

**Prise en Charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones
du cancer colorectal
Recommandations pour la Pratique Clinique**

**RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CHIRURGIE
DIGESTIVE (SFCD) ET DE L'ASSOCIATION DE CHIRURGIE HEPATOBILIAIRE
ET DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE (ACHBT)**

Texte long

**MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SYNCHRONOUS COLORECTAL LIVER
METASTASES
GUIDELINES OF THE FRENCH SOCIETY OF DIGESTIVE SURGERY AND THE
FRENCH ASSOCIATION OF HEPATOBILIARY SURGERY AND LIVER
TRANSPLANTATION**

Auteurs : Commission d'évaluation de la SFCD-ACHBT

Groupe de travail

Coordination : Christophe Mariette (Chirurgien, Lille), Olivier Farges (Chirurgien, Clichy),

Composition (par ordre alphabétique) :

Arnaud Alves (Chirurgien, Caen)

Isabelle Baumgaertner (Oncologue, Créteil)

Carmen Cabral (Chirurgien, Boulogne-Billancourt)

Jacques Carles (Chirurgien, Pessac)

Christian Diana (Radiothérapeute, Créteil)

Olivier Dubreuil (Oncologue, Paris)

David Fuks (Chirurgien, Amiens)

Diane Goere (Chirurgien, Villejuif)

Mehdi Karoui (Chirurgien, Créteil)

Jérémy Lefevre (Chirurgien, Paris)

Patrick Pessaux (Chirurgien, Strasbourg)

Ghislain Schmidt (Chirurgien, Reims)

Olivier Turrini (Chirurgien, Marseille)

Eric Vibert (Chirurgien, Villejuif)

Jean Christophe Weber (Chirurgien, Strasbourg)

Stéphane Zalinski (Chirurgien, Paris)

Groupe de lecture

Composition :

ALBIN Nicolas, Oncologue médical
ANDRE Thierry, Oncologue médical
BECK Mathieu, Chirurgien digestif
BENOIST Stéphane, Chirurgien
BOIVIN Christel, Anatomopathologiste
BORG Christophe, Oncologue médical
BORIE Frédéric, Chirurgien digestif
BOUDJEMA Karim, chirurgien
CHONE Laurence, Hépatogastroentérologue
CLAVERE Pierre, Oncologue Radiothérapeute
CONROY Thierry, Oncologue médical
DORVAL Etienne, Gastroentérologue
DUPONT-BIERRE Eric, Chirurgien hépatobiliaire
EVRARD Serge, Chirurgien oncologue
FRANCOIS Eric, Oncologue
FRATTE Serge, Hépatogastroentérologue
GRAND Maurice, Radiologue
JOLY Jean-Paul, Hépatogastroentérologue
LAMFICHEKH Najib, Chirurgien digestif
LAPLAIGE Philippe, Oncologue médical
LEGOUX Jean-Louis, Gastroentérologue
LE ROUX Guillaume, Chirurgien
LUBRANO Jean, Chirurgien digestif
MAHMOUDI Rachid, Oncogériatre
PERRIER Hervé, Gastroentérologue
PRUNIER-AESCH Caroline, Médecin nucléaire
RAT Patrick, Chirurgien
REGIMBEAU Jean-Marc, Chirurgien hépatobiliaire
SCOTTE Michel, Chirurgien digestif
SOBKENG GOUFACK Enam, Hépatogastroentérologue
TOUGERON David, Hépatogastroentérologue
VENDRELY Véronique, Oncologue radiothérapeute

Ces recommandations professionnelles ont reçu le label conjoint INCa-HAS. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès des sociétés promotrices.

TABLES DES MATIÈRES

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | LEXIQUE – LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES | 8 |
| 2 | Introduction | 9 |
| 2.1 | Définitions..... | 9 |
| 2.1.1 | Cancer colorectal métastatique | 9 |
| 2.2 | Cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones | 9 |
| 2.2.1 | Résécabilité des métastases hépatiques | 10 |
| 2.3 | Données épidémiologiques | 10 |
| 2.4 | Justification de l'intérêt de ces recommandations | 11 |
| 2.5 | Objectifs de ces recommandations | 13 |
| 2.6 | Population cible des recommandations | 13 |
| 2.7 | Limites de ces recommandations | 13 |
| 3 | Méthodologie | 14 |
| 3.1 | Organismes promoteurs..... | 15 |
| 3.2 | Groupe de travail | 15 |
| 3.3 | Recherche bibliographique..... | 16 |
| 3.4 | Stratégie de la recherche..... | 17 |
| 3.5 | Méthode d'analyse et de rédaction..... | 17 |
| 3.6 | Groupe de relecture | 18 |
| 3.7 | Diffusion des recommandations | 19 |
| 3.8 | Évaluation de l'impact, actualisation..... | 19 |
| 4 | Question 1 : Faut-il modifier le bilan radiologique en cas de métastases hépatiques synchrones? | 20 |
| 4.1 | Littérature disponible..... | 20 |
| 4.2 | Pertinence de la question | 21 |
| 4.3 | Commentaires méthodologiques | 22 |
| 4.4 | Bilan radiologique à visée diagnostique avant le traitement chirurgical de MHCCR | 22 |
| 4.4.1 | Les recommandations existantes..... | 22 |
| 4.4.2 | Recommandations actuelles pour la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux..... | 22 |
| 4.4.3 | Recommandations de FFCD actualisées en 2005..... | 23 |
| 4.4.4 | Les séries de la littérature..... | 23 |
| 4.5 | Facteurs prédictifs de métastases extrahépatiques synchrones | 26 |
| 4.6 | Faut-il modifier le bilan radiologique de la tumeur primitive ? | 29 |
| 4.7 | Synthèse | 29 |
| 4.8 | Recommandations..... | 29 |
| 5 | Question 2 : Quelle est la place de la chirurgie colique ou rectale première chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique ? | 30 |
| 5.1 | Définitions..... | 30 |
| 5.2 | Littérature disponible..... | 30 |
| 5.3 | Pertinence de la question | 31 |
| 5.4 | Commentaires méthodologiques | 32 |
| 5.5 | Résultats précoces..... | 33 |
| 5.6 | Résultats tardifs | 33 |
| 5.7 | Données médico-économiques | 33 |
| 5.8 | Synthèse | 34 |
| 5.9 | Recommandations..... | 35 |
| 6 | Question 3 : Quelle est la place de la chimiothérapie première chez les patients ayant des MHS ? | 36 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 6.1 | Littérature disponible | 36 |
| 6.2 | Pertinence de la question | 37 |
| 6.3 | Commentaires méthodologiques | 38 |
| 6.4 | Résultats précoces | 39 |
| 6.5 | Résultats tardifs | 41 |
| 6.5.1 | Complications tardives | 41 |
| 6.5.2 | Médiane de suivi | 42 |
| 6.5.3 | Survie globale | 42 |
| 6.5.4 | Qualité de vie | 43 |
| 6.6 | Données médico-économiques | 43 |
| 6.7 | Stratégie chirurgicale et médicale | 44 |
| 6.8 | Évaluation de la prise en charge par le patient | 44 |
| 6.9 | Synthèse | 44 |
| 6.10 | Recommandations | 46 |
| 7 | Question 4 : Objectifs et modalités de la chimiothérapie dans le cas particulier des MHS ? | 47 |
| 7.1 | Introduction | 47 |
| 7.2 | Littérature disponible | 47 |
| 7.3 | Pertinence de la question | 48 |
| 7.3.1 | Quels sont les objectifs de la chimiothérapie en fonction du caractère résécable, non résécable ou potentiellement résécable des métastases hépatiques ? | 48 |
| 7.3.2 | Le choix de la chimiothérapie est-il influencé par le fait que la tumeur primitive est en place ? | 49 |
| 7.4 | Commentaires méthodologiques | 49 |
| 7.5 | Nombre de patients et type de chimiothérapie | 50 |
| 7.6 | Toxicité de la chimiothérapie | 50 |
| 7.7 | Efficacité de la chimiothérapie | 51 |
| 7.8 | Place de la radiothérapie ou de la radiochimiothérapie dans le cancer du rectum métastatique | 52 |
| 7.9 | Recommandations spécifiques à la prise en charge des cancers du rectum diffusés en 2007 | 53 |
| 7.9.1 | Cancers du rectum avec métastases résécables d'emblé | 53 |
| 7.9.2 | Cancers du rectum symptomatiques, avec métastases non résécables d'emblé | 54 |
| 7.9.3 | Cancer du rectum non symptomatique avec métastases non résécables | 55 |
| 7.10 | Synthèse | 55 |
| 7.11 | Recommandations | 56 |
| 8 | Question 5 : Quelle place pour la chirurgie colorectale hépatique combinée dans le traitement des MHS ? | 57 |
| 8.1 | Littérature disponible | 57 |
| 8.2 | Pertinence de la question | 58 |
| 8.3 | Commentaires méthodologiques | 59 |
| 8.4 | Résultats précoces | 60 |
| 8.4.1 | Taux de résection R0 | 60 |
| 8.4.2 | Morbi-mortalité | 60 |
| 8.5 | Résultats tardifs | 61 |
| 8.5.1 | Durée médiane de suivi | 61 |
| 8.5.2 | Récidives | 61 |
| 8.5.3 | Survie globale et sans récurrence | 61 |
| 8.5.4 | Facteurs pronostiques | 61 |
| 8.5.5 | Qualité de vie | 62 |
| 8.6 | Données médico-économiques | 62 |
| 8.6.1 | Durée hospitalisation | 62 |
| 8.6.2 | Nombre d'hospitalisations | 62 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8.7 | Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale..... | 62 |
| 8.7.1 | Réponse objective à la chimiothérapie..... | 63 |
| 8.8 | Évaluation de la prise en charge par le patient..... | 63 |
| 8.9 | Synthèse..... | 63 |
| 8.10 | Recommandations..... | 64 |
| 9 | Question 6 : Quelle place pour la prise en charge séquentielle du primitif et des MHS ? | 65 |
| 9.1 | Littérature disponible..... | 65 |
| 9.2 | Pertinence de la question | 66 |
| 9.3 | Commentaires méthodologiques | 67 |
| 9.4 | Résultats précoces..... | 67 |
| 9.5 | Résultats tardifs | 68 |
| 9.5.1 | Survie..... | 68 |
| 9.5.2 | Les facteurs de risques de récurrence | 68 |
| 9.5.3 | Les facteurs de mauvais pronostic..... | 69 |
| 9.6 | Données médico-économiques..... | 69 |
| 9.7 | Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale en intention de traiter | 70 |
| 9.8 | Évaluation de la prise en charge par le patient..... | 71 |
| 9.9 | Synthèse | 71 |
| 9.10 | Recommandations..... | 72 |
| 10 | Question 7 : Quelle place pour la laparoscopie dans la prise en charge des MHS d'origine colorectale ?..... | 73 |
| 10.1 | Littérature disponible..... | 73 |
| 10.2 | Pertinence de la question | 74 |
| 10.3 | Commentaires méthodologiques | 75 |
| 10.4 | Résultats précoces..... | 75 |
| 10.5 | Résultats tardifs | 77 |
| 10.5.1 | La survie globale..... | 77 |
| 10.5.2 | Qualité de vie..... | 78 |
| 10.6 | Données médico-économiques..... | 78 |
| 10.7 | Évaluation de la prise en charge par le patient..... | 78 |
| 10.8 | Synthèse | 78 |
| 10.9 | Recommandations..... | 79 |
| 11 | Question 8 : Découverte peropératoire de MHS : quelle stratégie ?..... | 80 |
| 11.1 | Littérature disponible..... | 80 |
| 11.2 | Pertinence de la question | 80 |
| 11.3 | Commentaires méthodologiques | 81 |
| 11.4 | Résultats et synthèse..... | 81 |
| 11.5 | Recommandations..... | 83 |
| 12 | Question 9 : Les modalités de prise en charge des MHS ont-elles une influence sur le pronostic ? | 84 |
| 12.1 | Littérature disponible..... | 84 |
| 12.2 | Pertinence de la question | 85 |
| 12.3 | Commentaires méthodologiques | 85 |
| 12.4 | Résultats précoces (tableau 15, annexe 19) | 86 |
| 12.4.1 | Résécabilité..... | 86 |
| 12.4.1.1 | Données nationales (France) | 86 |
| 12.4.1.2 | Reste de l'Europe..... | 86 |
| 12.4.2 | Critères prédictifs de résécabilité..... | 87 |
| 12.4.3 | Mortalité postopératoire..... | 87 |
| 12.4.4 | Morbidité postopératoire..... | 87 |

| | | |
|--------------|--|------------|
| 12.5 | Résultats tardifs | 88 |
| 12.5.1 | Survie globale..... | 88 |
| 12.5.2 | Survie des patients réséqués..... | 88 |
| 12.5.3 | Qualité de vie..... | 88 |
| 12.6 | Les conditions de prise en charge des patients ayant des MHSCCR sont-elles définies et optimales ? | 88 |
| 12.6.1 | Le point de vue des chirurgiens colorectaux | 88 |
| 12.6.2 | Influence du médecin référent..... | 89 |
| 12.6.3 | La nécessité d'un chirurgien hépato-biliaire et de centres de référence | 89 |
| 12.7 | Les résultats sont-ils comparables dans les centres à haut et bas débit ? | 90 |
| 12.7.1 | Résultats précoces | 90 |
| 12.7.2 | Résultats tardifs | 91 |
| 12.7.3 | Autres critères | 91 |
| 12.8 | Synthèse | 91 |
| 12.9 | Recommandations | 93 |
| 13 | Question 10 : Quelle stratégie thérapeutique en cas de MHS du sujet âgé ? 93 | |
| 13.1 | Littérature disponible | 93 |
| 13.2 | Données épidémiologiques - Définition d'un malade âgé | 94 |
| 13.3 | Commentaires méthodologiques | 95 |
| 13.4 | Résultats précoces | 95 |
| 13.4.1 | Qualité de l'exérèse chirurgicale..... | 95 |
| 13.4.2 | Morbi-mortalité après traitement chirurgical du primitif et des métastases hépatiques..... | 96 |
| 13.5 | Résultats tardifs | 97 |
| 13.5.1 | Survie globale, survie sans récidence..... | 97 |
| 13.5.2 | Facteurs pronostiques..... | 97 |
| 13.5.3 | Qualité de vie..... | 98 |
| 13.6 | Données médico-économiques | 98 |
| 13.6.1 | Durée hospitalisation..... | 98 |
| 13.6.2 | Durée cumulée du traitement | 98 |
| 13.6.3 | Nombre d'hospitalisations..... | 98 |
| 13.7 | Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale | 98 |
| 13.7.1 | Réponse objective à la chimiothérapie si disponible..... | 99 |
| 13.8 | Évaluation de la prise en charge par le patient | 101 |
| 13.9 | Synthèse | 101 |
| 13.10 | Recommandations | 102 |
| 14 | RÉFÉRENCES | 103 |
| 15 | ANNEXES | 120 |
| 15.1 | Annexe 1 : Place du cancer colorectal parmi les 10 cancers les plus fréquents en France (BEH thématique 2-3 du 13 Janvier 2009) | 120 |
| 15.2 | Annexe 2 : Niveaux de preuve et grade des recommandations | 121 |
| 15.3 | Annexe 3 : Plan de rédaction commun par question traitée | 122 |
| 15.4 | Annexe 4 : (tableau 1, question 1) Recommandations pour le bilan à réaliser en cas de diagnostic de MHCCR | 123 |
| 15.5 | Annexe 5 : (tableau 2, question 2) Liste des publications retenues pour l'évaluation d'une attitude privilégiant la chirurgie première, avant chimiothérapie chez les patients ayant des MHSCCR au moment du diagnostic | 124 |
| 15.6 | Annexe 6 : (tableau 3, question 2) Tableaux de synthèse des articles retenus pour la question 2 | 125 |
| 15.7 | Annexe 7 : (tableau 4, question 3) Séries de la littérature retenues pour la rédaction des recommandations sur le rôle de la chimiothérapie première | 126 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 15.8 | Annexe 8 : (tableau 5, question 3) Séries de la littérature rapportant les résultats de la chimiothérapie première chez des patients avec MHSCCR non résécables | 127 |
| 15.9 | Annexe 9 : (tableau 6, question 3) Résultats des séries de la littérature rapportant les résultats de la chimiothérapie première chez des patients avec MHSCCR non résécables..... | 129 |
| 15.10 | Annexe 11 : (tableau 7, question 5) Récapitulatif des articles sélectionnés « Résection combinée de la tumeur primitive et des MHSCCR »..... | 130 |
| 15.11 | Annexe 10 : Classification des complications chirurgicales selon Clavien..... | 131 |
| 15.12 | Annexe 12 : (tableau 8, question 6)..... | 132 |
| 15.13 | Annexe 13: (tableau 9, question 6)..... | 133 |
| 15.14 | Annexe 14: (tableau 10, question 6)..... | 134 |
| 15.15 | Annexe 15 : (tableau 11, question 7) Tableau récapitulatif des articles sélectionnés pour l'exploration coelioscopique avant chirurgie hépatique des MHCCR | 135 |
| 15.16 | Annexe 16 : (tableau 12, question 7) Résection laparoscopique combinée colorectale et hépatique récapitulatif des articles sélectionnés | 136 |
| 15.17 | Annexe 17 : (tableau 13, question 7) Récapitulatif des articles sélectionnés concernant la résection laparoscopique combinée colorectale et hépatique | 137 |
| 15.18 | Annexe 18 : (tableau 14, question 7) Résections laparoscopiques palliatives | 137 |
| 15.19 | Annexe 19 : (tableau 15, question 9) Résécabilité et survie des patients ayant des métastases hépatiques synchrones de cancers colorectaux dans les centres experts, les registres et les centres non experts. Toutes ces études sont rétrospectives. La survie est exprimée en pourcentage de survie actuarielle à 5 ans..... | 138 |
| 15.20 | Annexe 20 : (tableau 16, question 9) Influence de l'activité des centres (définie par le nombre annuel d'hépatectomies réalisées, sur la mortalité opératoire et la survie à 5 ans. Le risque relatif (RR, analyse multivariée) est indiqué lorsqu'il était étudié | 139 |
| 15.21 | Annexe 19 : Classification de Balducci | 140 |

1 LEXIQUE – LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

18-FDG : 18-Fluoro-Deoxy-Glucose

ACHBT : Association de Chirurgie Hépatobiliaire et Transplantation

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

CCM : cancer colorectal métastatique

CCR : cancer colorectal

EORTC: European Organisation for research and treatment of cancer

FFCD : Fédération Française de Cancérologie Digestive

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

HAS : Haute Autorité de Santé

INCA : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MEH : Métastases extrahépatiques

MHCCR : Métastases hépatique d'un cancer colorectal

MHSCCR : Métastases hépatiques synchrones d'un cancer colorectal

R0 : Résection dont les marges microscopiques ne sont pas envahies

SFCD : Société Française de Chirurgie Digestive

SFRO : Société Française de Radiothérapie Oncologique

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TNCD : Thésaurus national de cancérologie digestive

2 Introduction

2.1 Définitions

2.1.1 Cancer colorectal métastatique

On définit par cancer colorectal métastatique (CCM) tous les cas d'adénocarcinome du côlon et/ou du rectum avec des localisations secondaires avérées au moment du diagnostic. Le foie est le site métastatique le plus fréquent. Le caractère métastatique des cancers colorectaux (CCR) est une donnée importante et tout acteur de santé impliqué dans la prise en charge de ces patients doit, avant toute décision thérapeutique, avoir exhaustivement recherché la présence d'éventuelles métastases tant elles modifient le pronostic, et donc l'information donnée au patient, mais surtout la stratégie de prise en charge.

2.2 Cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones

Approximativement 20 % des patients ayant un cancer colorectal ont des MHS lors du diagnostic¹. Si les lésions hépatiques sont jugées résecables après un bilan préopératoire exhaustif, seul le traitement chirurgical de la tumeur colorectale et des lésions hépatiques sera associé à une survie prolongée²⁻⁶. Toutefois, pour les patients ayant des métastases non résecables d'emblée, la stratégie de prise en charge demeure complexe et non consensuelle du fait d'un manque de données convaincantes dans la littérature permettant d'établir des recommandations de prise en charge.

La stratégie de prise en charge de ces patients vise à améliorer la qualité de vie^{7,8} ou, au mieux, obtenir un taux important de conversion vers un statut résecable^{9,10} qui seul ouvre la porte à un traitement curatif et une survie prolongée. Outre la prise en charge des métastases hépatiques et les méthodes permettant d'augmenter leur taux de résecabilité^{9,11,12} le caractère synchrone pose le problème de la prise en charge de la tumeur primitive colique ou rectale, mais surtout de la chronologie de sa prise en charge par rapport à la chirurgie des métastases.¹³ Ainsi, quel bilan initial est optimal, est-il légitime de réséquer la tumeur primitive chez les patients ayant les métastases non résecables, quelle séquence chirurgicale est optimale et comment doivent s'articuler la prise en charge de la tumeur primitive et celle des métastases, quel est le rôle des thérapies adjuvantes, sont autant de questions qui restent ouvertes du fait de l'absence de données scientifiques solides. Il était donc impératif d'analyser exhaustivement la littérature afin d'établir des recommandations de prise en charge objectives et spécifiques des patients ayant un cancer colorectal métastatique pour aider les

praticiens impliqués, toutes spécialités confondues, à optimiser la prise en charge de ces patients.

2.2.1 Résécabilité des métastases hépatiques

On définit comme résécable, une lésion pouvant être enlevée chirurgicalement, avec des marges microscopiquement saines (R0), sans compromettre de fonction d'organe, quel qu'il soit.¹⁴

En présence de métastases hépatiques d'un cancer colorectal (MHCCR), il n'existe pas de définition consensuelle qui soit admise par un panel d'oncologues et de chirurgiens de la résécabilité. La résécabilité de MHCCR diffère en effet très probablement d'un centre à l'autre selon le plateau technique disponible et le niveau d'expertise chirurgicale. Cette définition dépend bien entendu également de données propres au patient telles que son état général, ses comorbidités, son état nutritionnel et plus spécifiquement, la présence d'une éventuelle hépatopathie sous-jacente¹⁵.

Afin de donner un cadre rigoureux à la rédaction de ces recommandations nous avons retenu comme définition de la résécabilité des MHCCR la possibilité d'enlever chirurgicalement, avec des marges microscopiquement non envahies (R0),¹⁴ l'ensemble des métastases, sans compromettre la fonction hépatique postopératoire du fait d'un volume de foie restant insuffisant, ni la vascularisation et les drainages biliaire et veineux des segments hépatiques restants.

Il est difficile de définir une valeur stricte concernant le volume de foie restant, car cette donnée varie d'un patient à l'autre de manière multifactorielle, mais les valeurs les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont de 25 % pour un foie sain, 30 % chez les patients ayant reçu de nombreux cycles de chimiothérapie préopératoire et enfin 40 % chez les patients ayant une hépatopathie sous-jacente altérant la réserve fonctionnelle hépatique¹¹.

2.3 Données épidémiologiques

Le CCR occupe la troisième place des cancers les plus fréquents dans les pays occidentaux. Approximativement 50 % des patients diagnostiqués avec un CCR développeront des MHCCR au cours de l'évolution de leur maladie et 20 % ont déjà une maladie métastatique au moment du diagnostic du cancer primitif¹. Le foie est le site métastatique le plus fréquent et les MHCCR sont responsables du décès de deux tiers des patients.

En France, un récent bulletin épidémiologique basé sur l'étude de données d'incidence provenant de 12 départements couverts par un registre cancer fait état d'environ 37 000 nouveaux cas annuels avec une légère prédominance masculine⁷¹. À l'image des autres pays occidentaux, le CCR se situe en France au troisième rang derrière les cancers de la prostate et du sein (annexe 1). Il représente 54 % des cancers digestifs chez l'homme et 69 % chez la femme. Chaque année, 17 000 patients décèdent d'un CCR en France, ce qui représente le deuxième rang des décès par cancer et 12 % de l'ensemble des décès par cancer¹⁷⁻¹⁹. Un fait marquant dans les études épidémiologiques est celui d'une nette amélioration du pronostic entre les différentes cohortes de naissance reflétant l'impact direct de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique sur la mortalité ces dernières années. Actuellement, la survie à 5 ans en France des patients ayant un CCR, estimée à partir des registres de cancers, est de 43 % chez l'homme et 46 % chez la femme.¹⁷

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique ces dernières années a principalement porté sur l'amélioration des protocoles de chimiothérapie et sur les progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de MHCCR. Ainsi, du fait de progrès techniques, d'une prise en charge périopératoire optimale et d'une sensibilisation de l'ensemble des acteurs de santé, notamment des médecins généralistes, au bénéfice du dépistage,²⁰ le nombre de patients devenant éligibles pour une chirurgie curatrice des MHCCR ne cesse d'augmenter. De nombreux patients historiquement non candidats pour ce type de chirurgie et donc traités de façon palliative entrent désormais dans des protocoles thérapeutiques multimodaux complexes et ambitieux permettant plus souvent, à terme, la résection de l'ensemble des lésions secondaires et une meilleure survie.

La chirurgie des MHCCR est actuellement le seul traitement permettant d'obtenir une survie significativement prolongée et les séries récentes émanant de centres ayant un haut niveau d'expertise rapportent des survies de 40 % à 58 % à 5 ans après résection de MHCCR.²⁻⁶ Toutefois, seuls 20 % des patients porteurs de MHCCR peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical et il convient donc d'optimiser la prise en charge de ces patients afin d'augmenter leur nombre et le pronostic de cette maladie⁹.

2.4 Justification de l'intérêt de ces recommandations

Jusqu'à 20 % des patients ayant un cancer colorectal ont des métastases hépatiques synchrones initialement. Du fait de la grande fréquence de ce cancer en France, l'optimisation de la prise en charge de ces patients représente donc un enjeu majeur de santé publique.

Comme le mentionne le TNCD, sur la base des données de la littérature, la chirurgie reste l'unique espoir de survie prolongée chez ces patients et il convient de cibler les patients résecables le plus précocement possible afin qu'ils puissent en bénéficier. Ces recommandations ont, entre autres, pour but de répondre à cet impératif en aidant à optimiser la prise en charge initiale. Pour les patients initialement non résecables une stratégie optimale, et ces recommandations ont également pour but de la définir, permettra à 20 % d'entre eux de devenir résecables et entrer dans une stratégie de prise en charge non plus palliative mais curative.

Alors que des recommandations sur la prise en charge des cancers colorectaux ont été récemment diffusées^{15, 21}, aucune recommandation de bonne pratique clinique spécifiquement dédiée à la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques synchrones n'est disponible pour les différents intervenants impliqués dans la prise en charge de ces patients. Le rôle de telles recommandations ayant prouvé leur bénéfice, notamment par le biais de la sensibilisation au dépistage²⁰, il devenait donc urgent de diffuser de telles recommandations.

Il apparaît que certains patients diagnostiqués à un stade métastatique sont à tort orientés vers une stratégie palliative avec une réelle « perte de chance ». Ceci est probablement la conséquence d'une mauvaise orientation initiale, d'une méconnaissance de la maladie et de son histoire naturelle ou des stratégies médico-chirurgicales pouvant être proposées à ces patients et de l'absence d'évaluation initiale de la résecabilité des métastases par un chirurgien spécialisé et apte à réaliser cette évaluation. Les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge médico-chirurgicale de ces patients ont permis une nette augmentation du taux de résecabilité des métastases, notamment hépatique, et une amélioration du pronostic de cette maladie. Il est important que tous les patients diagnostiqués à un stade d'emblée métastatique puissent bénéficier de ces progrès et se voient proposer une prise en charge optimale et adaptée afin de devenir résecables.

Cette prise en charge fait appel à des stratégies complexes et souvent multimodales qui font intervenir de multiples acteurs de santé (gastroentérologues, radiologues, radiologues interventionnels, oncologues, anesthésistes-réanimateurs et chirurgiens). Afin de l'optimiser de l'homogénéiser entre les différentes structures de soins, quel que soit leur niveau d'expertise, il est donc nécessaire de la structurer au travers de recommandations. L'élaboration de ces recommandations se base sur une analyse et une synthèse des données rapportées dans la littérature, répondant à des questions parfois différentes, mais complémentaires du chapitre du TNCD traitant des cancers coliques métastatiques.¹⁵

La SFCD-ACHBT regroupe de multiples experts de renommée mondiale en chirurgie colorectale, hépatobiliaire et laparoscopique, il semblait légitime de lui confier cette mission.

2.5 Objectifs de ces recommandations

L'objectif premier de ces recommandations est de proposer à tous les acteurs de santé impliqués dans le traitement et/ou le suivi de patients ayant un cancer colorectal avec des métastases synchrones une synthèse des données publiées dans la littérature afin de rationaliser et d'optimiser leur prise en charge offrant une vision complémentaire et objective du thésaurus de cancérologie digestive.¹⁵

Deuxièmement, ces recommandations ont pour but de diffuser une revue exhaustive des données publiées dans la littérature, stratifiées selon leur niveau de preuve, afin d'établir un état des lieux des connaissances sur ce thème et d'orienter, selon les niveaux de preuve observés, les futurs travaux de recherche qui s'avéreront être nécessaires.

2.6 Population cible des recommandations

Les professionnels concernés par ces recommandations sont les chirurgiens digestifs et généraux exerçant en secteur public ou privé, les anesthésistes exerçant en secteur public ou privé, les médecins généralistes et spécialistes pouvant être amenés à adresser et/ou encadrer la prise en charge d'un patient, et plus généralement tous les professionnels impliqués dans la prise en charge de patients ayant un CCM.

2.7 Limites de ces recommandations

Malgré une revue exhaustive de la littérature par les différents groupes de travail, nous avons constaté que les données publiées étaient souvent insuffisantes tant sur la quantité que sur la qualité, pour formuler des recommandations ayant un haut niveau de preuve. En effet, peu d'essais randomisés sont disponibles, mais également peu d'études comparatives. Beaucoup de données sont issues de centres experts, mais demeurent pour la plupart rétrospectives sur des populations sélectionnées. Aucune méta-analyse d'essais prospectifs randomisés n'est disponible et le grade des recommandations tel qu'il est défini dans la méthodologie de l'HAS est faible.

Il est important d'avoir conscience que ces recommandations se basent sur une expertise des données de la littérature qui n'intègrent souvent pas les contraintes de structure ou d'organisation pouvant en limiter leur applicabilité. Il s'agit d'un outil de travail servant de base de réflexion s'inscrivant en complément, pour certaines questions, de recommandations

formulées par le thésaurus de cancérologie digestive dont un chapitre traite spécifiquement des cancers du côlon métastatiques.¹⁵ Ces recommandations doivent bien entendu être considérées avec souplesse et objectivité pour permettre une prise en charge adaptée à chaque patient.

D'un point de vue méthodologique, l'extraction des données de chaque étude et la comparaison des résultats ont été rendues difficiles par l'hétérogénéité des populations étudiées dans chaque série. Par exemple, certaines séries ayant comparé la chirurgie première à une prise en charge initiale non chirurgicale, ont inclus des patients opérés en urgence pour une complication de la tumeur primitive dans le groupe chirurgie première. En mélangeant ainsi des patients symptomatiques et des patients asymptomatiques, un biais important interfère dans l'analyse de la morbi-mortalité chirurgicale chez ces patients.

La recherche par mots-clés a également introduit un biais inhérent aux définitions utilisées par les différents auteurs. Ainsi, la recherche utilisant le mot-clé « Stade IV » a fait apparaître des séries hétérogènes incluant des patients ayant un CCM défini par l'existence d'une carcinose péritonéale et/ou des métastases pulmonaires alors que d'autres séries n'incluaient que les patients ayant des localisations secondaires hépatiques exclusives. De plus, dans les séries comparant la chimiothérapie première avec la chirurgie première, il apparaît clairement un biais de sélection se traduisant par une tendance à l'administration de chimiothérapie aux patients ayant une maladie à un stade plus avancé, réservant la chirurgie aux patients diagnostiqués à un stade plus précoce. Ce type de biais a pour conséquence de conclure, peut être à tort, au bénéfice de la résection du primitif en termes de survie.

Certaines séries ayant comparé la résection simultanée du primitif et des MHCCR à la résection différée ont inclus des patients ayant eu une chimiothérapie néoadjuvante avec ceux ayant été opérés d'emblée, sans analyse de sous-groupe, ce qui les rend inexploitable ici, générant de ce fait une perte d'information. Enfin, aucune étude n'a comparé la colectomie de propreté, la colectomie carcinologique et l'absence de résection du primitif chez les patients ayant des MHCCR non résécables.

Très peu d'études ont abordé les aspects médico-économiques et il n'a pas été possible d'inclure ces données dans la rédaction de certaines recommandations.

3 Méthodologie

Le but de ce travail a été d'effectuer une recherche systématique et une lecture critique des articles publiés dans la littérature internationale afin d'en extraire des données pertinentes permettant de formuler des recommandations actualisées sur la prise en charge des patients

atteints de MHSCCR. La méthode de recommandations pour la pratique clinique proposée par la HAS et l'INCA a été suivie avec un promoteur, un comité d'organisation représenté par la Commission d'Évaluation mixte SFCD-ACHBT, un groupe de travail et un groupe de relecture.

3.1 Organismes promoteurs

Les conseils d'administration de la SFCD et de l'ACHBT ont mandaté la Commission d'Évaluation mixte SFCD-ACHBT pour l'organisation et l'élaboration des Recommandations pour la Pratique Clinique sur la prise en charge des patients atteints de MHSCCR sur une période d'un an.

Ces recommandations ont été menées de façon autonome, avec l'organisation d'une réunion d'échange avec l'INCA et la HAS préalablement à l'élaboration de ces recommandations et une information trimestrielle auprès de l'INCA sur l'état d'avancement des travaux. De nombreux échanges ont eu lieu pour réaliser les ajustements nécessaires sur le plan méthodologique, ainsi que sur la qualité et l'objectivité de la rédaction des questions attribuées aux différents groupes de travail. Le cadre de ces recommandations ainsi que l'organisation pratique jusqu'à l'élaboration finale ont été suivis par les deux présidents des conseils scientifiques respectifs des sociétés savantes promotrices à savoir pour la SFCD le Pr C. Mariette et pour l'ACHBT le Pr O. Farges.

3.2 Groupe de travail

La commission d'évaluation était composée d'un groupe de travail constitué de professionnels de santé proposés par la SFCD et l'ACHBT et de deux coordinateurs (Pr C. Mariette et O. Farges). Ce groupe de travail comportait des experts et des non-experts en chirurgie colorectale d'une part et hépatobiliaire d'autre part. Il était représentatif des différents modes d'exercices professionnels (exercice privé ou public, hospitalier ou non, universitaire ou non) avec une grande variété géographique. Tous les membres de ce groupe de travail (n=18) étaient affiliés à une ou plusieurs sociétés savantes (SFCD, ACHBT, FFCD, FNCLCC, SFRO) et aucun n'a déclaré de conflit d'intérêt. Le financement de ce travail a été entièrement assuré par la SFCD et l'ACHBT sur leurs fonds propres. Les membres du groupe de travail répartis en binôme ou trinôme avaient pour mission d'extraire les données de la littérature et d'en réaliser une analyse critique (avec niveau de preuve) afin d'élaborer des recommandations (avec grade), en répondant à 10 questions, formulées par le groupe de travail lors de la première réunion. Les questions à traiter ont été formulées afin d'analyser et

de rationaliser, selon les données de la littérature, les différentes phases pouvant poser des problèmes décisionnels à chaque étape de la stratégie de prise en charge des patients ayant un cancer colorectal métastatique :

- question 1 : Faut-il modifier le bilan radiologique en cas de métastases hépatiques synchrones?
- question 2 : Quelle est la place de la chirurgie colique ou rectale première chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique?
- question 3 : Quelle est la place de la chimiothérapie première chez les patients ayant des MHS ?
- question 4 : Objectifs et modalités de la chimiothérapie dans le cas particulier des MHS ?
- question 5 : Quelle place pour la chirurgie colorectale et hépatique combinée dans le traitement des MHS ?
- question 6 : Quelle place pour la prise en charge séquentielle du primitif et des MHS ?
- question 7 : Quelle place pour la laparoscopie dans la prise en charge des MHS d'origine colorectale ?
- question 8 : Découverte peropératoire de MHS : quelle stratégie ?
- question 9 : Les modalités de prise en charge des MHS ont-elles une influence sur le pronostic ?
- question 10 : Quelle stratégie thérapeutique en cas de MHS du sujet âgé ?

3.3 Recherche bibliographique

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed®, Cochrane Library® et Scopus® sur la période s'étendant de janvier 1999 à décembre 2009. Seuls les articles publiés en langue française ou anglaise et incluant exclusivement des sujets adultes (≥ 18 ans) ont été retenus. La lecture de tous les résumés identifiés a permis d'effectuer une première sélection des articles correspondant aux critères de sélection fixés pour la réalisation de ce travail. Cette recherche était complétée, dans un but d'exhaustivité, par une recherche manuelle à partir des références des articles identifiés. La littérature « grise » à également été consultée : résumés de congrès, protocoles d'essais thérapeutiques, recommandations existantes sur les sites des sociétés savantes et organismes suivants : Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Enfin, afin d'optimiser la phase de recherche et de sélection bibliographique, une recherche a également été effectuée par l'analyse des publications des principales équipes internationales impliquées dans la prise en charge des MHCCR.

3.4 Stratégie de la recherche

La première étape a été l'élaboration des équations de recherche permettant d'obtenir un maximum d'articles sur les différents sujets. Des recherches plus spécifiques correspondant aux différentes sous-questions abordées dans ce travail ont été effectuées. Ces recherches ont été menées en utilisant différentes stratégies : mots-clés issus du MeSH Database, Preview index permettant de cibler la recherche d'un mot spécifique non indexé dans le titre et dans l'abstract, l'option de recherche « related article » et le criblage des références citées dans les articles d'intérêt. La recherche par niveau de preuve a comporté les “Clinical Trial”, “Editorial”, “Letter”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline”, “Randomized Controlled Trial”, “Review”. Les mots-clés utilisés pour les MHCCR étaient : “Liver Neoplasms” [MeSH] OR “Liver metastases” (title – abstract) OR “Secondary liver carcinoma” (title – abstract). Chaque groupe de travail a ensuite orienté la recherche bibliographique à l'aide de mots-clés spécifiques et relatifs à la question posée. Ces spécificités seront détaillées en préambule de chaque question par les différents groupes de travail.

Les articles ont été ensuite classés par niveau de preuve selon les grilles d'analyse décrites dans la méthodologie des recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES (1999) (consultable sur le site <http://www.has-sante.fr/>).²² La synthèse de ces articles a été rédigée en rappelant les niveaux de preuve correspondants amenant à l'élaboration d'une recommandation et de la force de celle-ci (grade).

3.5 Méthode d'analyse et de rédaction

En cas de publication répétée sur les mêmes patients, seuls les articles les plus récents étaient pris en compte. Les méta-analyses d'études comparatives et les études comparatives étaient analysées en priorité. Parmi les études comparatives, étude randomisée signifie une étude prospective avec tirage au sort et étude prospective signifie une étude avec un recueil prospectif des données, mais sans tirage au sort entre les groupes. Les études non comparatives (prospectives et rétrospectives) étaient analysées en cas d'absence d'étude

comparative ou si elles apportaient une information pertinente supplémentaire relative à la prise en charge des patients ayant des MHSCCR. L'analyse de la littérature s'est faite en utilisant les niveaux de preuves utilisés par la HAS dans le but d'établir une gradation des recommandations (annexe 2). Les études randomisées n'étaient associées à un niveau de preuve 1 ou 2 que si leur méthodologie était jugée satisfaisante.

Un plan commun par question a été adopté (Annexe 3). Un tableau de synthèse des études retenues et de leurs principaux résultats a été réalisé pour chaque question.

Les recommandations ont été élaborées par soumission des textes de chacun à l'ensemble des membres du groupe de travail, et validées en séance plénière lors des quatre réunions de travail ayant suivi la première commission. Chaque réunion donnait lieu à un compte rendu diffusé aux membres du groupe de travail, et débutait par la validation du compte rendu de la réunion précédente. Entre chaque réunion un échange permanent des suggestions et modifications avait lieu.

3.6 Groupe de relecture

Le texte finalisé a été soumis pour avis à un groupe de relecture composé de professionnels identifiés par les réseaux régionaux de cancérologie d'une part et par le groupe de travail et ses présidents d'autre part. Ce groupe de relecture était composé de chirurgiens, d'oncologues médicaux, de radiothérapeutes, de radiologues, de médecins nucléaires, d'oncogériatres, de gastroentérologues, de médecins généralistes et de représentants d'associations de patients (à compléter à l'issue de la relecture nationale. L'Institut National du Cancer a sollicité 78 personnes par l'intermédiaire des réseaux régionaux de cancérologie. Parallèlement la SFCD-ACHBT a sollicité ses propres experts. 31 personnes ont accepté la relecture du document et émis des critiques ou suggestions qui ont été rediscutées au sein du groupe de travail et éventuellement intégrées dans le document final. Les missions des membres du groupe de relecture étaient de juger, à l'aide d'une grille de lecture, la forme, la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité de ces recommandations sous un délai de 3 semaines.

Le texte final, prenant en compte les avis des membres du groupe de relecture, a été rédigé après discussion des commentaires émis au sein du groupe de travail.

3.7 Diffusion des recommandations

Il est prévu que ces recommandations soient diffusées d'une part oralement au cours du congrès annuels de chirurgie SFCD-ACHBT et d'autre part par publication du texte complet dans le Journal de Chirurgie et sur le site de l'INCA.

3.8 Évaluation de l'impact, actualisation

Il n'est pas prévu d'évaluation de l'impact de ces recommandations, leur mise en œuvre dépendant non seulement de l'information et de la formation médicales mais également de critères organisationnels, médico-économiques et politiques qui dépassent l'objet de ces recommandations. Elles pourront être actualisées en fonction de l'évolution des pratiques et des connaissances médicales.

4 Question 1 : Faut-il modifier le bilan radiologique en cas de métastases hépatiques synchrones?

4.1 Littérature disponible

Les articles analysés ont été identifiés à partir d'une recherche basée sur la combinaison des mots-clés suivants : « synchronous colorectal liver metastases », OR « colorectal liver metastasis », OR « colorectal liver metastases », OR « colorectal hepatic metastases », AND « radiology », OR « imaging », OR « ultrasonography », OR « MRI », OR « 18-FDG-PET », OR « scintigraphy », OR « petscan », OR « CT-scan », OR « tomodynamometry ». Les publications retenues ont inclus les méta-analyses et les articles originaux publiés entre le 01/01/1999 et le 31/12/2009 comparant soit deux techniques de détection radiologiques, soit une technique radiologique avec les constatations peropératoires. Seules les séries incluant un nombre de patients adultes supérieur à 20 et publiées en langue française ou anglaise ont été conservées. Les textes de recommandations nationales et internationales ont également été recherchés. Certaines études traitant de l'association MHCCR et locations extrahépatiques ont également été sélectionnées bien qu'elles ne répondent pas à ces critères.

Sur la période étudiée, aucune étude spécifique relative au bilan des métastases hépatiques d'origine colorectale (MHCCR) lorsqu'elles sont synchrones n'a été retrouvée. Trois méta-analyses d'essais non randomisés, une étude randomisée et 5 études prospectives ont été sélectionnées.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|---|----------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 1 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 0 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 8 |

4.2 Pertinence de la question

Le bilan radiologique en cas de MHCCR a pour but de confirmer le diagnostic de métastases hépatiques, d'évaluer les possibilités de résection hépatique à visée curative et d'éliminer la présence de lésions extrahépatiques (MEH) qui pourraient faire contre-indiquer le geste hépatique. Des recommandations nationales et internationales concernant le bilan radiologique à la recherche de MHCCR ou avant résection de MHCCR sont disponibles^{23, 24, 25}.

En présence de MHCCR synchrones, plusieurs paramètres pourraient inciter à modifier le bilan radiologique :

- Y-a-t-il plus fréquemment des MEH en situation synchrone qu'en situation métachrone?
- Les facteurs de risque de dissémination extrahépatique sont-ils augmentés ?
- Faut-il modifier le bilan de la tumeur primitive ?

4.3 Commentaires méthodologiques

Les études sélectionnées ont inclus des sujets adultes (> 18 ans) atteints d'un cancer colorectal histologiquement prouvé et de métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Les patients qui présentaient des métastases hépatiques non colorectales ont été exclus de ces études.

4.4 Bilan radiologique à visée diagnostique avant le traitement chirurgical de MHCCR

4.4.1 Les recommandations existantes

Trois textes de recommandations concernant le bilan radiologique à réaliser en cas de lésion hépatique évocatrice de MHCCR sont disponibles. Ces recommandations ne sont pas spécifiques aux MHCCR. Le texte le plus récent est celui rapporté par Garden et coll.²³ Deux textes de recommandations en français sont également disponibles : celui de l'ANAES publié en 2002 et celui de la FFCD actualisés en 2005.^{24, 25} Ces recommandations sont résumées dans le tableau 1 (annexe 4). Les recommandations de la FFCD sont également disponibles dans le TNCD qui a été actualisé en 2009.¹⁵

4.4.2 Recommandations actuelles pour la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux

Ces recommandations ont été récemment rapportées par Garden et coll²³.

Bilan lors du diagnostic d'un CCR

- Un scanner abdopelvien avec injection de produit de contraste en coupes fines de 5 mm. En préopératoire ou en cas d'urgence, dès que possible (NP 2, recommandation grade B)
- TDM thorax : recommandée pour rechercher des métastases pulmonaires, mais une radiographie pulmonaire est satisfaisante (NP 3, recommandation grade C)
- Examen complet du côlon est nécessaire (NP2, recommandation grade B)
- Dosage sérique de l'ACE devrait être réalisé (NP4, recommandation grade C)
- **Bilan lors du diagnostic de métastases hépatiques**
 - TDM thoraco-abdomino-pelvienne, associée à des examens d'imagerie hépatique spécifique selon le centre

- Pas de biopsie des lésions hépatiques (NP3, recommandation grade C)
- Pour les patients opérés d'un CCR à risque élevé de récurrence (stade T4, perforé, stade N2), le bilan devrait être complété par d'autres investigations telles que la scintigraphie au 18-FDG, et une laparoscopie exploratrice (NP3, recommandation grade C)

4.4.3 Recommandations de FFCD actualisées en 2005

Cette actualisation reprend les conclusions de la conférence de Consensus de 1998, des Recommandations pour la Pratique Clinique (ANAES) en vue de la prise en charge des MHCCR de 2003, et des Standards-Options-Recommandations de 2003. Au moindre doute diagnostique, une preuve histologique de la métastase devra être obtenue.²⁵

- Bilan d'extension recommandé

- Examen clinique complet comportant un toucher rectal, palpations des aires ganglionnaires et évaluation de l'état général
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection, si possible hélicoïdal ou multibarrettes. Examen supérieur à l'échographie (grade B)
- IRM hépatique si la TDM est impossible (insuffisance rénale, allergie à l'iode) ou insuffisant pour caractériser les lésions
- Si une exérèse est envisagée, le TEP scan, s'il est disponible et ne retarde pas la mise en œuvre du traitement, semble apporter un bénéfice diagnostique (grade B),
- Coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans et si une exérèse de métastase est envisagée
- Biologie comportant NFS, plaquettes, Phosphatases alcalines, LDH totales, ACE et CA 19-9 (optionnel) en particulier si maladie non mesurable
- Volumétrie hépatique et tumorale par scanner si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie
- Ponction biopsie percutanée si abstention chirurgicale et doute diagnostique

4.4.4 Les séries de la littérature

Trois méta-analyses d'études rétrospectives²⁶⁻²⁸ et une étude randomisée prospective²⁹ ont analysé les sensibilités et spécificités de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, de l'IRM

avec injection de gadolinium et de la scintigraphie au 18-FDG, pour le diagnostic de MHCCR :

- La plus récente des 3 méta-analyses publiée en 2010 (NP4)²⁷, a analysé 25 articles publiés entre janvier 2000 et août 2008, répondant aux critères de sélection des auteurs : patients atteints de MHCCR, chez qui au moins 2 examens diagnostiques (TDM, IRM, 18 FDG PET, échographie) étaient comparés, et pour lesquels le diagnostic de MHCCR était obtenu de façon correcte (histologie, échographie peropératoire, ou suivi sur les examens morphologiques). Il est important de souligner qu'aucune étude prospective randomisée n'a été publiée durant la période de sélection de cette méta-analyse. En analyse par patient, la sensibilité de l'IRM est significativement supérieure à celle de la TDM (OR:0,69 ;95 % CI:0,47-0,99, $p = 0,05$). Les sensibilités de la TDM, de la scintigraphie au 18-FDG et de l'échographie transpariétale ne diffèrent pas de façon significative. En analyse par lésion, la sensibilité de l'IRM est, là encore, significativement supérieure à celle de la TDM (OR :0,66 ; 95 % CI:0,55-0,80, $p < 0,0001$). Cependant, il existe une hétérogénéité au sein des examens réalisés (selon la technique, ou le type d'agent de contraste injecté). En analyse de sous-groupe, en fonction du type d'examen, la différence de sensibilité en faveur de l'IRM persiste. Concernant la spécificité de ces examens, en analyse par patient, il n'existe pas de différence significative entre la TDM et l'IRM, entre la TDM et l'échographie, entre la TDM et le 18-FDG PET, entre l'IRM et le 18-FDG PET. En conclusion, il faut essentiellement retenir que les niveaux de preuve sont faibles compte tenu du type d'études inclus dans cette méta-analyse. Cependant, l'IRM avec injection de gadolinium semble plus sensible que les autres examens pour le diagnostic des MHCCR.
- La méta-analyse publiée en 2005 (NP3)²⁶ a revu 61 articles publiés entre 1990 et 2003. La sensibilité du 18-FDG PET est supérieure aux autres examens lorsque l'analyse est faite par patient, mais en analyse par lésion, la sensibilité des 3 examens (TDM hélicoïdale, 1.5 Tesla IRM et 18-FDG PET) ne diffère pas de façon significative. Les conclusions de cette étude ne corroborent pas celles de l'étude Floriani²⁷ et serait plus en faveur de la scintigraphie au 18-FDG en termes de sensibilité. Cette différence peut s'expliquer par la méthode de sélection des articles ; dans la méta-analyse de Floriani, seules les études comparatives étaient retenues, contrairement à celle-ci où les séries de patients ont également été analysées.

- La troisième méta-analyse publiée en 2005 (NP4)²⁸, après classement d'articles publiés jusqu'en 2004, a retenu 6 articles à fort niveau preuve, bien qu'aucune étude randomisée ne soit disponible. Les conclusions de cette méta-analyse sont que la sensibilité et la spécificité du 18-FDG PET sont significativement supérieures à celles de la TDM, pour le diagnostic de métastases extrahépatiques. La réalisation d'un 18-FDG PET entraînerait une modification de l'attitude thérapeutique chez des patients atteints de MHCCR dans 25 % des cas.

Les résultats de ces 3 méta-analyses ne permettent pas de conclure, les niveaux de preuve étant faibles. L'IRM serait l'examen le plus sensible, la scintigraphie au 18-FDG aurait la même sensibilité que la TDM avec l'avantage de diagnostiquer des métastases extrahépatiques et de caractériser des lésions vues sur le TDM ou l'IRM. Tous ces examens auraient une spécificité comparable. Cependant, les progrès de l'imagerie, notamment de la tomodensitométrie et de la spécificité des agents de contraste utilisés, modifient en permanence ces conclusions, déjà « dépassées » lorsqu'elles sont publiées.

Une étude prospective randomisée publiée en 2009²⁹ avait pour objectif d'évaluer l'apport de la scintigraphie au 18-FDG chez des patients atteints de MHCCR d'un nombre inférieur ou égal à 4, accessibles à une résection chirurgicale. Cent-cinquante patients ont été inclus (75 TDM thoraco-abdo-pelvienne seule et 75 TDM + PET) entre 2002 et 2006. La réalisation d'un PET a permis de diminuer le nombre de laparotomies inutiles de 38 % (passant de 45 % à 28 %, $p = 0,042$), soit en modifiant le diagnostic de MHCCR (lésion considérée comme maligne, finalement bénigne) soit en permettant de diagnostiquer une extension intra ou extrahépatique non accessible à une résection à visée curative. Une modification du traitement suite aux résultats de la scintigraphie au 18-FDG a été constatée chez 5 patients (6,6 %), 3 en raison de la découverte de métastases extrahépatiques et 2 en raison du caractère bénin des lésions hépatiques. La découverte de lésions en peropératoires était significativement supérieure ($p = 0,043$) lorsque le patient n'avait pas eu de 18-FDG PET en préopératoire. La scintigraphie au 18-FDG apparaît donc bénéfique pour le diagnostic de lésions extrahépatiques ; cependant, le taux très élevé de laparotomies « inutiles » dans le groupe TDM est surprenant.

Une étude prospective comparative de bonne qualité a été publiée en 2005 par Truant *et al.*³⁰. Cette étude a été réalisée entre octobre 2001 et novembre 2002, chez 53 patients atteints de MHCCR résécables. Les patients avaient en préopératoire une TDM thoraco-abdo-pelvienne et une scintigraphie au 18-FDG. Les examens étaient lus en double-aveugle et le diagnostic de MHCCR était confirmé par l'examen histologique. La sensibilité globale et la

concordance de la TDM et du 18-FDG PET sont comparables. Cependant, la sensibilité de la scintigraphie au 18-FDG est supérieure à celle de la TDM pour le diagnostic de métastases extrahépatiques (63 vs 25 %). Ainsi, la scintigraphie au 18-FDG aurait permis de modifier l'attitude thérapeutique de façon bénéfique chez 5 patients (9 %), en évitant une laparotomie inutile, mais elle aurait influencé de façon négative le traitement chez 3 patients (6 %), par des résultats faux positifs.

En conclusion, en cas de MHCCR synchrones, il convient de réaliser une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et analyse en phase artérielle et portale. L'IRM hépatique, examen plus sensible et plus spécifique, est utile pour caractériser un nodule hépatique, pour différencier les MHCCR de lésions hépatiques bénignes, et doit compléter la TDM en cas de MHCCR multiples et résécables. La scintigraphie au 18-FDG est intéressante à réaliser avant la résection de MHCCR afin d'éliminer la présence de métastases extrahépatiques.

4.5 Facteurs prédictifs de métastases extrahépatiques synchrones

Lorsqu'un traitement à visée curative des MHCCR est programmé, auparavant, il convient d'éliminer la présence de MEH. En effet, la présence de MEH est généralement considérée comme une contre-indication à la résection des MHCCR. Toutefois, lorsque toutes les lésions intra et extrahépatiques peuvent être réséquées, sans risque opératoire majeur, on peut proposer une résection chirurgicale des MHCCR en présence de MEH à des patients sélectionnés. Cette sélection s'effectue sur la base du pronostic oncologique, et surtout de la chimiosensibilité des métastases. Ces décisions sont à prendre lors de concertations pluridisciplinaires. Aucune étude randomisée concernant les résections de MHCCR en présence de MEH n'est disponible dans la littérature.

Les possibilités de réaliser un traitement à visée curative des MHCCR en présence de MEH restent rares et représentent moins de 10 % des hépatectomies pour MHCCR.³¹ Dans la série du Memorial Sloan Kettering center à New York, 127 hépatectomies ont été réalisées pour MHCCR en présence de MEH. Les MHCCR étaient synchrones chez 54 patients (42 %). Le bilan d'imagerie préopératoire comprenait une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une IRM, seulement 43 % des patients avaient une scintigraphie au 18-FDG. Les lésions extrahépatiques ont été découvertes durant l'intervention chez 55 patients (43 %), ce qui souligne la faible performance du bilan radiologique, notamment au décours d'une chimiothérapie préopératoire^{32, 33}.

Sites de MEH les plus fréquemment observés

- Les adénopathies du pédicule hépatique : microscopiquement présentes chez 15 % des patients^{34, 35}. Les facteurs de risque d'adénopathies pédiculaires envahies sont : un nombre de MHCCR supérieur ou égal à 3, un taux d'ACE sérique supérieur à 118 ng/mL et un envahissement hépatique supérieur à 15 %, les tumeurs peu différenciées et les métastases situées dans les segments IV et V^{34, 36}. Le diagnostic d'adénopathies pédiculaires métastatiques repose sur la TDM, la scintigraphie au 18-FDG et la palpation peropératoire. Ainsi, dans l'étude de Grobmyer *et al.*³⁷, lorsque le bilan morphologique (TDM et la scintigraphie au 18-FDG) et la palpation ne montraient pas d'anomalie, aucun des 39 patients n'avaient d'adénopathies métastatiques. Cependant, peu de patients ont été analysés dans ce travail. Le diagnostic d'adénopathies pédiculaires envahies repose sur les données de la TDM abdominale complétées par celles du 18-FDG PET. Ces examens sont à réaliser avant résection de MHCCR
- Les métastases pulmonaires : représentent le deuxième site métastatique des CCR par ordre de fréquence après le foie. Aucune donnée n'est disponible sur le diagnostic et l'examen de référence à réaliser à la recherche de métastases pulmonaires chez un patient atteint de MHCCR synchrones. Après résection d'un CCR, lors du bilan de surveillance, la radiographie pulmonaire permettrait finalement de ne diagnostiquer que peu de métastases pulmonaires à un stade curable (22 métastases pulmonaires résécables sur une cohorte de 1 247 patients)³⁸. La TDM thoracique présente une sensibilité, d'environ 70 %, plus importante que la radiographie pulmonaire³⁹ ; cependant, il n'existe aucune preuve publiée de l'intérêt de l'avance au diagnostic qu'elle fournit. Ainsi, dans les recommandations de l'ASCO, la TDM thoracique a été choisie pour la surveillance sur avis d'experts uniquement parce que la TDM abdominale avait été retenue pour la surveillance hépatique. Cependant, la TDM thoracique révélerait la présence de métastases pulmonaires chez environ 5 % des patients qui ont des MHCCR résécables et une radiographie pulmonaire normale⁴⁰. La scintigraphie au 18-FDG est utile pour aider à caractériser des nodules vus sur la TDM. Le diagnostic de métastases pulmonaires repose sur les données de la TDM

thoracique, couplées à celles du 18-FDG PET qui permet de caractériser des nodules thoraciques peu spécifiques sur la TDM.

- La carcinose péritonéale : présente chez 13 à 25 % des patients atteints de CCR, de façon synchrone ou métachrone. La TDM abdopelvienne est l'examen ayant la meilleure sensibilité pour le diagnostic de carcinose⁴¹. Cependant, le seuil de détection des nodules péritonéaux est faible (nodule de plus de 8-10 mm). Ainsi, chez les patients à risque élevé de carcinose péritonéale, il peut être recommandé de réaliser une laparoscopie ou une laparotomie exploratrice. Les groupes de patients identifiés à risque élevé sont : les patients opérés d'un CCR avec carcinose péritonéale limitée synchrone réséquée, les patientes opérées d'un CCR avec métastases ovariennes synchrones, les patients opérés d'un CCR perforé,⁴² et de façon moins « certaine », les patients opérés d'un CCR de stade T4.

En cas de MHCCR, peu de données concernant le taux de MEH synchrones sont disponibles. Dans une étude rétrospective publiée en 2009 par Pawlick *et al.*⁴³, parmi 461 patients opérés de MHCCR (530 laparotomies), une localisation extrahépatique (péritoine, 15 et adénopathies, 7) était diagnostiquée lors de la laparotomie dans 22 cas sur 530 cas (4,1 %). Le délai de survenue des MHCCR (< ou > 12 mois) n'influait pas le risque de découverte peropératoire de MEH. Le caractère synchrone des MHCCR ne serait pas un facteur de risque de présence de MEH.

Deux études rétrospectives (NP4) ont analysé les facteurs de risque de récurrence extrahépatique précoce (dans l'année) après diagnostic de MHCCR, témoignant d'une atteinte extrahépatique très probablement synchrone des MEH. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de récurrence extrahépatique étaient un statut pN+ de la tumeur primitive, l'absence de résection curative des MHCCR, un taux sérique de CA 19-9 élevé.^{44, 45}

En conclusion, certains patients à risque élevé de métastases extrahépatiques synchrones de MHCCR ont été identifiés avec un niveau de preuve faible (NP4), ne permettant pas de limiter le bilan morphologique extrahépatique à ces patients uniquement. Par conséquent, en présence de MHCCR synchrones et résécables, il apparaît important de réaliser en préopératoire une scintigraphie au 18-FDG.

4.6 Faut-il modifier le bilan radiologique de la tumeur primitive ?

Les MHCCR sont synchrones dans 15 % des cas. Lorsque les MHCCR ne sont pas accessibles à une résection, que la tumeur primitive n'est pas symptomatique et ne nécessite pas de traitement chirurgical, le bilan morphologique de la tumeur primitive pourrait être « restreint ». Cependant, en cas de cancer colique, l'extension locorégionale pourrait être appréciée sur la TDM abdominopelvienne, examen qui est réalisé lors du bilan des MHCCR⁴⁶⁻⁴⁸. En cas de cancer rectal, il ne semble pas nécessaire de réaliser un bilan d'extension locale par échoendoscopie et IRM pelvienne, si aucun geste curatif n'est programmé. Lorsque les MHCCR synchrones sont accessibles à une résection curative, le bilan morphologique de la tumeur primitive (colique ou rectale) ne sera pas modifié par rapport à celui recommandé en l'absence de MHCCR.

4.7 Synthèse

Lorsque les MHCCR sont synchrones, aucune donnée de la littérature, tant sur l'incidence de lésions extrahépatiques associées à des MHSCCR, que sur les facteurs de risque d'avoir des MEH associées, ne permet de répondre à la question : faut-il modifier le bilan radiologique en cas de MHSCCR ? Le bilan morphologique est à adapter en fonction du caractère résécable ou non des MHCCR et du risque de MEH.

4.8 Recommandations

- Lors du diagnostic de MHCCR synchrones, le bilan d'imagerie doit donc être identique à celui des MHCCR métachrones et repose sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste, complétée par une IRM hépatique en cas de doute diagnostique (grade C).
- Lorsque les MHCCR sont accessibles à une résection curative, une scintigraphie au 18-FDG couplée au TDM peut être réalisée, en plus de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, afin de rechercher des lésions extrahépatiques (grade C).

5 Question 2 : Quelle est la place de la chirurgie colique ou rectale première chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique ?

5.1 Définitions

- Chimiothérapie première : patients porteurs de MHSCCR et pour lesquelles une chimiothérapie est débutée alors que la tumeur primitive est en place.
- Chirurgie première : patients porteurs MHSCCR et pour lesquelles la tumeur primitive a été réséquée avant de débuter la chimiothérapie.

5.2 Littérature disponible

Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants: ("Synchronous"[Title] OR "Stage IV"[Title] OR "Metastatic"[Title] OR "metastasis"[Title] OR "metastases"[Title]) AND ("colorectal"[Title] OR "colon"[Title] OR "rectal"[Title]) AND ("liver"[Title] OR "hepatic"[Title]) AND ("resection"[Title] OR "chemotherapy"[Title]) "1999/01/01 15.00"[EDAT]: "2009/11/01 15.00"[EDAT].

La revue de la littérature depuis 1999 a permis de sélectionner 16 séries publiées incluant un total de 28 506 patients adultes (séries comportant de 24 à 26754 patients)⁴⁹⁻⁶⁴. Parmi ces 16 publications, une étude était issue d'un registre et incluait 26 754 patients⁵¹. Les périodes d'études allaient de 1984 à 2006 avec une durée d'inclusion comprise entre 3 et 14 ans. Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant la résection première et la résection différée de la tumeur colorectale primitive. Nous avons retrouvé 11 études comparant la chirurgie première du primitif avec une attitude conservatrice^{49-55, 57, 60, 63, 64}, dont 3 études prospectives^{50, 52, 64} et 8 études rétrospectives^{49, 51, 53-55, 57, 59-63}. La plupart des séries avaient comme objectif principal de comparer des patients ayant eu soit une résection première de la tumeur primitive, soit une chimiothérapie première sans chirurgie. Les séries retenues sont détaillées dans les tableaux 2 et 3.

Trois revues de la littérature ont également été sélectionnées pour compléter l'argumentaire.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 11 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 5 |

5.3 Pertinence de la question

Pour les patients ayant des métastases hépatiques synchrones jugées résécables les résultats d'une étude prospective comparative rapportée par Nordlinger *et al.* (EORTC Intergroup trial 40983), qui incluait 35 % de patients ayant des MHSCCR, indiquent une meilleurs survie sans récicide chez les patients recevant une chimiothérapie périopératoire⁶⁵ Toutefois, il n'a pas été réalisé d'étude de sous-groupe chez les patients ayant la tumeur primitive en place. En pratique, seule la stratégie à adopter chez les patients ayant un primitif en place et des MHSCCR non résécables reste débattue. Le rationnel, pour une résection première du primitif, chez ces patients, est de prévenir les éventuelles complications locales ; principalement l'obstruction et la perforation et une potentielle amélioration du pronostic. Ces complications qui nécessitent une intervention en urgence, ont été rapportées dans 9 à 33 % des cas^{57, 60, 64}. Suivant ce principe, il a été observé, aux États-Unis, que plus de 2/3 des patients diagnostiqués avec un cancer colorectal métastatique recevaient comme traitement initial, une résection première du primitif^{51, 66}. Toutefois les arguments justifiant cette

stratégie sont incertains et les études publiées rapportent des résultats conflictuels. La résection première du primitif semble 1) être associée à une lourde morbi-mortalité et 2) retarderait alors le début de la chimiothérapie qui demeure le seul traitement pour ces patients^{59, 62, 66, 67}. Les taux importants de complications liées à l'évolution de la tumeur primitive ont été rapportés principalement chez des patients recevant des chimiothérapies d'ancienne génération, pour lesquelles la réponse tumorale était moindre⁶¹. Le taux de complications liées à la tumeur primitive est faible, inférieur à 10 % chez les patients recevant une chimiothérapie de dernière génération à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, en association ou non avec des thérapies ciblées⁶⁸. Il n'y a donc pas de contre-indication théorique à l'utilisation de ces chimiothérapies chez les patients ayant la tumeur primitive en place⁶⁸. Du fait d'un faible niveau de preuve et de l'absence d'étude prospective randomisée comparant la chirurgie première du primitif à la chimiothérapie chez les patients ayant un cancer colorectal avec des MHSCCR, le débat perdure entre les équipes proposant une résection première du primitif^{53, 60, 63} ou non^{50, 57, 58, 62, 64}. Ainsi, à l'ère des chimiothérapies de nouvelle génération, une revue de la littérature ayant comme objectif de faire une mise au point sur les indications et les résultats de la chirurgie colique ou rectale première est nécessaire, notamment dans le cadre de MHSCCR non résécables, afin d'en clarifier les indications et d'évaluer si une chirurgie prophylactique de première intention est justifiée.

5.4 Commentaires méthodologiques

Les critères d'inclusion utilisés dans les études sélectionnées sont hétérogènes. Les études sélectionnées ont inclus des sujets adultes (> 18 ans) opérés par voie ouverte ou par voie cœlioscopique et n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure. Tous les patients avaient un cancer colorectal stade IV avec une tumeur primitive symptomatique ou non. Certaines études n'ont inclus que des patients porteurs de métastases hépatiques non résécables. Les patients présentant une carcinose péritonéale diffuse ou de métastases extrahépatiques non résécables ont été exclus des études, au même titre que ceux qui étaient porteurs d'une tumeur primitive considérée comme non résécable ou ceux qui avaient eu une chirurgie bariatrique antérieure ou une résection incomplète de la tumeur primitive⁶⁴.

5.5 Résultats précoces

La mortalité postopératoire, après chirurgie de la tumeur primitive a été rapportée dans 12 des études sélectionnées^{50, 52, 53, 55, 56, 59-63, 69} et variait de 0 à 16 %. La morbidité postopératoire était rapportée par 11 auteurs entre 0 et 30 %^{50, 53, 55, 56, 59-64, 69}.

5.6 Résultats tardifs

Plusieurs études ont comparé les survies entre les patients ayant une résection première du primitif et les patients non réséqués. L'interprétation de ces résultats doit être prudente du fait de l'hétérogénéité des séries en ce qui concerne la sévérité de la maladie. Par ailleurs, la plupart de ces séries étant rétrospectives, un biais majeur est souvent retrouvé du fait d'une tendance à administrer de la chimiothérapie aux patients ayant une maladie plus avancée. Dans l'étude de Benoist *et al.*⁵⁰, les deux populations de patients étaient comparables et aucune différence de survie n'a pu être observée, avec une survie médiane de 23 mois chez les patients réséqués, comparée à 22 mois chez les patients non réséqués. De même, Evans *et al.*⁵² n'ont pas observé de différence en termes de survie entre les deux populations de malades (survie médiane 11 mois *versus* 9 mois.). Les survies médianes rapportées dans les études sélectionnées après chirurgie du primitif varient de 11 à 23 mois. Chez les patients n'ayant pas eu de résection de la tumeur primitive, les survies varient de 2 à 22 mois. Toutefois, cette grande variation s'explique également par l'inhomogénéité des populations entre les différentes études, compte tenu de l'étendue de la maladie métastatique et des protocoles de chimiothérapie utilisés.

5.7 Données médico-économiques

Les données de la littérature manquent sur le sujet et il n'y a pas eu d'évaluation directe de l'impact économique comparant les patients opérés d'emblée à ceux traités par chimiothérapie. Cependant, l'étude de Benoist⁵⁰ *et al.* a rapporté des durées d'hospitalisation réduites de moitié chez les patients recevant de la chimiothérapie en traitement de première intention par rapport aux patients opérés directement, sans chimiothérapie préalable. Tebbutt *et al.* considèrent que, dans la mesure où il n'existe pas plus de complications chez les patients non opérés, le coût de la chirurgie première de la tumeur primitive peut être évité⁶⁴. Aucune évaluation directe de l'impact économique favorisant une approche par rapport à l'autre n'a été retrouvée.

5.8 Synthèse

Définir des recommandations quant à la place de la chirurgie première chez les patients ayant un cancer colorectal avec des MHSCCR non résécables est rendu difficile par l'absence d'étude prospective randomisée comparant cette attitude à la chimiothérapie première. La plupart des études n'offre qu'une analyse rétrospective avec un faible niveau de preuve et, lorsqu'elles sont comparatives, le résultat est biaisé par une nette tendance à proposer la chimiothérapie première aux patients ayant une maladie à un stade plus avancé et la stratégie chirurgicale aux patients ayant une maladie à un stade plus précoce. Par ailleurs, les périodes d'inclusion de certaines études sont associées à des chimiothérapies d'ancienne génération dont on sait désormais qu'elles étaient associées à un pronostic moindre. De récentes publications ont montré que la chirurgie prophylactique ne se justifiait pas du fait d'un faible taux de complications (10 %) liées à la chimiothérapie chez les patients ayant la tumeur primitive en place (cf. Question 3)^{64, 68} (NP 3). La chirurgie préventive du primitif est associée à une lourde morbi-mortalité qui risque de retarder le début de la chimiothérapie alors que cette dernière est le seul traitement disponible pour les patients ayant des MHSCCR non résécables¹⁵. Le rationnel et les modalités de la chimiothérapie chez les patients ayant un cancer colique métastatique sont traités spécifiquement dans les questions 3 et 4 qui tiennent comptes des recommandations formulées dans le TNCD¹⁵. Les articles ayant rapporté les résultats après chirurgie du primitif chez ces patients font état d'une mortalité variant de 1 à 28 %^{53, 56, 57, 59, 60, 62, 66, 70} et d'une morbidité qui oscille entre 20 et 45 %^{53, 60, 62, 70} (NP 3). Les données concernant le pronostic à long terme sont discordantes. Si certains rapportent un bénéfice de la résection du primitif sur la survie^{49, 51, 53, 55, 60}, ces études sont rétrospectives et les populations hétérogènes et non comparables. D'autres séries n'ont en revanche pas montré d'amélioration du pronostic associée à la chirurgie du primitif^{57, 62, 64}. Aucune donnée médico-économique n'est par ailleurs exploitable pour formuler des recommandations. Ainsi, le niveau de preuve est faible et ne permet pas de recommander la résection colique première chez les patients ayant un cancer colique avec des MHSCCR non résécables si la tumeur primitive est asymptomatique. En cas de cancer rectal symptomatique, les recommandations déjà publiées par l'HAS restent valables.²¹

5.9 Recommandations

- En présence de métastases hépatiques synchrones non résécables, la chirurgie de la tumeur primitive colique n'est pas recommandée en première intention sauf en présence d'une tumeur colorectale compliquée (perforation, occlusion, hémorragie) (accord d'experts).
- En cas de cancer rectal, les recommandations déjà publiées par l'HAS restent valables (grade C).²¹

6 Question 3 : Quelle est la place de la chimiothérapie première chez les patients ayant des MHS ?

6.1 Littérature disponible

Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants :
("Synchronous"[Title] OR "Stage IV"[Title] OR "Metastatic"[Title] OR "metastasis"[Title]
OR "metastases"[Title]) AND ("colorectal"[Title] OR "colon"[Title] OR "rectal"[Title]) AND
("liver"[Title] OR "hepatic"[Title]) AND ("resection"[Title] OR "chemotherapy"[Title])
"1999/01/01 15.00"[EDAT] : "2009/11/01 15.00"[EDAT].

Au total, 14 articles originaux (cf. tableau 4, annexe 7 et tableau 5, annexe 8) et deux revues de la littérature^{67, 71} ont été sélectionnés. Parmi les 14 études sélectionnées, 8 étaient des études unicentriques rétrospectives (7 unicentriques et 1 multicentrique), 5 étaient prospectives (unicentriques) et 1 étude était une étude cas-témoins. Le nombre total de patients inclus est de 3 421 avec des périodes d'inclusions qui vont de 1985 à 2007. Huit études ont comparé la chirurgie première de la tumeur primitive à l'approche par chimiothérapie première, tumeur primitive en place. Aucune étude n'a spécifiquement évalué la chimiothérapie première sans radiothérapie associée chez les patients porteurs d'un cancer du rectum avec des MHS.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 1 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 13 |

6.2 Pertinence de la question

Devant un patient porteur d'une MHSCCR, la place de la chimiothérapie première est controversée et aucune étude randomisée ne permet de répondre à cette question^{67, 71}.

L'attitude traditionnelle, dont le rationnel est discuté dans une section spécifique (cf. Question 2), est de proposer l'exérèse première de la tumeur primitive avant de débiter la chimiothérapie. À l'inverse, certaines équipes préconisent une approche par chimiothérapie première, réservant la chirurgie de la tumeur primitive aux complications locales ou une fois que la chirurgie des métastases hépatiques est programmée. Les arguments en faveur d'une telle attitude sont :

- la morbi-mortalité opératoire élevée de la chirurgie colorectale dans un contexte palliatif^{50, 53, 59, 60, 62, 64, 70}
- le risque de retarder la mise en route de la chimiothérapie^{50, 66} voire de ne pas pouvoir l'administrer en cas de complications.

- L'efficacité démontrée de la chimiothérapie sur la tumeur primitive en place^{68, 72, 73} pouvant expliquer le faible risque de complications locales liées rapportées dans les séries les plus récentes (cf. tableau 6, annexe 9).

Par ailleurs, bien qu'il n'y ait aucune étude évaluant spécifiquement l'impact de cette stratégie sur la qualité de vie, les délais plus courts de mise en route de la chimiothérapie^{50, 53, 66, 73}, la diminution du nombre d'interventions chirurgicales et de la durée d'hospitalisation⁵⁰ observés chez les patients traités par chimiothérapie première, par rapport à ceux opérés d'emblée de leur tumeur primitive, suggèrent un bénéfice de l'approche par chimiothérapie première en termes de qualité de vie des patients. Enfin, l'absence de différence en termes de toxicité de la chimiothérapie, que la tumeur primitive soit en place ou non^{50, 53} et l'absence de bénéfice démontré en termes de survie de la chirurgie première par rapport à la chimiothérapie première^{50, 52, 57, 62} peuvent constituer des arguments supplémentaires en faveur de la chimiothérapie première.

Les études qui rapportent les résultats de la chimiothérapie première sont cependant difficiles à interpréter : elles sont majoritairement rétrospectives, portent sur des patients porteurs d'un cancer colique asymptomatique avec des MHS jugées non résécables d'emblée, ont de longues périodes d'inclusions avec des chimiothérapies hétérogènes et ne tiennent pas compte des progrès de l'endoscopie interventionnelle et notamment des prothèses coliques pour la prise en charge des tumeurs en occlusion. Enfin, les critères de résécabilité ou de non résécabilité des MH synchrones ne sont pas toujours détaillés et sont variables d'une étude à l'autre.

6.3 Commentaires méthodologiques

Tous les patients inclus dans les études sélectionnées avaient des MH jugées initialement non résécables. L'extension de la maladie métastatique n'était cependant précisée que dans 10 des 14 études sélectionnées et était non standardisée. Dans 4 études, l'atteinte hépatique n'était pas détaillée^{52, 64, 66, 68}. Douze études ont inclus des patients porteurs de métastases extrahépatiques mais l'atteinte extrahépatique n'était détaillée que dans 7 d'entre elles^{57, 61, 62, 64, 68, 74, 75}. Le pourcentage de patients avec des métastases extrahépatiques variait de 0 à 59 %. Dans 13 des 14 études, tous les patients inclus avaient une tumeur primitive asymptomatique ou non compliquée au moment de la prise en charge. Une étude en intention de traiter⁷⁵ a inclus les patients porteurs d'un cancer colique en occlusion au moment du

diagnostic. Une étude a inclus uniquement des patients âgés de 65 ans ou plus⁶⁶. Toutes les études ont inclus des patients porteurs d'un cancer colorectal sans faire la distinction entre les cancers du côlon et du rectum. L'analyse n'a donc pas été faite selon la localisation colique ou rectale de la tumeur primitive. Par ailleurs, aucune de ces études ne donnait spécifiquement, pour les patients porteurs d'un cancer du rectum, les informations concernant le type de chimiothérapie administrée, ni si une radiothérapie avait été réalisée ou pas.

L'ensemble des études sélectionnées a exclu les patients avec des métastases hépatiques jugées résécables d'emblée. Dans toutes les études, sauf une⁷⁵, les patients porteurs d'une tumeur primitive symptomatique ou compliquée ont également été exclus. Le nombre de patients exclus pour une tumeur primitive compliquée au moment du diagnostic en intention de traiter n'était précisé que dans 2 études^{53, 60} et était respectivement de 82 (39 %) et 8 (15 %). Dans l'étude de Karoui *et al.*⁷⁵, les patients porteurs d'un cancer colique compliqué représentaient 70 % des patients pris en charge pour un cancer colique avec métastases synchrones non résécables d'emblée. Toutes les études, sauf trois^{52, 53, 75}, ont exclu les patients en situation palliative en raison de leur état général jugé trop précaire. Dans ces 3 études, ces patients représentaient respectivement 2 %, 26 % et 37 % des patients avec un cancer colorectal et des MH synchrones au moment du diagnostic.

6.4 Résultats précoces

Quatorze études ont évalué les risques de complications locales liés à la tumeur primitive laissée en place sous chimiothérapie (tableau 6, annexe 9). Ce risque variait de 8,5 % à 54 % et est inférieur à 30 % dans 11 d'entre elles. Le délai de survenue de complications liées à la tumeur primitive est précisé dans 11 des 14 études et varie de 15 jours à 47 mois. Cette grande variation est liée au fait que la majorité des séries ne différenciaient pas les complications précoces et tardives et qu'il était donc difficile d'extraire cette donnée.

La complication locale la plus fréquente est l'occlusion intestinale, observée dans 6 à 35 % des cas. Dans 5 études^{57, 60, 62, 64, 76}, les patients traités par chimiothérapie première avaient plus de CCR par rapport aux patients opérés d'emblée et cette différence est statistiquement significative pour 3 d'entre elles.^{57, 60, 76} Par ailleurs, pour les patients qui ont présenté une complication occlusive sous chimiothérapie, le siège de la tumeur primitive était précisé dans 4 études avec un taux d'occlusion de 21 % pour les cancers du côlon gauche et du rectum contre 12 % pour les cancers du côlon droit^{50, 57, 60, 61}. En analyse multivariée, deux études ont montré que le siège de la tumeur primitive n'est pas significativement associé au

risque d'occlusion^{64, 68}. Bien que non démontré, le type de chimiothérapie utilisée pourrait diminuer le risque de complication occlusive : dans les études les plus récentes, ce risque était inférieur à 10 %^{58, 68, 74} et pourrait s'expliquer en partie par la réponse tumorale observée sur la tumeur primitive après chimiothérapie^{72, 73, 77, 78}.

Le risque hémorragique, dont la définition varie d'une étude à l'autre (anémie, nécessité de transfusions, nombre de culots transfusés), est en moyenne de 2,2 % et oscille entre 0 et 28 % (cf. tableau 6, annexe 9). L'étude de Tebbut et coll.⁶⁴ a montré que la proportion de patients hospitalisés pour hémorragie n'était pas différente selon qu'ils avaient été opérés ou non de leur tumeur primitive (3,7 % *versus* 3,9 %) mais les patients non opérés ont été significativement plus transfusés (≥ 3 transfusions : 14,6 % *versus* 7,5 %, $p = 0,048$; transfusion ≥ 5 culots : 20,7 % *versus* 11,8 %, $p = 0,039$). Dans cette même étude, la tumeur primitive en place, le sexe masculin et le taux d'hémoglobine initial sont les 3 facteurs indépendants associés au risque de transfusions en analyse multivariée⁶⁴.

Le risque de perforation (péritonite ou fistule) liée à la tumeur en place est inférieur à 10 % (cf. tableau 6, annexe 9). Dans l'étude de Tebbut et coll.⁶⁴, 2 patients du groupe chimiothérapie première (2,4 % IC95 % [0,3-8,5]) et 1 patient du groupe chirurgie première (0,4 %, IC95 % [0-1,1]) ont développé des signes de péritonite. Ces trois patients étaient jugés non opérables du fait de leur condition générale et sont décédés. Par ailleurs, 3 patients du groupe chimiothérapie première (3,7 % IC95 % [0,8–10,3]) et 5 patients du groupe chirurgie première (1,8 % IC95 % [0,2-3,3]) ont présenté une fistule intestinale (sur la tumeur primitive ou fistule anastomotique). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de risque de fistule ou de péritonite.

Le risque de colectomie en urgence pour complications locales liées à la tumeur primitive en place varie de 2 à 40 % selon les études et est inférieur à 10 % dans 7 d'entre elles (cf. tableau 6, annexe 9). Dans ces études, la chirurgie en urgence était associée à une mortalité de 3 à 26 %^{53, 66, 68, 69} et à une morbidité postopératoire de 25 à 43 %^{53, 69}. Le taux de stomies pouvait atteindre 66 %⁶⁰. La possibilité de mettre en place une prothèse colique comme alternative à la colostomie en cas de survenue de symptômes occlusifs⁷⁹⁻⁸³ et l'utilisation de protocoles de chimiothérapie efficaces pourraient, entre autres, expliquer la réduction du risque de chirurgie en urgence pour complications liées à la tumeur primitive dans les séries les plus récentes^{52, 68, 74}, avec pour corollaire une réduction du taux de stomies. Une seule étude a recherché des facteurs prédictifs de complications de la tumeur primitive sous chimiothérapie nécessitant un traitement en urgence⁶⁸. Dans cette étude, sur 233 patients consécutifs traités par chimiothérapie première, 26 patients (11 %) ont développé une

complication locale et 16 d'entre eux (7 %) ont dû être opérés en urgence. Ni l'âge supérieur à 60 ans, ni la localisation rectale de la tumeur primitive, ni le traitement antiangiogénique, ni le nombre de sites métastatiques, ni le taux d'ACE, ni les données biologiques (albumine, LDH, Phosphatase Alcaline) n'étaient associés à un risque accru de chirurgie en urgence pour complication locale⁶⁸.

Le cas particulier des perforations coliques sur prothèse est abordé dans le paragraphe sur les complications tardives. L'impact des modalités de la chimiothérapie sur la survenue d'une complication liée à la tumeur primitive en place est développé dans la question 4.

Concernant le problème spécifique du cancer du rectum, en l'absence d'étude spécifique, il faut se référer aux recommandations de 2005 rappelées à la question 4.²¹

6.5 Résultats tardifs

6.5.1 Complications tardives

Les séries publiées incluent très souvent les complications tardives après chimiothérapie première dans la morbidité globale de la stratégie, ce qui empêche donc d'avoir une idée précise du taux de survenue de complications tardives sous chimiothérapie chez les patients traités par chimiothérapie première.

Des cas de perforations coliques sur prothèse ont été publiés par Galizia et coll.⁵³ et par Karoui et coll.⁷⁵. L'étude de Galizia et coll.⁵³ sur 23 patients a rapporté 2 cas (9 %) de perforations tardives sous chimiothérapie chez des patients porteurs d'une prothèse colique. Dans la série de Karoui et coll.⁷⁵, le taux de perforation tardive sur prothèse colique sous chimiothérapie était de 2/37 (6 %). Bien que ce risque de perforation ne semble pas lié à un type de chimiothérapie, aucune de ces études n'a évalué la possibilité d'un traitement anti-angiogénique (Avastin) dans cette situation. Ce risque de perforation tardive des prothèses coliques sous chimiothérapie doit être ajouté aux risques rapportés d'obstruction et de migration tardives des prothèses^{75, 84}. Ces observations soulèvent la question de la colectomie prophylactique systématique après mise en place d'une prothèse colique en situation palliative chez les patients qui ont une maladie métastatique dont l'évolution est contrôlée par la chimiothérapie mais toujours jugés non résécables. En cas de traitement par Avastin, la prothèse colique est contre-indiquée.

6.5.2 Médiane de suivi

La médiane de suivi des patients n'est précisée que dans 3 études où elle varie de 12 à 18 mois avec des extrêmes de 1 à 51 mois^{53, 61, 75}.

6.5.3 Survie globale

La survie des patients traités par chimiothérapie première pour MHCCR a été rapportée dans les 14 études sélectionnées avec des médianes de survie qui variaient de 6 à 22 mois et des extrêmes de 1 à 84 mois (tableau 6, annexe 9). Deux études ont montré un bénéfice de la chirurgie première en termes de survie^{53, 60}. Dans la série de Ruo et coll.⁶⁰, les patients opérés d'emblée avaient une médiane de survie de 16 mois contre 9 mois pour les patients traités par chimiothérapie première ($p < 0,001$). Dans cette étude, les patients traités par chimiothérapie première avaient cependant une maladie métastatique hépatique plus avancée et plus de métastases extrahépatiques par rapport aux autres patients et ces différences sont statistiquement significatives. En analyse univariée, seuls le nombre et la localisation des sites métastatiques et l'importance de l'envahissement tumoral hépatique sont des facteurs corrélés à la survie⁶⁰. Dans l'étude de Galizia *et al.*⁵³, la résection de la tumeur primitive est un facteur indépendant de survie en analyse multivariée et ce malgré un retard significatif de mise en route de la chimiothérapie par rapport au groupe des patients traités par chimiothérapie première. Les résultats de cette étude sont cependant à nuancer par le caractère rétrospectif de l'analyse et le faible nombre de patients inclus (respectivement 43 et 23 patients dans le groupe chirurgie première et chimiothérapie première). Bajwa *et al.* ont publié en 2009 une étude rétrospective sur 67 patients présentant un cancer colorectal asymptomatique avec métastases hépatiques non résécables d'emblée traités par chimiothérapie première⁴⁹. Trente-deux patients (48 %) ont été opérés de leur tumeur primitive en raison de complications locales (27 patients) ou du fait d'une bonne réponse sous chimiothérapie (5 patients). La médiane de survie est significativement meilleure pour les patients secondairement opérés de la tumeur primitive par rapport au groupe de patients traités par chimiothérapie seule (14 *versus* 6 mois, $p = 0,005$). En analyse multivariée, la résection de la tumeur primitive et la réponse à la chimiothérapie sont des facteurs de bon pronostic alors que la localisation colique droite et la présence d'un autre primitif (prostate, endomètre, ovaire, poumon, deuxième localisation colique) sont des facteurs de mauvais pronostic⁴⁹. Dans la mesure où tous les patients inclus dans cette étude ont été traités par chimiothérapie première, on ne peut donc pas conclure au bénéfice de la résection de la tumeur primitive en termes de survie.

La résecabilité secondaire curative (R0) des métastases varie dans les séries de 4 % à 37 % (tableau 6, annexe 9) et n'est pas différente selon que les patients ont eu ou non une exérèse première prophylactique de la tumeur primitive. L'écart important des taux de résection secondaire curative rend compte de l'hétérogénéité des patients inclus dans ces études en termes d'étendue de la maladie métastatique. Enfin, plusieurs études ont analysé la survie des patients opérés d'emblée de la tumeur primitive et identifié des facteurs préopératoires de mauvais pronostic dans ce groupe de patients^{53, 59, 60, 62}. L'étendue de la maladie métastatique hépatique (≥ 50 % du volume du foie) ainsi que la présence, la localisation (carcinose) et le nombre (> 1 site) de MEH pourraient orienter le choix vers une attitude conservatrice par l'administration d'une chimiothérapie première.

6.5.4 Qualité de vie

Aucune étude n'a spécifiquement évalué l'impact de la chimiothérapie première sur la qualité de vie des patients porteurs de MHSCCR. Les délais plus courts de mise en route de la chimiothérapie^{50, 53, 66, 75}, la diminution du nombre d'interventions et de la durée d'hospitalisation⁵⁰ rapportés chez les patients traités par chimiothérapie par rapport à ceux opérés d'emblée de la tumeur primitive peuvent suggérer l'impact positif de l'approche par chimiothérapie première sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, dans 2 études, la toxicité de grade 3-4 de la chimiothérapie n'était pas différente selon que les patients avaient été opérés ou non en première intention de leur tumeur primitive^{50, 53}. La toxicité de la chimiothérapie pouvant être un élément impactant la qualité de vie, l'absence de différence dans ces deux études ne permet pas de conclure à la supériorité d'une attitude par rapport à l'autre (cf. question 4).

6.6 Données médico-économiques

Aucune étude n'a évalué directement l'impact médico-économique de la chimiothérapie première, tumeur primitive en place, chez des patients avec un cancer colorectal et des MH synchrones. Deux études ont comparé la durée d'hospitalisation des patients traités par chimiothérapie ou par colectomie première en tenant compte des hospitalisations pour complications sous chimiothérapie de la tumeur primitive^{57, 85}. Dans l'étude de Michel *et al.*,⁵⁷ la durée d'hospitalisation n'est pas différente entre les deux groupes (13,8 *versus* 16,3 jours). Dans l'étude de Benoist *et al.*,⁵⁰ la durée médiane d'hospitalisation est significativement plus

courte pour les patients traités par chimiothérapie première que pour les patients opérés d'emblée (11 jours (2-52) *versus* 22 jours (5-75) $p = 0,003$).

6.7 Stratégie chirurgicale et médicale

Toutes les séries, sauf une,⁷⁵ qui ont évalué la faisabilité de la chimiothérapie première, tumeur primitive en place, ont exclu les patients porteurs d'une tumeur primitive compliquée ou localement avancée au moment du diagnostic ou les patients dont l'état général était jugé trop précaire pour recevoir un traitement autre que symptomatique. Le nombre de patients exclus dans ces études n'était précisé que dans 3 d'entre elles.^{53, 57, 60} Dans ces 3 études, les patients exclus pour tumeur primitive compliquée représentaient 15 à 39 % des patients au moment du diagnostic et ceux pour lesquels seul un traitement symptomatique était possible représentaient 2 à 37 %.

Chez des patients non sélectionnés, Karoui et coll.⁷⁵ ont montré que la chimiothérapie première pouvait être proposée à 54 % des patients non sélectionnés en intention de traiter. Par ailleurs, une étude a recherché des facteurs prédictifs de chirurgie en urgence pour complications de la tumeur primitive sous chimiothérapie et n'a retrouvé aucun facteur prédictif d'échec du traitement par chimiothérapie première.⁶⁸

6.8 Évaluation de la prise en charge par le patient

Aucune étude n'a rapporté l'évaluation par le patient lui-même de la stratégie conservatrice (chimiothérapie première, tumeur primitive en place).

6.9 Synthèse

Toutes les séries ont inclus des patients porteurs de MHS non résécables. Chez ces patients, le traitement repose sur la chimiothérapie en association ou non aux biothérapies qui a démontré un bénéfice en termes de survie et de qualité de vie. Les chimiothérapies actuelles, permettent à 20 % des patients jugés initialement non résécables de devenir résécables et bénéficier d'une chirurgie curative et un pronostic comparable à celui des patients opérés de MHCCR résécables d'emblée [NP4].

Dans le cas particulier des patients porteurs de MHS non résécables avec la tumeur primitive en place, aucune étude randomisée ne permet de définir la meilleure stratégie

(colectomie première *versus* chimiothérapie première). Les études publiées sont majoritairement rétrospectives, ont de longues périodes d'inclusions (chimiothérapies hétérogènes), et il existe un biais avec, dans le groupe chimiothérapie première, des patients avec une maladie métastatique plus avancée et des patients en plus mauvais état général que les patients traités par une colectomie première.

Chez les patients porteurs d'un cancer colique asymptomatique avec des MHS non résecables et traités par chimiothérapie première, le risque de complications locales liées à la tumeur primitive en place est inférieur à 10 % et est majoritairement représenté par le risque occlusif [NP3]. Il n'existe aucun facteur prédictif de survenue de ces complications et l'utilisation de biothérapies ne semble pas augmenter ce risque. En cas de symptômes occlusifs, la possibilité de mettre en place une prothèse colique sous chimiothérapie pourrait constituer une alternative à la chirurgie en urgence. Dans ce dernier cas, et lorsque la maladie métastatique est au moins stabilisée sous chimiothérapie, la colectomie peut se discuter pour prévenir le risque de complications tardives liées à la prothèse colique sous chimiothérapie [NP4].

6.10 Recommandations

- Pour les patients ayant un cancer colique asymptomatique et des métastases hépatiques synchrones non résécables, l'analyse de la littérature suggère la chimiothérapie première comme traitement de première intention (accord d'experts).
- En cas de symptômes occlusifs, la prothèse colique pourrait constituer une alternative à la chirurgie en urgence (grade C). Peu de données sont disponibles sur les conséquences à moyen et long termes de la mise en place d'une prothèse colique pour le patient
- L'utilisation de l'Avastin avec une prothèse colique en place est contre-indiquée (accord d'experts).
- En cas de cancer du rectum, les recommandations publiées en 2005 par l'HAS restent d'actualité (accord d'experts).

7 Question 4 : Objectifs et modalités de la chimiothérapie dans le cas particulier des MHS ?

7.1 Introduction

Le but de ce chapitre est de déterminer si, en cas de cancer colique avec métastases synchrones, le fait que la tumeur primitive soit en place, modifie les modalités de la chimiothérapie, et de préciser la place et les modalités de la chimiothérapie, et, dans le cas du cancer du rectum métastatique, de la radiothérapie. Les études traitant de la chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques précisent pour la plupart le caractère métachrone ou synchrone des métastases, mais ne donnent jamais d'information sur le fait que la lésion primitive soit en place ou ait été réséquée. La littérature étudiant spécifiquement la chimiothérapie des patients suivis pour cancer colorectal avec tumeur primitive en place a été analysée. En l'absence de réponses aux questions spécifiques sur les cancers colorectaux métastatiques avec tumeur primitive en place, il conviendra de se référer aux recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), mises à jour en 2009, impliquant les sociétés savantes françaises d'oncologie.¹⁵

7.2 Littérature disponible

Quinze études ont rapporté les résultats de la chimiothérapie première chez des patients suivis pour CCM avec tumeur primitive en place.^{50, 52, 53, 57, 58, 60-62, 64, 68, 69, 74, 75, 86, 87} Parmi elles, 3 études ne donnaient aucune information sur les schémas de chimiothérapie administrés et ont donc été exclues.^{52, 62, 66}

Parmi les 12 études incluses, 6 étaient des études unicentriques rétrospectives (3 comparatives, et 3 non comparatives), 5 étaient prospectives unicentriques (dont 1 comparative et 4 non comparatives), 1 étude était une étude cas-témoins.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 1 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 11 |

7.3 Pertinence de la question

Chez les patients suivis pour CCM, la question de la chirurgie première ou de la chimiothérapie première a été abordée dans la question 3. Concernant le choix du schéma de chimiothérapie, deux questions se posent :

7.3.1 Quels sont les objectifs de la chimiothérapie en fonction du caractère résecable, non résecable ou potentiellement résecable des métastases hépatiques ?

- En cas de maladie métastatique non résecable, l'objectif de la chimiothérapie est l'allongement de la survie et l'amélioration de la qualité de vie.
- En cas de maladie métastatique potentiellement résecable, l'objectif de la chimiothérapie est de rendre les métastases résecables, et donc d'obtenir un taux de réponse élevé.

En cas de maladie avec métastases résécables d'emblée, l'indication de la chimiothérapie reste débattue.

Les éléments plaidant pour l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante sont : (i) de tester la chimiosensibilité de la maladie tumorale (ii) d'évaluer son évolutivité afin d'exclure du projet chirurgical les patients dont la maladie tumorale est rapidement évolutive (iii) d'augmenter le taux de résection complète et de permettre de préserver plus de parenchyme sain et (iiii) d'améliorer la survie des patients réséqués. Concernant ces différentes questions, nous ne disposons pas d'étude spécifique aux métastases hépatiques avec tumeur primitive en place. Il faut cependant souligner que dans l'étude de phase III de l'EORTC⁸⁸, qui avait démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence à 3 ans en faveur d'une chimiothérapie périopératoire par rapport à la chirurgie seule chez des patients opérés de métastases hépatiques d'emblée résécables (moins de 4 nodules), 34 % des patients avaient la tumeur primitive en place au moment de la randomisation.

Les arguments contre l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients porteurs d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques synchrones sont : (i) le risque de disparition des lésions sous chimiothérapie (ii) le risque d'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie.

Cette question n'est pas spécifique au cancer colorectal métastatique avec tumeur primitive en place et il conviendra de se référer aux recommandations du thésaurus.¹⁵

7.3.2 Le choix de la chimiothérapie est-il influencé par le fait que la tumeur primitive est en place ?

Autrement dit, certains schémas de chimiothérapie peuvent-ils avoir des complications sur la tumeur primitive ? Et l'efficacité des différents schémas de chimiothérapie diffère-t-elle si la tumeur primitive est en place ?

Nous ne traiterons dans ce chapitre que de la question 4.3.2 qui est spécifique aux cancers colorectaux métastatiques avec tumeur primitive en place.

7.4 Commentaires méthodologiques

Tous les patients inclus dans les 12 études avaient des MHCCR jugées initialement non résécables, et dans 9 études, la maladie métastatique pouvait également être extrahépatique. Le pourcentage de patient avec des MEH variait de 0 à 59 %. Dans 11 des 12 études, les

patients inclus avaient une tumeur primitive asymptomatique et non compliquée au moment de la prise en charge. Seule l'étude de Karoui et coll.⁷⁵ a inclus les patients porteurs d'un cancer colique en occlusion au moment du diagnostic.

Toutes les études sélectionnées ont exclu les patients avec des MHCCR jugées résécables d'emblée. Toutes les études, sauf deux, ont exclu les patients en situation palliative en raison de leur état général jugé trop précaire (respectivement 2 % et 37 % des patients avec des MHSCCR au moment du diagnostic)^{53, 75}.

7.5 Nombre de patients et type de chimiothérapie

Douze études ont été analysées incluant un total de 1 290 patients, dont 679 patients avaient une tumeur primitive en place au moment du traitement par chimiothérapie.⁵⁷ Parmi ces 679 patients, 68 % ont reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et/ou d'irinotécan, 30 % une chimiothérapie de type 5-FU ou à base de 5-FU et 2 % ont eu une autre chimiothérapie. Le bevacizumab a été administré chez 48 % des 233 patients (n=112) de l'étude de Poultsides et coll.⁶⁸, chez tous les patients de l'étude de Gruenberger et coll.⁸⁶, chez un patient (3 %) de l'étude de Karoui et coll.⁷⁵ Les anticorps anti-EGF-R (cetuximab, panitumumab) ont montré leur intérêt dans le contexte de CCM chez les patients ayant une tumeur avec sans mutation du gène K-ras, en termes de survie sans progression, survie globale, ainsi qu'en taux de réponse et en taux de résécabilité secondaire. Ce statut devra être recherché lors du bilan thérapeutique sur une biopsie colique ou sur une l'analyse de la métastase avant d'utiliser ces produits. Malheureusement aucune de ces 12 études retenues n'a utilisé ces molécules et nous ne pouvons donc établir de recommandations quant à leur utilisation chez les patients avec des MHCCR.

7.6 Toxicité de la chimiothérapie

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont recensés dans les études de Benoist *et al.*⁵⁰ Galizia *et al.*⁵³ et de Gruenberger *et al.*⁸⁶ Dans ces études, la toxicité de grade 3-4 était respectivement de 44 %, 45 % et 42 %. L'étude de Benoist *et al.* rapporte 37 % et 50 % de toxicité grade 3 – 4 (p=0,466) et celle de Galizia *et al.* 45 % et 44 % (p=0,89) respectivement, selon que la tumeur primitive était en place ou réséquée.^{50, 53} Aucune de ces études n'a en revanche évalué la toxicité en fonction du schéma de chimiothérapie.

Trois des 15 études ont inclus des patients traités par antiangiogénique (bevacizumab) avec une tumeur primitive en place et aucune n'a montré un risque surajouté de complications locales^{68, 75, 86}, sous réserve du faible effectif de patients concernés. Dans l'étude de Poultsides

*et al.*⁶⁸, 112 des 233 patients (48 %) porteurs d'un cancer colorectal avec MH synchrones et tumeur primitive en place ont été traités par bevacizumab. Le taux de perforation tumorale était de 2,1 % (5 patients). La perforation était survenue sous bevacizumab dans 3 cas, et chez des patients qui n'avaient pas eu de bevacizumab pour les 2 autres cas. Gruenberger *et al.*⁸⁶ ont montré un taux d'évènements thromboemboliques de 7 %, et un taux de perforations gastro-intestinales de 2 % dans la totalité de la cohorte de patients (56 patients dont 11 avec tumeur primitive en place, tous traités par du bevacizumab).

Ces données confirment les résultats d'une méta-analyse publiée en 2009 sur 17 essais randomisés de phase II et III, dont 6 études portaient sur le cancer colorectal.⁸⁹ Dans cette méta-analyse, le risque relatif de perforation gastro-intestinale sous bevacizumab était de 2,1 % dans l'ensemble des études et de 3,1 % chez les patients traités pour un cancer colorectal (en situation adjuvante ou métastatique). Les études ne précisant pas si la tumeur primitive était en place ou non au moment du traitement, il était donc impossible d'affirmer que le risque de perforation était plus élevé en cas de tumeur primitive en place, le bévacizumab n'étant pas contre-indiqué dans cette situation.⁸⁹ Il est intéressant de noter que dans cette méta-analyse, le risque relatif de perforation le plus élevé était observé chez les patients traités pour un carcinome à cellules claires du rein et qu'il existait également en situation adjuvante du cancer colique, suggérant donc que les perforations digestives surviennent souvent en situation extratumorale digestive, et qu'il n'existe pas de sur-risque en cas de tumeur primitive en place.

Enfin, chez les patients ayant une prothèse colique en place, le risque de perforation sous antiangiogéniques est probablement plus élevé, mais en l'absence de données formelles, le bévacizumab pourrait être utilisé avec précaution, en estimant le plus précisément possible le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de ce produit lorsqu'une prothèse colique est en place.

7.7 Efficacité de la chimiothérapie

Outre les taux de survie, de réponse objective, et de résection secondaire, la réponse histologique au niveau de la tumeur primitive a également été étudiée.

La survie des patients traités par chimiothérapie première pour un cancer colique avec MH synchrones a été rapportée dans 14 des 15 études initialement recensées avec des médianes de survie globale qui variaient de 6 à 22 mois et des extrêmes qui variaient de 1 à 84 mois (cf. Question 3). Aucune étude n'a cependant comparé la survie en fonction du

schéma de chimiothérapie dans le cas particulier des patients porteurs d'un cancer colorectal avec MH synchrones et une tumeur primitive en place.

Le taux de résection secondaire des métastases varie, dans les différentes séries, de 4 % à 37 %, témoignant de l'hétérogénéité des études (hétérogénéité des patients, des chimiothérapies utilisées, différence dans les critères de non-résécabilité, analyse en intention de traiter ou non) (cf. Question 3). Aucune étude n'a cependant comparé le taux de résécabilité en fonction du schéma de chimiothérapie dans le cas particulier des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique avec une tumeur primitive en place.

Deux publications ont spécifiquement étudié l'efficacité de la chimiothérapie systémique sur la tumeur colique ou rectale primitive.^{68, 73} Parmi les 55 patients de l'étude de Poultsides⁶⁸ traités par chimiothérapie première et secondairement réséqués de leur tumeur primitive, 8 patients (14.5 %) avaient une réponse histologique complète. Dans une étude pilote de Karoui *et al.*⁷³, le taux de réponse histologique majeure, définie selon le grading de régression de Mandard, était de près de 70 % chez les patients traités par chimiothérapie première. Dans cette étude, où tous les patients avaient été traités par une chimiothérapie associant du 5-FU à de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan, il existait une corrélation entre la réponse histologique de la tumeur primitive et celle des métastases hépatiques chez les patients opérés à visée curative.

À l'inverse, dans l'étude de Gervaz *et al.*, en cours de publication, il est mis en évidence au sein de la tumeur primitive et des ganglions péri-tumoraux, un taux de réponse tumorale faible ou absente (respectivement 35,7 % et 38 %) statistiquement plus élevé qu'au sein des métastases hépatiques (6,9 %, $p=0,02$).⁹⁰

7.8 Place de la radiothérapie ou de la radiochimiothérapie dans le cancer du rectum métastatique

Dans le cas des cancers du rectum métastatiques, la prise en charge soulève plusieurs questions : le risque de progression de la maladie métastatique sous radiochimiothérapie comprenant une chimiothérapie non optimale pour le traitement des métastases, la place et l'efficacité de la chimiothérapie seule sur la tumeur primitive et la meilleure séquence thérapeutique (traitement de la tumeur primitive suivi du traitement de la maladie métastatique ou l'inverse).

Parmi les 12 études sélectionnées, 11 précisaient la localisation rectale ou colique du cancer.^{52, 53, 57} Aucune d'entre elles ne donnait spécifiquement, pour les patients porteurs d'un

cancer du rectum, les informations concernant le type de chimiothérapie administrée, ni si une radiothérapie avait été réalisée ou pas. Ainsi, aucune recommandation ne peut être donnée à partir des études sélectionnées. Il conviendra donc de se référer aux recommandations de 2007, validées par l'HAS, et qui ont elles-mêmes, en l'absence d'essai contrôlé, et compte tenu des quelques études rétrospectives discordantes, été extrapolées à partir des données issues de publications sur les cancers du rectum localement avancés.

En effet, concernant le cancer du rectum localement avancé (stade II ou III), le traitement de référence est la radiochimiothérapie associant 45 Gy et une chimiothérapie de type 5-FU IV ou oral (capecitabine).⁹¹ Cette stratégie a permis une amélioration du taux de contrôle local par rapport à la radiothérapie seule (8,7 %, 9,6 %, et 7,6 % respectivement chez les patients qui recevaient de la chimiothérapie en préopératoire, en postopératoire ou les deux, *versus* 17,1 % chez les patients traités par radiothérapie seule, $p=0,002$). Dans cette étude, la survie globale n'était pas différente entre les groupes avec et sans chimiothérapie, de même que la survie sans progression.⁹¹

Il n'existe pas d'étude dans la littérature étudiant l'impact d'une chimiothérapie à base de 5-FU et d'oxaliplatine, en association avec la radiothérapie chez les patients suivis pour cancer rectal métastatique. On doit donc se référer à l'étude ACCORD 12/0405, publiée en 2010, portant sur des patients suivis pour cancer rectal localement avancé, et comparant une radiochimiothérapie par 45 Gy + capecitabine *versus* une radiochimiothérapie par 50 Gy + capecitabine + oxaliplatine.⁹² Cette étude a montré que l'ajout de l'oxaliplatine n'était pas associé à une augmentation du taux de réponse complète, mais augmentait de façon significative le taux des toxicités de grade 3-4. Les résultats de l'étude STAR-01, présentés à l'ASCO 2009 montrent des résultats concordants⁹³.

7.9 Recommandations spécifiques à la prise en charge des cancers du rectum diffusés en 2007

Ces recommandations, validées par l'HAS, ont été extrapolées à partir des données issues de publications sur les cancers du rectum localement avancés.

7.9.1 Cancers du rectum avec métastases résécables d'emblé

- Pour les cancers du rectum T1-T2 N0 M1, le groupe de travail recommandait de faire la résection rectale sans traitement néoadjuvant.

- Pour les cancers T3 N x M1 d'emblée résécables (mobiles au toucher rectal et/ou marge circonférentielle supérieure à 1 mm à l'IRM), aucune attitude standard ne pouvant être recommandée, les options étaient :
 - une radiothérapie courte délivrant 5 x 5 Gy en une semaine, suivie d'une exérèse elle-même suivie ou non de chimiothérapie ;
 - une exérèse rectale sans traitement néoadjuvant, suivie ou non de chimiothérapie ;
 - une chimiothérapie première courte (3 mois maximum), suivie d'une exérèse chirurgicale ;
 - une radiothérapie longue délivrant 45 Gy en 5 semaines associée à une chimiothérapie à visée systémique, suivie d'une exérèse chirurgicale ;
- Pour les cancers du rectum T3-T4 N x M1 fixés ou avec une marge circonférentielle inférieure à 1 mm à l'IRM, le groupe de travail suggérait de faire une radiothérapie longue associée à une chimiothérapie à visée systémique, suivie d'une exérèse rectale à visée curative en fonction de la réponse tumorale

7.9.2 Cancers du rectum symptomatiques, avec métastases non résécables d'emblé

En dehors de l'occlusion, une simple colostomie de dérivation est inefficace sur les symptômes de la tumeur rectale dans plus de 90 % des cas, et n'est donc pas recommandée (grade 4).

Ainsi, trois options thérapeutiques n'ont jamais été comparées et doivent être discutées :

- la résection chirurgicale du rectum à visée palliative ;
- la radiochimiothérapie ;
- les traitements locaux, qui permettent d'obtenir la résolution des symptômes liés à la tumeur du rectum dans plus de 95 % des cas pour la première et dans plus de 80 % des cas dans les deux autres avec une faible morbidité (grade 4) ;
- en l'absence de complications relevant de la chirurgie ou d'un traitement endoscopique, le groupe recommandait, en première intention, de réaliser une radiothérapie couplée à une chimiothérapie à visée systémique.

7.9.3 Cancer du rectum non symptomatique avec métastases non résecables

Dans cette situation, la résection première du rectum n'augmente ni la survie à long terme, ni le taux de résecabilité des métastases, comparée à une chimiothérapie première et le groupe recommandait une chimiothérapie de première intention, puis d'adapter la thérapeutique selon la réponse à la chimiothérapie.

Il est intéressant de noter que depuis ces RPC, une étude de phase II non randomisée a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie d'induction par capécitabine + oxaliplatine (6 cycles), suivie d'une radiochimiothérapie par 54 Gy + capecitabine chez des patients porteurs d'un cancer rectal localement avancé non métastatique (n=77).⁷² Dans cette étude, après chimiothérapie seule, une réponse radiologique objective en IRM passait de 88 % après chimiothérapie d'induction à 97 % après radiochimiothérapie. La chimiothérapie d'induction avait permis un contrôle des symptômes liés à la tumeur primitive dans 77 à 100 % des cas. Enfin, le taux de réponse histologique complète (pCR) était de 24 % dans cette étude.

7.10 Synthèse

Chez les patients avec des métastases résecables, la chimiothérapie périopératoire par FOLFOX est actuellement recommandée (NP1). La chimiothérapie, éventuellement associée à une biothérapie, constitue le traitement de référence du cancer colique avec des métastases non résecables ou potentiellement résecables (NP 1). Pour les patients avec la tumeur colique en place, le bevacizumab peut être proposé sous réserve que la tumeur primitive soit non compliquée (occlusion ayant nécessité la mise en place d'une prothèse digestive, perforation) et qu'une surveillance des symptômes digestifs soit mise en place (NP 2). Pour les patients sans mutation de *K-RAS*, les anticorps anti-EGFR sont également une possibilité, même s'il n'existe aucune étude étudiant l'effet des anticorps anti-EGF-R chez les patients ayant un CCM avec tumeur primitive en place. Ainsi, dans le cas particulier du cancer colique avec métastases synchrones résecables, tumeur primitive en place, il n'y a pas de travaux dans la littérature qui permettent de proposer une stratégie différente de celle des cancers colorectaux en général. Pour les patients porteurs d'un cancer du rectum, les modalités du traitement néoadjuvant n'ont été évaluées que chez des patients non métastatiques et il n'existe pas de nouvelles études sur ce sujet depuis les recommandations publiées en 2007.

7.11 Recommandations

- Dans le cas des métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal, les modalités de la chimiothérapie première, associée ou non à une biothérapie, sont les mêmes qu'en situation métachrone (accord d'experts).

8 Question 5 : Quelle place pour la chirurgie colorectale hépatique combinée dans le traitement des MHS ?

8.1 Littérature disponible

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed, Cochrane Library et Scopus sur la période s'étendant de janvier 1998 à décembre 2009. Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants: "Liver metastases" (title – abstract) OR "Secondary liver carcinoma" (title – abstract) AND "Surgical Procedures, Operative" [MeSH] AND "Hepatectomy" [MeSH] AND "Surgery" [MeSH] AND "Synchronous liver metastases" (title – abstract) AND "Simultaneous resection" (title – abstract) AND "Stage IV colorectal cancer" (title – abstract) AND "Combined resection" (title – abstract) AND "Timing of resection" (title – abstract) AND "Concurrent resection" (title – abstract). Les articles retenus incluaient exclusivement des sujets adultes. Seuls les articles publiés en langues française anglaise ont été retenus. La lecture de tous les abstracts présélectionnés a permis d'effectuer une première sélection des articles correspondant aux critères de sélection fixés pour la réalisation de ce travail.

Les critères de recherche sus cités ont permis d'identifier 39 articles parmi lesquels 26 séries en langues anglaise ou française et incluant au moins 20 malades, ont été retenues. (tableau 7, annexe 10). Au total, ces séries incluaient 1 672 patients adultes. Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant la résection combinée et la résection différée des MHSCCR. À noter que 20 séries avaient comme objectif principal de comparer deux populations de patients ayant eu soit une résection combinée, soit une résection différée. Dans ces différentes séries comparatives, le groupe contrôle était la résection différée. Une revue de la littérature a récemment été publiée, mais ne sera pas analysée dans ce travail.⁹⁴

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas-témoins | 22 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 4 |

8.2 Pertinence de la question

Un des problèmes posés par l'existence de MHSCCR est de savoir quand les traiter par rapport au cancer primitif.

La place de la résection combinée est controversée et aucune étude randomisée ne permet de répondre à cette question. L'attitude conventionnelle est de proposer une résection différée des MHS 2 à 3 mois après l'exérèse de la tumeur primitive¹⁵. À l'inverse, certaines équipes issues de centres experts préconisent une approche combinée. Les études qui rapportent les résultats de cette stratégie combinée sont cependant difficiles à interpréter : elles sont majoritairement rétrospectives (aucune étude cas-témoins avec appariement des patients), semblent porter sur des patients sélectionnés, et les critères d'inclusion ne sont pas toujours détaillés et varient d'une étude à l'autre.

Les arguments en faveur d'une telle attitude seraient (i) la possibilité de réaliser un seul geste chirurgical au cours d'une seule hospitalisation, (ii) éviter une progression rapide des MHS induite par l'immunodépression postopératoire de la chirurgie du cancer primitif, et

(iii) éviter que des métastases résécables deviennent non résécables. Les inconvénients potentiels de cette stratégie seraient le risque d'une morbidité et d'une mortalité élevées et celui de réaliser une hépatectomie inutile par méconnaissance de lésions infra-centimétriques intra-hépatiques⁹⁵.

Actuellement, la résection combinée semble pouvoir être proposée lorsque la tumeur primitive est non compliquée et que la ou les MHS sont d'accès faciles et résécables au prix d'une exérèse simple, mais plusieurs articles récents nécessitent d'être analysés.

8.3 Commentaires méthodologiques

La totalité des 26 séries analysées étant rétrospectives, les critères d'inclusion sont difficilement accessibles et interprétables. Tous les malades inclus dans les séries retrouvées avaient des MHS réséquées dans le même temps opératoire que la tumeur primitive.

La durée d'inclusion des différentes séries variait entre 3 et 24 ans (médiane : 11 ans) et le nombre médian de malades par série était de 50 avec des extrêmes allant de 25 à 142 malades. Dans 15 séries, la voie d'abord était précisée et il s'agissait principalement d'une laparotomie. Quelques séries incluant moins de 20 malades (donc non analysées dans ce travail) ont suggéré que la voie laparoscopique était faisable.⁹⁶

Le taux de résection hépatique majeure comportant l'exérèse de plus de 2 segments hépatiques, selon Couinaud, est compris entre 11 et 73 % selon les séries.⁹⁷⁻⁹⁹ La durée moyenne d'intervention était comprise entre 180 et 532 minutes^{100, 101}.

Par ailleurs, 2 séries¹⁰² ont inclus des patients ayant des MEH qui ne représentaient seulement que 10 % des malades ayant une résection combinée dans ces 2 études. Quinze séries ont inclus des patients ayant comme cancer primitif une tumeur rectale : dans ces séries, la proportion de patients ayant une tumeur du rectum était de 33,8 % avec extrêmes allant de 12 à 47 %.^{103, 104}

Dans la majorité des études, les critères d'exclusion n'étaient pas clairement définis. Néanmoins, le principal critère d'exclusion était la présence d'une tumeur primitive compliquée d'emblée d'une perforation, d'une occlusion ou d'une hémorragie sévère. Dans 7 séries, l'existence de MEH était un critère d'exclusion.^{97, 99, 104-108}

Dans 2 séries, une altération sévère de l'état général rendant impossible une chirurgie majeure constituait également un critère d'exclusion.¹⁰⁹ Trois séries ont défini les MHS bilatérales ou un nombre de MHS supérieures à 4 comme un critère d'exclusion^{101, 104, 108}

Enfin, 2 séries ont exclu également les patients ayant une tumeur primitive envahissant les organes adjacents (T4) ou un envahissement ganglionnaire du pédicule hépatique (N+)^{98, 101}.

Pour notre analyse, dans les études comparant la résection simultanée à la résection différée, nous n'avons retenu que les données des malades ayant eu une résection simultanée des MHS.

8.4 Résultats précoces

8.4.1 Taux de résection R0.

Une marge de sécurité R0, quelle que soit sa taille, est recommandée car elle permet d'améliorer significativement la survie et de diminuer la survenue de récurrence (grade B) (Recommandation 2008 SFCD/ACHBT : cancérologie digestive : Pratiques chirurgicales)¹⁴.

Le taux de résection microscopiquement complète (R0) n'est précisé clairement que dans 3 séries.^{105, 107, 110} Dans ces 3 études, la qualité de l'exérèse ne concernait que la résection hépatique, la résection de la tumeur primitive étant toujours considérée comme microscopiquement complète. Le taux médian de résection microscopiquement complète était de 97 % avec 2 séries sur 3 rapportant des taux de résection R0 de 100 %^{107, 110}. Dans la série de Turrini et coll.¹⁰⁷, les patients ayant eu une résection combinée avaient le même taux de résection R0 que les patients ayant eu une résection différée (100 %).

8.4.2 Morbi-mortalité

Vingt-quatre études ont analysé la morbi-mortalité périopératoire.⁹⁷⁻¹¹⁹ Au total, le taux de mortalité à 30 jours variait de 0 à 17 % selon les séries (NP 4). Ce taux de mortalité était nul dans 15 séries et était inférieur à 4 % depuis 2007. Le taux de morbidité postopératoire variait de 15 à 55 % selon les séries. La majorité (82 %) de ces complications étaient mineures (Clavien 1 ou 2, (annexe 11))¹²⁰ et seules 2 études rapportaient une morbidité supérieure à 50 %.^{112, 121} Seules 7 séries ont rapporté des taux de réintervention pour complications postopératoires. Ce taux variait de 0 à 20 %. Les principales causes de réintervention étaient liées à des complications de la chirurgie colorectale (fistule anastomotique). Seules 4 études ont essayé d'identifier des facteurs prédictifs de morbidité^{100, 101, 115, 121}. Le facteur le plus souvent retrouvé était l'étendue de la résection hépatique (hépatectomie majeure). Seule une étude rapporte une information quant à la nécessité de réhospitalisations non programmées (0 %). Aucune analyse ne peut donc être effectuée¹⁰⁴.

Les critères permettant de proposer une stratégie combinée plutôt que différée ne sont pas clairement définis dans les différentes séries. Cependant, les patients qui ont bénéficié d'une stratégie combinée avaient des MH moins nombreuses, plus petites, et le plus souvent unilobaires nécessitant donc des gestes plus limités^{104, 115, 121, 122}.

Une étude prospective randomisée dont le but était de comparer les 2 stratégies en termes de morbi-mortalité (critère de jugement principal) et de survie à 5 ans (critère de jugement secondaire), pourra très certainement apporter des informations supplémentaires sur la stratégie à adopter. En effet, les inclusions se sont terminées en décembre 2007 et les résultats sont attendus pour janvier 2013 (référence clinicaltrials.gov NCT00677586).

8.5 Résultats tardifs

8.5.1 Durée médiane de suivi

Douze études ont précisé la durée médiane de suivi. Au total, le suivi médian des différentes séries était de 41 mois, avec des extrêmes allant de 15 à 91 mois.^{109, 118}

8.5.2 Récidives

Le taux de récurrence après résection combinée était précisé dans 3 séries et variait de 9 à 58 %.^{97, 107, 110}

8.5.3 Survie globale et sans récurrence

Dix études ont rapporté des résultats en termes de survie globale dont 6 en termes de survie sans récurrence. La survie médiane variait de 21 à 52 mois^{97, 110, 118} et était supérieure à 30 mois dans 6 séries^{98, 99, 106-108, 110}. Les taux de survie globale à 3 et 5 ans étaient respectivement de 45 et 35 %. La survie à 5 ans variait selon les séries de 22 % à 53 %^{101, 109}. La survie sans récurrence à 3 ans variait de 17 % à 38 %, respectivement^{97, 99}.

Ces « bons » résultats en termes de survie sont probablement le fruit d'une sélection importante des patients ayant eu une résection combinée. En effet, seulement 40 % d'entre eux avaient des MHS multiples^{115, 121, 122} et ces MHS mesuraient > 5 cm dans 23 à 50 % des cas^{104, 121}.

8.5.4 Facteurs pronostiques

Neuf études ont cherché à déterminer des facteurs pronostiques influençant la survie globale parmi les patients ayant une résection combinée^{97, 98, 101, 105, 109-111, 122, 123}. Les 3

facteurs de mauvais pronostic les plus fréquemment trouvés étaient la présence de plus d'une MHS, l'envahissement ganglionnaire au niveau de la tumeur primitive, et une résection hépatique microscopiquement incomplète (R1) (NP 4).

8.5.5 Qualité de vie

Aucune analyse de la qualité de vie n'a été rapportée dans les différentes séries étudiant les résections combinées, ni même dans les séries comparant les deux stratégies chirurgicales.

8.6 Données médico-économiques

8.6.1 Durée hospitalisation

Quatorze études ont rapporté la durée d'hospitalisation des patients ayant une résection simultanée. La durée moyenne d'hospitalisation variait de 8 à 26 jours selon les séries. Dans les études comparant la stratégie combinée à la stratégie différée, la durée d'hospitalisation était plus courte dans le groupe de patients ayant eu une résection combinée.^{99, 104, 112, 116, 118, 121}

8.6.2 Nombre d'hospitalisations

Compte tenu de l'absence d'information relative aux différentes durées d'hospitalisation (programmées ou non), aucune analyse ne peut être effectuée. Cependant, le nombre d'hospitalisation chez les patients ayant une résection combinée est, par définition, plus faible que chez les patients bénéficiant d'une stratégie différée.

8.7 Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale

Même si la majorité des séries proviennent de centres experts¹⁰², seules 2 études ont analysé le taux de succès de la stratégie chirurgicale (75 % et 90 %) en intention de traiter.⁹⁷
¹⁰⁹ Dans ces séries, les principales causes d'échec étaient la présence d'une carcinose péritonéale et d'une résection hépatique macroscopiquement incomplète (R2).

Il est important de noter que la proportion de patients ayant eu une colectomie droite, dans le cadre de la stratégie combinée, était relativement élevée (comprise entre 23 et 67 %) ce qui pourrait expliquer en partie le taux de succès élevé de cette stratégie¹⁰².

Par ailleurs, à partir de 2001, plusieurs séries^{97, 105, 107, 115, 118, 121} ont montré que cette stratégie de résection combinée était faisable chez des patients ayant une tumeur du rectum, le taux de patients ayant un cancer rectal variant entre 12 et 47 %^{104, 106}.

8.7.1 Réponse objective à la chimiothérapie

Parmi les différentes séries étudiées, aucune n'a analysé spécifiquement la réponse objective à la chimiothérapie. La majorité de ces études a comparé principalement les résultats précoces et tardifs de la chirurgie.

8.8 Évaluation de la prise en charge par le patient

Parmi les différentes séries étudiées, aucune n'a rapportée l'évaluation de la prise en charge par le patient.

8.9 Synthèse

Sous réserve de (i) du faible niveau de preuve des études retrouvées dans la littérature et notamment de l'absence d'étude prospective comparative (ii) et de publications issues de centres experts, la résection combinée du primitif et de MHSCCR est faisable avec une morbidité assez faible dans des équipes entraînées¹⁰² et chez des malades sélectionnés (principalement terrain favorable). En effet, 60 % des patients ayant eu une stratégie combinée avaient des MHS uniques¹⁰² et ces MHS mesuraient < 5 cm dans plus de 50 % des cas^{104, 121}. Dans 5 études sur 7, la proportion de patients ayant eu une colectomie droite était supérieure à 33 % pouvant ainsi expliquer en partie le taux de succès élevé de cette stratégie combinée^{100, 109, 121}.

Les données disponibles dans la littérature suggèrent que cette approche conduirait à une durée d'hospitalisation courte (médiane de 13 jours) avec une morbi-mortalité faible (NP4). Le taux de mortalité recalculé parmi toutes ces séries était de 1,3 % et dans deux tiers des cas, la morbidité était inférieure à 30 % (seules 2 études rapportaient une morbidité supérieure à 50 %)^{112, 121}.

Plusieurs séries ont montré que cette stratégie de résection combinée était faisable chez des patients ayant une tumeur du rectum, mais il s'agit essentiellement de centres experts (NP4)^{104, 106}.

Enfin, l'impact carcinologique de cette stratégie combinée (marges de résection, délai reprise de la chimiothérapie, survie sans récurrence et survie globale) reste à étudier.

8.10 Recommandations

- Après analyse des données actuellement disponibles dans la littérature, une prise en charge combinée du primitif et des métastases hépatiques synchrones ne peut être recommandée (grade C). Elle peut être discutée en fonction de l'étendue du geste hépatique (notamment en cas de résection limitée pour une lésion facile d'accès) et colorectal selon l'expertise du centre (accord d'experts).
- Une chirurgie combinée n'est pas recommandée en cas de résection colorectale R0 peu probable, de tumeur colorectale compliquée (perforation, occlusion, hémorragie) ou de résection hépatique majeure (≥ 3 segments) (grade C).

9 Question 6 : Quelle place pour la prise en charge séquentielle du primitif et des MHS ?

9.1 Littérature disponible

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed, Cochrane Library, et Scopus, sur la période allant de janvier 1998 à décembre 2009. Les articles retenus étaient exclusivement ceux incluant au moins 20 malades, traitant de sujets adultes et français et anglais. La lecture de tous les abstracts présélectionnés a permis d'effectuer un tri manuel afin de sélectionner les articles justifiant d'une lecture complète.

Les mots-clés utilisés pour la requête étaient : colorectal cancer - liver metastases - liver resection - colorectal liver metastasis - synchronous – staged.

Les articles ont été ensuite classés par niveau de preuve selon les grilles d'analyse décrites dans la méthodologie des recommandations pour la pratique clinique de l'ANAES (1999). La synthèse de ces articles a été ensuite faite par niveau de preuve (tableau 8, annexe 12).

Cette recherche a permis de retrouver 34 articles dont 24 ont été retenus pour cette analyse, incluant un total de 3 790 patients [extrêmes : 20-610], parmi lesquels il était prévu de faire une résection différée chez 2 487 patients^{78, 98-100, 103, 104, 107-109, 112, 113, 115, 121, 122, 124-133}. Au total, une résection colorectale puis hépatique a été réalisée chez 2 449 patients (6 articles > 50 patients - 8 articles > 100 patients). L'étude de Fujita et coll. bien que n'incluant que 19 patients a été retenu en raison d'un suivi long (> 60 mois)¹¹³.

Il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant la résection différée et la résection combinée des MHSCCR. Il existe 1 revue systématique de la littérature⁹⁴ (NP4), 2 mises au point^{13, 134}, 19 études rétrospectives comparatives (NP 3), 1 étude prospective non comparative incluant 20 patients⁷⁸ (NP 4) et 4 études rétrospectives non comparatives (NP4). Dans les différentes séries comparatives, le groupe contrôle était la résection différée.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas-témoins | 19 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 5 |

9.2 Pertinence de la question

Lors du diagnostic du CCR, des métastases hépatiques sont présentes dans 23 à 51 % des cas^{98, 135} et seuls 20 % des patients ont des métastases d'emblée résécables au moment du diagnostic¹³⁶.

Bien qu'il n'existe pas d'étude prospective randomisée, des études rétrospectives comparatives ont permis de démontrer que la résection chirurgicale des MHCCR constitue le seul traitement à visée curative assurant une survie de 50 % à 5 ans et de 17 % à 25 % à 10 ans¹³⁷. Actuellement, les progrès de la chirurgie hépatique et de l'anesthésie-réanimation ainsi que le développement de nouvelles stratégies (chimiothérapie néoadjuvante associée aux thérapies ciblées, embolisation portale, destruction par radiofréquence ou par cryothérapie et stratégies d'hépatectomie en deux temps) ont permis d'envisager des exérèses plus larges et plus complexes.

En l'absence actuelle d'étude prospective randomisée, la séquence chirurgicale reste très débattue. Les arguments pour une chirurgie différée de la tumeur primitive et des métastases sont de ne pas cumuler durant la même intervention les risques opératoires de la chirurgie colique et hépatique, de pouvoir réaliser une chimiothérapie avant l'hépatectomie, de réaliser une hépatectomie étendue ou une résection colique ou rectale complexe. L'impact carcinologique (taux de traitement complet et de chimiothérapie postopératoire, taux de résection R0, survie) d'une chirurgie différée par rapport à une résection simultanée n'a pas été étudié.

9.3 Commentaires méthodologiques

Toutes les études sélectionnées ont inclus des sujets adultes (≥ 18 ans), avec un CCR histologiquement prouvé. Les durées d'inclusion étaient comprises entre 5 ans^{125, 126} et 21 ans¹³³. Dans chaque étude, avant de réaliser une hépatectomie, il était vérifié que le volume du futur foie restant était suffisant.

Comme de nombreuses études comparaient une prise en charge combinée à une prise en charge séquentielle, les auteurs n'incluaient dans leur travail que des patients pouvant bénéficier des deux stratégies thérapeutiques afin d'éviter des biais de recrutement. Ainsi, les critères suivant étaient considérés comme des critères d'exclusion : adénocarcinome du rectum associé à des MHSCCR nécessitant une hépatectomie majeure¹⁰⁹, une tumeur primitive colique ou rectale symptomatique (occlusion, péritonite par perforation),¹⁰⁹ la présence de plus de 3 MHCCR¹⁰⁴, le caractère irrésécable d'emblée des métastases hépatiques¹⁰⁸ et la présence de MEH non résécables.

9.4 Résultats précoces

Les résultats précoces de mortalité et de morbidité rapportés sont les résultats postopératoires de la deuxième intervention c'est-à-dire de l'hépatectomie (tableau 9, annexe 13). Ne s'agissant pas d'étude en intention de traiter, les résultats postopératoires cumulés de mortalité des deux interventions (colectomie puis hépatectomie) ne sont pas rapportés.

Le taux de mortalité à 30 jours était compris entre 0 % et 4,8 % (NP4), ce taux n'était pas spécifié dans 16 publications. La mortalité spécifique à 30 jours par insuffisance hépatocellulaire était responsable d'un taux de mortalité allant de 0,6 % à 1,6 %^{109, 131}.

Le taux de morbidité était compris entre 8 % et 75 % (taux moyen de 35 %), rapporté dans 15 publications.

Seulement 2 études ont rapporté une morbidité cumulée des deux interventions comprise alors entre 55 % et 67 %^{100, 121}.

Les causes majeures de morbidité, lorsqu'elles étaient décrites, étaient similaires à celles habituellement rapportées dans la littérature (abcès abdominaux, fistule biliaire, fistule digestive, complications pulmonaires, cardiaques...). La survenue d'une complication après la colectomie, responsable de l'absence de réalisation du geste hépatique n'était pas rapportée (études non en intention de traiter). Il n'y a donc aucune donnée sur les répercussions d'une complication après la colectomie au cours d'une stratégie de résection différée.

Les conclusions de ces études, bien que non contrôlées et non en intention de traiter, sont qu'une chirurgie séquentielle est à recommander lorsque deux chirurgies majeures (proctectomie et hépatectomie majeure) sont nécessaires pour obtenir une résection R0, afin de ne pas cumuler les risques de complications postopératoires. Lorsque l'exérèse complète des lésions ne nécessite pas de résection majeure (colectomie et hépatectomie mineure), une résection combinée peut être proposée, comme cela a été proposé dans le TNCD¹⁵.

Le choix entre une chirurgie séquentielle et une chirurgie combinée doit être discuté pour chaque patient en fonction de l'état général du patient, de l'extension de la maladie et de l'expertise du centre.

9.5 Résultats tardifs

Les différentes données recueillies dans les articles sélectionnés sont résumées dans le tableau 10, annexe 14.

9.5.1 Survie

- Le suivi moyen était de 25 à 66 mois avec des extrêmes inférieures de 3 mois et supérieurs de 144 mois.
- La survie globale à 3 ans était comprise entre 39 % et 81 %.
- La survie globale à 5 ans était comprise entre 22 % et 61 %.

9.5.2 Les facteurs de risques de récurrence

- Le caractère multiple des métastases hépatiques^{129, 132, 133}.
- La réalisation d'une résection simultanée colique et hépatique¹³³.

- La présence d'une maladie extrahépatique¹³².
- Le sexe masculin¹³.
- L'envahissement ganglionnaire (pN+) de la tumeur primitive¹³.
- Le caractère simultané ou différé de la résection influait significativement la survie sans récurrence dans un seul article¹³³ sans préciser les résultats sur la survie globale. Les autres facteurs de récurrence pouvaient s'appliquer à tous les patients, que la résection soit différée ou non (tableau 10, annexe 14).

9.5.3 Les facteurs de mauvais pronostic

- L'envahissement ganglionnaire (pN+) de la tumeur primitive¹⁰⁹.
- Le caractère multiple des métastases hépatiques^{109, 129}.
- La réalisation d'une résection R1/R2¹⁰⁹.
- L'étendue de la résection hépatique (mineure/majeure)¹⁰⁹.
- Le taux d'ACE préopératoire > 200 ng/mL¹²⁹.
- La présence d'une maladie extrahépatique¹²⁹.

Concernant l'administration de chimiothérapie systémique, dans l'étude de Reddy *et al.*, la survie globale était supérieure chez les patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire, en analyse multivariée, (HR=0,48[0,32-0,71])¹²⁹.

Concernant l'administration de chimiothérapie systémique, dans l'étude de Reddy *et al.*, la survie globale était supérieure chez les patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire, en analyse multivariée, (HR=0,48[0,32-0,71]). Depuis, les résultats de l'essai de l'EORTC 40983⁶⁵, il est recommandé d'encadrer la résection des MHCCR par une chimiothérapie de type Folfex. Trente-cinq pour cent des patients inclus dans cet essai avaient des MHCCR synchrones. Par conséquent, il convient d'encadrer la résection hépatique d'une chimiothérapie, qu'elle soit combinée ou séquentielle à la chirurgie colorectale.

9.6 Données médico-économiques

Seule la durée d'hospitalisation a été analysée dans les études retenues. Lorsque seule l'hospitalisation pour l'hépatomie était analysée, la durée d'hospitalisation postopératoire était comprise entre 6 jours et 20 jours.

Lorsque les deux interventions (colectomie et hépatomie) étaient considérées, la durée d'hospitalisation postopératoire cumulée était de 15 jours dans l'étude rapportée par

Slupski et coll. et de 18 jours dans la série rapportée par Martin et coll.^{121, 131}. Dans, cette dernière étude, la durée d'hospitalisation de la chirurgie simultanée était de 10,2 jours.

9.7 Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale en intention de traiter

Seulement 4 études ont analysé le taux de succès de la stratégie en intention de traiter. Le taux de succès était alors de 32 % (9/28 Shimizu et coll.)¹³⁰, 36 % (10/28 Lambert et coll.)¹³⁸, 46 % (21/45 Fucks et coll.)¹²⁵, et 80 % (16/20 Mentha *et al.*)⁷⁸. Il est donc difficile d'apprécier le taux de succès d'une stratégie différée, car la plupart des études sont rétrospectives, non en intention de traiter. À partir de ces 4 articles, on constate que seuls 32 à 46 % des patients ont un traitement complet. Dans la série rapportée par Lambert et coll.¹²⁸, un échec de la stratégie adoptée était rapporté dans 18 cas (64 %) et était lié à une progression des lésions hépatiques (n=11), la présence de métastases extrahépatiques (n=6) et une régression clinique (n=1).

Le taux de succès apparaît bien supérieur dans l'étude de Mentha et coll.⁷⁸ ce qui fait toute l'attractivité de la stratégie « inversée ». L'objectif initial était d'obtenir une résection complète des métastases hépatiques puis ensuite de réaliser le second temps chirurgical consistant en la résection de la tumeur primitive. Cette stratégie était proposée à des patients ayant initialement des métastases hépatiques non résécables, devenues résécables sous chimiothérapie. Ce taux de succès de 80 % serait dû à l'instauration d'une chimiothérapie systémique d'emblée, permettant d'obtenir un contrôle « rapide » de la maladie hépatique, à l'absence de complications après la chirurgie colorectale qui pourraient retarder la chirurgie hépatique et favoriser la progression métastatique. Les résultats de cette attitude séquentielle « inversée » n'ont été rapportés que par deux équipes. Elle est en cours d'évaluation et ne peut donc être recommandée actuellement. Elle est à discuter lors de réunion de concertation pluridisciplinaire, dans des centres experts, pour des patients ayant une extension hépatique majeure, initialement non ou difficilement résécable.

Le taux de résection complète R0 est aussi rapporté comme un indicateur de succès de la stratégie. Lorsque les patients ont eu les deux gestes opératoires (colectomie puis hépatectomie), le taux de résection complète R0 de l'hépatectomie atteignait 96,9 %¹¹⁵, taux très élevé qui suppose un biais de sélection de ces patients. Le taux de R0 cumulé de la colectomie et de l'hépatectomie, c'est-à-dire de la stratégie chirurgicale complète, était de 82 %¹⁰⁹. Enfin, dans l'étude de Turrini et coll. le taux de patients ayant eu une résection

chirurgicale R0 (colectomie et hépatectomie) et l'administration complète de la chimiothérapie n'était que de 67 %¹⁰⁷.

9.8 Évaluation de la prise en charge par le patient

Dans les études retenues, l'évaluation de la prise en charge par le patient n'a jamais été rapportée. Cependant, le fait d'avoir un délai avant l'hépatectomie, peut permettre de sélectionner les patients, c'est-à-dire de ne pas réaliser d'hépatectomie chez des patients ayant progressé, ce qui peut apporter un bénéfice indirect à ces patients.

9.9 Synthèse

Les études retrouvées dans la littérature sont de faible niveau de preuve (NP3 et NP4) et on constate notamment l'absence d'étude prospective comparative. La résection différée de la tumeur primitive et des MHSCCR est faisable en sécurité avec une faible morbidité et une faible morbidité (NP3). Les données disponibles dans la littérature suggèrent que cette approche conduirait à une durée d'hospitalisation plus longue qu'une stratégie chirurgicale combinée (de 15 à 18 jours) (NP3). L'avantage théorique d'une chirurgie différée est de ne pas cumuler durant la même intervention les risques opératoires de la chirurgie colique et hépatique. La limite essentielle des études est qu'il ne s'agit pas d'études en intention de traiter. De ce fait, la survenue d'une complication après la colectomie, responsable de l'absence de réalisation du geste hépatique n'était pas rapportée. Il est donc difficile d'apprécier le taux de succès d'une stratégie différée : 32 à 46 % des patients ont un traitement complet (NP3). Les résultats carcinologiques de la stratégie complète ne sont rapportés que dans 2 études. Le taux de résection R0 cumulé de la colectomie et de l'hépatectomie était de 82 %¹⁰⁹ et de 67 % si on considère en plus l'administration complète des cures de chimiothérapie¹⁰⁷ (NP3).

9.10 Recommandations

- La chirurgie séquentielle de la tumeur primitive et des métastases hépatiques synchrones est recommandée en cas d'exérèses hépatique et colorectale majeures (grade C).
- Le choix entre une chirurgie combinée et une chirurgie séquentielle (éventuellement séquentielle « inversée ») doit être discutée en fonction de l'état général du patient, de l'extension de la maladie hépatique, du risque de complications postopératoires inhérent à chacun des deux gestes, de l'expertise du centre (accord d'experts).

10 Question 7 : Quelle place pour la laparoscopie dans la prise en charge des MHS d'origine colorectale ?

10.1 Littérature disponible

Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants :
("Synchronous"[Title] OR "Stage IV"[Title] OR "Metastatic"[Title] OR "metastasis"[Title] OR "metastases"[Title]) AND ("colorectal"[Title] OR "colon"[Title] OR "rectal"[Title]) AND ("liver"[Title] OR "hepatic"[Title]) AND ("resection"[Title] OR "laparoscopy"[Title])
"1999/01/01 15.00"[EDAT] : "2009/11/01 15.00"[EDAT].

Au total, 11 articles originaux et une revue de la littérature ont été retenus. La revue de la littérature a évalué la place de la laparoscopie dans le staging périopératoire de patients ayant des MHCCR résécables. Trois études unicentriques (1 prospective et 2 rétrospectives) ont évalué les résultats de la chirurgie colorectale laparoscopique chez des patients ayant des MH non résécables et 4 études unicentriques rétrospectives ont rapporté la faisabilité de la résection colorectale laparoscopique combinée à une exérèse chirurgicale des MH (tableau 11, annexe 15). Le nombre total de patients inclus dans les 3 études rétrospectives (non 1 prospective+2 retrospective cf. plus haut) étaient de 142 patients et celui dans les 4 études rétrospectives de 32 patients. Concernant les résultats de la résection de MHCCR sous coelioscopie : 4 publications ont été sélectionnées (tableau 12, annexe 16)¹³⁹⁻¹⁴² et 2 parmi ces 4 concernent exclusivement les MHCCR^{139, 140}. Le nombre total de patients inclus dans ces 4 études était de 304.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 1 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 10 |

10.2 Pertinence de la question

Devant un patient porteur de MHSCCR, la place de la laparoscopie a été évaluée dans trois situations : est-elle utile dans le staging périopératoire ? Permet-elle une résection colorectale palliative ? Est-elle faisable en chirurgie combinée colorectale et hépatique ? À l'heure actuelle, aucune étude randomisée ne permet de répondre à ces questions. Si la résection laparoscopique d'un cancer du côlon est actuellement recommandée (5 études prospectives randomisées et 2 méta-analyses), celle d'un cancer du rectum est encore en cours d'évaluation, malgré de nombreuses études comparatives et essais randomisés.

La faisabilité de la chirurgie hépatique par coelioscopie est actuellement démontrée, notamment pour la résection dans les secteurs antérieurs du foie. Ainsi, même en l'absence d'étude prospective randomisée démontrant son intérêt, la résection du foie sous coelioscopie est en pleine expansion. Alors qu'initialement, elle était plutôt réservée au traitement des tumeurs bénignes, la coelioscopie est de plus en plus utilisée pour le traitement des cancers primitifs ou secondaires du foie. Outre le bénéfice cosmétique, les arguments avancés en faveur de cette technique sont 1/ l'exploration « mini-invasive » de la cavité abdominale et du

foie afin de diminuer le nombre de laparotomie inutile ; 2/ la diminution des adhérences postopératoires facilitant les réinterventions ; 2/ la diminution des pertes sanguines postopératoires, notamment lors d'une lobectomie gauche ; 3/ la diminution de la durée d'hospitalisation accélérant l'accès à un traitement adjuvant ; 4/ l'association possible à une chirurgie colorectale sous cœlioscopie. Les arguments contre la laparoscopie sont 1/ le risque d'adapter le type de résection à la technique, ce qui peut entraîner des sacrifices pédiculaires et parenchymateux « inutiles » pouvant compliquer de potentielles réinterventions ; 2/ l'absence de palpation « bi-manuelle » pouvant entraîner la non détection de petites métastases sous-capsulaires, notamment dans les secteurs postérieurs du foie.

Devant ce « paradoxe cœlioscopique » où les bénéfices théoriques potentiels peuvent rejoindre des déficits oncologiques potentiels (moins d'adhérences mais moins de réinterventions possibles, risque d'une exploration cœlioscopique incomplète), l'exploration bibliographique des résultats de la chirurgie et/ou de l'exploration cœlioscopique des MHCCR est donc tout à fait pertinente.

En cas d'exérèse curative carcinologique combinée, la résection laparoscopique du côlon permet une chirurgie hépatique par laparotomie par voie sous-costale droite en réalisant l'extraction protégée de l'intestin par la laparotomie. À l'inverse, il est difficile de faire au cours de la même intervention une colectomie gauche et une hépatectomie droite par une simple incision médiane.

10.3 Commentaires méthodologiques

Les études sélectionnées ont inclus des patients d'âge >15 ans et < 80 ans, ayant un CCR en place ou non, avec des métastases intra et extrahépatiques. L'utilisation du « Hand-Port » l'exploration du foie sous laparoscopie en vue d'une résection hépatique et la réalisation d'une chirurgie élective faisaient également partis des critères d'inclusion.

L'exploration cœlioscopique en l'absence de MHCCR sur l'imagerie préopératoire, la réalisation d'une radiofréquence sous cœlioscopie et la résection hépatique assisté par cœlioscopie (hépatolyse cœlioscopique) ne représentaient pas des critères d'inclusion.

10.4 Résultats précoces

En ce qui concerne le staging périopératoire, une revue de la littérature récente ¹⁴³ a évalué la place de la laparoscopie chez des patients candidats à une résection curative sans lésion

métastatique extrahépatique. Étaient exclus les patients ayant soit des MH non résécables sur le bilan d'imagerie, soit des MEH. Une seule étude a rapporté une morbidité élevée pouvant aller jusqu'à 28 % incluant pneumopathie et infarctus du myocarde ¹⁴⁴. Par rapport à la laparotomie, la laparoscopie permettait de réduire la durée d'hospitalisation (1,2 *versus* 5,8 jours) et les coûts de près de 55 %. Aucun effet secondaire carcinologique délétère n'a été rapporté. La combinaison de la laparoscopie couplée à l'échographie peropératoire permettait de détecter une maladie métastatique non résécable dans 25 à 42 % des cas par rapport au bilan d'imagerie préopératoire. Dans 3 études, l'intérêt de la cœlioscopie exploratrice a été particulièrement démontré chez les patients présentant une Score de Fong supérieur à 2 ¹⁴⁵⁻¹⁴⁸. Le taux de faux négatif de l'exploration cœlioscopique soulève cependant le risque de « sous-évaluer » le statut tumoral d'un patient chez qui il est envisagé de réaliser une hépatectomie pour MHCCR sous cœlioscopie. Il n'existe pas d'étude ayant comparé, chez un même malade, la cœlioscopie et la laparotomie pour une exploration du foie et de la cavité abdominale.

Trois études unicentriques ont évalué la faisabilité et les résultats opératoires de la chirurgie colorectale laparoscopique palliative ¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Dans l'étude prospective de Milsom et coll., tous les patients avaient une atteinte métastatique unique ou multiple non résécable, qu'elle soit hépatique, pulmonaire ou péritonéale ¹⁴⁹. Dans l'étude de Moloo et coll., un tiers des patients avaient une maladie métastatique connue en préopératoire ¹⁵¹. Enfin, dans l'étude de Law et coll. parmi les 77 patients opérés par laparoscopie, 68 avaient des MH, 10 des métastases pulmonaires, 5 une carcinose péritonéale et 2 des métastases osseuses ¹⁵⁰. Dans l'étude de Moloo et coll., les résultats opératoires de la résection colorectale laparoscopique étaient comparés entre le stade IV et les stades I-III et Law et coll. ont comparé les résultats de la résection colorectale par laparoscopie et par laparotomie ^{150, 151}. Le taux de conversion variait de 10 à 22 %. Dans l'étude de Moloo et coll., le taux de conversion était significativement plus élevé chez les patients stade IV (22 % *versus* 11 %, $p=0,05$) ¹⁵¹. La durée opératoire était significativement plus longue par laparoscopie dans l'étude de Law et coll. ¹⁵⁰. La mortalité variait de 0 à 8 %. La morbidité globale variait de 6 à 14 % et la durée d'hospitalisation de 5 à 8 jours. Dans l'étude de Law et coll., la laparoscopie réduisait significativement la morbidité globale (14 % *versus* 32 %, $p=0,007$) et la durée d'hospitalisation (7 *versus* 8 jours, $p=0,005$). ¹⁵⁰

Quatre études unicentriques ont évalué la faisabilité de la laparoscopie dans la résection combinée du primitif colorectal et de MH, ^{96, 152-154}. Le nombre total de patients était de 32 : 8 ont eu une résection colique et 24 une résection rectale. La majorité des patients avaient une

ou deux MH. Cinq patients sur 32 ont pu avoir une résection laparoscopique complète colorectale et hépatique. Les autres patients ayant eu une résection hépatique par laparotomie. Le taux de conversion était nul. La mortalité était nulle. La morbidité variait de 0 à 40 % et la durée moyenne d'hospitalisation de 10 à 18 jours. Dans l'étude de Bretagnol, comparant la résection combinée à la proctectomie seule par laparoscopie, seule la durée opératoire était significativement augmentée dans le groupe résection combinée.⁹⁶ Dans l'étude d'Akiyoshi comparant la résection combinée par laparoscopie et par laparotomie, la laparoscopie était significativement associée à une réduction de l'iléus postopératoire, à la reprise de l'alimentation et de la morbidité globale (47 % *versus* 0 %, $p=0,0261$)¹⁵⁴.

Dans les 4 études sélectionnées pour les résultats de résection hépatique des MHCCR sous laparoscopie, la mortalité varie entre 0 % et 1,7 %. Le seul décès rapporté est la conséquence d'une hémorragie postopératoire précoce, conséquence de l'ouverture d'un clip en plastique au niveau du moignon de la branche portale droite¹³⁹. La morbidité varie entre 0,5 % et 27 %. Le taux de résection R0 varie entre 85 % et 95 %.

10.5 Résultats tardifs

10.5.1 La survie globale

La survie globale était précisée dans 2 études, allant respectivement de 12 à 16 mois en médiane^{149, 150}. Aucune donnée n'est disponible sur les résultats à long terme en cas de résection combinée.

Deux études rétrospectives rapportent des résultats à moyen terme après hépatectomie sous cœlioscopie pour MHCCR^{139, 140}. L'étude multicentrique de Nguyen et coll., qui recense 109 patients dans 3 centres au États-Unis et 2 centres en Europe, décrit des résultats de survie avec 20 mois de suivi médian¹⁴⁰. Les survies globale et sans récurrence (à 1, 3 et 5 ans) étaient respectivement de 89 %, 69 %, 50 % et 65 %, 43 %, 43 %. Dans une étude bicentrique française, les résultats tardifs de la résection par cœlioscopie des MHCCR dans une équipe experte en cœlioscopie ont été comparés à ceux de la laparotomie dans une autre équipe experte¹³⁹. L'objectif de cette étude appariée était d'évaluer si la résection hépatique sous cœlioscopie pouvait avoir un impact négatif sur les résultats dans une population de malades sélectionnés pour la cœlioscopie par rapport à une population non sélectionnée pour la laparotomie. L'appariement des malades du groupe cœlioscopie et laparotomie a été fait selon des critères pronostiques de survie globale dans le plus grand registre de MHCCR opérée (LiverMet Survey). Avec une médiane de survie de 30 mois dans le groupe cœlioscopie et

33 mois dans le groupe laparotomie, la survie globale après cœlioscopie ou laparotomie (à 1, 3 et 5 ans) était respectivement de 97 %, 82 %, 64 % et 97 %, 70 %, 56 % (log rank ; p=0,32). La survie sans récurrence après cœlioscopie ou laparotomie (à 1, 3 et 5 ans) était respectivement de 65 %, 30 %, 30 % et 50 %, 23 %, 20 % (log rank ; p=0,13). La conclusion de cette étude était donc que la cœlioscopie, si elle était faisable, ne donnait pas de plus mauvais résultats que la laparotomie.

10.5.2 Qualité de vie

Aucune donnée n'est actuellement disponible.

10.6 Données médico-économiques

Dans la revue de Chang, la laparoscopie première dans le bilan d'extension de MH jugées initialement résectables permettait de réduire les coûts de 55 % en cas de découverte de lésions non résectables.¹⁴³ Cette réduction peut s'expliquer par une durée d'hospitalisation réduite, une morbidité faible de la procédure.

10.7 Évaluation de la prise en charge par le patient

Aucune étude n'a rapporté l'évaluation par le patient lui-même de la stratégie conservatrice

10.8 Synthèse

L'exploration de la cavité abdominale par cœlioscopie avant la réalisation d'une hépatectomie par laparotomie n'est pas inutile chez des patients avec métastase(s) synchrone(s) sauf en cas de lésion unique, d'un cancer colorectal N- et d'une ACE < 200 ng/mL (NP4). La résection laparoscopique d'un cancer colorectal chez un patient avec un ou des métastase(s) hépatique(s) synchrone(s) est faisable (NP4). La résection laparoscopique d'une ou plusieurs métastase(s) hépatique(s) synchrone(s) est faisable dans un centre expert en chirurgie hépatique et en laparoscopie (NP2).

10.9 Recommandations

- L'exploration laparoscopique de la cavité abdominale peut être proposée chez les patients ayant un risque élevé de dissémination extrahépatique à la recherche de lésions contre-indiquant la résection hépatique (grade C).
- L'approche laparoscopique dans la résection curative combinée colorectale et hépatique peut être proposée chez des patients sélectionnés, dans des centres experts (grade C).
- En l'absence d'étude randomisée, il n'est pas possible de recommander l'approche laparoscopique plutôt que la laparotomie pour la résection des métastases hépatiques (grade C).

11 Question 8 : Découverte peropératoire de MHS : quelle stratégie ?

11.1 Littérature disponible

Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants : « synchronous », « metastasis », « metastases », « liver », « hepatic », « colorectal », « colon », « rectum », « combined » et plus spécifiquement « intra opérative », « per opérative », « undetected », « unsuspected », « unknown », « occult », « staging », « ultrasonography ». Sur la période étudiée, **0 publication spécifique** ; en revanche, nous nous sommes appuyés sur **14 publications non spécifiques** de la découverte peropératoire des MHSCCR et sur la base desquelles nous avons extrait des données utiles à l'élaboration de ces recommandations.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|----------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 9 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 5 |

11.2 Pertinence de la question

Actuellement, il n'existe aucune publication traitant du problème spécifique de la découverte des MHS lors d'une colectomie ou d'une résection du rectum, que ce soit en chirurgie programmée ou en situation d'urgence. Avec les progrès de l'imagerie

préopératoire, l'incidence des MHS de découverte fortuite en peropératoire est rare : une étude récente montrait que seuls 3 patients sur 271 (1 %) opérés d'un CCR présentaient des MHS découvertes en peropératoire alors même que la TDM multibarette préopératoire était normale¹⁵⁵. Cependant, la découverte per opératoire de MHS peut entraîner une modification de la stratégie chirurgicale¹⁵⁶.

11.3 Commentaires méthodologiques

Les études sélectionnées ont retenues comme critère d'inclusion : sujet adulte (> 18 ans), CCR histologiquement prouvé, la chirurgie programmée ou en urgence, la chirurgie par voie ouverte ou cœlioscopique, un bilan d'extension préopératoire ne montrant pas de lésions secondaires, la découverte uniquement en peropératoire d'une ou de plusieurs MH et l'absence de carcinose péritonéale

Les MH détectées sur le bilan d'imagerie préopératoire et la découverte d'une carcinose péritonéale peropératoire étaient des critères d'exclusion.

11.4 Résultats et synthèse

En cas de découverte de MHS non détectées par le bilan d'imagerie préopératoire, deux notions sont essentielles:

- **la preuve histologique** qu'il s'agit de MSH et non de tumeurs bénignes ;
- **la cartographie** la plus précise possible (nombres, situation, taille, rapport avec les pédicules et les veines sus-hépatiques...).

La preuve histologique est obtenue idéalement par exérèse complète en marges saines afin d'éviter un essaimage synonyme de mauvais pronostic¹⁵⁷. En revanche, dans le cas de lésions difficilement accessibles, il ne semble pas licite de réaliser une biopsie afin de ne pas augmenter la morbidité de la chirurgie.

La cartographie devra quant à elle surtout mentionner l'existence de **lésions de petites tailles** (sous capsulaires, inférieures à 5 mm) qui ne seront pas forcément visibles sur le bilan morphologique postopératoire¹⁵⁸ dont découlera en grande partie la stratégie thérapeutique. La cartographie devra idéalement être réalisée par une palpation et une échographie peropératoire^{155, 159-161} si elle est disponible. La palpation devra être la plus minutieuse possible, car sa rentabilité n'est pas négligeable (sensibilité de 83 % et spécificité de 100 % rapportées par une publication¹⁶¹) bien qu'insuffisante¹⁵⁹. Si la résection du CCR se fait par

voie laparoscopique, la cartographie pourra être réalisée par écholaparoscopie¹⁶² si celle-ci est disponible.

Dans tous les cas, un complément de bilan morphologique hépatique est à prévoir en postopératoire (cf. chapitre « Bilan morphologique »).

Il ne semble pas licite de réaliser l'ablation de lésions « visibles » à but « curatif » par hépatectomie majeure ou complexe aussi bien au cours d'une chirurgie programmée⁷⁰ que d'une chirurgie en urgence (perforation, occlusion¹⁶³, hémorragie). En effet, la morbi-mortalité serait significativement augmentée¹¹⁵ avec un bénéfice carcinologique non démontré. En revanche, si la cartographie peropératoire est possible (échographie ou écholaparoscopie) et qu'il n'est retrouvé qu'une lésion ou des lésions limitées résécables par une hépatectomie mineure, celle-ci pourra être réalisée de façon combinée à la résection du primitif.

En cas de lésion primitive symptomatique, la résection colique ou rectale se fera selon les règles carcinologiques habituelles : la découverte peropératoire de MHS ne doit pas faire réaliser de colectomie « à minima ». En revanche, si la lésion primitive est asymptomatique, sa résection dépendra du site (colique *versus* rectal), de l'état général du patient et de l'extension (de visu ou par échographie) des MHS (unique, multiples, bilobaires) afin de ne pas retarder la réalisation d'une chimiothérapie systémique.

En cas de lésions bilobaires multiples non résécables, le bénéfice d'une résection du primitif est discutable en dehors de saignement tumoral ou de perforation^{52, 164, 165} (cf. chapitre « Chimiothérapie première »).

11.5 Recommandations

- En cas de découverte visuelle et/ou manuelle de lésion hépatique non décrite sur les examens d'imagerie préopératoire, il est recommandé de faire une cartographie des lésions, orientée si possible par un examen d'imagerie peropératoire (échographie, écholaparoscopie) (grade C).
- Si l'exérèse du primitif est décidée (tumeur symptomatique notamment), elle doit obéir aux règles carcinologiques (curage ganglionnaire, marges).
- Il est recommandé d'obtenir une preuve histologique de la présence de MHS sans prise de risque. La biopsie exérèse complète de la lésion cible doit être privilégiée, en respectant les critères carcinologiques (ne pas énucléer) (Grade C).
- Une résection hépatique combinée ne peut être recommandée, sauf cas particulier (lésion unique ou « limitées » après échographie peropératoire et donc accessible à une hépatectomie mineure (grade C).
- En postopératoire, il faudra effectuer un bilan morphologique hépatique exhaustif (accord d'experts).

12 Question 9 : Les modalités de prise en charge des MHS ont-elles une influence sur le pronostic ?

12.1 Littérature disponible

Une recherche bibliographique a été réalisée en utilisant la combinaison des mots-clés suivants dans la base PubMed: (Synchronous OR Stage IV OR Metastatic OR metastasis OR métastases) AND (colorectal OR colon OR rectal) AND (liver OR hepatic) AND (referral OR specialized OR specialized OR (hospital volume) OR registry). Pour la période 01/01/1999 31/12/2009, 240 articles ont été identifiés, dont 20 articles originaux portant sur les modalités de la prise en charge^{66, 127, 166-183}.

Les effectifs de ces séries sont très variables selon qu'il s'agissait de registres (régionaux ou nationaux) ou d'analyses monocentriques. Si toutes portaient sur des métastases hépatiques de cancers colorectaux, elles n'étaient pas toutes focalisées sur les métastases synchrones. Ceci est précisé dans l'analyse qui en a été faite.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|----------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 0 |
| Niveau 3 Étude cas témoins | 0 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 20 |

12.2 Pertinence de la question

L'essentiel des données publiées dans la littérature sont des séries monocentriques publiées au cours des 10 dernières années, provenant de centres ayant une forte valence hépato-biliaire. Dans ces séries, la résécabilité des MHS peut atteindre 45 %¹⁸² (des taux de 25 ou 35 % ont même été rapportés chez des patients ayant des métastases initialement non résécables soumis à une chimiothérapie néoadjuvante^{184, 185}) la mortalité des hépatectomies est proche de 0 %, et les taux de survie à 5 ans peuvent atteindre 50 %. La première question a été de déterminer si ces données sont un exact reflet de la pratique courante, telle qu'elle peut être évaluée à partir de registres ou de centres non spécialisés (*résultats précoces et tardifs*).

La réglementation a défini le circuit des patients ayant un cancer. La prise en charge de patients ayant des MHSCCR nécessite des compétences spécifiques. La seconde question a été de déterminer dans quelle mesure elles sont applicables en pratique et en particulier si la démographie chirurgicale (disponibilité de chirurgiens colorectaux et / ou hépato-biliaires) est compatible avec ces objectifs (données médico-économiques).

Dans cette perspective, le recours à des centres experts paraît logique. La troisième question a été de déterminer si les données de la littérature permettent d'apporter des preuves tangibles de leur efficacité.

12.3 Commentaires méthodologiques

- Les données de la littérature, et en particulier celles provenant des registres, souffrent en règle générale du caractère non exhaustif des données recueillies (caractéristiques des métastases, localisation extrahépatique associées...) ne permettant pas une comparaison précise avec les données provenant de centres experts.
 - Si les conditions optimales théoriques de prise en charge des patients ayant des MHSCCR commencent à être définies, il n'existe pas d'information établie des conditions réelles d'exercice des praticiens.
 - La méthodologie utilisée pour définir les centres experts et leur influence sur les résultats de la prise en charge manquent de rigueur.
- Par voie de conséquence, aucune étude n'atteint un niveau de preuve scientifique élevé (NP4).

12.4 Résultats précoces (tableau 15, annexe 19)

12.4.1 Résécabilité

12.4.1.1 Données nationales (France)

L'analyse des registres de cancers des départements de Bourgogne et de Côte d'Or (période 1976-2000) a porté sur 1 956 patients ayant des MHSCCR¹⁷⁸. Seuls 6,3 % ont eu une résection hépatique et ce chiffre a peu évolué au cours de la période d'analyse (7,2 % pour la période la plus récente 1996-2000). À titre de comparaison, la résécabilité des patients ayant des métastases métachrones (n= 467) était significativement plus élevée (16,9 % sur la série globale et 19,8 % pour la période la plus récente).

Des résultats proches ont été rapportés par le registre du Calvados (période 1994-1999) avec une résécabilité des MHSCCR de 10 %¹⁷⁹. La plupart des patients réséqués ont été pris en charge dans des structures universitaires.

12.4.1.2 Reste de l'Europe

- **Suède**. L'analyse des registres de cancers de la région de Stockholm / Gotland (période 1996-1999) a montré qu'un traitement chirurgical avait été réalisé chez 4 % des patients ayant des MHCCR. À ne considérer que ceux d'entre eux n'ayant pas de MEH, la résécabilité était de 8 %. La relecture rétrospective de l'imagerie des patients non opérés suggère que le double environ aurait pu l'être.¹⁷⁶

- **Irlande**. Dans un centre non spécialisé, l'étude rétrospective d'une cohorte de 557 patients (période 1996-2006) ayant un CCR dont 114 avaient des MHCCR, a montré que 28 patients seulement ont été adressés en vue d'un traitement à un centre hépatobiliaire¹⁸³. Un seul de ces patients a finalement été opéré (résécabilité < 1 %).

- **Amérique du Nord**, L'analyse du registre nord américain SEER¹⁸⁰ a porté sur 13 599 patients (période 1991-2001) ayant eu une résection de leur primitif et ayant développé à un moment ou un autre des MHCCR (synchrones 56 %, métachrones 43 %). La résécabilité des patients ayant des MHSCCR était de 5,6 %. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une précédente enquête portant sur le même registre⁶⁶, ayant montré que 4,8 % des patients ayant des MHSCCR ont une exérèse hépatique dans les 4 mois suivant le diagnostic, et qu'au-delà de 4 mois, seuls 0,4 % en ont une.

12.4.2 Critères prédictifs de résécabilité

Les principaux facteurs limitant l'accès à un geste d'exérèse hépatique sont l'âge des patients (> 75 ans), des métastases bilobaires, et l'existence de métastases extrahépatiques^{178, 179}.

12.4.3 Mortalité postopératoire

La mortalité opératoire après exérèse de MHSCCR n'est précisée que dans un registre et est de 4,6 % à 30 jours¹⁸⁰. Ce chiffre est comparable à celui observé dans le même registre après exérèse de métastases métachrones (4,3 %) et à celui rapporté dans un autre registre pour les métastases hépatiques (synchrones et métachrones confondues) de cancers colorectaux (4 %).

Ces données doivent être pondérées par trois éléments :

- l'évaluation à 30 jours est insuffisante puisqu'elle méconnaît la moitié au moins des décès postopératoires. Dans une évaluation récente de la base Medicare, la mortalité à 30 jours après exérèse de MHCCR était deux fois moins importante que celle à 90 jours (8,2 % *versus* 4 %)¹⁸⁶.
- si le risque des hépatectomies pour MHSCCR et métachrones paraît à première vue proche, les gestes hépatiques réalisés pour les MHSCCR sont moins étendus que ceux réalisés pour les métastases métachrones et aucune pondération n'a été faite de cette différence par une analyse multivariée ;
- il existe un pourcentage mal connu mais probablement sous-estimé de patients ayant une résection simultanée de leurs tumeurs colorectales et hépatiques.¹⁸⁶ La mortalité à 90 jours de ces gestes synchrones est de 13,3 %, taux significativement plus élevé que celui observé lorsque ces gestes sont réalisées de façon dissociée (4,8 % lorsque l'intervalle entre les deux temps est inférieur à 12 mois, 6,5 % lorsqu'il est supérieur à 12 mois).

12.4.4 Morbidité postopératoire

La définition des complications dans les différentes séries n'est pas assez standardisée pour qu'une évaluation de la morbidité puisse être faite.

12.5 Résultats tardifs

12.5.1 Survie globale

Dans les registres, la survie à 5 ans des patients ayant des MHSCCR est comprise entre 2 et 4 %^{176, 178, 179}. Ces résultats correspondent à des patients pris en charge jusqu'à la fin des années 90 et n'ont pas été actualisés depuis. On peut cependant souligner que ces chiffres sont restés stables entre 1976 et 2000 alors que, chez les patients ayant des métastases métachrones, cette survie à 5 ans a augmenté de façon significative de 1 % à 14 % pendant la même période¹⁷⁸.

12.5.2 Survie des patients réséqués

Dans les registres, la survie à 5 ans des patients ayant eu une exérèse de MHSCCR varie entre 10 et 20 %^{177, 178, 180}.

12.5.3 Qualité de vie

Cette variable n'a pas été étudiée dans les registres.

12.6 Les conditions de prise en charge des patients ayant des MHSCCR sont-elles définies et optimales ?

Selon la réglementation française actuelle, le dossier de tout nouveau patient atteint de cancer doit bénéficier d'un avis émis lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il n'existe pas encore d'information sur l'impact de cette mesure sur la prise en charge des MHSCCR mais certaines données de la littérature apportent des embryons d'informations.

12.6.1 Le point de vue des chirurgiens colorectaux

Le bénéfice du traitement chirurgical des MHCCR, s'il est aujourd'hui avéré, a longtemps fait l'objet d'une certaine réticence. Une enquête anglo-saxonne réalisée au début des années 2000 auprès de chirurgiens colorectaux a montré que si 99 % étaient prêts à adresser en vue d'une résection leurs patients ayant des métastases uniques, seuls 62 % envisageaient la résection des patients ayant plus de trois lésions¹⁶⁷.

Cette réticence pourrait avoir un retentissement sur la qualité du traitement chirurgical de la tumeur primitive. Hamady et coll. ont en effet montré que, chez les patients ayant des MHSCCR, les résultats de la chirurgie du primitif étaient influencés par la connaissance que

le chirurgien avait ou non de l'existence MHCCR. La qualité du traitement chirurgical de la tumeur primitive, en particulier lorsque celle-ci était rectale, était meilleure lorsque le chirurgien qui intervenait n'avait pas connaissance de l'existence de ces métastases¹²⁷. Lorsque les métastases étaient connues, le taux d'exérèse R0 du primitif était de 73 % *versus* 85 % lorsque le chirurgien en ignorait l'existence (p=0,03). Les récurrences locales ainsi que les récurrences intra-abdominales extrahépatiques étaient également plus fréquentes même si la survie globale était comparable. L'influence de cette variable (connaissance ou non des métastases) était indépendante (RR = 1,7).

12.6.2 Influence du médecin référent

Les patients ayant des MHSCCR peuvent initialement être pris en charge par un chirurgien colorectal, un oncologue ou un chirurgien hépato-biliaire. Ce circuit n'est pas standardisé mais pourrait avoir une influence sur la prise en charge.

L'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center à New York a analysé la prise en charge de 151 patients ayant des MHSCCR (sans localisation extrahépatique) vus dans leur centre entre 1999 et 2004.¹⁸² Une évaluation chirurgicale a été réalisée après un délai médian de 58 jours lorsque les patients avaient initialement été vus par un oncologue (60 %) alors que l'évaluation par un oncologue était réalisée dans un délai médian de 14 jours lorsque le premier médecin était un chirurgien hépato-biliaire (34 %). Les doses cumulées de chimiothérapie administrées et la survie liée au cancer étaient comparables dans les deux groupes. La première conclusion des auteurs est qu'il existe une marge d'amélioration de la prise en charge pluridisciplinaire, qui pourtant, existait au cours de cette période. La seconde est qu'ils n'ont pas été à même d'établir des critères stricts permettant d'identifier les patients qui doivent être évalués initialement par un chirurgien hépatobiliaire ou par un oncologue.

12.6.3 La nécessité d'un chirurgien hépato-biliaire et de centres de référence

Les textes actuels précisent que les RCP doivent entre autre comporter un oncologue et un chirurgien. Il n'est pas fait état de la spécialisation requise pour ce chirurgien.

Il a récemment été montré que la participation d'un chirurgien hépato-biliaire à des RCP était associée à une amélioration de la prise en charge des patients ayant des MHCCR, se traduisant par une augmentation du nombre de patients réséqués et une meilleure survie globale.¹⁶⁹

Ce chirurgien doit idéalement exercer son activité dans un centre où les différentes techniques de chirurgie hépato-biliaire (y compris les traitements par ablation) sont disponibles.¹⁸³ Ces différentes techniques sont inégalement disponibles et réparties¹⁶⁶.

Un panel international a par ailleurs récemment retenu 18 indicateurs de qualité de la chirurgie hépatique pour MHCCR¹⁸¹. Parmi ceux-ci figurent : la nécessité que cette chirurgie soit réalisée par des chirurgiens spécialisés, réalisant plus de 10 hépatectomies par an, que le taux de laparotomies exploratrices (ne se soldant pas par une exérèse des lésions) soit inférieur à 10 %, que la mortalité à 30 jours soit < 2 %, que le taux de fistule biliaire nécessitant un traitement soit < 5 %, et que plus de 95 % des exérèses soient R0. Ces propositions vont plus loin que les recommandations proposées en 2004 lors de la conférence de Basingstoke²³ qui proposait que tout patient ayant des MHCCR soit évalué lors d'une réunion pluridisciplinaire ayant une expérience dans la prise en charge de cette pathologie, qu'un centre de chirurgie hépatobiliaire, comprenant deux chirurgiens hépato-biliaires temps plein¹⁷⁰ soit établi dans chaque bassin de vie de 2 millions au moins d'habitants, que les circuits de coopération devaient être identifiés et que les résections soient réalisées dans des centres à haut débit.

Le manque cruel d'études randomisées et la lenteur des inclusions dans celles existantes a été souligné¹⁸⁷. À lui seul, cet état de fait justifierait le regroupement de ces patients dans des centres participant à un réseau et à une fédération de recherche.

12.7 Les résultats sont-ils comparables dans les centres à haut et bas débit ?

Parmi les études ayant analysé l'influence du volume d'activité sur les suites des hépatectomies, deux seulement ont porté exclusivement sur des patients ayant des MHCCR^{175, 177} et une seule d'entre elles s'est focalisée sur les MHSCCR¹⁷⁷ (tableau 16, annexe 20).

12.7.1 Résultats précoces

La mortalité à 30 jours dans une population comprenant 80 % de patients ayant des métastases métachrones et 20 % de patients ayant des métastases synchrones était comparable dans les centres ayant réalisé plus ou moins 80 hépatectomies au cours des 9 années de l'étude (3 % vs 4 %)¹⁷⁷. Ces valeurs n'ont pas été comparées dans le cadre d'une analyse multivariée tenant compte de la complexité variable des gestes réalisés. On peut de toute façon remarquer que plus de 90 % des actes ont été réalisés dans des centres universitaires et

que le niveau seuil pour définir les centres à haut débit était particulièrement bas (environ 9/an).

12.7.2 Résultats tardifs

- Dans le registre de la province de l'Ontario (période 1996-2004, 20 % de MHSCCR) la médiane de survie était significativement influencée par le débit des centres où le traitement était réalisé (> ou < 80 pendant les 9 ans couverts par l'analyse). Cette variable était indépendante (RR = 0,72) y compris après avoir exclu les décès périopératoires.

- Dans la base SEER (période 1991-2003, MHSCCR individualisées), le critère étudié a été la mortalité globale. Celle-ci était influencée de façon significative et indépendante par le nombre annuel d'hépatectomies réalisées.

12.7.3 Autres critères

Aucune information n'est disponible sur d'autres critères tels que la morbidité qui a une influence indépendante sur la survie globale (RR = 2,2) et sur la survie sans récurrence (RR = 1,8),¹⁸⁸ la proportion d'exérèse R0, la fréquence des récurrences locales ou la survie sans récurrence

12.8 Synthèse

Les données de la littérature, qui proviennent essentiellement de centres spécialisés, ne sont pas un reflet exact de la pratique courante.

À l'échelle de larges bassins de vie, le pourcentage de patients ayant une résection de leurs métastases hépatiques synchrones de cancers colorectaux n'est compris qu'entre 5 et 10 %. À l'échelon de structures hospitalières non spécialisées, ce chiffre peut être proche de 1 %. Ces résections sont responsables d'une mortalité de 4 % à 30 jours et de 8 % à 90 jours. La survie actuarielle à 5 ans après exérèse est comprise entre 10 et 20 %. Contrairement aux métastases métachrones, il ne semble pas exister d'amélioration de ces chiffres au cours du temps.

Il persiste chez certains praticiens une certaine réticence ou un à priori défavorable vis-à-vis du traitement chirurgical des métastases hépatiques, en particulier lorsqu'elles sont synchrones. Idéalement, les chirurgiens participant aux RCP évaluant les patients ayant des

métastases hépatiques (synchrones) de cancers colorectaux devraient avoir une compétence en chirurgie hépato-biliaire et cette notion doit être prise en compte dans les objectifs des programmes d'enseignement.

Il a été estimé au Royaume-Uni que la pratique de la chirurgie hépato-biliaire nécessitait un minimum de deux chirurgiens spécialisés plein temps par bassin de vie de 2 millions d'habitants et les critères de qualité de cette chirurgie ont été définis. Les études ayant analysé l'influence de la spécialisation et de l'activité (centre à haut débit) ne se sont pas données les moyens méthodologiques de valider ou non cette tendance.

Au total, les modalités de prise en charge des patients ayant des métastases hépatiques synchrones de cancers colorectaux ont une influence pronostique. L'analyse de l'impact des RCP sur les résultats de la prise en charge de ces patients doit être faite de façon plus précise.

12.9 Recommandations

- Le geste chirurgical sur la tumeur primitive (lorsque son exérèse est décidée) doit toujours (même en présence de métastases synchrones) suivre les règles de la chirurgie carcinologique (grade C).
- Les dossiers de patients ayant des métastases hépatiques synchrones de cancer colorectal doivent être présentés à une RCP à laquelle participe un chirurgien ayant une compétence en chirurgie hépato-biliaire (grade C).

13 Question 10 : Quelle stratégie thérapeutique en cas de MHS du sujet âgé ?

13.1 Littérature disponible

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases de données Pubmed, Cochrane Library et Scopus sur la période allant de janvier 1999 à décembre 2009. Les articles analysés ont été identifiés par la combinaison des mots-clés suivants : “Liver metastases” (title – abstract) OR “Secondary liver carcinoma” (title – abstract) AND “Surgical Procedures, Operative” [MeSH] AND “Hepatectomy” [MeSH] AND “Surgery” [MeSH] AND “Synchronous liver metastases” (title – abstract) AND « Elderly », « Aged », « Octogenarian », « Older ». Les articles retenus étaient exclusivement les articles traitant de sujets adultes et ayant publié en français et en anglais. La lecture de tous les abstracts présélectionnés a permis d’effectuer un tri manuel afin de sélectionner les articles justifiant d’une lecture complète. La recherche avec les mots-clés suscités ayant produit 39 articles, nous nous sommes limités aux séries incluant au moins 20 malades et en langues anglaise et française.

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Articles |
|--|-----------------|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des données bien menées | 0 |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | 1 |
| Niveau 3 Étude cas-témoins | 7 |
| Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Série de cas | 13 |

13.2 Données épidémiologiques - Définition d'un malade âgé

En Europe de l'Ouest, près d'un quart de la population est âgée de plus de 70 ans et cette proportion va augmenter dans les années futures. D'après les données épidémiologiques fournies par le réseau FRANCIM pour l'année 2005, le nombre de nouveaux cas de CCR est estimé à 37 413 dont 10 227 (27 %) surviennent chez des patients âgés de 65 à 74 ans et 16 782 (44 %) chez des patients âgés de 75 ans et plus. La proportion des cancers colorectaux survenant chez des sujets de plus de 75 ans est passée de 38,4 % pour la période 1976-79 à 42,5 % pour la période 1992-95 d'après les données du registre des tumeurs digestives de Côte d'Or. Il s'agit donc d'un problème majeur de santé publique.

Depuis 2006, sous l'impulsion de l'Institut National du Cancer (INCa), plusieurs unités pilotes de coordination en oncogériatrie ont été mises en place pour développer la recherche et diffuser les bonnes pratiques en oncogériatrie.

Un malade âgé se distingue des malades plus jeunes par l'apparition beaucoup plus fréquente d'incapacité et d'échec thérapeutique, ainsi que par des incertitudes plus grandes quant à ses capacités de revalidation après la maladie. Cet état de fait reposerait sur les effets délétères des pathologies et du vieillissement (Classification de Balducci – annexe 1), ces deux éléments générant une dégradation des fonctions physiologiques (INCa mai 2009, <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatric>)¹⁸⁹.

La sélection par l'âge n'a donc plus de sens et elle doit être remplacée par une prise en charge modulée par le désir des patients et par le savoir médical. Cela est d'autant plus essentiel en oncologie du sujet âgé, qui associe une maladie grave et évolutive à des traitements agressifs mais efficaces, et où la demande de traitement curatif semble aussi forte que chez des sujets plus jeunes (INCa mai 2009, <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatric>)¹⁸⁹.

Ainsi, compte tenu de tous ces éléments, il semble nécessaire d'établir des recommandations spécifiques pour les sujets âgés.

13.3 Commentaires méthodologiques.

Toutes les séries chirurgicales, à l'exception d'une seule¹¹⁵, n'ont pas exclu des patients de plus de 70 ans avec des extrêmes allant de 70 à 90 ans. La proportion des patients âgés dans ces séries variait principalement entre 10 et 25 %^{111, 190}. Cependant, aucune de ces séries n'a spécifiquement analysé la population de patients âgés avec MHSCCR, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats de la chirurgie (qualité de l'exérèse, suivi).

13.4 Résultats précoces

13.4.1 Qualité de l'exérèse chirurgicale.

Aucune série n'a spécifiquement analysé la qualité de l'exérèse chirurgicale chez les patients âgés.

13.4.2 Morbi-mortalité après traitement chirurgical du primitif et des métastases hépatiques.

La série de Carino et coll.¹⁹¹ est la plus grande série monocentrique de résections hépatiques pour MHCCR chez les patients âgés de plus de 70 ans. Dans cette série de 178 patients, 66 (36 %) avaient des MHS, taux comparable à celui observé dans une population standard. Les taux de morbidité et de mortalité postopératoires étaient respectivement de 38,5 % et 4,9 %. Ces résultats étaient comparables à d'autres séries publiées suggérant qu'il n'y a pas d'augmentation significative du risque opératoire chez les patients âgés de plus de 70 ans¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Dans les séries chirurgicales évaluant la chirurgie combinée de la tumeur primitive et des MHSCCR, une seule étude¹⁰⁹ retrouvait que l'âge était un facteur de risque de mortalité en analyse univariée. Dans ces différentes séries, aucune analyse multivariée ne permettait de mettre en évidence que l'âge augmentait la mortalité postopératoire. Cependant, il est très vraisemblable qu'il s'agisse de patients âgés très sélectionnés, avec peu de comorbidités. Certains auteurs^{195, 196} avaient noté que les patients âgés avaient un risque plus élevé que les plus jeunes de développer une insuffisance hépatique postopératoire. Cependant, Ettorre et coll. n'ont montré aucune différence de la fonction hépatocellulaire postopératoire après hépatectomie droite lorsqu'ils comparaient 24 patients âgés de > 65 ans à 22 patients âgés de moins de 40 ans¹⁹⁷.

La série de Menon et coll.¹⁹³ représente la plus grande série de résections hépatiques majeures chez les patients âgés de plus de 70 ans (n=127), comparant les résultats avec les patients âgés de moins de 70 ans (n=390). Parmi ces 127 patients âgés, 100 (79 %) avaient une hépatectomie pour MHCCR, le caractère synchrone n'étant pas précisé. Dans cette étude, toutes les résections étaient majeures. La mortalité (7,9 % *versus* 5,4 %, p=0,32) et la morbidité postopératoire (31 % *versus* 33 %, p=0,22) n'étaient pas significativement différentes entre pour les deux groupes. Dans cette série, la mortalité globale chez les patients âgés passait de 7,9 % à 5,6 % au cours des 6 dernières années (de 1993 à 2003 *versus* de 1998 à 2004). Les auteurs suggéraient que cette diminution s'expliquait probablement par une meilleure évaluation préopératoire ainsi qu'une meilleure prise en charge périopératoire. Par ailleurs, il est possible que les patients aient été mieux sélectionnés dans le temps en vue d'un geste de résection majeure.

Dans une étude japonaise analysant 212 patients consécutifs ayant une résection hépatique pour MHCCR, les patients de > 70 ans étaient comparés à ceux de moins de 70 ans¹⁹⁸. Ce travail montre qu'avant la résection, une proportion importante des patients âgés

avait une comorbidité (34 % *versus* 19 %, $p < 0,001$) incluant une maladie cardio-pulmonaire sévère (32,3 % *versus* 11,3, $p < 0,001$) ainsi qu'une insuffisance respiratoire (6,5 % *versus* 0,6 %, $p = 0,01$). Toutefois, malgré des comorbidités plus fréquentes, le taux de complications postopératoires était comparable chez les personnes âgées et les patients plus jeunes (19,7 % *versus* 23,3 %, $p = 0,56$). Il en allait de même pour le taux de mortalité (0 % dans le groupe des personnes âgées et 0,49 % dans les plus jeunes patients, $p = 0,518$). Dans cette étude, 43 % des patients âgés avaient une résection combinée de la tumeur primitive et des MHS *versus* 51 % chez les patients plus jeunes ($p = 0,29$).

13.5 Résultats tardifs

13.5.1 Survie globale, survie sans récurrence

Après un suivi de 49 mois, Turrini et coll.¹⁹⁹ ont montré que les patients > 70 ans ayant eu une hépatectomie majeure pour MHCCR avaient une survie à 2 ans plus longue que les patients du même âge traités sans chirurgie par chimiothérapie exclusive (47 *versus* 15 %, $p < 0,05$). Ces résultats étaient confortés par la série de Menon et coll.¹⁹³ qui ne trouvait pas de différence significative en termes de survie globale et de survie sans récurrence après hépatectomie majeure entre les patients de plus ou moins de 70 ans. Cependant, les résultats de cette étude doivent être nuancés dans la mesure où tous les malades n'étaient pas résectionnés pour MHCCR¹⁹³.

À l'inverse, dans la série de Nagano et coll.¹⁹⁸ les auteurs observaient que la survie à 5 ans était significativement plus faible chez les personnes âgées (34,1 %) par rapport à 53,1 % pour les patients plus jeunes ($p = 0,01$). Ces résultats pouvaient s'expliquer notamment par un taux plus faible de patients traités de leur récurrence hépatique (71,8 % *versus* 89,4 %, $p = 0,04$). Au cours du suivi de ces patients âgés, 6,5 % d'entre eux sont décédés sans rapport avec le CCR ce qui pourrait diminuer l'écart de survie à long terme avec les patients jeunes.

Au total, dans toutes ces séries, les auteurs concluaient qu'un âge de 70 ans ne devait pas être considéré comme une contre-indication à une résection hépatique majeure pour MHCCR.

13.5.2 Facteurs pronostiques

Dans les séries chirurgicales évaluant la chirurgie combinée de la tumeur primitive et des MHCCR, l'âge était un facteur pronostique en l'analyse univariée dans une seule étude

(pas d'analyse multivariée)¹⁰¹. Dans les autres séries, l'âge n'influçait pas la survie ni en analyse univariée, ni en multivariée¹⁰². Dans la série de Menon et coll.¹⁹³ n'incluant pas uniquement des patients avec MHCCR, seuls le stade ASA >3 et la transfusion peropératoire de plus de 3 culots globulaires étaient des facteurs pronostiques indépendants chez les patients de plus de 70 ans¹⁹³. Dans aucune série, l'âge à lui seul influçait la survie en analyse multivariée.

13.5.3 Qualité de vie

Aucune analyse de la qualité de vie n'a été rapportée dans les différentes séries chirurgicales ou oncologiques portant sur les patients âgés.

13.6 Données médico-économiques

13.6.1 Durée hospitalisation

Dans la série de Menon et coll.¹⁹³ moins de 20 % des patients âgés nécessitaient une hospitalisation en unité de soins intensifs et cette durée d'hospitalisation en soins intensifs ainsi que la durée d'hospitalisation totale n'étaient pas significativement différentes entre les 2 groupes.

13.6.2 Durée cumulée du traitement

Aucune analyse de la durée cumulée du traitement n'a été rapportée dans les différentes séries portant sur les patients âgés.

13.6.3 Nombre d'hospitalisations

Compte tenu de l'absence d'information relative aux nombres d'hospitalisations (programmées ou non), aucune analyse ne peut être effectuée.

13.7 Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale

Aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement au taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale chez les patients âgés > 70 ans.

13.7.1 Réponse objective à la chimiothérapie si disponible

Les résultats de l'étude EURO CARE montrent que le pronostic des sujets âgés est moins bon que celui des sujets plus jeunes et qu'il existe une tendance au sous-traitement de ces patients : moins de 1 % des patients de plus de 75 ans reçoivent une chimiothérapie contre 11 % des patients de moins de 65 ans. Il existe plusieurs raisons au fait de sous-traiter les patients âgés. Tout d'abord, les malades âgés sont moins souvent adressés à l'oncologue que les malades plus jeunes²⁰⁰ et, d'autre part, la dépendance de certains malades et/ou leur isolement social imposent de mettre en place une structure d'aide, à domicile ou en hospitalisation de moyen séjour, pour administrer la chimiothérapie. La disponibilité rapide de ces structures ou d'un avis gériatrique spécialisé peut être un facteur limitant. Enfin, la crainte d'induire des toxicités pouvant avoir des répercussions sévères et précipiter une perte d'autonomie ou une cascade de décompensations, provoque une réticence des praticiens à traiter les sujets âgés de manière conventionnelle, ce d'autant plus que leur espérance de vie est souvent considérée comme réduite. Il en résulte que les raisons de non-prescription d'une chimiothérapie semblent faire une large part à la subjectivité du clinicien.²⁰¹ Cependant, les malades de plus de 75 ans atteints de cancer ont très majoritairement la volonté d'être traités²⁰², même s'ils acceptent moins bien une chimiothérapie toxique que les malades plus jeunes pour un même gain de survie²⁰³. Un traitement préservant une bonne qualité de vie doit donc être privilégié.

La place de la chimiothérapie dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques des sujets de plus de 75 ans reste controversée. En effet, peu d'essais se sont spécifiquement intéressés à la chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques chez les sujets âgés et un âge supérieur à 75 ans était un critère de non-inclusion dans la plupart des essais publiés. Il n'est donc pas sûr que les conclusions des essais soient valides pour les patients plus âgés.

La chimiothérapie palliative permet de prolonger la survie des patients atteints de MHCCR y compris chez les patients âgés²⁰⁴. Plusieurs études rétrospectives ou de phase II ont montré que la tolérance et l'efficacité d'une chimiothérapie palliative à base de 5-FU chez des malades de plus de 70 ans en bon état général sont comparables à celles de malades plus jeunes²⁰⁵. Une méta-analyse de 22 essais de phase II et III a confirmé l'amélioration de la survie globale des patients âgés traités par 5-FU pour un CCM²⁰⁶. La capécitabine doit en

revanche être utilisée avec précaution en raison du risque d'augmentation de la toxicité notamment après 80 ans, probablement en rapport avec une altération de la fonction rénale²⁰⁷.

Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan après 75 ans. L'analyse rétrospective de 66 malades âgés de 75 à 88 ans (âge médian 78 ans) traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan a montré que ces protocoles sont utilisables chez les malades âgés en bon état général sans majoration de la toxicité sévère et avec une efficacité proche de celle observée chez les malades plus jeunes. Ces malades étaient toutefois très sélectionnés puisque 59 % d'entre eux n'avaient pas de comorbidité sévère²⁰⁸. Une méta-analyse de 4 essais prospectifs comparant une monochimiothérapie par 5-FU-acide folinique à une association de la même chimiothérapie avec irinotécan a révélé que le bénéfice de l'irinotécan en taux de réponse et temps à progression était maintenu après l'âge de 70 ans. D'autre part, les toxicités sévères n'étaient pas significativement augmentées chez les patients âgés sauf pour les neutropénies 33 *versus* 40 % ($p < 0,05$) et les stomatites 5 *versus* 10 % ($p < 0,05$) avant et après 70 ans respectivement²⁰⁶.

Cependant, il faut noter que d'autres études sans critère d'âge ont montré qu'un traitement séquentiel par monothérapie de 5-FU suivi d'une bithérapie en cas de progression permettait d'obtenir une survie comparable à celle obtenue par une bithérapie d'emblée²⁰⁹⁻²¹¹. D'autre part, dans l'étude prospective FOCUS 2 ayant inclus des patients âgés ou fragiles, un traitement par oxaliplatine ou capécitabine était associé à une augmentation de la toxicité et une moins bonne qualité de vie comparé à une monothérapie de 5-FU en perfusion²¹².

Cependant ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres études prospectives spécifiques des malades de plus de 75 ans, incluant des paramètres d'évaluations gériatriques et une analyse de la qualité de vie notamment pour les drogues les plus toxiques. Un essai prospectif de phase III de la FFCD (FFCD 2001-2002) spécifique aux malades âgés de 75 ans et plus atteints d'un CCRM comparant une chimiothérapie de 1^{re} ligne par LV5FU2 à une chimiothérapie par FOLFIRI est en cours. Les résultats préliminaires ont révélé la faisabilité de ce traitement chez les patients âgés et notamment une amélioration du taux de réponse avec le protocole FOLFIRI au prix cependant d'une surtoxicité.²¹³ Au total, à ce jour, les traitements de première ligne par monothérapie de 5-FU, FOLFOX ou FOLFIRI sont trois options thérapeutiques possibles.

Le bevacizumab est un inhibiteur de l'angiogénèse qui a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de première ligne des MHCCR en association avec l'irinotécan²¹⁴, le 5 fluorouracile²¹⁵ ou l'oxaliplatine²¹⁶. Cependant, le bevacizumab n'a pas

été évalué prospectivement chez les sujets âgés sur des effectifs importants. Une autre étude observationnelle sur 2 953 patients (dont 363 patients de plus de 75 ans) traités par bevacizumab pour un MHCCR a révélé que seule la fréquence des accidents thromboemboliques est plus élevée chez les patients âgés (4 % *versus* 1,5 %) ²¹⁷. Cependant dans cette étude, la survie des patients âgés de plus de 75 ans était moins bonne que celle des patients de moins de 65 ans (19,5 *versus* 28 mois). Une analyse *a posteriori* de la population de personnes de plus de 65 ans atteintes de MHCCR incluses dans 2 essais randomisés, a révélé que le bénéfice en termes de survie du bevacizumab était maintenu après 65 ans. Cependant, les plus de 75 ans ne représentaient qu'environ un quart de l'effectif ²¹⁸.

En pratique, l'analyse des registres rapportée par Temple et coll. en 2004 permet d'avoir une vision plus globale de la prise en charge des patients âgés de plus de 65 ans ⁶⁶. Ce travail avait comme objectif d'analyser le taux de recours à la chirurgie dans une population de 9 011 patients non sélectionnés ayant un CCR avec MHSCCR. Au total, 6 469 (72 %) patients étaient opérés ; cette chirurgie était justifiée par une complication de la tumeur primitive (hémorragie et/ou perforation) dans 20 % des cas. Parmi ces patients, une prise en charge optimale incluant un traitement curatif des MHCCR a été possible dans seulement 5 %. Ce travail, ayant comme principal avantage d'avoir analysé des patients non sélectionnés, conforte l'idée que les différentes séries chirurgicales ou non ont inclus des patients très sélectionnés.

13.8 Évaluation de la prise en charge par le patient

Aucune évaluation de la prise en charge directement par le patient âgé n'a été effectuée.

13.9 Synthèse

Aucune série ne s'est intéressée spécifiquement aux patients âgés ayant des MHSCCR. Le critère de limite d'âge à 70 ans est arbitraire, mais le plus souvent retrouvé dans la littérature. Les seules informations proviennent de séries chirurgicales incluant des patients âgés, dans lesquelles il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité, morbidité et a priori de survie spécifique avec les patients plus jeunes, sous réserve de patients très sélectionnés.

Les données des registres ⁶⁶ portant chez des patients > 65 ans sous-tendent l'idée que les patients avec MHSCCR, inclus dans les séries chirurgicales, sont très sélectionnés dans la mesure où seuls 5 % d'entre eux bénéficient d'un traitement curatif optimal (NP4).

13.10 Recommandations

- Après évaluation oncogériatrique, une stratégie de prise en charge des MHSCCR chez le sujet âgé sélectionné similaire à celle du sujet jeune peut être proposée (grade C).
- Cette évaluation tiendra compte non seulement de l'âge (chronologique), mais également de l'état physiologique, des comorbidités, de la polymédication, de l'autonomie et de l'espérance de vie.

14 RÉFÉRENCES

1. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, *et al.* Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 1997; 84(12):1731-6.
2. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, *et al.* Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86(3):332-7.
3. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, *et al.* Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, *vs* number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002; 137(10):1187-92.
4. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239(6):818-25; discussion 825-7.
5. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, *et al.* The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139(11):1168-72.
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, *et al.* Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235(6):759-66.
7. Guimbaud R. [What are the roles of neoadjuvant, adjuvant and palliative chemotherapy in the management of hepatic metastasis of colorectal origin?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 Spec No 2:B14-5, B63-79.
8. Conroy T, Gory-Delabaere G, Adenis A, *et al.* [Clinical practice guideline: 2003 update of Standards, Options et Recommendations for first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary report)]. *Bull Cancer* 2004; 91(10):759-68.
9. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am* 2004; 84(2):659-71.
10. Adams RB, Haller DG, Roh MS. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Abdalla *et al.* *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10):1281-3.
11. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, *et al.* Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10):1271-80.
12. Adam R, Delvart V, Pascal G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240(4):644-57; discussion 657-8.
13. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. Synchronous Colorectal Liver Metastases: Is It Time to Reconsider Traditional Paradigms of Management? *Ann Surg Oncol* 2009; 16(9):2395-2410.

14. ACHBT, SFCD. Cancerologie Digestive : Pratiques Chirurgicales. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT). 2008; http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1705-090423recoschirdigestivesfcdlongpdf.
15. Thésaurus National de Cancerologie Digestive : Cancer du côlon métastatique. www.tncc.org.
16. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, *et al.* Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137(6):675-80; discussion 680-1.
17. Numéro thématique - Dépistage organisé du cancer colorectal en France (http://www.invs.sante.fr/beh/2009/02_03/index.htm). *BEH* 2009(n°02-03 (13 janvier 2009)).
18. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008; 56(3):159-75.
19. Bossard N, Velten M, Remontet L, *et al.* Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007; 43(1):149-60.
20. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, *et al.* Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126(7):1674-80.
21. HAS. Recommandations pour la pratique clinique - Choix des thérapeutiques du cancer du rectum. 2005.
22. Les Recommandations Pour La Pratique Clinique Base Methodologique Pour Leur Realisation En France. *ANAES* 1999.
23. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, *et al.* Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 Suppl 3:iii1-8.
24. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *ANAES* 2002.
25. www.ffcd.fr.
26. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, *et al.* Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology* 2005; 237(1):123-31.
27. Floriani I, Torri V, Rulli E, *et al.* Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31(1):19-31.

28. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, *et al.* The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104(12):2658-70.
29. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, *et al.* Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50(7):1036-41.
30. Truant S, Huglo D, Hebbar M, *et al.* Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92(3):362-9.
31. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(9):2411-21.
32. Carnaghi C, Tronconi MC, Rimassa L, *et al.* Utility of 18F-FDG PET and contrast-enhanced CT scan in the assessment of residual liver metastasis from colorectal cancer following adjuvant chemotherapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2007; 10(1):12-5.
33. Lubezky N, Metser U, Geva R, *et al.* The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointest Surg* 2007; 11(4):472-8.
34. Elias D, Saric J, Jaeck D, *et al.* Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996; 83(7):942-5.
35. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, *et al.* Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004; 198(6):884-91.
36. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, *et al.* Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(5):430-8.
37. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, *et al.* Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg* 2006; 244(2):260-4.
38. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, *et al.* Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998; 129(1):27-35.
39. Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. *Radiology* 1987; 164(3):719-22.
40. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R, *et al.* Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 86(2):229-35.

41. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, *et al.* Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2008; 33(1):87-93.
42. Lefevre JH, Elias DM. Cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia in patients with colorectal cancer at high risk for local-regional recurrence. *Cancer J* 2009; 15(3):200-3.
43. Pawlik TM, Assumpcao L, Vossen JA, *et al.* Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2):371-8.
44. Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, *et al.* Risk factors for early extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(66):1840-4.
45. Sasaki A, Kawano K, Inomata M, *et al.* Value of serum carbohydrate antigen 19-9 for predicting extrahepatic metastasis in patients with liver metastasis from colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005; 52(66):1814-9.
46. Burton S, Brown G, Bees N, *et al.* Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *Br J Radiol* 2008; 81(961):10-9.
47. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. *Clin Radiol* 2008; 63(12):1372-9.
48. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, *et al.* Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96(7):1030-6.
49. Bajwa A, Blunt N, Vyas S, *et al.* Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2009; 35(2):164-167.
50. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, *et al.* Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92(9):1155-60.
51. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(8):637-45.
52. Evans MD, Escofet X, Karandikar SS, *et al.* Outcomes of resection and non-resection strategies in management of patients with advanced colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7:28.
53. Galizia G, Lieto E, Orditura M, *et al.* First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2008; 143(4):352-8; discussion 358.

54. Kaufman MS, Radhakrishnan N, Roy R, *et al.* Influence of palliative surgical resection on overall survival in patients with advanced colorectal cancer: a retrospective single institutional study. *Colorectal Dis* 2008; 10(5):498-502.
55. Konyalian VR, Rosing DK, Haukoos JS, *et al.* The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9(5):430-7.
56. Kuo L-J, Leu S-Y, Liu M-C, *et al.* How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2003; 46(12):1646-52.
57. Michel P, Roque I, Di Fiore F, *et al.* Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28(5):434-7.
58. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, *et al.* Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14(2):766-70.
59. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, *et al.* Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2000; 135(5):530-4; discussion 534-5.
60. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, *et al.* Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003; 196(5):722-8.
61. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, *et al.* Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88(10):1352-6.
62. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, *et al.* Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6(7):651-7.
63. Stelzner S, Hellmich G, Koch R, *et al.* Factors predicting survival in stage IV colorectal carcinoma patients after palliative treatment: a multivariate analysis. *J Surg Oncol* 2005; 89(4):211-7.
64. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, *et al.* Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003; 52(4):568-73.
65. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius 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* 2008; 371(9617):1007-16.
66. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, *et al.* Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(17):3475-84.
67. Scheer MGW, Sloots CEJ, Van Der Wilt GJ, *et al.* Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Annals of Oncology* 2008; 19(11):1829-1835.

68. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, *et al.* Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27(20):3379-84.
69. Bajwa A, Blunt N, Vyas S, *et al.* Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2):164-7.
70. Vibert E, Bretagnol F, Alves A, *et al.* Multivariate analysis of predictive factors for early postoperative death after colorectal surgery in patients with colorectal cancer and synchronous unresectable liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(11):1776-82.
71. Eisenberger A, Whelan RL, Neugut AI. Survival and symptomatic benefit from palliative primary tumor resection in patients with metastatic colorectal cancer: a review. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(6):559-68.
72. Chau I, Brown G, Cunningham D, *et al.* Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(4):668-74.
73. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, *et al.* Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(12):3440-6.
74. Clements D, Dhruva Rao P, Ramanathan D, *et al.* Management of the asymptomatic primary in the palliative treatment of metastatic colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11(8):845-8.
75. Karoui M, Soprani A, Charachon A, *et al.* Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(1):58-64.
76. Mik M, Dziki L, Galbfach P, *et al.* Resection of the primary tumour or other palliative procedures in incurable IV stage colorectal cancer patients ? *Colorectal Dis* 2009.
77. Cameron S, Hunerbein D, Mansuroglu T, *et al.* Response of the primary tumor in symptomatic and asymptomatic stage IV colorectal cancer to combined interventional endoscopy and palliative chemotherapy. *BMC Cancer* 2009; 9:218.
78. Mentha G, Majno PE, Andres A, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006; 93(7):872-8.
79. Carne PW, Frye JN, Robertson GM, *et al.* Stents or open operation for palliation of colorectal cancer: a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(9):1455-61.
80. Fiori E, Lamazza A, Burza A, *et al.* Malignant intestinal obstruction: useful technical advice in self-expanding metallic stent placement. *Anticancer Res* 2004; 24(5B):3153-5.

81. Karoui M, Charachon A, Delbaldo C, *et al.* Stents for palliation of obstructive metastatic colon cancer: impact on management and chemotherapy administration. *Arch Surg* 2007; 142(7):619-23; discussion 623.
82. Khot UP, Lang AW, Murali K, *et al.* Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89(9):1096-102.
83. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, *et al.* Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246(1):24-30.
84. Fernandez-Esparrach G, Bordas JM, Giraldez MD, *et al.* Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(5):1087-93.
85. Benoist S, Nordlinger B. Neoadjuvant treatment before resection of liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:S35-S41.
86. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, *et al.* Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(11):1830-5.
87. Temple LK, Naimark D, McLeod RS. Decision analysis as an aid to determining the management of early low rectal cancer for the individual patient. *J Clin Oncol* 1999; 17(1):312-8.
88. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius 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* 2008; 371(9617):1007-16.
89. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10(6):559-68.
90. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, *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* 2010.
91. Bosset JF, Collette L, Calais G, *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(11):1114-23.
92. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*; 28(10):1638-44.
93. Aschele C, Pinto C, Cordio S, *et al.* Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA4008) 2009; 27(18s).

94. Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer--a systematic review. *Colorectal Dis* 2009; 11(1):3-10.
95. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77(11):1241-6.
96. Bretagnol F, Hatwell C, Farges O, *et al.* Benefit of laparoscopy for rectal resection in patients operated simultaneously for synchronous liver metastases: preliminary experience. *Surgery* 2008; 144(3):436-41.
97. de Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, *et al.* Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg* 2002; 195(2):196-202.
98. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, *et al.* Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141(10):1006-12; discussion 1013.
99. Yan TD, Chu F, Black D, *et al.* Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg* 2007; 31(7):1496-501.
100. Martin R, Paty P, Fong Y, *et al.* Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003; 197(2):233-41; discussion 241-2.
101. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, *et al.* Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004; 136(3):650-9.
102. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, *et al.* Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(1):195-201.
103. Moug SJ, Smith D, Leen E, *et al.* Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(4):365-70.
104. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, *et al.* Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. *World J Gastroenterol* 2007; 13(9):1431-4.
105. Lee WS, Kim MJ, Yun SH, *et al.* Risk factor stratification after simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(1):13-9.
106. Sasanuma H, Yasuda Y, Mortensen FV, *et al.* Simultaneous colorectal and liver resections for synchronous colorectal metastases. *Scand J Surg* 2006; 95(3):176-9.
107. Turrini O, Viret F, Guiramand J, *et al.* Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(6):735-40.

108. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, *et al.* Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90(8):956-62.
109. Thelen A, Jonas S, Benckert C, *et al.* Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(10):1269-76.
110. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, *et al.* Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *Int J Colorectal Dis* 2004; 19(6):580-5.
111. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231(5):743-51.
112. Chua HK, Sondana K, Tsiotos GG, *et al.* Concurrent *vs.* staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(8):1310-6.
113. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(1):7-11.
114. Jaeck D, Bachellier P, Weber JC, *et al.* [Surgical treatment of synchronous hepatic metastases of colorectal cancers. Simultaneous or delayed resection?]. *Ann Chir* 1996; 50(7):507-12; discussion 13-6.
115. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, *et al.* Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(12):3481-91.
116. Stojanovic M, Stanojevic G, Radojkovic M, *et al.* [Safety of simultaneous colon and liver resection for colorectal liver metastases]. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(2):153-7.
117. Taniai N, Yoshida H, Mamada Y, *et al.* Outcome of surgical treatment of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *J Nippon Med Sch* 2006; 73(2):82-8.
118. Lyass S, Zamir G, Matot I, *et al.* Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 78(1):17-21.
119. Zhang HZ, Dong SX, Zhou ZX, *et al.* [Simultaneous liver and colorectal resection for synchronous colorectal liver metastasis]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2007; 45(13):902-4.
120. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
121. Martin RCG, Augenstein V, Reuter NP, *et al.* Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5):842-50; discussion 850-2.
122. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, *et al.* Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3):1143-50.

123. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, *et al.* Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery* 2001; 129(4):408-13.
124. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, *et al.* Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7(1):109-15; discussion 116-7.
125. Fuks D, Cook MC, Brehant O, *et al.* Colorectal carcinoma with potentially resectable metastases: factors associated with the failure of curative schedule. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(4):390-400.
126. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, *et al.* Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7):1844-51.
127. Hamady ZZ, Malik HZ, Alwan N, *et al.* Surgeon's awareness of the synchronous liver metastases during colorectal cancer resection may affect outcome. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(2):180-4.
128. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ, Jr. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000; 135(4):473-9; discussion 479-80.
129. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, *et al.* Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7):1809-19.
130. Shimizu Y, Yasui K, Sano T, *et al.* Validity of observation interval for synchronous hepatic metastases of colorectal cancer: changes in hepatic and extrahepatic metastatic foci. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(2):181-4.
131. Slupski M, Wlodarczyk Z, Jasinski M, *et al.* Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. *Can J Surg* 2009; 52(6):E241-4.
132. van der Pool AE, Lalmahomed ZS, Ozbay Y, *et al.* "Staged" liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases; differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis* 2009.
133. Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, *et al.* Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(8):1391-8.
134. Mentha G, Majno P, Terraz S, *et al.* Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 Suppl 2:S76-83.
135. Fong Y, Kemeny N, Paty P, *et al.* Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Semin Surg Oncol* 1996; 12(4):219-52.
136. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2008; 2(3 Suppl):S13-8.

137. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, *et al.* Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3677-83.
138. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection*. *Curr Surg* 2000; 57(5):504.
139. Castaing D, Vibert E, Ricca L, *et al.* Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009; 250(5):849-55.
140. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, *et al.* Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg* 2009; 250(5):842-8.
141. Kazaryan AM, Pavlik Marangos I, Rosseland AR, *et al.* Laparoscopic liver resection for malignant and benign lesions: ten-year Norwegian single-center experience. *Arch Surg* 2010; 145(1):34-40.
142. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, *et al.* Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *Br J Surg* 2009; 96(3):274-9.
143. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, *et al.* The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23(2):231-41.
144. Thaler K, Kanneganti S, Khajanchee Y, *et al.* The evolving role of staging laparoscopy in the treatment of colorectal hepatic metastasis. *Arch Surg* 2005; 140(8):727-34.
145. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, *et al.* A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* 2001; 91(6):1121-8.
146. Mann CD, Neal CP, Metcalfe MS, *et al.* Clinical Risk Score predicts yield of staging laparoscopy in patients with colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94(7):855-9.
147. Grobmyer SR, Fong Y, D'Angelica M, *et al.* Diagnostic laparoscopy prior to planned hepatic resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139(12):1326-30.
148. Fong Y, Fortner J, Sun RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230(3):309-18; discussion 318-21.
149. Milsom JW, Kim SH, Hammerhofer KA, *et al.* Laparoscopic colorectal cancer surgery for palliation. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(11):1512-6.
150. Law WL, Fan JK, Poon JT, *et al.* Laparoscopic bowel resection in the setting of metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(5):1424-8.
151. Moloo H, Bedard EL, Poulin EC, *et al.* Palliative laparoscopic resections for Stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(2):213-8.

152. Patriti A, Ceccarelli G, Bartoli A, *et al.* Laparoscopic and robot-assisted one-stage resection of colorectal cancer with synchronous liver metastases: a pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16(4):450-7.
153. Kim SH, Lim SB, Ha YH, *et al.* Laparoscopic-assisted combined colon and liver resection for primary colorectal cancer with synchronous liver metastases: initial experience. *World J Surg* 2008; 32(12):2701-6.
154. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, *et al.* Laparoscopic rectal resection for primary rectal cancer combined with open upper major abdominal surgery: initial experience. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(91-92):571-4.
155. Rafaelsen SR, Jakobsen A. Contrast enhanced ultrasonography versus multidetector-computed tomography in detection of liver metastases from colorectal cancer A prospective, blinded, patient by patient analysis. *Colorectal Dis* 2010.
156. Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, *et al.* Intra-operative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int* 2008; 28(1):88-94.
157. Jones OM, Rees M, John TG, *et al.* Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92(9):1165-8.
158. Blyth S, Blakeborough A, Peterson M, *et al.* Sensitivity of magnetic resonance imaging in the detection of colorectal liver metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90(1):25-8.
159. Carter R, Hemingway D, Cooke TG, *et al.* A prospective study of six methods for detection of hepatic colorectal metastases. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78(1):27-30.
160. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, *et al.* The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study. *Eur J Radiol* 2007; 62(2):302-7.
161. Nies C, Leppek R, Sitter H, *et al.* Prospective evaluation of different diagnostic techniques for the detection of liver metastases at the time of primary resection of colorectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162(10):811-6.
162. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, *et al.* Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1):44-9.
163. Kube R, Granowski D, Stubs P, *et al.* Surgical practices for malignant left colonic obstruction in Germany. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(1):65-71.
164. Kleespies A, Fuessl KE, Seeliger H, *et al.* Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(9):1097-109.

165. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 2010; 34(4):797-807.
166. Bipat S, van Leeuwen MS, Ijzermans JN, *et al.* Imaging and treatment of patients with colorectal liver metastases in the Netherlands: a survey. *Neth J Med* 2006; 64(5):147-51.
167. Heriot AG, Reynolds J, Marks CG, *et al.* Hepatic resection for colorectal metastases - a national perspective. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86(6):420-4.
168. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, *et al.* Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003; 237(6):860-9; discussion 869-70.
169. Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, *et al.* A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3):302-6.
170. Majeed AW, Price C. Resource and manpower calculations for the provision of hepatobiliary surgical services in the UK. *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86(2):91-5.
171. Mantke R, Niepmann D, Gastinger I, *et al.* [Hepatic resections. Analysis of data from the Tumor Documentation Center in the state of Brandenburg, Germany, focusing on liver metastases of colorectal carcinoma]. *Chirurg* 2006; 77(12):1135-43.
172. Moore KH, Bokey L, Chapuis PH, *et al.* How are we treating patients with hepatic colorectal metastases in Sydney? *ANZ J Surg* 2002; 72(2):125-30.
173. Nilsson KR, Berenholtz SM, Dorman T, *et al.* Preoperative predictors of blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Gastrointest Surg* 2002; 6(5):753-62.
174. O'Reilly DA, Chaudhari M, Ballal M, *et al.* The Oncosurge strategy for the management of colorectal liver metastases - an external validation study. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(5):538-40.
175. Shah SA, Bromberg R, Coates A, *et al.* Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg* 2007; 205(5):676-83.
176. Sjoval A, Jarv V, Blomqvist L, *et al.* The potential for improved outcome in patients with hepatic metastases from colon cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(8):834-41.
177. Wang X, Hershman DL, Abrams JA, *et al.* Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Cancer* 2007; 97(12):1606-12.
178. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, *et al.* Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244(2):254-9.

179. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, *et al.* A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93(4):465-74.
180. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* 2007; 109(4):718-26.
181. Dixon E, Armstrong C, Maddern G, *et al.* Development of quality indicators of care for patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer using a Delphi process. *J Surg Res* 2009; 156(1):32-38 e1.
182. Fahy BN, D'Angelica M, DeMatteo RP, *et al.* Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2):361-70.
183. Al-Sahaf O, Al-Azawi D, Al-Khudairy A, *et al.* Referral patterns of patients with liver metastases due to colorectal cancer for resection. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24(1):79-82.
184. Goere D, Deshaies I, de Baere T, *et al.* Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010; 251(4):686-91.
185. Beppu T, Hayashi N, Masuda T, *et al.* FOLFOX enables high resectability and excellent prognosis for initially unresectable colorectal liver metastases. *Anticancer Res* 2010; 30(3):1015-20.
186. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, *et al.* Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer* 2009; 115(4):752-9.
187. Khatri VP. Synchronous colorectal liver metastases: triumph of prospective randomized trials over observational bias leads to paradigm shift. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(7):1762-4.
188. Schiesser M, Chen JW, Maddern GJ, *et al.* Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(6):1054-60.
189. INCA. État des lieux et perspectives en oncogériatrie. <http://www.e-cancer.fr/soins/prises-en-charge-specifiques/oncogeriatric/2009>.
190. Jovine E, Biolchini F, Talarico F, *et al.* Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection? *Colorectal Dis* 2007; 9(3):245-52.
191. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, *et al.* Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67(3):273-8.
192. Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, *et al.* Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(1):77-83.

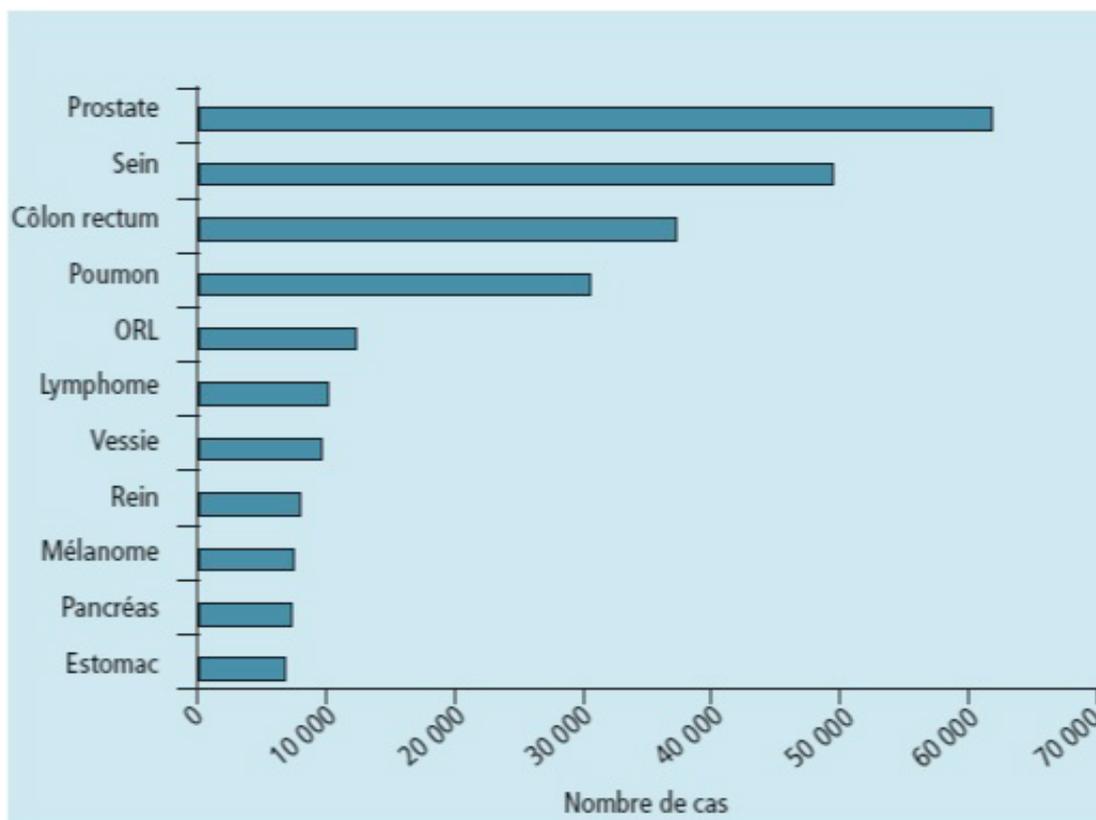
193. Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, *et al.* Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203(5):677-83.
194. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, *et al.* First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004; 240(5):858-65.
195. Aalami OO, Fang TD, Song HM, *et al.* Physiological features of aging persons. *Arch Surg* 2003; 138(10):1068-76.
196. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, *et al.* Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5):854-62; discussion 862-4.
197. Ettorre GM, Sommacale D, Farges O, *et al.* Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. *Br J Surg* 2001; 88(1):73-6.
198. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, *et al.* The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 201(4):511-6.
199. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V, *et al.* [Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly]. *Ann Chir* 2005; 130(9):562-5.
200. Bennett CL, Greenfield S, Aronow H, *et al.* Patterns of care related to age of men with prostate cancer. *Cancer* 1991; 67(10):2633-41.
201. Mahoney T, Kuo YH, Topilow A, *et al.* Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients. *Arch Surg* 2000; 135(2):182-5.
202. Extermann M, Albrand G, Chen H, *et al.* Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003; 21(17):3214-9.
203. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(23):1766-70.
204. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, *et al.* Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20(1):5-16.
205. Aparicio T, Mitry E, Sa Cunha A, *et al.* [Management of colorectal cancer of elderly patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29(10):1014-23.
206. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, *et al.* Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1443-51.
207. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, *et al.* First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13(4):566-75.
208. Aparicio T, Desrame J, Lecomte T, *et al.* Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* 2003; 89(8):1439-44.

209. Koopman M, Antonini NF, Douma J, *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582):135-42.
210. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, *et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9582):143-52.
211. Ducreux M, Castaing M, Etienne PL, *et al.* Essai stratégique de chimiothérapie des cancers colorectaux métastasés (étude FFCD 2000-05). Résultats préliminaires (A25). *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32.
212. Seymour MT, Maughan TS, Wasan HS, *et al.* Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS2 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25(18s).
213. Mitry E, Phelip JM, Bonnetain F, *et al.* Phase III trial of chemotherapy with or without irinotecan in the front-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients (FFCD 2001-02 trial): Results of a planned interim analysis. Proceedings of ASCO GI Cancer Symposium. A281. 2008.
214. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2335-42.
215. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, *et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3697-705.
216. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12):2013-9.
217. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, *et al.* Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14(9):862-70.
218. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, *et al.* Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):199-205.
219. Metcalfe MS, Close JS, Iswariah H, *et al.* The value of laparoscopic staging for patients with colorectal metastases. *Arch Surg* 2003; 138(7):770-2.
220. de Castro SM, Tilleman EH, Busch OR, *et al.* Diagnostic laparoscopy for primary and secondary liver malignancies: impact of improved imaging and changed criteria for resection. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(5):522-9.

221. Dimick JB, Cowan JA, Jr., Upchurch GR, Jr., *et al.* Hospital volume and surgical outcomes for elderly patients with colorectal cancer in the United States. *J Surg Res* 2003; 114(1):50-6.
222. Fong Y, Gonen M, Rubin D, *et al.* Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg* 2005; 242(4):540-4; discussion 544-7.
223. Asiyanbola B, Chang D, Gleisner AL, *et al.* Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg* 2008; 12(5):842-51.
224. Nathan H, de Jong MC, Pulitano C, *et al.* Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *J Am Coll Surg* 2010; 210(5):755-64, 764-6.

15 ANNEXES

15.1 Annexe 1 : Place du cancer colorectal parmi les 10 cancers les plus fréquents en France (BEH thématique 2-3 du 13 Janvier 2009)



15.2 Annexe 2 : Niveaux de preuve et grade des recommandations

| Niveau de preuves scientifique fourni par la littérature | Grade des recommandations |
|--|--|
| Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de forte puissance- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- analyse de décision basée sur des études bien menées | A Preuves scientifiques établies |
| Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">- essais comparatifs randomisés de faible puissance | B Présomption scientifique |
| Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">- études comparatives contemporaines non randomisées bien menées- études de cohorte | C |
| Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">- études cas-témoin : essais contrôlés présentant des biais | Faible niveau de preuves scientifiques |
| Niveau 5 <ul style="list-style-type: none">- études rétrospectives- séries de cas- toute étude fortement biaisée | |

15.3 Annexe 3 : Plan de rédaction commun par question traitée

1. Littérature disponible
 - mots-clés utilisés : communs et spécifiques
 - Nombre d'articles identifiés au total et par niveau de preuve (tableau)
 - Nombre de patients concernés
2. Pertinence de la question
3. Critères d'inclusion (entre autre extension de la maladie hépatique et extrahépatique)
4. Critères d'exclusion
5. Résultats précoces à 30 jours et, si disponibles, à 90 jours
 - Résection complète macroscopiquement et macroscopiquement (R0) pour patients opérés (à défaut taux de R1 et/ou R2)
 - Morbi-mortalité (i) après traitement chirurgical du primitif et des MH, au mieux selon la classification de Clavien-Dindo et (ii) toxicités de grades III et IV pour la CT
 - Réinterventions non programmées : taux et causes principales
 - Réhospitalisations non programmées : taux et causes principales
6. Résultats tardifs
 - Durée médiane de suivi
 - Survie globale, survie sans progression (préciser si intention de traiter)
 - Facteurs pronostiques
 - Qualité de vie
7. Données médico-économiques, si disponibles. Seront entre autres précisés
 - Durée d'hospitalisation
 - Durée cumulée du traitement
 - Nombre d'hospitalisations
8. Taux de succès de la stratégie chirurgicale et médicale en intention de traiter
 - Les causes d'échec pour raisons néoplasiques ou morbidité majeure médicale ou chirurgicale au-delà de 90 jours seront mentionnées
 - Réponse objective à la chimiothérapie si disponible
 - Facteurs prédictifs d'échec de la stratégie
9. Évaluation de la prise en charge par le patient
10. Synthèse
11. Recommandation avec grade (formulation sera revue en séance plénière)
12. Références
13. Tableau récapitulatif des données extraites

15.4 Annexe 4 : (tableau 1, question 1) Recommandations pour le bilan à réaliser en cas de diagnostic de MHCCR

| | Examen clinique complet (TR, aires ganglionnaires) | TDM abdo-pelvienne* | Radiographie pulmonaire | TDM thoracique | IRM hépatique avec injection gadolinium | 18-FDG-PET | Marqueurs sériques (ACE) | Coloscopie complète | Échographie abdominale avec injection de produit de contraste | Biopsies lésions hépatiques |
|-------------------------------|--|---------------------|-------------------------|----------------|---|---|--------------------------|--------------------------|---|--|
| Garden et coll. ²³ | | X | X | Recommandée | | Si risque élevé de récurrence locale ou péritonéale | X | | | |
| ANAES ²⁴ | X | X | | X | Si TDM contre-indiquée ou doute | Si risque élevé de dissémination extrahépatique | X | Si date de plus de 3 ans | | |
| FFCD ²⁵ | X | X | | X | Si TDM contre-indiquée ou doute | Si disponible sans retarder le traitement des MHCCR | X | Si date de plus de 3 ans | | Si doute ou pas de traitement chirurgical envisagé |

* La TDM abdominopelvienne est réalisée avec injection IV de produit de contraste. Les coupes sont au minimum de 5 mm. Un temps portal est indispensable et il est recommandé de réaliser des acquisitions aux différents temps vasculaires (artériel, portal et tardif). L'utilisation d'un scanner multidétector est recommandée

15.5 Annexe 5 : (tableau 2, question 2) Liste des publications retenues pour l'évaluation d'une attitude privilégiant la chirurgie première, avant chimiothérapie chez les patients ayant des MHSCCR au moment du diagnostic

| Auteur | Journal | Année de publication | Méthodologie | n |
|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Bajwa et coll. ⁶⁹ | Eur J Surg Oncol | 2009 | Rétrospectif comparatif | 28 chirurgie, 39 chimiothérapie |
| Benoist et coll. ⁵⁰ | Br J Surg | 2005 | Prospectif comparatif | 32 chirurgie, 27 chimiothérapie |
| Cook et coll. ⁵¹ | Ann Surg Oncol | 2005 | Rétrospectif comparatif | 17 657chirurgie,9 097chimiothérapie |
| Evans et coll. ⁵² | World J Surg Oncol | 2009 | Prospectif comparatif | 45 chirurgie, 52 chimiothérapie |
| Galizia et coll. ⁵³ | Arch Surg | 2008 | Rétrospectif comparatif | 42 chirurgie, 23 chimiothérapie |
| Kaufman et coll. ⁵⁴ | Colorectal Dis | 2008 | Rétrospectif comparatif | 115 chirurgie, 69 chimiothérapie |
| Konyalian et coll. ⁵⁵ | Colorectal Dis | 2007 | Rétrospectif comparatif | 62 chirurgie, 47 chimiothérapie |
| Kuo et coll. ⁵⁶ | Dis Colon Rectum | 2003 | Rétrospectif non comparatif | 71 chirurgie |
| Michel et coll. ⁵⁷ | Gastroenterol Clin Biol | 2004 | Rétrospectif comparatif | 31 chirurgie,23 chimiothérapie |
| Muratore et coll. ⁵⁸ | Ann Surg Oncol | 2007 | Prospectif non comparatif | 35 chimiothérapie |
| Rosen et coll. ⁵⁹ | Arch Surg | 2000 | Rétrospectif non comparatif | 120 chirurgie |
| Ruo et coll. ⁶⁰ | J Am Coll Surg | 2003 | Rétrospectif comparatif | 127 chirurgie,1 103 chimiothérapie |
| Sarela et coll. ⁶¹ | Br J Surg | 2001 | Rétrospectif non comparatif | 24 chimiothérapie |
| Scoggins et coll. ⁶² | Ann Surg Oncol | 1999 | Rétrospectif non comparatif | 66 chirurgie, 23 chimiothérapie |
| Stelzner et coll. ⁶³ | J Surg Oncol | 2005 | Rétrospectif comparatif | 128 chirurgie, 58 chimiothérapie |
| Tebbutt et coll. ⁶⁴ | Gut | 2003 | Prospectif comparatif | 280 chirurgie, 82 chimiothérapie |

15.6 Annexe 6 : (tableau 3, question 2) Tableaux de synthèse des articles retenus pour la question 2

| Article | Nb Patients | Nombre de patients chirurgie première | Nombre de patients avec MHS | Période | Mortalité (%) | Morbidité (%) | R0 (%) | Complication sous chimio (%) | Réinterventions non programmées (%) | Survie médiane | Survie actuarielle |
|----------------------------------|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------|---------------|---------------|--------|---|-------------------------------------|--|--------------------|
| Bajwa et coll. ⁶⁹ | 67 | 28 | 67 | 1999-2005 | 3 | 25 | | | | 14 mois (R) 6 mois (NR) p=0,005 | |
| Benoist et coll. ⁵⁰ | 59 | 32 | 59 | 1997-2002 | 0 | 19 | 19 (R) | Occlusion 14,8 Hémorragie 0 Perforation 0 | 15 (NR) | 23 mois (R) 22 mois (NR) p=0,75 | |
| Cook et coll. ⁵¹ | 26754 | 17657 | | 1988-2000 | | | | | | -11 mois (R) -2 mois (NR) -p<0,001 | 1 an 12-59 % |
| Evans et coll. ⁵² | 97 | 45 | 97 | 1999-2006 | 16 | | | | 2 (NR) | 11 mois (R) 9 mois | 2 ans 12-18 % |
| Galizia et coll. ⁵³ | 65 | 42 | 65 | 1995-2005 | 0 | 21,4 | 90 (R) | | 30 (NR) | 15 mois (R) 12 mois (CNR) p=0,03 | 4 ans 0-15 % |
| Kaufman et coll. ⁵⁴ | 184 | 115 | 184 | 1998-2003 | | | | | | 22 mois (R) 15 mois (NR) | 3 ans 18 % |
| Konyalian et coll. ⁵⁵ | 109 | 62 | 67 | 1991-2002 | 5 | 19 | | | 4,3 (NR) | 12,5 mois (R) 4,6 mois (NR) p<0,0001 | |
| Kuo et coll. ⁵⁶ | 71 | 71 | 25 | 1992-1999 | 6 | 21,1 | 19,7 | | | - | |
| Michel et coll. ⁵⁷ | 54 | 31 | 54 | 1996-1999 | 0 | | 9 (NR) | Occlusion 21,7 | 21,7 (NR) | 21 mois (R) 14 mois (NR) p=0,71 | |
| Muratore et coll. ⁵⁸ | 35 | 0 | 35 | 2000-2004 | | | | Occlusion 5,6 Hémorragie 2,9 | 2,8 | - | |
| Rosen et coll. ⁵⁹ | 120 | 120 | 120 | 1984-1998 | 6 | 22,5 | | | | | 5 ans 10 % |
| Ruo et coll. ⁶⁰ | 1230 | 127 | 230 | 1996-1999 | 1,6 | 22 | | Total 29 | 29 (NR) | 16 mois (R) 9 mois (NR) p<0,001 | 2 ans 6-25 % |
| Sarela et coll. ⁶¹ | 24 | 0 | 24 | 1997-2000 | 0 | 0 | 4 | Total 29 Occlusion 19 | 25 | 10,3 mois (NR) | 1 an 44 % |
| Scoggins et coll. ⁶² | 89 | 66 | 76 | 1985-1997 | 5 | 30 | | Occlusion 8,7 Hémorragie 3 | 9 (NR) | 14,5 mois (R) 16,6 mois (NR) p=0,59 | 2 ans 17 %-18 % |
| Stelzner et coll. ⁶³ | 186 | 128 | 94 | 1995-2001 | 5 | 10 | | | | 11,4 mois (R) 4,6 mois (NR) | |

15.7 Annexe 7 : (tableau 4, question 3) Séries de la littérature retenues pour la rédaction des recommandations sur le rôle de la chimiothérapie première

| Séries | Période | Patients | Méthodologie |
|----------------------------------|-----------|----------|--|
| Bajwa et coll. ⁶⁹ | 1999-2005 | 67 | Unicentrique rétrospective Non comparative |
| Benoist et coll. ⁵⁰ | 1997-2002 | 27 | Cas témoins Comparative |
| Evans et coll. ⁵² | 1999-2006 | 52 | Unicentrique prospective Comparative |
| Galizia et coll. ⁵³ | 1995-2005 | 23 | Unicentrique rétrospective Comparative |
| Michel et coll. ⁵⁷ | 1996-1999 | 23 | Unicentrique rétrospective Comparative |
| Muratore et coll. ⁵⁸ | 2000-2004 | 35 | Unicentrique prospective Non comparative |
| Ruo et coll. ⁶⁰ | 1996-1999 | 103 | Unicentrique rétrospective Comparative |
| Sarela et coll. ⁶¹ | 1999-2000 | 24 | Unicentrique rétrospective Non comparative |
| Scoggins et coll. ⁶² | 1985-1997 | 23 | Unicentrique rétrospective Comparative |
| Tebbut et coll. ⁶⁴ | 1990-2000 | 82 | Unicentrique prospective Comparative |
| Temple et coll. ⁶⁶ | 1991-1999 | 2542 | Multicentrique rétrospective Comparative |
| Poulsides et coll. ⁶⁸ | 2000-2006 | 233 | Unicentrique - prospective Non comparative |
| Cléments et coll. ⁷⁴ | 2003-2006 | 37 | Unicentrique rétrospective Non comparative |
| Karoui et coll. ⁷⁵ | 2000-2007 | 68 | Unicentrique prospective Non comparative |

15.8 Annexe 8 : (tableau 5, question 3) Séries de la littérature rapportant les résultats de la chimiothérapie première chez des patients avec MHSCCR non résécables

| Séries | Protocole de chimiothérapie | Atteinte hépatique | | Atteinte extrahépatique | |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|--------------|
| | | | | | |
| Bajwa et coll. ⁶⁹ | 5-FU Folfox Folfiri | Multiplés et bilobaires | 94 % | 0 | 0 |
| Benoist et coll. ⁵⁰ | LV5FU2 Folfox Folfiri | <25 % ≥ 25 % | 11 % 89 % | Oui mais NP | 7 % |
| Evans et coll. ⁵² | NP | NP | NP | NP | NP |
| Galizia et coll. ⁵³ | LV5FU2 Folfox Folfiri | <25 % ≥ 25 % | 39 % 61 % | 0 | 0 |
| Michel et coll. ⁵⁷ | Folfox Folfiri | Surface tumorale | 88 cm ² | Poumon | 13 % |
| Muratore et coll. ⁵⁸ | Folfox | Multiplés et bilobaires | 74 % | Oui mais NP | 20 % |
| Ruo et coll. ⁶⁰ | LV5FU2 | <25 % ≥ 25 % | 45 % 55 % | Oui mais NP | 59 % |
| Sarela et coll. ⁶¹ | LV5FU2 Folfox Folfiri | <25 % ≥ 25 % | 27 % 73 % | Poumon Péritoine | 42 % 25 % |
| Scoggins et coll. ⁶² | NP | <25 % ≥ 25 % | 60 % 40 % | Poumon Péritoine | 38 % 4 % |
| Tebbut et coll. ⁶⁴ | 5-FU autres | NP | NP | Péritoine | 20 % |
| Temple et coll. ⁶⁶ | NP | NP | NP | Oui mais NP | NP |

| | | | | | |
|----------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------|---|------|
| Poulsides et coll. ⁶⁸ | Folfox Folfiri Avastin | Présente | 95 % | Rétropéritoine Poumon Péritoine Os | |
| Cléments et coll. ⁷⁴ | 5-FU Folfox Folfiri | < 1/3 1/3-2/3 > 2/3 | 12 14 6 | Péritoine | 3 % |
| Karoui et coll. ⁷⁵ | Folfox Folfiri Avastin | Bilobaires | 80 % | Poumon, peritoine... | 57 % |

15.9 Annexe 9 : (tableau 6, question 3) Résultats des séries de la littérature rapportant les résultats de la chimiothérapie première chez des patients avec MHSCCR non résécables

| Séries | Période d'étude | Patients (n) | Morbidity (%) | Délai complication (mois) | Type de complications de la tumeur primitive | | | Chirurgie non programmée | Prothèse colique (n) | Résection secondaire R0 (%) | Survie Médiane (mois) |
|----------------------------------|-----------------|--------------|---------------|---------------------------|--|------------|-------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | | | | | Occlusion | Hémorragie | Perforation | | | | |
| Bajwa et coll. ⁶⁹ | 1999-2005 | 67 | 40 % | NP | 28 % | 2 % | 0 | 40 % | 0 | 7 % | 6-14 |
| Benoist et coll. ⁵⁰ | 1997-2002 | 27 | 15 % | NP | 15 % | 0 | 0 | 15 % | 0 | 22 % | 22 (1-38) |
| Evans et coll. ⁵² | 1999-2006 | 52 | 23 % | 6 - 47 | 6 % | 17 % | 0 | 2 % | 12 | NP | 7 (2-15) |
| Galizia et coll. ⁵³ | 1995-2005 | 23 | 30 % | 10 (3 - 22) | 17 % | 4 % | 9 % | 17 % | 2 | 4 % | 12 (11-14) |
| Michel et coll. ⁵⁷ | 1996-1999 | 23 | 22 % | 4 (2 - 8) | 22 % | 0 | 0 | 22 % | 0 | 9 % | 14 |
| Muratore et coll. ⁵⁸ | 2000-2004 | 35 | 8,5 % | 2 - 11 | 6 % | 3 % | 0 | 3 % | 0 | 37 % | 18 (14-21) |
| Ruo et coll. ⁶⁰ | 1996-1999 | 103 | 29 % | <6 | 29 % | 0 | 0 | 29 % | 0 | NP | 9 |
| Sarela et coll. ⁶¹ | 1999-2000 | 24 | 29 % | 0,5 - 20 | 17 % | 0 | 0 | 9 % | 2 | 4 % | 10 (6-18) |
| Scoggins et coll. ⁶² | 1985-1997 | 23 | 9 % | 1 - 7 | 9 % | 0 | 0 | 9 % | 0 | NP | 17 (7-84) |
| Tebbut et coll. ⁶⁴ | 1990-2000 | 82 | 23 % | NP | 13 % | 4 % | 6 % | 10 % | 0 | NP | 8 |
| Temple et coll. ⁶⁶ | 1991-1999 | 2542 | 32 % | NP | 35 %** | 28 % | 35 %** | 32 % | | 1 % | 3 |
| Poulsides et coll. ⁶⁸ | 2000-2006 | 233 | 11 % | 1 - 36 | 8 % | 0 | 2 % | 7 % | 9 | 20 % | 18 (16-20) |
| Cléments et coll. ⁷⁴ | 2003-2006 | 37 | 8 % | 3 - 4 | 8 % | 0 | 0 | 5 % | 1 | NP | 14 (0-33) |
| Karoui et coll. ⁷⁵ | 2000-2007 | 37 | 32 % | 4,5 (1-16) | 24 % | 0 | 8 % | 16 % | 6 | 13,5 % | 15 (9-21) |

15.10 Annexe 11 : (tableau 7, question 5) Récapitulatif des articles sélectionnés « Résection combinée de la tumeur primitive et des MHSCCR »

| Auteur | n | Mortalité | Morbidité | Clavien 3-4 | Réintervention | Durée d'hospitalisation(j) (median) | R0 | Survie médiane (mois) | Survie à 5 ans | Succès stratégie |
|--------------------------------------|-----|-----------|-----------|-------------|----------------|-------------------------------------|-------|-----------------------|----------------|------------------|
| Rosen et coll. ⁵⁹ | 34 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| De Santibanes et coll. ⁹⁷ | 71 | 0 % | 21,00 % | - | 7,0 % | 8,0 | - | 21,0 | 38,0 % | 90,0 % |
| Minagawa et coll. ⁹⁸ | 142 | 0 % | - | - | - | - | - | 37,0 | 35,0 % | - |
| Yan et coll. ⁹⁹ | 73 | 0 % | 32,00 % | - | - | 7,0 | - | 37,0 | 36,0 % | - |
| Martin et coll. ¹⁰⁰ | 70 | 3 % | 55,00 % | 71,0 % | - | - | - | - | - | - |
| Tanaka et coll. ¹⁰¹ | 39 | 0 % | 28,00 % | 5,0 % | 5,0 % | 25,6 | - | - | 53,0 % | - |
| Capussotti et coll. ¹⁰² | 70 | 1 % | 35,00 % | - | - | - | - | - | 30,8 % | - |
| Moug et coll. ¹⁰³ | 32 | 0 % | 34 % | 9 % | - | 12 | - | 39 | 21 % | |
| Vassiliou et coll. ¹⁰⁴ | 25 | 0 % | 12,00 % | 0,0 % | 0,0 % | 12,0 | - | - | 28,0 % | - |
| Lee et coll. ¹⁰⁵ | 138 | 0 % | - | - | - | - | 67 % | 28,4 | - | - |
| Sasanuma et coll. ¹⁰⁶ | 42 | 0 % | 29,00 % | - | 5,0 % | - | - | 43,0 | 38,0 % | - |
| Turrini et coll. ¹⁰⁷ | 57 | 3,5 % | 21,00 % | - | - | 18,0 | 100 % | 46,0 | 32,0 % | - |
| Weber et coll. ¹⁰⁸ | 35 | 0 % | 23,00 % | - | - | 17,0 | - | 35,0 | 22,0 % | - |
| Tocchi et coll. ¹¹⁰ | 78 | 2,5 % | 15,00 % | - | - | 13,2 | 100 % | 51,8 | 47,0 % | - |
| Bolton et coll. ¹¹¹ | 36 | 17 % | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Chua et coll. ¹¹² | 64 | 0 % | 53,00 % | - | - | 11,0 | - | 27,0 | - | - |
| Fujita et coll. ¹¹³ | 83 | 0 % | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Reddy et coll. ¹¹⁵ | 135 | 3 % | 36,00 % | 55,0 % | - | 8,5 | - | - | - | - |
| Stojanovic et coll. ¹¹⁶ | 31 | 0 % | 19,00 % | - | - | 10,2 | - | - | - | - |
| Taniai et coll. ¹¹⁷ | 37 | 0 % | - | - | - | - | - | - | 37,8 % | - |
| Lyass et coll. ¹¹⁸ | 26 | 0 % | 27,00 % | 20,0 % | 0,0 % | 14,0 | - | 21,0 | 28,0 % | - |
| Zhang et coll. ¹¹⁹ | 43 | 2 % | 19,00 % | - | - | - | - | - | - | - |
| Martin et coll. ¹²¹ | 134 | 2 % | 48,00 % | 30,0 % | 30,0 % | 10,0 | - | - | - | - |
| Sugawara et coll. ¹²³ | 109 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

15.11 Annexe 10 : Classification des complications chirurgicales selon Clavien

Grade I Tout écart par rapport à l'évolution postopératoire normale sans la nécessité d'un traitement pharmacologique ou chirurgical, endoscopique, radiologique et les interventions.

- Sont admis des schémas thérapeutiques : les médicaments comme les anti-émétiques, des antipyrétiques, des analgésiques, les diurétiques, les électrolytes, et physiothérapie. Ce grade comprend également des infections de paroi mises à plat au lit du malade.

Grade II nécessitant un traitement pharmacologique avec des médicaments autres que ceux autorisés pour le premier grade de complications. Les transfusions sanguines et de la nutrition parentérale totale doivent également être incluses.

Grade III nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou un geste radiologique

- **Grade III a** pas d'intervention sous anesthésie générale
- **Grade III b** intervention sous anesthésie générale

Grade IV complication potentiellement mortelle (y compris les complications touchant le système nerveux central*) nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs

- **Grade IVa** unique dysfonctionnement organique (y compris dialyse)
- **Grade IVb** dysfonction de plusieurs organes

Grade V mort du patient

Suffixe D si le patient souffre d'une complication au moment de la sortie d'hospitalisation, le suffixe « d » (pour « incapacité ») est ajouté à la classe respective de chaque complication. Ceci indique la nécessité d'un suivi pour évaluer pleinement la complication.

* Hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique, le saignement subarachnoïdal, mais à l'exclusion des accidents ischémiques transitoires

15.12 Annexe 12 : (tableau 8, question 6)

| Séries | Période | Durée | Patients MHS | Chirurgie différée (n) | Réséqués (n) | Résection Foie R0 (n) |
|--------------------------------------|---------|-------|--------------|------------------------|--------------|-----------------------|
| Mentha et coll. ⁷⁸ | 99-05 | 6 | 20 | 17 | 13 | 13 |
| Minagawa et coll. ⁹⁸ | 80-02 | 22 | 187 | 45 | 45 | 45 |
| Yan et coll. ⁹⁹ | - | - | 103 | 30 | 30 | 30 |
| Martin et coll. ¹⁰⁰ | 84-01 | 17 | 240 | 106 | 106 | - |
| Capussotti et coll. ¹⁰² | 85-04 | 19 | 127 | 57 | 57 | - |
| Moug et coll. ¹⁰³ | - | - | 50 | 25 | 25 | - |
| Vassiliou et coll. ¹⁰⁴ | 96-04 | 8 | 103 | 78 | 78 | - |
| Turrini et coll. ¹⁰⁷ | 94-05 | 11 | 119 | 62 | 62 | 62 |
| Weber et coll. ¹⁰⁸ | 87-00 | 13 | 97 | 62 | 62 | - |
| Thelen et coll. ¹⁰⁹ | 88-05 | 17 | 219 | 179 | 179 | - |
| Chua et coll. ¹¹² | 86-99 | 13 | 96 | 32 | 32 | - |
| Fujita et coll. ¹¹³ | 83-92 | 19 | 102 | 19 | 19 | - |
| Reddy et coll. ¹¹⁵ | 85-06 | 21 | 610 | 475 | 475 | - |
| Martin et coll. ¹²¹ | 97-08 | 11 | 230 | 160 | 160 | - |
| Allen et coll. ¹²⁴ | 95-00 | 5 | 167 | 106 | 90 | - |
| Fuks et coll. ¹²⁵ | 2002-07 | 5 | 88 | 21 | 21 | - |
| Gallagher et coll. ¹²⁶ | 95-00 | 5 | 107 | 107 | 107 | - |
| Hamady et coll. ¹²⁷ | 93-01 | 8 | 270 | 270 | 270 | 182 |
| Lambert et coll. ¹²⁸ | 85-98 | 13 | 36 | 28 | 10 | - |
| Reddy et coll. ¹²⁹ | 95-05 | 10 | 499 | 390 | 390 | - |
| Shimizu et coll. ¹³⁰ | 95-05 | 10 | 50 | 28 | 28 | - |
| Slupski et coll. ¹³¹ | 97-06 | 9 | 89 | 61 | 61 | - |
| Van Der Pool et coll. ¹³² | 00-08 | 8 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| Yoshidome et coll. ¹³³ | 85-06 | 21 | 137 | 21 | 21 | - |

15.13 Annexe 13: (tableau 9, question 6)

| Séries | Mortalité (%) | Mortalité cumulée (%) | Morbidité hépatectomie (%) | Morbidité cumulée (%) | Grade complications |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| Mentha et coll. ⁷⁸ | 0 | - | 19 | - | >2 |
| Minagawa et coll. ⁹⁸ | 0 | - | - | - | - |
| Yan et coll. ⁹⁹ | 0 | - | 43 | - | Tous Types |
| Martin et coll. ¹⁰⁰ | 2 | 2 | 67 | 67 | Tous Types |
| Capussotti et coll. ¹⁰² | 0 | - | 37 | - | Tous Types |
| Moug et coll. ¹⁰³ | 0 | - | 8 | - | Tous Types |
| Vassiliou et coll. ¹⁰⁴ | 0 | - | 75 | - | Tous Types |
| Turrini et coll. ¹⁰⁷ | 4,84 | - | 31 | - | Tous Types |
| Weber et coll. ¹⁰⁸ | 0 | - | 32 | - | Tous Types |
| Thelen et coll. ¹⁰⁹ | 1,12 | - | 25 | - | Tous Types |
| Chua et coll. ¹¹² | 3,13 | - | 41 | - | Tous Types |
| Fujita et coll. ¹¹³ | 0 | - | - | - | - |
| Martin et coll. ¹²¹ | 2 | 2 | 55 | 55 | Tous Types |
| Reddy et coll. ¹¹⁵ | 1,05 | - | 24 | - | Tous Types |
| Allen et coll. ¹²⁴ | - | - | - | - | - |
| Fuks et coll. ¹²⁵ | 0 | 3,2 | - | - | - |
| Gallagher et coll. ¹²⁶ | - | - | - | - | - |
| Hamady et coll. ¹²⁷ | - | - | - | - | - |
| Lambert et coll. ¹²⁸ | - | - | - | - | - |
| Reddy et coll. ¹²⁹ | - | - | 24 | - | Tous Types |
| Shimizu et coll. ¹³⁰ | - | - | - | - | - |
| Slupski et coll. ¹³¹ | 1,64 | - | 13 | - | Tous Types |
| Van Der Pool et coll. ¹³² | - | - | 17 | - | Tous Types |
| Yoshidome et coll. ¹³³ | - | - | - | - | - |

15.14 Annexe 14: (tableau 10, question 6)

| Séries | Taux de succès (%) | Suivi (mois) | Suivi (extr) | Survie sans récurrence 3 ans (%) | Survie globale 3 ans (%) | OS 5Y (%) |
|--------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|----------------------------------|--------------------------|-----------|
| Mentha et coll. ⁷⁸ | 80 | 25 | 25 (10-66) | - | 81 | 61 |
| Minagawa et coll. ⁹⁸ | - | 30 | 30,00 | - | - | - |
| Yan et coll. ⁹⁹ | - | - | - | - | 49 | 37 |
| Martin et coll. ¹⁰⁰ | - | - | - | - | - | - |
| Capussotti et coll. ¹⁰² | - | 33,7 | 33,7(6-86) | - | 55 | 32 |
| Moug et coll. ¹⁰³ | - | - | - | - | 44 | - |
| Vassiliou et coll. ¹⁰⁴ | - | - | - | 25 (5y) | 44 | 31 |
| Turrini et coll. ¹⁰⁷ | - | 66 | 66 (6-144) | - | 57 | 25 |
| Weber et coll. ¹⁰⁸ | - | 30 | 30 (3-91) | - | 45 | 22 |
| Thelen et coll. ¹⁰⁹ | - | 64 | 64 (+/-54) | - | - | 39 |
| Chua et coll. ¹¹² | - | 34 | 34,00 | 20,2 | 43 | 43 |
| Fujita et coll. ¹¹³ | - | 60 | > 60 | - | - | 31 |
| Martin et coll. ¹²¹ | - | - | - | - | - | - |
| Reddy et coll. ¹¹⁵ | - | - | - | - | - | - |
| Allen et coll. ¹²⁴ | - | 30 | 30,00 | - | - | 43 |
| Fuks et coll. ¹²⁵ | 46 | - | - | - | 39 | - |
| Gallagher et coll. ¹²⁶ | - | 63 | 63 (6-128) | - | - | 52 |
| Hamady et coll. ¹²⁷ | - | - | - | - | 60 | 44 |
| Lambert et coll. ¹²⁸ | 36 | 27 | 27,00 | - | - | 47 |
| Reddy et coll. ¹²⁹ | - | 48 | 48,00 | - | - | - |
| Shimizu et coll. ¹³⁰ | 32 | - | - | - | 87 | 52 |
| Slupski et coll. ¹³¹ | - | - | - | - | 55 | 38 |
| Van Der Pool et coll. ¹³² | - | - | - | - | - | 34 |
| Yoshidome et coll. ¹³³ | - | - | - | - | - | - |

**15.15 Annexe 15 : (tableau 11, question 7) Tableau récapitulatif des articles sélectionnés pour l'exploration cœlioscopique avant chirurgie
hépatique des MHCCR**

| Séries | N | Synchrones (%) | Mortalité (%) | Morbidité (%) | Exploration laparoscopique utile (laparotomie inutile évitée) | Faux négatif de la laparoscopie (laparotomie futile réalisée) |
|-----------------------------------|-----|----------------|---------------|---------------|---|---|
| Thaler et coll. ¹⁴⁴ | 136 | NP | 0 | 0 | 25 % | 6 % |
| Jarnagin et coll. ¹⁴⁵ | 103 | NP | 0 | 0 | 14 % CRS > 2 : 42 % | 36 % |
| Mann et coll. ¹⁴⁶ | 200 | NP | 0 | 0 | 19 % CRS 0-1:0 % - CRS 2-3:14 % - CRS 4-5:53 % | 40 % |
| Grobmeyer et coll. ¹⁴⁷ | 276 | NP | 0 | 0 | 10 % CRS 0-1 :4 % - CRS 2-3 :21 % - CRS 4-5 :38 % | 8,3 % |
| Metcalfe et coll. ²¹⁹ | 73 | NP | 0 | 0 | 33 % | 33 % |
| De Castro et coll. ²²⁰ | 32 | NP | 0 | 0 | 16 % | 29 % |

15.16 Annexe 16 : (tableau 12, question 7) Résection laparoscopique combinée colorectale et hépatique récapitulatif des articles sélectionnés

| Séries | N | Mortalité (%) | Morbidité (%) | Conversion (%) | Réinterventions non programmées (%) | Réhospitalisations non programmées (%) | Survie globale (%) | Taux de succès de la stratégie (%) |
|--------------------------------|----|---------------|---------------|----------------|-------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Milsom et coll. ¹⁴⁹ | 30 | 2 (6,7) | 2 (6,7) | 3 (10) | 0 | 0 | - | 16 (53) |
| Law et coll. ¹⁵⁰ | 77 | 0 | 11 (14) | 10 (13) | na | na | 16 mois | |
| Moloo et coll. ¹⁵¹ | 49 | 4 (8) | 7 (14) | 11 (22) | na | na | na | |

15.17 Annexe 17 : (tableau 13, question 7) Récapitulatif des articles sélectionnés concernant la résection laparoscopique combinée colorectale et hépatique

| Série | Patients | Conversion (%) | Mortalité (%) | Morbidité (%) | Résection R0 (%) | Réinterventions non programmées (%) | Réhospitalisations non programmées (%) | Survie globale (%) | Taux de succès de la stratégie (%) |
|----------------------------------|----------|----------------|---------------|---------------|------------------|-------------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| Bretagnol et coll. ⁹⁶ | 10 | 0 | 0 | 4 (40 %) | 100 % | 1 (10 %) | 0 | na | na |
| Patriti et coll. ¹⁵² | 7 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | na | na |
| Kim et coll. ¹⁵³ | 10 | 0 | 0 | 2 (20 %) | 100 | 1 (10 %) | 0 | na | na |
| Akiyoshi et coll. ¹⁵⁴ | 5 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | na | na |

15.18 Annexe 18 : (tableau 14, question 7) Résections laparoscopiques palliatives

| Série | N. pts | Synchrones (%) | Mortalité (%) | Morbidité (%) | Résection R0 (%) | Survie globale (%) 1 an / 3 ans / 5 ans | Survie sans récurrence (%) 1 an / 3 ans / 5 ans | Taux de succès de la stratégie (%) |
|----------------------------------|--------|----------------|---------------|---------------|------------------|--|--|------------------------------------|
| Castaing et coll. ¹³⁹ | 60 | 48 | 1,7 | 27 | 87 | 97 / 82 / NP | 70 / 47 / 35 | 88 |
| Nguyen et coll. ¹⁴⁰ | 109 | NP | 0 | 13 | 95 | 88 / 69 / 50 | 65 / 43 / 43 | 96 |
| Kazaryan et coll. ¹⁴¹ | 96 | NP | NP | NP | 85 | 90 / 78 / 50 | NP | NP |
| Sasaki et coll. ¹⁴² | 39 | 25 | 0 | 0,5 | 89 | 90 / 60 / NP | NP | NP |

15.19 Annexe 19 : (tableau 15, question 9) Résécabilité et survie des patients ayant des métastases hépatiques synchrones de cancers colorectaux dans les centres experts, les registres et les centres non experts. Toutes ces études sont rétrospectives. La survie est exprimée en pourcentage de survie actuarielle à 5 ans

| Séries | Période | Source | n. pts MHCCR synchrone (global) | % résection | Mortalité / définition synchrone (global) | Survie globale synchrone (global) | Survie réséqués synchrone (global) |
|-----------------------------------|-----------|-------------------|---------------------------------|---------------|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| Sjövall et coll. ¹⁷⁶ | 1996-1999 | Registre cancer | 316 (508) ³ | 4 - 8 % | NP | (2 %) | NP |
| Wang et coll. ¹⁷⁷ | 1991-2003 | Registre SEER | NP ² | NP | NP | NP | 19 % (22 %) |
| Manfredi et coll. ¹⁷⁸ | 1976-2000 | Registre cancer | 1956 ¹ | 6 % | NP | (3 %) | 11 % |
| Leporrier et coll. ¹⁷⁹ | 1994-1999 | Registre cancer | 250 (358) ² | 10 % | NP | (4 %) | NP / (30 %) |
| Cummings et coll. ¹⁸⁰ | 1991-2001 | Registre SEER | 7673 (13599) ³ | 5,6 % (6,1 %) | 4,6 % (4,3 %) / J30 | NP | 23 % (a) |
| Al Sahaf et coll. ¹⁸³ | 1996-2006 | Centre non expert | 79 (109) ⁴ | NP (1 %) | NP | NP | NP |
| Robertson et coll. ¹⁸⁶ | 2000-2004 | Registre Medicare | NP ² | NP | (4 % - 8 %) / J30-90 | NP | NP / (25 %) |

¹ Dont 77 % de métastases hépatiques isolées

² Dont 82 % de métastases hépatiques isolées

³ % de métastases extrahépatiques non précisé

⁴ Dont 69 % de métastases hépatiques isolées

15.20 Annexe 20 : (tableau 16, question 9) Influence de l'activité des centres (définie par le nombre annuel d'hépatectomies réalisées, sur la mortalité opératoire et la survie à 5 ans. Le risque relatif (RR, analyse multivariée) est indiqué lorsqu'il était étudié

| Séries | Période | Définition | Mortalité | p multivariée | Survie 5 ans | p multivariée |
|------------------------------------|-----------------|---------------|-----------|---------------|--------------|---------------|
| Shah et coll. ¹⁷⁵ | 1996-2004 | > 9 c | 3 % | NR | 55 mois | 0,005 / 0,72 |
| | Synchrone 20 % | < 9 c | 4 % | a | 41 mois | b |
| Wang et coll. ¹⁷⁷ | 1991-2003 | >29 | NP | | NP | 0,02 / 0,65 |
| | Synchrone 100 % | 9-29 | NP | | NP | 0,04 / 0,71 |
| | | 1-8 | NP | | NP | 1 |
| | MHCCR | n. hepat / an | | ou RR | ou médiane | /RR |
| Dimick et coll. ²²¹ | 1994-1998 | > 12 | 3 % | 0,02 / 0,32 | | |
| | Etio NP | < 12 | 10 % | | | |
| Fong et coll. ²²² | 1995-1996 | > 25 | 4 % | 1 | | |
| | MHCCR 70 % | < 25 | 9 % | 1,8 | | 0,001 / 1,3 |
| Asiyanbola et coll. ²²³ | 1998-2004 | > 50 | 3 % | 1 | | |
| | MHCCR 34 % | 10-50 | 4 % | 1,96 | | |
| | | < 10 | 7 % | 2,94 | | |
| Nathan et coll. ²²⁴ | 1998-2005 | > 110 | 2,5 % | 0,48 | | |
| | Etio NP | 30-110 | 1,9 % | 0,78 | | |
| | | < 30 | 1,2 % | 1 | | |

Définition : nbre d'hépatectomies /an, NR : non réalisé

a : dans les centres à haut débit, les métastases étaient plus souvent synchrones et volumineuses et les résections étaient plus souvent majeures

b : l'influence indépendante persistait après exclusion des décès périopératoires

c : la stratification s'est faite en fonction des centres ayant réalisé plus ou moins de 80 hépatectomies au cours des 9 années de l'étude (extrapolée pour la cohérence du tableau à 9 hépatectomies / an)

15.21 Annexe 19 : Classification de Balducci

| | Type 1 | Type 2 | Type 3 |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|
| Age | >75 | >75 | >85 |
| ADL | 6/6 | Normal | Anormal |
| IADL | 8/8 | > de 1 point | > de 2 points |
| Comorbidités | 0 | Une légère | >2 sévères |
| Syndrome G | 0 | 0 | >1 |
| Mortalité | 8-12 % | 16-25 % | >40 % |

L'arbre décisionnel thérapeutique théorique proposé par Balducci repose sur une comparaison de l'espérance de vie spontanée hors cancer à celle de la pathologie néoplasique. Cette comparaison permet distinguer trois groupes :

- les **sujets « Balducci 1 »** ou « harmonieux », sans « comorbidités », dont l'espérance de vie est liée uniquement à la pathologie cancéreuse et dont la prise en charge se calque à celle des patients plus jeunes ;
- les **sujets « Balducci 2 »** ou « intermédiaires », où jouent les vulnérabilités de la pathologie néoplasique et de comorbidités, pour lesquels seront proposées soit une réadaptation en vue d'une prise en charge classique, soit des thérapeutiques adaptées ;
- les **sujets « Balducci 3 »** ou « très fragiles » dont le pronostic est engagé à court/moyen terme et orientés vers une prise en charge palliative.

Au-delà de la théorie, une telle classification pose le problème théorique, non seulement de l'estimation de l'espérance de vie hors cancer, mais aussi de l'évaluation de la survie liée au cancer, elle-même influencée par la situation carcinologique (cancer local ou métastatique, histologie) et les covariables de l'évaluation gériatrique.