'une thérapie ciblée préopératoire, plus spécifiquement l'administration de bevacizumab, la réalisation d'un protocole en deux temps, le statut ganglionnaire positif de la tumeur primitive, l'absence de réponse radiologique préopératoire, une résection R1, et la présence d'embolies vasculaires néoplasiques tumoraux. L'ensemble des facteurs pronostiques analysés en univarié sont rapportés dans le *tableau 6*.

A noter que la chimiothérapie postopératoire et son type n'étaient pas statistiquement corrélés à la SG ($p=0,674$), cf. courbe ci-dessous. De ce fait, nous n'avons pas étudié la réponse histologique en fonction de la présence ou non d'une chimiothérapie adjuvante, ainsi qu'en fonction du type de chimiothérapie (similaire à la CNA ou différente).



	N	N evts	SG (années) Médiane [IQR]	Test de Log-rank p-value
Chimiothérapie post op				.674
Absente	67	44	3.7 [1.8, 8.8]	
Similaire	69	47	4.3 [2.0, 7.9]	
Différente	14	10	1.3 [1.2, .]	
Total	150	101	3.6 [1.7, 8.8]	

Analyse multivariée

L'influence de la réponse histologique était conditionnée par la présence ou non d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques (EVNM). Ce qui signifie que l'effet de la réponse histologique sur la survie globale varie selon la présence d'EVNM. Chez les patients sans embolie histologique néoplasique microscopique, la réponse histologique est un facteur pronostique indépendant de SG alors qu'elle ne l'est plus si les malades sont porteurs d'embolies sur l'analyse de la pièce d'exérèse.

Chez les patients qui ne présentent pas d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques à l'histologie, les facteurs pronostiques de SG sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		HR	p value	[IC 95%]	
Répondeur					
	NR	1			
	R	.5487343	0.01	.3482819	.8645565
Sexe					
	F	1			
	M	1.696849	0.014	1.114087	2.584445
Thérapie ciblée pré-op					
	Non	1			
	Oui	2.248982	0.001	1.398566	3.616506
Protocole 2 temps					
	Non	1			
	Oui	1.901074	0.008	1.180619	3.061177
Statut N+ tumeur primitive					
	Non	1			
	Oui	1.771592	0.018	1.104948	2.840439

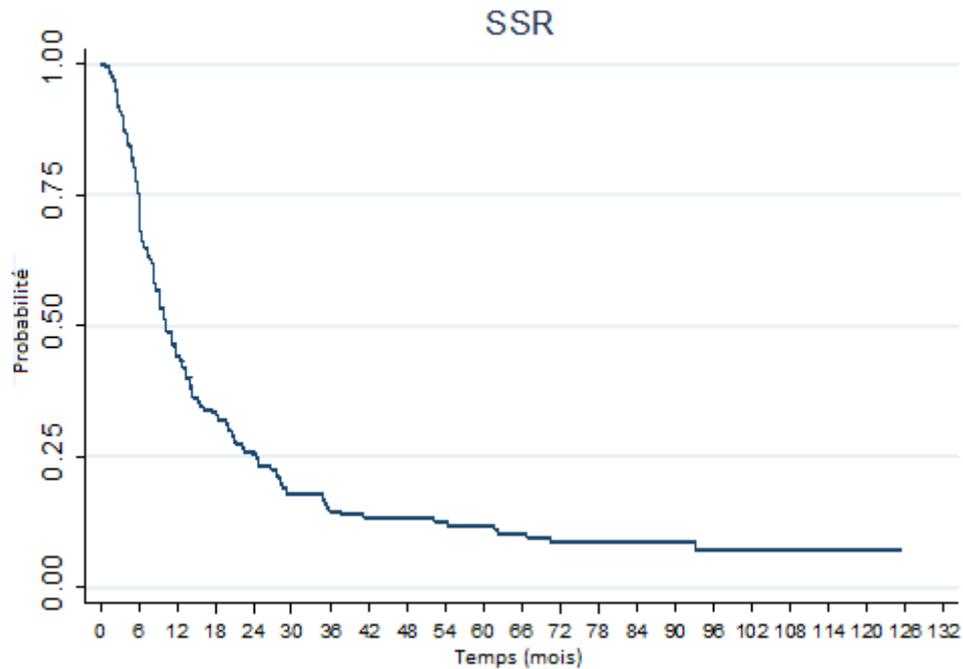
Chez les patients qui ont des embolies vasculaires néoplasiques microscopiques à l'histologie, les facteurs pronostiques de SG sont décrits dans le tableau ci-dessous :

		HR	p value	[IC 95%]	
Répondeur					
	NR	1			
	R	2.674586	0.062	.9514014	7.518814
Sexe					
	F	1			
	M	1.696849	0.014	1.114087	2.584445
Thérapie ciblée pré-op					
	Non	1			
	Oui	2.248982	0.001	1.398566	3.616506
Protocole 2 temps					
	Non	1			
	Oui	1.901074	0.008	1.180619	3.061177
Statut N+ tumeur primitive					
	Non	1			
	Oui	1.771592	0.018	1.104948	2.840439

Survie sans récurrence

Dans notre population, il y avait 133 récurrences (dont 97 décès) et 4 décès sans récurrence.

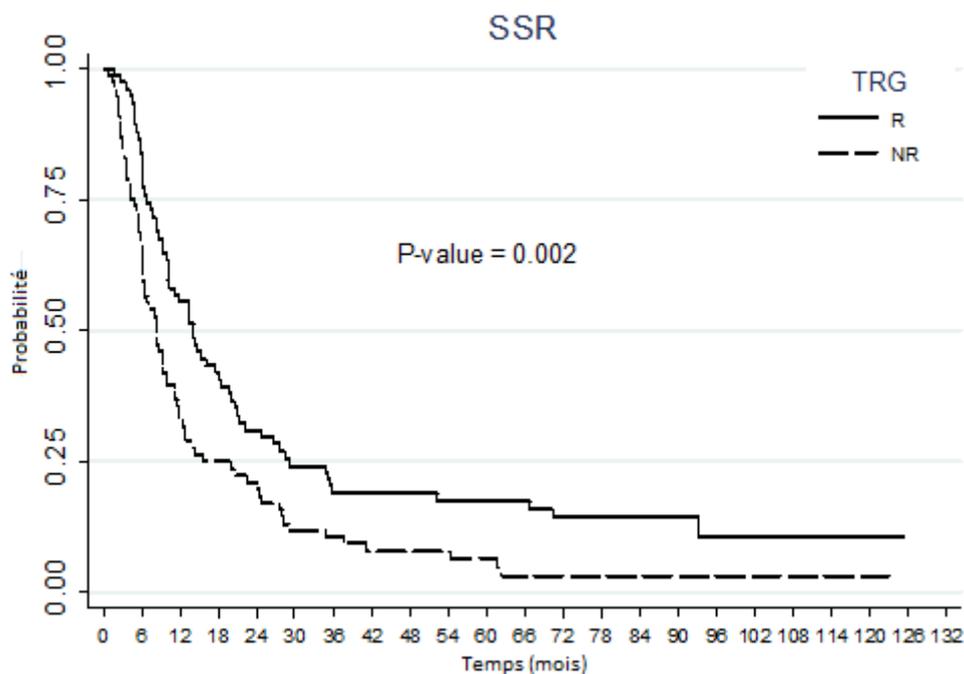
La survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans des patients de notre cohorte était respectivement de 43 %, 14 % et 11 %. La médiane de survie sans récurrence était de 10 mois [5,8-24,4].



Facteurs pronostiques de survie sans récurrence

Analyse univariée

La réponse histologique était un facteur pronostic favorable de survie sans récurrence, les malades répondeurs présentaient une SSR significativement meilleure que les patients non répondeurs : médiane de SSR de 14 mois [6,5-29,1] vs 8,3 mois [4,4-15,7] ($p=0,002$).

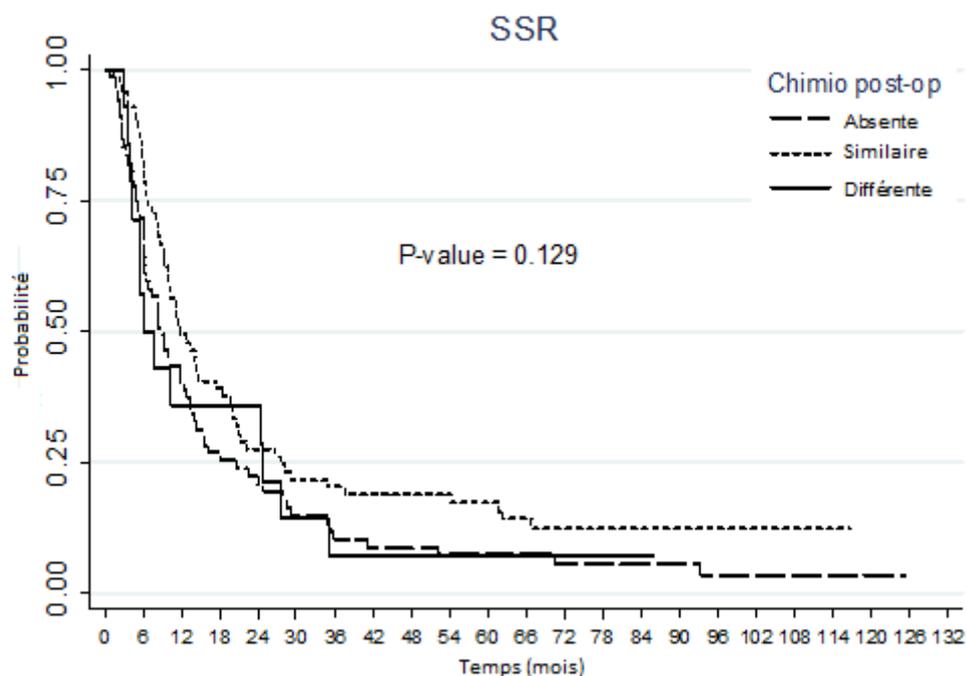


Pour les patients répondeurs, la survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 54%, 19% et 17%.

Pour les patients non répondeurs, la survie sans récurrence à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 32%, 9% et 5%.

Les autres variables significativement associées à une diminution de la survie sans récurrence en analyse univariée étaient : l'administration d'une thérapie ciblée préopératoire, plus spécifiquement l'administration de bevacizumab, un nombre de cures préopératoires supérieur à 7, la réalisation d'un protocole en deux temps, un nombre de lésions préopératoires supérieur à 3, un nombre de lésions retrouvées sur la pièce opératoire supérieur à 3, une résection R1, la présence d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques, et le caractère indifférencié ou peu différencié de la tumeur. L'ensemble des facteurs pronostiques en analyse univariée sont rapportés dans le *tableau 7*.

A noter que la chimiothérapie postopératoire et son type n'étaient pas statistiquement corrélés à la SSR ($p=0,129$), cf. courbe ci-dessous. De ce fait nous n'avons pas étudié la réponse histologique en fonction de la présence ou non d'une chimiothérapie adjuvante, ainsi qu'en fonction du type de chimiothérapie (similaire à la CNA ou différente).



	N	N evts	SSR (mois) Médiane [IQR]	Test de Log-rank p-value
Chimio post op				.129
Absente	67	64	8.6 [5.0,20.6]	
Similaire	69	60	11.7 [6.5,27.6]	
Différente	14	13	5.9 [4.4,24.7]	
Total	150	137	10.0 [5.8,24.3]	

Analyse multivariée

L'analyse multivariée retrouve un facteur de bon pronostic qui est la présence d'une réponse histologique à la CNA.

Il existe quatre facteurs pronostiques péjoratifs qui sont : la présence d'une CNA avec thérapie ciblée, la présence de plus de 3 métastases en préopératoire, une résection R1, une taille de la plus grosse lésion > 3 cm.

Les paramètres influençant la survie sans récurrence en analyse multivariée sont décrits dans le tableau ci-dessous :

	HR	95% CI	p value
Répondeur			
NR	1	.	.
R	0.63	[0.44;0.91]	0.013
Thérapie ciblée pré-op			
Non	1	.	.
Oui	1.77	[1.19;2.62]	0.004
Nb de lésions au début prise en charge			
< Med (3)	1	.	.
> Med (3)	1.85	[1.27;2.69]	0.001
Résection			
R0	1	.	.
R1	1.68	[1.08;2.62]	0.022
Taille plus grosse métastase			
< Med (3)	1	.	.
> Med (3)	1.59	[1.11;2.27]	0.011

DISCUSSION

Notre travail montre que la réponse histologique des MHCCR opérés après CNA, évaluée par le score de Rubbia-Brandt, a une influence significative sur la SG et la SSR.

Dans cette population, les survies globale et sans récurrence à 5 ans étaient estimées à 36 % et 11 %. Ces taux étaient équivalents à ceux retrouvés dans la littérature pour la SG, qui varient selon les études entre 18 et 58 %^{8-11,13-15,20,60-64}. Par contre les taux de SSR étaient inférieurs à ceux rapportés dans la littérature, qui varient de 11 à 37%^{9,13,61-64}. Il faut cependant souligner que notre population était majoritairement composée de patients atteints d'une maladie hépatique évoluée et/ou agressive par rapport aux autres travaux de la littérature^{9,13,62,64}. En effet, 75% des malades de notre étude avaient des métastases synchrones, alors que dans la littérature ce taux varie de 15% à 50%^{2,7,8,64}, avec une SSR à 5 ans compris entre 8 et 26%⁶⁴⁻⁶⁸. Plus de la moitié de nos malades avaient une atteinte bilobaire (63%), un nombre de métastases supérieur ou égal à 3 (69%), une taille de la plus grosse métastase supérieure ou égale à 3 cm (80%), et une atteinte ganglionnaire de la tumeur primitive (67%). Pour ce qui concerne les suites opératoires à court terme, la mortalité était de 0,7 % et la morbidité globale de 38 %, ce qui correspond aux résultats de la littérature^{9-12,29,63,65}. Enfin, en cas de récurrence de la maladie, elle survenait dans plus de la moitié des cas (57%) au cours de la première année suivant la prise en charge chirurgicale hépatique.

Dans la littérature, il existe plusieurs études analysant la régression tumorale histologique^{7,15,56-59,69-75}, dont quatre avec le TRG décrit par Rubbia-Brandt *et al.*^{15,56,73,74}. Parmi elles, deux études seulement^{15,74} se sont intéressées aux facteurs prédictifs de réponse histologique. Dans notre population, nous avons 49% des malades qui pouvaient être classés dans le groupe « réponse histologique » c'est à dire TRG 1, 2 et 3, dont 5 patients (7%) en régression tumorale complète (TRG1). Dans le travail de 2007, Rubbia-Brandt *et al.* retrouvaient entre 27 et 82% de bonne réponse histologique, variable selon les protocoles de chimiothérapie⁵⁶. La série de Vigano *et al.*¹⁵ obtenait des chiffres similaires aux nôtres, avec 44% de bonne réponse histologique (TRG 1 à 3) et 8% de patients en régression tumorale complète (TRG1), tout comme la série de Loupakis *et al.*, avec 48% de réponse histologique et 14% de régression tumorale complète (TRG 1)⁷⁰.

Nous avons mis en évidence par une analyse multivariée, cinq facteurs prédictifs « indépendants » significativement liés à la réponse histologique.

Trois facteurs étaient prédictifs d'une absence de réponse histologique (TRG 4 ou 5). Il s'agissait de: la réalisation de plus de 7 cures de CNA, d'une absence de réponse radiologique à la CNA, et de la réalisation d'une ré-hépatectomie. Le nombre élevé de cures de CNA est probablement un reflet de la chimiorésistance tumorale. Ce facteur signifie probablement que plus la réponse (évaluée radiologiquement) survient rapidement (avant les 7 premières cures), et plus on a de chances d'avoir une bonne réponse histologique associée. Dans le travail de Vigano *et al.* ¹⁵, le nombre de cures était aussi apparu comme facteur prédictif de réponse histologique en analyse univariée, avec une meilleure réponse histologique lors d'une chimiothérapie de moins de 6 cures. Par ailleurs, leur travail mettait en évidence une influence du protocole de chimiothérapie sur la réponse histologique, en faveur de l'association oxaliplatine et irinotécan, plutôt qu'une utilisation des molécules seules. Dans le travail de Rubbia-Brandt *et al.* ⁵⁶, il existait une régression histologique plus fréquente chez les patients traités par oxaliplatine, sans que ce facteur atteigne la significativité. Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé d'influence du type de molécule de chimiothérapie, ni de l'utilisation ou non de thérapie ciblée, alors que pour Pietrantonio *et al.* ⁷⁴, le bevacizumab induisait une meilleure réponse histologique que le cetuximab, sans pour autant modifier la survie globale et la survie sans récurrence. L'absence de réponse radiologique (stabilité ou progression) des lésions à la CNA était aussi un facteur prédictif de non réponse histologique. Il est reconnu que la réponse radiologique est un élément majeur pour proposer la chirurgie après CNA, notamment grâce aux travaux d'Adam *et al.* dans lesquels, la progression à l'imagerie a été clairement identifiée comme un facteur de mauvais pronostic de survie ^{19,76-78}. La réalisation d'une ré-hépatectomie, était aussi un facteur prédictif de non réponse histologique. Ce facteur n'a jamais été rapporté dans la littérature. L'explication, en dehors de la gravité propre d'une récurrence hépatique après une première hépatectomie, pourrait être une modification de la chimio-sensibilité de la récurrence par rapport à la tumeur prise en charge initialement, notamment si le protocole de CNA était le même que celui fait lors de la première chirurgie. Nous n'avons pas pu recueillir et donc analyser ce critère dans notre travail.

Deux facteurs étaient prédictifs d'une bonne réponse histologique, il s'agissait de l'origine rectale de la tumeur primitive et de la réalisation d'une stratégie inversée. L'origine rectale de la tumeur primitive était associée dans notre série à trois fois plus de chance d'avoir une bonne réponse histologique. Ce facteur n'a, jusqu'à maintenant, pas été publié dans la littérature. Nous avons retrouvé deux travaux où cette localisation de la tumeur primitive était un facteur de mauvais pronostic de survie globale ^{79,80}, et aucune de ces deux études ne donnait d'explication claire à ce lien. En revanche, il existe une étude qui décrivait l'origine colique droite du primitif comme facteur de mauvais pronostic, dans le cadre d'une atteinte extra hépatique associée ⁸¹. L'explication avancée était le caractère longtemps asymptomatique des tumeurs du côlon droit, dont le diagnostic se faisait souvent à un stade évolué de la maladie. Dans notre travail, la localisation précise de la tumeur colique n'a pas été recueillie. La réalisation d'une stratégie inversée, c'est-à-dire d'opérer l'atteinte hépatique en premier dans les cas de MHCCR synchrones avec tumeur primitive en place, était un facteur prédictif de bonne réponse histologique. Cette stratégie est réservée aux malades ayant des maladies avec une charge tumorale hépatique importante, voire souvent des maladies non résécables d'emblée. Les patients éligibles à cette intervention sont ceux dont la maladie a très bien répondu radiologiquement au traitement néo-adjuvant. Par ailleurs, cette stratégie inversée est particulièrement bien adaptée aux tumeurs rectales avec métastases hépatiques synchrones, où la chirurgie du primitif nécessite souvent une radio-chimiothérapie spécifique préalable ⁸².

A notre connaissance, seulement deux études dans la littérature, Vigano *et al.* ¹⁵ et Pietrantonio *et al.* ⁷⁴, se sont intéressées aux facteurs prédictifs de réponse histologique des MHCCR, en réalisant une analyse multivariée concernant respectivement 323 et 93 patients. Vigano *et al.* ont mis en évidence quatre facteurs prédictifs de bonne réponse qui étaient l'association d'oxaliplatine et d'irinotecan, la réponse radiologique, une taille de la plus grosse lésion ≤ 5 cm et un taux d'ACE ≤ 5 ng/mL. Dans notre travail, le taux d'ACE n'était pas recueilli de façon exhaustive et n'a pas pu être analysé.

En pratique, nous pouvons retenir qu'une absence de réponse radiologique à la CNA et la nécessité de faire plus de 7 cures de CNA, sont des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse histologique.

La réponse histologique, dans notre étude, a donc une influence significative sur la survie globale, mais ce lien est dépendant de la présence ou non d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques sur la pièce opératoire. En effet, en cas d'absence d'EVNM, la réponse histologique est un facteur indépendant de bon pronostic de SG avec une augmentation très franche de la médiane de SG : 4,5 ans vs 2,8 ans en cas de non réponse. En revanche, en présence d'EVNM sur la pièce opératoire, le caractère significatif de la réponse histologique disparaît et donc celle-ci n'est plus un facteur pronostique indépendant de SG. Si l'impact de la réponse histologique sur la SG avait déjà été mis en évidence dans la littérature ^{15,70,74}, c'est la première fois qu'il est montré que son influence est annulée par la présence d'EVNM sur la pièce opératoire. La présence d'EVNM est un facteur connu de mauvais pronostic. Des travaux ont spécifiquement étudié les différents moyens de propagation de la tumeur métastatique. Yamamoto *et al.* ⁸³ ont analysé l'invasion vasculaire microscopique, et ont montré que c'était un facteur indépendant de mauvais pronostic de survie. Nos résultats suggèrent que la présence d'EVNM, témoin de l'agressivité tumorale, est plus déterminante que la réponse histologique pour le pronostic. Quatre autres facteurs indépendants, de mauvais pronostics de SG ont été retrouvés : le sexe masculin, la réalisation d'une thérapie ciblée, la réalisation d'une hépatectomie en deux temps, et le statut N+ de la tumeur primitive. Le sexe masculin est un facteur pronostique décrit dans la littérature, sans qu'aucune explication ne soit jamais évoquée ^{11,79,80,83-86}. Le statut lymphatique positif du primitif est aussi un facteur connu qui fait partie de la majorité des scores de mauvais pronostic publiés sur les MHCCR ^{60,86-89}. La réalisation d'une CNA avec une thérapie ciblée influençait défavorablement la survie globale. Dans notre étude, parmi les différentes thérapies ciblées administrées, le bevacizumab était le plus souvent utilisé (74%). Le bevacizumab est préférentiellement utilisé dans les tumeurs RAS mutées, qui sont peu sensibles aux autres thérapies ciblées ^{22,45,90}. Nous n'avons pas colligé et donc pas évalué la mutation RAS dans notre population, mais il est probable que cela représente un nombre important de nos malades, au vu des critères de notre population. On sait que la mutation RAS est en elle-même un facteur de mauvais pronostic, puisqu'elle est associée à une moindre survie, une plus faible réponse histologique et radiologique à la chimiothérapie, et à un taux plus élevé de marge de résection positive que les génotypes RAS sauvages ^{25,87,89-94}. Enfin, la réalisation d'une hépatectomie en deux temps était un facteur de mauvais pronostic. Ceci peut s'expliquer par le fait que cette stratégie est décidée pour des maladies

agressives avec une forte charge tumorale métastatique. Ainsi, dans notre série, 13% des malades n'ont pas eu le deuxième temps opératoire du fait d'une progression tumorale après la première intervention. Ces chiffres de non réalisation du deuxième temps sont comparables avec ceux de la littérature, qui varie de 15 à 31 %^{34-36,68,95,96}.

Nous n'avons pas montré d'impact de la chimiothérapie néo-adjuvante sur la SG des malades, notamment en fonction du traitement reçu en postopératoire : absence de chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie adjuvante identique à la CNA et chimiothérapie adjuvante différente de la CNA. Dans cette étude, 55% des patients ont eu une chimiothérapie adjuvante, dont 83% ont eu les mêmes molécules que lors du protocole néo-adjuvant. Cette absence de différence s'explique probablement par le faible effectif de ces différents sous-groupes. Du fait de cette absence de différence sur la SG, nous n'avons pas pu étudier l'impact de la réponse histologique en fonction de la présence ou non d'une chimiothérapie adjuvante, ainsi que son impact si cette chimiothérapie était la même ou non que la CNA.

Concernant la survie sans récurrence, la réponse histologique était dans notre travail un facteur indépendant de bon pronostic, avec une SSR à 5 ans de 17% contre 5% pour les patients non répondeurs. On retrouve une différence de SSR similaire dans les travaux de Rubbia-Brandt *et al.*⁵⁶, qui est elle aussi quasiment triplée pour les patients répondeurs par rapport aux autres, avec néanmoins des valeurs de SSR plus élevées que dans notre étude (SSR à 5 ans de 37% vs 15%). Nous avons aussi mis en évidence quatre autres facteurs indépendants de mauvais pronostic de SSR : l'utilisation d'une thérapie ciblée en néo-adjuvant, un nombre de lésions préopératoires > 3, une taille de la plus grosse métastase > 3 cm, et le caractère R1 de la résection. Probablement les mêmes explications que nous avons données pour la SG peuvent s'appliquer pour la SSR, en particulier concernant l'utilisation d'une thérapie ciblée. Le nombre et la taille des métastases sont des facteurs de mauvais pronostics classiquement retrouvés dans la littérature^{15,61,62,64,86,97}. Ils font partie de scores pronostiques validés dans cette maladie. Les marges de résection microscopiquement atteintes (R1) sont un facteur de mauvais pronostic connu et largement rapporté dans la littérature^{61,62,64,98-100}, même si, avec l'efficacité des agents cytotoxiques, la valeur pronostique de la résection R1 est remise en cause¹⁰¹.

Notre travail a analysé rétrospectivement des données saisies de manière prospective. Les lames histologiques de tous les patients de cette étude ont été relues en aveugle par un même pathologiste. Il existait, comme dans un grand nombre d'études, une hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie pré et postopératoire. Ceci peut s'expliquer par la période d'inclusion, mais aussi par le fait que de nombreux patients nous étaient référés d'autres centres avec une prise en charge médicale déjà débutée ou terminée. Nous avons décidé d'utiliser le score de Rubbia-Brandt plutôt que celui de Blazer ou le TNI (Tumor Normal liver Interface) de Maru, en raison de sa large diffusion et de sa place prépondérante dans la prise en charge des cancers rectaux¹⁰². De plus, Rubbia-Brandt *et al.* ont été les premiers auteurs à définir des critères histologiques standardisés de réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cas de métastases hépatiques de cancers colorectaux. Ils prennent en compte le pourcentage de nécrose, de fibrose et de cellules tumorales résiduelles. Leur travail s'est focalisé sur l'excès de fibrose due à la chimiothérapie et sa corrélation avec les schémas néo-adjuvants et le pronostic. Le TRG de Rubbia-Brandt apparaît systématiquement dans les comptes rendus anatomopathologiques des excrèses des cancers du rectum et est pris en compte pour la suite de la stratégie thérapeutique¹⁰². Ce n'est actuellement pas le cas pour le traitement des MHCCR. Enfin, nous avons été contraints de regrouper la réponse histologique en deux sous-groupes, comme dans le travail de Vigano *et al.*¹⁵, ce qui nous a permis d'avoir des effectifs suffisants pour une analyse statistique rigoureuse.

Ce travail montre que la réponse histologique des MHCCR après CNA a une influence sur la survie et devrait être systématiquement prise en compte. En effet, l'évolution des pratiques fait que la grande majorité des malades souffrant de MHCCR ont une chimiothérapie péri-opératoire. Pour autant, le compte rendu anatomopathologique des MHCCR opérées est souvent limité à la confirmation de la malignité, à la différenciation et à l'évaluation de la marge. La réponse histologique n'est pas rapportée de façon courante⁵⁹. Notre travail plaide donc pour un compte rendu d'anatomopathologie standardisé avec le calcul du TRG selon Rubbia-Brandt systématiquement rapporté, ainsi que la description de la présence ou non des EVNM. Il plaide aussi pour la prise en compte de la réponse histologique des MHCCR lors des réunions d'UCP d'Oncologie Digestive.

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectifs d'analyser la réponse histologique des métastases hépatiques des cancers colorectaux opérées après chimiothérapie néo-adjuvante, de mettre en évidence des facteurs prédictifs de cette réponse et d'évaluer son influence sur la survie globale et sans récurrence.

Nous avons montré que la réponse histologique avait une influence significative sur la survie globale et sans récurrence des malades, puisqu'en cas de réponse histologique, il existait un doublement de la durée des médianes de survie. Néanmoins il est clairement apparu que l'agressivité tumorale, représentée par la présence d'embolies vasculaires néoplasiques microscopiques, avait une influence déterminante, effaçant le poids de la réponse histologique sur la survie globale. Deux critères préopératoires permettaient de prédire la non réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante : le nombre de cures de chimiothérapie supérieur à 7, et la stabilité ou la progression de l'atteinte hépatique selon les critères radiologiques.

Nous avons montré l'intérêt de calculer et de prendre en compte de façon systématique la réponse histologique, par le TRG de Rubbia-Brandt, sur les comptes-rendus des analyses histologiques des MHCCR opérées après CNA.

Les travaux futurs pourraient avoir pour objectif de préciser le lien entre cette réponse histologique et le traitement adjuvant administré aux malades. L'effectif de notre population ne nous a pas permis de le faire. Il serait important cependant, sur une population plus grande, de pouvoir analyser l'influence de la réponse histologique en fonction du traitement adjuvant reçu ou non, mais aussi en fonction du type de traitement administré, c'est-à-dire le même protocole que la CNA ou un protocole différent. Ceci permettrait de guider les décisions en UCP d'oncologie digestive sur le type de traitement adjuvant.

A la lumière de notre travail, il pourrait être envisagé : d'intensifier la chimiothérapie en cas de stabilité ou de non réponse radiologique, ou en cas de réponse radiologique non obtenue au bout de 7 cures de CNA ; de modifier le protocole de chimiothérapie adjuvante par rapport à celui de la CNA en cas de non réponse histologique.

REFERENCES

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer* **49**, 1374–1403 (2013).
2. Manfredi, S. *et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* **244**, 254–259 (2006).
3. 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).
4. Siegel, R. L. *et al.* Colorectal cancer statistics, 2017. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 177–193 (2017).
5. Arnold, M. *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* **66**, 683–691 (2017).
6. Cowpli-Bony, A. *et al.* Survival of solid cancer patients in France, 1989-2013: a population-based study. *Eur. J. Cancer Prev. Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. ECP* (2017).
7. Ismaili, N. Treatment of colorectal liver metastases. *World J. Surg. Oncol.* **9**, 154 (2011).
8. 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).
9. de Haas, R. J. *et al.* Long-term outcomes after hepatic resection for colorectal metastases in young patients. *Cancer* **116**, 647–658 (2010).
10. Choti, M. A. *et al.* Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann. Surg.* **235**, 759–766 (2002).
11. Cummings, L. C., Payes, J. D. & Cooper, G. S. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* **109**, 718–726 (2007).
12. 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).

13. Mitry, E. *et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 4906–4911 (2008).
14. 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. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **42**, 523–530 (2016).
15. Viganò, L. *et al.* Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy: impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response, and micrometastases on long-term survival. *Ann. Surg.* **258**, 731-740; discussion 741-742 (2013).
16. Wieser, M., Sauerland, S., Arnold, D., Schmiegel, W. & Reinacher-Schick, A. 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).
17. Wang, C.-C. & Li, J. An update on chemotherapy of colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* **18**, 25–33 (2012).
18. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 4976–4982 (2006).
19. 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 Lond. Engl.* **371**, 1007–1016 (2008).
20. Kopetz, S. *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 3677–3683 (2009).
21. Adam, R. *et al.* Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **25**, 4593–4602 (2007).

22. Van Cutsem, E. *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **27**, 1386–1422 (2016).
23. Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1408–1417 (2009).
24. Hurwitz, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2335–2342 (2004).
25. Denbo, J. W. *et al.* RAS Mutation Is Associated with Decreased Survival in Patients Undergoing Repeat Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **21**, 68–77 (2017).
26. Lewis, H. L. & Bloomston, M. Hepatic Artery Infusional Chemotherapy. *Surg. Clin. North Am.* **96**, 341–355 (2016).
27. Le, D. T. *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**, 409–413 (2017).
28. 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).
29. Farges, O., Goutte, N., Bendersky, N., Falissard, B. & ACHBT-French Hepatectomy Study Group. Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann. Surg.* **256**, 697-704; discussion 704-705 (2012).
30. Dimitroulis, D. *et al.* Indications, limitations and maneuvers to enable extended hepatectomy: current trends. *World J. Gastroenterol.* **20**, 7887–7893 (2014).
31. Neal, C. P. *et al.* Repeat hepatectomy is independently associated with favorable long-term outcome in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Med.* **6**, 331–338 (2017).
32. Wicherts, D. A. *et al.* Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br. J. Surg.* **100**, 808–818 (2013).

33. 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).
34. 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**, 1037-1049; discussion 1049-1051 (2004).
35. Adam, R. *et al.* Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **16**, 525–536, viii (2007).
36. Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D. & Bismuth, H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* **232**, 777–785 (2000).
37. Imai, K. *et al.* Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* **104**, 570–579 (2017).
38. Olthof, P. B. *et al.* Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. *Surgery* **161**, 909–919 (2017).
39. Torzilli, G. *et al.* Surgery of Colorectal Liver Metastases: Pushing the Limits. *Liver Cancer* **6**, 80–89 (2016).
40. de Haas, R. J. *et al.* Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann. Surg.* **253**, 1069–1079 (2011).
41. Adam, R. *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann. Surg.* **240**, 644-657; discussion 657-658 (2004).
42. Imai, K. *et al.* Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. *J. Surg. Oncol.* **115**, 488–496 (2017).

43. 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**, 4289–4297 (2013).
44. Takatsuki, M. *et al.* Evaluation of resectability after neoadjuvant chemotherapy for primary non-resectable colorectal liver metastases: A multicenter study. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **42**, 184–189 (2016).
45. Van Cutsem, E. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 692–700 (2015).
46. Gruenberger, B. *et al.* Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* **8**, 120 (2008).
47. Hebbbar, M. *et al.* FOLFOX4 versus sequential dose-dense FOLFOX7 followed by FOLFIRI in patients with resectable metastatic colorectal cancer (MIROX): a pragmatic approach to chemotherapy timing with perioperative or postoperative chemotherapy from an open-label, randomized phase III trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 340–347 (2015).
48. Nordlinger, B. *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**, 1208–1215 (2013).
49. Therasse, P. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* **92**, 205–216 (2000).
50. Jang, H. J. *et al.* Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology* **86**, 117–121 (2014).
51. Boonsirikamchai, P. *et al.* CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am. J. Roentgenol.* **197**, W1060-1066 (2011).

52. Chung, W.-S. *et al.* Response evaluation in patients with colorectal liver metastases: RECIST version 1.1 versus modified CT criteria. *AJR Am. J. Roentgenol.* **199**, 809–815 (2012).
53. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **45**, 228–247 (2009).
54. Shindoh, J. *et al.* Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 4566–4572 (2012).
55. Suzuki, K. *et al.* Morphological response contributes to patient selection for rescue liver resection in chemotherapy patients with initially un-resectable colorectal liver metastasis. *Oncol. Lett.* **14**, 1491–1499 (2017).
56. Rubbia-Brandt, L. *et al.* Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **18**, 299–304 (2007).
57. Blazer, D. G. *et al.* Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 5344–5351 (2008).
58. Maru, D. M. *et al.* Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am. J. Surg. Pathol.* **34**, 1287–1294 (2010).
59. Knijn, N., de Ridder, J. A. M., Punt, C. J. A., de Wilt, J. H. W. & Nagtegaal, I. D. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? *Histopathology* **63**, 149–156 (2013).
60. Matias, M. *et al.* Prognostic Factors after Liver Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Acta Med. Port.* **28**, 357–369 (2015).
61. Imai, K. *et al.* Early Recurrence After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: What Optimal Definition and What Predictive Factors? *The Oncologist* **21**, 887–894 (2016).

62. Hallet, J. *et al.* Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* **103**, 1366–1376 (2016).
63. Adam, R. *et al.* Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 3672–3680 (2008).
64. 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).
65. 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).
66. Zhang, Y.-F. *et al.* Prognostic Analysis of 102 Patients with Synchronous Colorectal Cancer and Liver Metastases Treated with Simultaneous Resection. *Chin. Med. J. (Engl.)* **130**, 1283–1289 (2017).
67. Yoshioka, R. *et al.* Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Surgery* **155**, 478–485 (2014).
68. 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).
69. Tanaka, K. *et al.* Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann. Surg.* **250**, 935–942 (2009).
70. Loupakis, F. *et al.* Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *Br. J. Cancer* **108**, 2549–2556 (2013).
71. Sebagh, M. *et al.* Evidence of intermetastatic heterogeneity for pathological response and genetic mutations within colorectal liver metastases following preoperative chemotherapy. *Oncotarget* **7**, 21591–21600 (2016).

72. Brouquet, A. *et al.* Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. *Cancer* **119**, 2778–2788 (2013).
73. Gervaz, P. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes. *Ann. Surg. Oncol.* **17**, 2714–2719 (2010).
74. Pietrantonio, F. *et al.* Pathological response after neoadjuvant bevacizumab- or cetuximab-based chemotherapy in resected colorectal cancer liver metastases. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **32**, 182 (2015).
75. Sebagh, M. *et al.* A proposed new method for assessing the pathological response to chemotherapy in resected colorectal liver metastases. *Br. J. Cancer* **111**, 470–476 (2014).
76. Adam, R. *et al.* Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann. Surg.* **240**, 1052-1061; discussion 1061-1064 (2004).
77. Nordlinger, B. *et al.* The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin. Colorectal Cancer* **9**, 212–218 (2010).
78. Adam, R. *et al.* The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The Oncologist* **17**, 1225–1239 (2012).
79. Kattan, M. W. *et al.* A Nomogram for Predicting Disease-specific Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann. Surg.* **247**, 282–287 (2008).
80. 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. Association Française de Chirurgie. *Cancer* **77**, 1254–1262 (1996).
81. Adam, R. *et al.* Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann. Surg.* **253**, 349–359 (2011).

82. 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).
83. Yamamoto, J. *et al.* Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br. J. Surg.* **86**, 332–337 (1999).
84. Hohenberger, P., Schlag, P. M., Gerneth, T. & Herfarth, C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann. Surg.* **219**, 135–143 (1994).
85. John, S. K. P. *et al.* Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig. Surg.* **30**, 293–301 (2013).
86. Viganò, L. *et al.* Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 1276–1286 (2014).
87. Ribero, D., Viganò, L., Amisano, M. & Capussotti, L. Prognostic factors after resection of colorectal liver metastases: from morphology to biology. *Future Oncol. Lond. Engl.* **9**, 45–57 (2013).
88. Zhou, L., Zhag, G., Tang, T., Lian, R. & Wang, W. Retrospective analysis of clinical and pathologic risk factors in liver resection for hepatic colorectal metastases. *J. Cancer Res. Ther.* **9 Suppl**, S178-182 (2013).
89. Brudvik, K. W. *et al.* RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann. Surg.* (2017). doi:10.1097/SLA.0000000000002319
90. Karagkounis, G. *et al.* Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer* **119**, 4137–4144 (2013).

91. Nordlinger, B. *et al.* Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **20**, 985–992 (2009).
92. Vauthey, J.-N. *et al.* RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* **258**, 619-626; discussion 626-627 (2013).
93. Zimmitti, G. *et al.* RAS mutations predict radiologic and pathologic response in patients treated with chemotherapy before resection of colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **22**, 834–842 (2015).
94. Brudvik, K. W. *et al.* RAS Mutation Predicts Positive Resection Margins and Narrower Resection Margins in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann. Surg. Oncol.* **23**, 2635–2643 (2016).
95. Regimbeau, J. M. *et al.* Feasibility, safety and efficacy of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases of colorectal cancer: a LiverMetSurvey analysis. *HPB* **19**, 396–405 (2017).
96. Turrini, O. *et al.* Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **33**, 735–740 (2007).
97. Park, M.-S. *et al.* Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. *Ann. Surg. Treat. Res.* **87**, 14–21 (2014).
98. Angelsen, J.-H., Horn, A., Eide, G. E. & Viste, A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J. Surg. Oncol.* **12**, 127 (2014).
99. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F. & Blumgart, L. H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann. Surg.* **230**, 309-318; discussion 318-321 (1999).
100. Pawlik, T. M. *et al.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann. Surg.* **241**, 715–722, discussion 722-724 (2005).

101. de Haas, R. J. *et al.* R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann. Surg.* **248**, 626–637 (2008).
102. Vecchio, F. M. *et al.* The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**, 752–760 (2005).
103. Sasaki, A. *et al.* Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract* **9**, 374–380 (2005).

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques pré opératoires

	NR 76 (50.7)	R 74 (49.3)	p-value	Total 150 (100.0)
<hr/>				
Sexe				
	n (%)	n (%)	.3307	n (%)
F	33 (43.4)	38 (51.4)		71 (47.3)
M	43 (56.6)	36 (48.6)		79 (52.7)
<hr/>				
Age (années)				
N	76	74		150
Mean (SD)	62.5 (9.7)	62.7 (10.6)	.9145	62.6 (10.1)
Median	63.0	64.0		63.3
IQR	[55.0-70.0]	[56.2-70.3]		[55.8-70.3]
Min, Max	37.1,83.0	31.8,84.7		31.8,84.7
<hr/>				
ASA				
	n (%)	n (%)	.3329	n (%)
1	3 (3.9)	4 (5.4)		7 (4.7)
2	70 (92.1)	70 (94.6)		140 (93.3)
3	3 (3.9)	0 (0.0)		3 (2.0)
<hr/>				
Nb lésions avant traitement				
N	76	74		150
Mean (SD)	4.1 (2.9)	3.9 (3.2)		4.0 (3.0)
Median	3.0	3.0		3.0
IQR	[2.0- 5.0]	[2.0- 5.0]	.3452	[2.0- 5.0]
Min, Max	1.0,15.0	1.0,15.0		1.0,15.0
<hr/>				
Bilobaire				
	n (%)	n (%)	.4229	n (%)
Non	26 (34.2)	30 (40.5)		56 (37.3)
Oui	50 (65.8)	44 (59.5)		94 (62.7)
<hr/>				
MH synchrones				
	n (%)	n (%)	.5119	n (%)
Non	21 (27.6)	17 (23.0)		38 (25.3)
Oui	55 (72.4)	57 (77.0)		112 (74.7)
<hr/>				
MH métachrones				
	n (%)	n (%)	.5119	n (%)
Non	55 (72.4)	57 (77.0)		112 (74.7)
Oui	21 (27.6)	17 (23.0)		38 (25.3)
<hr/>				
Délai si métachrones (mois)				
N	21	17		38
Mean (SD)	23.8 (20.4)	22.6 (19.2)		23.2 (19.6)
Median	14.0	15.0		14.0
IQR	[11.0-36.0]	[10.0-24.0]	.9647	[10.0-36.0]
Min, Max	4.0,80.0	5.0,72.0		4.0,80.0
<hr/>				
Métastases Extra Hépatiques				
	n (%)	n (%)	.6349	n (%)
Non	56 (73.7)	57 (77.0)		113 (75.3)
Oui	20 (26.3)	17 (23.0)		37 (24.7)
<hr/>				
Cancer primitif				
	n (%)	n (%)	.0044	n (%)
Colique	57 (75.0)	39 (52.7)		96 (64.0)
Rectal	19 (25.0)	35 (47.3)		54 (36.0)

	NR	R	p-value	Total
	76 (50.7)	74 (49.3)		150 (100.0)

Statut N+ tumeur primitive				
	n (%)	n (%)	.2592	n (%)
Non	20 (28.2)	27 (37.0)		47 (32.6)
Oui	51 (71.8)	46 (63.0)		97 (67.4)

Tableau 2 : Caractéristiques liées à la chimiothérapie pré opératoire

	NR 76 (50.7)	R 74 (49.3)	p-value	Total 150 (100.0)

5-FU				
	n (%)	n (%)	.7437	n (%)
Non	4 (5.3)	5 (6.8)		9 (6.0)
Oui	72 (94.7)	69 (93.2)		141 (94.0)

Oxaliplatine				
	n (%)	n (%)	.8498	n (%)
Non	43 (56.6)	43 (58.1)		86 (57.3)
Oui	33 (43.4)	31 (41.9)		64 (42.7)

Irinotecan				
	n (%)	n (%)	.7934	n (%)
Non	22 (28.9)	20 (27.0)		42 (28.0)
Oui	54 (71.1)	54 (73.0)		108 (72.0)

Capecitabine				
	n (%)	n (%)	1	n (%)
Non	75 (98.7)	73 (98.6)		148 (98.7)
Oui	1 (1.3)	1 (1.4)		2 (1.3)

Raltitrexed				
	n (%)	n (%)	.4933	n (%)
Non	76 (100.0)	73 (98.6)		149 (99.3)
Oui	0 (0.0)	1 (1.4)		1 (0.7)

Thérapie ciblée pré op				
	n (%)	n (%)	.9475	n (%)
Non	24 (31.6)	23 (31.1)		47 (31.3)
Oui	52 (68.4)	51 (68.9)		103 (68.7)

Type thérapie ciblée				
	n (%)	n (%)	.0558	n (%)
Aucun	24 (31.6)	23 (31.1)		47 (31.3)
Bevacizumab	33 (43.4)	43 (58.1)		76 (50.7)
Cetuximab	17 (22.4)	6 (8.1)		23 (15.3)
Panitumumab	1 (1.3)	2 (2.7)		3 (2.0)
Aflibercept	1 (1.3)	0 (0.0)		1 (0.7)

Nb cures pré op				
N	76	74		150
Mean (SD)	9.4 (4.5)	8.1 (3.9)		8.7 (4.3)
Median	8.0	6.0		7.0
IQR	[6.0-12.0]	[6.0-10.0]	.0380	[6.0-12.0]
Min, Max	3.0,22.0	3.0,26.0		3.0,26.0

Réponse à la chimio pré op				
	n (%)	n (%)	.0309	n (%)
Non	25 (32.9)	13 (17.6)		38 (25.3)
Oui	51 (67.1)	61 (82.4)		112 (74.7)

Tableau 3 : Caractéristiques du traitement chirurgical

	NR 76 (50.7)	R 74 (49.3)	p-value	Total 150 (100.0)

Stratégie inversée				
	n (%)	n (%)	.0022	n (%)
Non	74 (97.4)	61 (82.4)		135 (90.0)
Oui	2 (2.6)	13 (17.6)		15 (10.0)

Chirurgie combinée				
	n (%)	n (%)	.5304	n (%)
Non	72 (94.7)	68 (91.9)		140 (93.3)
Oui	4 (5.3)	6 (8.1)		10 (6.7)

Protocole 2 temps				
	n (%)	n (%)	.1504	n (%)
Non	54 (71.1)	60 (81.1)		114 (76.0)
Oui	22 (28.9)	14 (18.9)		36 (24.0)

Ré-hépatectomie				
	n (%)	n (%)	.0511	n (%)
Non	63 (82.9)	69 (93.2)		132 (88.0)
Oui	13 (17.1)	5 (6.8)		18 (12.0)

Hépatectomie				
	n (%)	n (%)	.4100	n (%)
Mineure	39 (51.3)	33 (44.6)		72 (48.0)
Majeure	37 (48.7)	41 (55.4)		78 (52.0)

Tableau 4 : Données anatomopathologiques

	NR 76 (50.7)	R 74 (49.3)	p-value	Total 150 (100.0)

Réponse histologique homogène				
	n (%)	n (%)	.0001	n (%)
Non	43 (56.6)	19 (25.7)		62 (41.3)
Oui	33 (43.4)	55 (74.3)		88 (58.7)

Réponse histologique dissociée				
	n (%)	n (%)	.0001	n (%)
Non	33 (43.4)	55 (74.3)		88 (58.7)
Oui	43 (56.6)	19 (25.7)		62 (41.3)

Nb de lésion sur pièce				
N	76	74		150
Mean (SD)	3.5 (2.6)	3.0 (2.6)		3.2 (2.6)
Median	3.0	2.0		3.0
IQR	[2.0- 4.5]	[1.0- 4.0]	.0743	[1.0- 4.0]
Min, Max	1.0,15.0	1.0,15.0		1.0,15.0

Lésion sur pièce				
	n (%)	n (%)	.2328	n (%)
Unique	18 (23.7)	24 (32.4)		42 (28.0)
Multiple	58 (76.3)	50 (67.6)		108 (72.0)

Lésion sur pièce				
	n (%)	n (%)	.1515	n (%)
<=3	46 (60.5)	53 (71.6)		99 (66.0)
>3	30 (39.5)	21 (28.4)		51 (34.0)

Résection				
	n (%)	n (%)	.0041	n (%)
R0	52 (68.4)	65 (87.8)		117 (78.0)
R1	24 (31.6)	9 (12.2)		33 (22.0)

Emboles				
	n (%)	n (%)	.0250	n (%)
Non	60 (78.9)	68 (91.9)		128 (85.3)
Oui	16 (21.1)	6 (8.1)		22 (14.7)

Taille plus grosse métastase				
N	76	74		150
Mean (SD)	3.4 (2.0)	3.9 (3.1)		3.6 (2.6)
Median	2.9	3.0		3.0
IQR	[1.9- 4.0]	[2.0- 4.5]	.4289	[2.0- 4.5]
Min, Max	0.9,10.0	0.3,18.0		0.3,18.0

Différenciation				
	n (%)	n (%)	.4510	n (%)
Inclassable	2 (2.6)	5 (6.8)		7 (4.7)
Indifférencié/peu diff	5 (6.6)	3 (4.1)		8 (5.3)
Moyennement différencié	30 (39.5)	34 (45.9)		64 (42.7)
Bien différencié	39 (51.3)	32 (43.2)		71 (47.3)

Tableau 5 : Caractéristiques postopératoires

	NR 76 (50.7)	R 74 (49.3)	p-value	Total 150 (100.0)

Chimiothérapie post op				
	n (%)	n (%)	.3328	n (%)
Absente	36 (47.4)	31 (41.9)		67 (44.7)
Similaire	31 (40.8)	38 (51.4)		69 (46.0)
Différente	9 (11.8)	5 (6.8)		14 (9.3)

Etat aux dernières nouvelles (au 01/01/2017)				
	n (%)	n (%)	.0993	n (%)
Vivant sans récurrence	3 (3.9)	10 (13.5)		13 (8.7)
Vivant en rémission	5 (6.6)	9 (12.2)		14 (9.3)
Vivant avec récurrence	12 (15.8)	10 (13.5)		22 (14.7)
Décédé	56 (73.7)	45 (60.8)		101 (67.3)

Récurrence				
	n (%)	n (%)	.0626	n (%)
Non	5 (6.6)	12 (16.2)		17 (11.3)
Oui	71 (93.4)	62 (83.8)		133 (88.7)

Récurrence hépatique				
	n (%)	n (%)	.0013	n (%)
Non	17 (22.4)	35 (47.3)		52 (34.7)
Oui	59 (77.6)	39 (52.7)		98 (65.3)

Récurrence extra hépatique				
	n (%)	n (%)	.5266	n (%)
Non	25 (32.9)	28 (37.8)		53 (35.3)
Oui	51 (67.1)	46 (62.2)		97 (64.7)

Récurrence multi site				
	n (%)	n (%)	.1421	n (%)
Non	33 (43.4)	41 (55.4)		74 (49.3)
Oui	43 (56.6)	33 (44.6)		76 (50.7)

Durée Hospitalisation				
N	76	74		150
Mean (SD)	12.8 (6.5)	12.3 (7.5)		12.5 (7.0)
Median	11.0	11.0		11.0
IQR	[9.0-14.5]	[9.0-13.0]	.3589	[9.0-14.0]
Min, Max	6.0, 50.0	4.0, 60.0		4.0, 60.0

Complication				
	n (%)	n (%)	.4756	n (%)
Non	45 (59.2)	48 (64.9)		93 (62.0)
Oui	31 (40.8)	26 (35.1)		57 (38.0)

Complication médicale				
	n (%)	n (%)	.6612	n (%)
Non	53 (69.7)	54 (73.0)		107 (71.3)
Oui	23 (30.3)	20 (27.0)		43 (28.7)

Complication chirurgicale				
	n (%)	n (%)	.2666	n (%)
Non	57 (75.0)	61 (82.4)		118 (78.7)
Oui	19 (25.0)	13 (17.6)		32 (21.3)

Tableau 6 : Analyse univariée des paramètres influençant la survie globale

	N	N evts	HR	95% CI	p value

ASA					
1	7	7	1	.	.
2	140	92	0.47	[0.22;1.02]	0.058
3	3	2	0.47	[0.10;2.24]	0.341

Thérapie ciblée pré op					
Non	47	25	1	.	.
Oui	103	76	1.82	[1.15;2.87]	0.010

Type thérapie ciblée					
Aucun	47	25	1	.	.
Bevacizumab	76	60	1.91	[1.19;3.06]	0.007
Cetuximab	23	13	1.36	[0.69;2.67]	0.377
Panitumumab	3	2	2.71	[0.63;11.62]	0.179
Aflibercept	1	1	114.71	[10.12;1300.56]	0.000

Protocole 2 temps					
Non	114	73	1	.	.
Oui	36	28	1.74	[1.12;2.69]	0.013

Statut N+ tumeur primitive					
Non	47	25	1	.	.
Oui	97	70	1.79	[1.13;2.83]	0.013

Réponse à la chimio pré op					
Non	38	31	1	.	.
Oui	112	70	0.62	[0.40;0.94]	0.026

TRG					
1	5	3	1	.	.
2	21	9	0.87	[0.24;3.23]	0.840
3	48	33	1.51	[0.46;4.94]	0.494
4	44	29	1.68	[0.51;5.53]	0.393
5	32	27	3.52	[1.05;11.79]	0.041

Répondeur					
NR	76	56	1	.	.
R	74	45	0.58	[0.39;0.86]	0.007

Réponse histologique homogène					
Non	62	45	1	.	.
Oui	88	56	0.78	[0.52;1.16]	0.214

Réponse histologique dissociée					
Non	88	56	1	.	.
Oui	62	45	1.28	[0.87;1.91]	0.214

2 quantiles of Nb lésions/pièce					
< Med (3.0)	99	62	1	.	.
> Med (3.0)	51	39	1.38	[0.93;2.07]	0.113

Lésions sur pièce					
Unique	42	26	1	.	.
Multiple	108	75	1.35	[0.87;2.12]	0.183

Résection					
R0	117	74	1	.	.
R1	33	27	2.01	[1.28;3.13]	0.002

	N	N evts	HR	95% CI	p value

Emboles					
Non	128	83	1	.	.
Oui	22	18	2.03	[1.22;3.40]	0.007

2 quantiles of Taille plus grosse métastase					
< Med (3.0)	83	53	1	.	.
> Med (3.0)	67	48	1.40	[0.95;2.07]	0.093

Différenciation					
Inclassable	7	5	1	.	.
Indiff/peu diff	8	7	2.73	[0.86;8.67]	0.089
Moyennement diff	64	40	1.05	[0.41;2.67]	0.915
Bien différencié	71	49	1.27	[0.50;3.19]	0.612

Chimiothérapie post op					
Absente	67	44	1	.	.
Similaire	69	47	0.95	[0.63;1.43]	0.788
Différente	14	10	1.29	[0.65;2.56]	0.472

Récidive					
Non	17	4	1	.	.
Oui	133	97	5.23	[1.91;14.32]	0.001

Récidive hépatique					
Non	52	28	1	.	.
Oui	98	73	2.16	[1.39;3.37]	0.001

Récidive extra hépatique					
Non	53	31	1	.	.
Oui	97	70	1.43	[0.94;2.20]	0.098

Récidive multi-site					
Non	74	47	1	.	.
Oui	76	54	1.52	[1.02;2.26]	0.041

2 quantiles of Durée d'hospitalisation					
< Med (11.0)	84	53	1	.	.
> Med (11.0)	66	48	1.30	[0.88;1.92]	0.190

Complication chirurgicale					
Non	118	77	1	.	.
Oui	32	24	1.37	[0.87;2.18]	0.176

Tableau 7 : Analyse univariée des paramètres influençant la survie sans récive

	N	N evts	HR	95% CI	p value

Répondeur					
NR	76	73	1	.	.
R	74	64	0.60	[0.42;0.84]	0.003

Thérapie ciblée pré op					
Non	47	40	1	.	.
Oui	103	97	1.53	[1.05;2.21]	0.025

Type thérapie ciblée					
Aucun	47	40	1	.	.
Bevacizumab	76	73	1.57	[1.06;2.31]	0.023
Cetuximab	23	20	1.29	[0.75;2.20]	0.362
Panitumumab	3	3	2.72	[0.83;8.93]	0.100
Aflibercept	1	1	17.90	[2.26;141.45]	0.006

2 quantiles of Nb Cures pré op					
< Med (7.0)	75	65	1	.	.
> Med (7.0)	75	72	1.79	[1.27;2.51]	0.001

Réponse à la chimio pré op					
Non	38	34	1	.	.
Oui	112	103	0.82	[0.56;1.21]	0.316

Protocole 2 temps					
Non	114	103	1	.	.
Oui	36	34	1.60	[1.08;2.36]	0.019

2 quantiles of Nb Lésions					
1	87	78	1	.	.
2	63	59	1.56	[1.11;2.19]	0.011

TRG					
1	5	3	1	.	.
2	21	17	2.23	[0.65;7.63]	0.201
3	48	44	2.65	[0.82;8.57]	0.104
4	44	41	3.15	[0.97;10.21]	0.056
5	32	32	6.17	[1.86;20.51]	0.003

2 quantiles of Nb Lésions Pièce					
1	99	88	1	.	.
2	51	49	1.49	[1.05;2.12]	0.026

Lésions sur pièce					
Unique	42	36	1	.	.
Multiple	108	101	1.50	[1.02;2.21]	0.037

Résection					
R0	117	105	1	.	.
R1	33	32	1.78	[1.20;2.66]	0.005

Emboles					
Non	128	115	1	.	.
Oui	22	22	1.84	[1.16;2.92]	0.010

2 quantiles of Taille plus grosse méta					
1	83	74	1	.	.
2	67	63	1.40	[1.00;1.96]	0.053

	N	N evts	HR	95% CI	p value

Différenciation					
Inclassable	7	6	1	.	.
Indiff/peu diff	8	8	2.93	[1.01;8.52]	0.048
Moyennement diff	64	57	1.52	[0.66;3.53]	0.329
Bien différencié	71	66	1.79	[0.78;4.14]	0.173

Chimio postopératoire					
Absente	67	64	1	.	.
Similaire	69	60	0.71	[0.50;1.01]	0.054
Différente	14	13	1.00	[0.55;1.82]	0.999

FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT SUR LA SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE DU TAUX DE REGRESSION HISTOLOGIQUE (TRG) DES METASTASES HEPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE OPEREES APRES CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE

Toulouse, le 20 octobre 2017

RESUME EN FRANÇAIS :

Objectif: Etudier la réponse histologique selon Rubbia-Brandt des MHCCR opérées après chimiothérapie néo-adjuvante (CNA). En isoler les facteurs prédictifs et son impact sur la survie globale et sans récidive.

Patients et Méthodes: 150 malades ont été inclus par un seul centre. Toutes les lames ont été relues en aveugle avec évaluation de la réponse histologique selon le TRG de Rubbia-Brandt. Deux groupes ont été isolés, les répondeurs (R) qui avaient un TRG entre 1 à 3 et les non répondeurs (NR) qui avaient un TRG à 4 ou 5. Une analyse uni et multivariée a été réalisée pour rechercher les facteurs prédictifs de réponse histologique. Les analyses de SG et SSR ont été faites avec recherche des facteurs pronostiques.

Résultats: 74 patients étaient R et 76 NR. L'analyse multivariée a retrouvé 5 facteurs prédictifs de non réponse histologique après CNA : Nombre de cures de CNA > 7, absence de réponse radiologique à la CNA, absence de stratégie inversée, ré-hépatectomies, origine colique du primitif. Les SG de la population à 1, 3 et 5 ans étaient de 91, 57 et 36 %. Les SSR de la population à 1, 3 et 5 ans étaient de 43, 14 et 11%. Les médianes de SG des R étaient meilleures que les NR (4,5 vs 2,8 ans, 0,006), idem pour les SSR (14 vs 8,3, 0,002). En analyse multivariée des facteurs pronostiques de SG il y avait une interaction significative entre la réponse histologique et les embolies vasculaires néoplasiques microscopiques. En absence d'embolies, les facteurs pronostiques de SG indépendants étaient : réponse histologique, sexe masculin, thérapie ciblée, protocole en deux temps, statuts N+ du primitif. En présence d'embolies, les facteurs pronostiques de SG étaient les mêmes, excepté pour la réponse histologique qui n'était plus significative statistiquement. Les facteurs pronostiques de SSR en analyse multivariée étaient : la réponse histologique, taille de la plus grosse lésion > 3 cm, résection R1, et la présence d'une thérapie ciblée dans la CNA.

Conclusion: La réponse histologique doit être systématiquement recherchée et notée sur les comptes rendus d'anatomo-pathologie car elle a un impact important sur les chiffres de SG et SSR après la chirurgie de MHCCR ayant eu une CNA. L'absence de réponse radiologique à la CNA et une CNA prolongée (>7 cures) sont les deux facteurs prédictifs de non réponse histologique les plus pertinents cliniquement.

TITRE EN ANGLAIS: Predictive factors of histological tumor regression grade and impact on overall survival and disease-free survival in colorectal liver metastases after chemotherapy.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLEFS : Cancer colorectal, métastases hépatiques, réponse histologique, TRG, facteurs prédictifs, facteurs pronostiques, survie globale, survie sans récidive

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

DIRECTEUR DE THESE : Professeur Fabrice MUSCARI