



HAL
open science

Évaluation des stratégies de prise en charge du cancer du rectum d'emblée métastatique

Christophe Taoum

► **To cite this version:**

Christophe Taoum. Évaluation des stratégies de prise en charge du cancer du rectum d'emblée métastatique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03021391

HAL Id: dumas-03021391

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03021391v1>

Submitted on 24 Nov 2020

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

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



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

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Christophe TAOUM

le 13 Octobre 2020

TITRE :

EVALUATION DES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU
RECTUM D'EMBLÉE MÉTASTATIQUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Philippe ROUANET

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marc YCHOU

Monsieur le Professeur Jean-Michel FABRE

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

Monsieur le Professeur Boris GUIU

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

Christophe TAOUM

le 13 Octobre 2020

TITRE :

EVALUATION DES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU
RECTUM D'EMBLÉE MÉTASTATIQUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Philippe ROUANET

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marc YCHOU

Monsieur le Professeur Jean-Michel FABRE

Monsieur le Professeur Pierre-Emmanuel COLOMBO

Monsieur le Professeur Boris GUIU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maitres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIÈRES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 2^{ème} classe

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{re} classe

COSTA David

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

A Monsieur le Professeur Rouanet,

Bien plus qu'un Président de jury de thèse, vous êtes devenu mon mentor très tôt durant mon internat. Votre expertise et votre sens aigu du travail sont une grande source d'inspiration. J'ai l'immense privilège de réaliser mon clinicat dans votre service, et je sais d'avance que ma formation en tant que chirurgien est assurée à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Ychou,

Ces sept mois de l'autre côté de la passerelle en oncologie médicale ont été pour moi une riche expérience, tant sur le plan médical que humain. Votre accessibilité et votre implication auprès des étudiants sont des qualités précieuses que nous nous devons tous de cultiver. C'est un véritable honneur de vous avoir en tant que membre de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Fabre,

Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Passé tardivement dans votre service, j'ai d'autant plus apprécié vos compétences et votre habileté chirurgicale qui continuera d'inspirer tous les chirurgiens qui ont croisé votre route.

A Monsieur le Professeur Colombo,

A Pierre-Emmanuel, tu es certainement la personne la plus à même de me comprendre. Je ne te remercierai jamais assez pour ton écoute, ton soutien, tes conseils et ton encadrement. Ta sympathie et ton humilité n'ont d'égal que ton talent. C'est un grand honneur pour moi de poursuivre ma formation à tes côtés.

A Monsieur le Professeur Guiu,

Votre expertise et vos idées sont sources de stimulation et poussent au-delà de votre spécialité, à ce que chacun dans sa branche réfléchisse à la médecine de demain, moderne et innovante. Merci de me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

À mes parents, Lydia et Ibrahim (alias Bob), votre amour et votre soutien indéfectibles sont les moteurs qui m'ont permis d'être qui je suis aujourd'hui. L'éducation que nous avons reçue, basée sur le respect, la droiture, l'humilité, l'entraide, et la valeur du travail, nous a mis sur les rails d'une vie saine. Je suis très fier d'être votre fils.

À ma soeur Carole, et à mon frère Alexandre, il m'était impossible de nous séparer, ne serait-ce que sur une page. Si l'Univers devait définir l'Amour fraternel, c'est sans nul doute nous qu'il choisirait. Notre complicité, nos rires, nos larmes, nos ambitions et nos doutes sont mes biens les plus précieux, et je sais au plus profond de moi que ce lien ne sera jamais brisé.

À Marie-Line, ma deuxième maman, qui nous a élevé avec autant d'amour que de fermeté (dédicace à la règle en bois!). Tu as été la confidente de mes premiers jours, et c'est toujours une immense joie d'entendre ton rire, quand je sais toutes les larmes que tu as déjà versées. Si aujourd'hui j'ai foi en la vie, c'est en grande partie grâce à toi.

À mon oncle Philippe, confident de toujours, nos discussions interminables et notre recherche de Vérité sont le reflet du lien si spécial qui nous unit. À notre escapade au Bhoutan!

À Laurence, Claudia et Anthony, ma deuxième fratrie, vous pourrez toujours compter sur mon soutien. La vie ne vous a pas épargné, mais je sais que des jours lumineux vous attendent. À ma tante Fadia, ton amour n'a d'égal que ton courage.

À mon oncle Rizkallah, parti bien trop tôt. Ton érudition, à faire pâlir les plus grands historiens et philosophes, nous faisait nous sentir aussi petit qu'elle nous émerveillait. Je sais que tu es fier de me voir aujourd'hui.

À mes grands-parents paternels, avec qui j'ai passé tous mes étés au Liban, aux histoires et aux chants de mon grand-père et de son amour pour la Terre.

À ma grand-mère maternelle, nous n'avons pas pu profiter de toi autant que nous l'aurions souhaité. À mon grand-père paternel (Joujou), de qui nous avons hérité notre coquetterie.

À notre petit rayon de soleil Raphaël, tu nous apportes tant de joie et de bonheur. Sans oublier Hayssam, mon beau-frère, sur qui nous pouvons toujours compter.

À Tatie Nath, merci de ton soutien et de m'avoir permis de venir me ressourcer si souvent au près de vous.

À Aurélie, ma deuxième grande soeur, et à Martine pour votre soutien. Pensée particulière pour Papi et Mamie.

À Clara et à son rire contagieux, ton soutien et tes conseils ont été précieux tout au long de mes études.

À tous mes cousins, tantes et oncles, bien trop nombreux pour tous les citer, mais je pense à chacun d'entre vous en rédigeant ces mots.

À mon parrain et à son amour de la mer, pour ton soutien.

À ma marraine, qui m'a toujours soutenu et encouragé.

À mes amies du lycée, Sybille, Solène et Laeticia, malgré la distance, nos liens restent forts.

À ma famille montpelliéraine, ô combien précieuse. Emilie, Antoine, Anaël et Orlane. Sans oublier Benja et Marie-Christine. Sans vous, cette aventure hors de ma Guadeloupe natale aurait été bien amère. J'ai trouvé en vous ce qui me manquait le plus en arrivant ici. Merci de m'avoir accueilli dans votre famille. A nos apéros, à nos moments sportifs (certes avec une petite bière avant-après) et à tous les moments précieux que nous avons partagé.

À tous les amis de l'externat qui font suite à cette rencontre, Margaux, Océ, Alex, Kévin, Béranger, Samy, Léo et tous les autres.

Puis est venu le moment de l'internat...

Au Dr Jean-Stéphane Burgel avec qui j'ai fait mes premiers pas, sans oublier Béa et Gwen.

À ce deuxième semestre d'anthologie à Val d'Aurelle, avec nos chefs Mathias et Martin, et tous les co-internes (Michaël, Laura, Jowan, Juliette, Abdu, Lucie, Léa, Andrea, Roberto et Bassem) qui m'ont offert au cours de ces 6 mois les plus beaux moments de mon internat. Nous avons fait danser tout l'ICM, parfois l'avons démoli... Merci pour ces souvenirs!

À tous les chirurgiens de Val d'Aurelle, (Mr Rouanet, Pierre-Emmanuel, Anne, Laure, Sébastien, Marian, Olivia, Dr Quenet) Merci pour tout ce que vous m'avez déjà enseigné et de tout ce qui me reste à apprendre!

À Monsieur le Professeur St Aubert, véritable modèle, pour votre gentillesse, votre humanité et votre savoir, à ces longues discussions au bloc opératoire et pendant la visite. J'étais ravi que vous me remettiez mon diplôme à la cérémonie de fin de 6ème année!

À toute l'équipe du bloc de Val d'Aurelle, à tout le personnel du service de chirurgie et des consultations, c'est un immense plaisir de travailler avec vous au quotidien! Et on fera durer le plaisir pour ces années à venir!

À toutes les équipes de Nîmes, et de vasculaire d'ADV.

À cette année "plus cool" de master 2, qui m'a ouvert d'autres horizons et fait découvrir le monde totalement inconnu et si fascinant de la recherche (oui, le sextoy, c'était pour la recherche!!!). Merci au Pr Poignet, à Nabil, Jun, Guillaume et Pierre, sans oublier Jérémie et Arnaud.

À ces 10 jours de paix profonde au Bhoutan...

À toutes les équipes de Sète, Dr Vacher, Isabelle et Lisa, pour m'avoir fait remonter en selle après 1 an sans avoir touché le bistouri! Sans oublier Aurélie et Mylène.

À tout le bloc et aux chirurgiens de St Eloi, que je n'ai pas côtoyé très longtemps mais de qui j'ai tant appris. Merci à Astrid et Régis de tous nous accompagner dans cette aventure, à nos staff à la Jalade.

À toute l'équipe du service de Médecine B1 pour leur accueil, leur humanité et leur savoir-être qui m'ont touché et fait grandir.

À la dream team B1, Charlotte, Joëlle, Amandine et Rayanne pour ce semestre haut en couleurs malgré les conditions qui m'ont cependant permis d'avoir un mois de rab avec vous, sans oublier Lisa, Marie et Laure! Merci de m'avoir épaulé en ce début d'année difficile.

Aux autres oncologues (Thibault, Diego, Emmanuelle, Dr Portales), sans oublier l'EMASP pour tout ce que j'ai appris et compris à leurs côtés, et l'équipe de nut.

À tous les travailleurs de l'ombre, secrétaires (Laurence, Maëlle et les autres), brancardiers, AS, et ASH.

À tous mes co-internes (ceux du 2ème semestre, Aure, Bader, Denis, Luca, Cyprien, Florian, Mathias N, Sarah, Guillaume, Pauline, Lorène, Célia, Marie, William, Amin, Chloé, Suzanne, Pierre-Emmanuel, Aude, Djibril, Alex, Isa, Benja, Charlotte F, Celeste, Thomas, Antoine, Benoit, Lorenzo, Amandine, Rayanne, Charlotte Delacroix, Mathilde, Seïla, Céline, Clara, Ziad, Souley)

À tous les autres internes de chir dig avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler (Caroline, Mihane, Célia, Diane, Audrey et les plus jeunes)

À ceux de l'autre côté de la passerelle (Quentin, Leticia, Ilé, Jérémie, Karl, Nico, Morgan, Manon)

À tous mes chefs de clinique (Mathias, Martin, Gildas, Emmanuel, Julien, Laure, Etienne, Matthieu, Elsa, Fabien, Antoine, Marta, Guillaume, Mathias N) et les autres, Marie-Hélène et John en particulier.

À Marta, Hager et Nabila pour leur aide dans ce travail de thèse.

Aux co-internes du semestre qui m'ont supporté durant cette période et à Guillaume qui me passe le flambeau

À ceux que je n'ai pas cités, mille excuses...

Sommaire

Sommaire	20
I. Introduction	23
1) Généralités	23
2) Epidémiologie	24
3) Points clés de l'anatomie du rectum	24
4) Présentation clinique et examens paracliniques	26
a) Bilan clinique et d'extension classique du cancer du rectum	26
b) Bilan de réévaluation après traitement d'induction	28
c) Bilan cancer du rectum stade IV	29
5) Classification	31
6) Stratégies et séquences thérapeutiques du cancer du rectum non métastatique	32
a) Généralités	32
b) Place de la radiothérapie	32
c) Place de la chimiothérapie d'induction	33
d) Principes clés et approches de la chirurgie du cancer du rectum	34
1. Critères techniques de l'exérèse chirurgicale du cancer du rectum	34
2. Voies d'abords chirurgicales du cancer du rectum	35
3. Types d'exérèses chirurgicales du cancer du rectum	35
4. Morbidités de la chirurgie du cancer du rectum	36
7) Stratégies et séquences thérapeutiques du cancer du rectum stade IV	38
a) Généralités	38
b) Maladie métastatique résécable d'emblée	40
c) Maladie métastatique potentiellement résécable	42
d) Maladie métastatique non résécable	43
1. Patients symptomatiques	43
2. Patients asymptomatiques	44
e) Traitements néo-adjuvants devant un cancer du rectum stade IV	45
1. Place de la radiothérapie	45
2. Efficacité de la chimiothérapie sur les métastases hépatiques	46
3. Efficacité de la chimiothérapie sur le cancer primitif	47
f) Stratégies chirurgicales devant un cancer du rectum stade IV	48
1. Stratégie classique	48
2. Stratégie reverse	48
3. Chirurgie synchrone	50

II. Matériels et méthodes	51
1) Critères d'inclusion et d'exclusion	51
2) Objectifs	51
3) Critères de jugement	52
4) Méthodes statistiques	52
III. Résultats	53
1) Caractéristiques démographiques et bilan clinique	53
2) Caractéristiques des métastases	57
a) Classes pronostiques	59
b) Résécabilité des métastases	59
3) Traitements néo-adjuvants	60
a) Chimiothérapie néo-adjuvante	60
b) Radiothérapie néo-adjuvante	61
4) Stratégies chirurgicales	62
a) Données globales	62
b) Corrélation entre les classes pronostiques et les stratégies chirurgicales	63
c) Distribution des stratégies chirurgicales selon les sites métastatiques	63
5) Description des séquences thérapeutiques	65
a) Données globales	65
b) Distribution des séquences thérapeutiques selon les classes pronostiques	66
6) Chirurgies du rectum	66
a) Description des chirurgies du rectum	66
b) Morbidités des chirurgies du rectum	68
c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies du rectum	69
7) Chirurgies hépatiques	70
a) Description des chirurgies hépatiques	70
b) Morbidités des chirurgies hépatiques	71
c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies hépatiques	71
d) Distribution des gestes hépatiques selon la stratégie chirurgicale	72
1. Gestes hépatiques dans le groupe Synchronone	72
2. Gestes hépatiques dans le groupe Rectum premier (73 patients)	72
3. Gestes hépatiques dans le groupe Foie premier	73
e) Distribution des gestes hépatiques selon la séquence thérapeutique	74

8) Chirurgies pulmonaires	75
a) Description et distribution des chirurgies pulmonaires	75
b) Morbidités des chirurgies pulmonaires	75
c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies pulmonaires	76
d) Distribution des gestes pulmonaires selon la séquence thérapeutique	76
9) Résection complète	77
10) Suivi oncologique	79
a) Analyse de survie selon le site métastatique	79
b) Survie sans récurrence locale selon le site Métastatique	81
1. Caractéristiques des patients présentant une récurrence locale	83
2. Evolution des patients résectionnés en marges non saines	84
c) Survie sans progression selon le site Métastatique	85
d) Analyse de Survie selon le site métastatique M+Foie (seul ou avec Poumon) versus M+Poumon seul	87
e) Analyse de Survie selon Stratégie chez les patients uniquement métastatique hépatique	89
f) Analyse de survie selon la stratégie chirurgicale et la résection hépatique mineure ou majeure	91
g) Analyse de survie sous groupe métastases hépatiques et pulmonaires	93
h) Analyse de survie selon l'item Résection complète	95
i) Analyse de Survie selon les Classes de Risque	97
1. Survie selon Classes de Risque (Faible, Intermédiaire, Élevé)	97
2. Survie selon Classes de Risque regroupées (Faible versus Intermédiaire + Élevé)	99
j) Analyse de Survie selon les Séquences thérapeutiques	101
IV. Discussion	103
V. Conclusion	112
VI. Bibliographie	114
Serment	124
Résumé	125

I. Introduction

1) Généralités

On estime que 15 à 25 % des cancers du rectum sont d'emblée métastatique au diagnostic. Le foie est le premier site d'extension avec environ 75% de métastases hépatiques. La moitié de ces cancers du rectum avec métastases hépatiques présentent une atteinte extra-hépatique concomitante notamment pulmonaire(1,2). En effet, les cancers du rectum ont environ 2,5 fois plus de risque de développer des métastases pulmonaires synchrones par rapport aux cancers du côlon (3,4). Comme nous le décrirons, la prise en charge des cancers du rectum non métastatique est bien codifiée. Cependant, dans le cas des cancers de stade IV, le contrôle au niveau local n'est plus la seule priorité compte tenu de la diffusion métastatique de la maladie. La survie globale de ces patients dépend fortement de l'extension de la maladie métastatique et leur survie à 5 ans est estimée à 13 %(5).

La stratégie thérapeutique est complexe devant une appréciation difficile du pronostic, l'hétérogénéité des présentations cliniques et l'absence de standard de prise en charge. Si le choix d'une chimiothérapie première est retenu par la plupart des auteurs, plusieurs schémas et séquences thérapeutiques sont par la suite disponibles mais aucun n'a montré sa supériorité. Aussi, les stratégies proposées restent hétérogènes et dépendantes des acteurs et des habitudes de chaque centre.

Devant les différentes présentations cliniques possibles, la prise en charge varie en fonction des caractéristiques initiales et des résultats obtenus après traitement néo-adjuvant, l'objectif principal étant classiquement la résection complète de la tumeur primitive et des sites métastatiques.

Dans la littérature, la résection des sites métastatiques a déjà montré des bénéfices en cas de lésions métachrones des cancers colorectaux avec des survies à 5 ans après résection hépatique estimée à 40 % (6) contre 5 % avec une prise en charge palliative(7). Une résection combinée de métastases hépatiques et pulmonaires permettrait une survie à 5 ans de 30 %(8), voire même jusqu'à 64% dans une population hautement sélectionnée(9).

Cette thèse a revu la prise en charge de 100 cancers du rectum initialement métastatiques à l'ICM Val d'Aurelle. Le but était de décrire cette population peu étudiée, et de tirer des conclusions sur les caractéristiques cliniques et pronostiques de ces patients. À partir de ces résultats, une personnalisation de la prise en charge a été proposée en fonction des paramètres pronostiques initiaux et de la réponse tumorale évaluée au décours de la stratégie thérapeutique choisie.

2) Epidémiologie

Selon les registres de Santé Publique en France, le cancer colorectal est un cancer fréquent (3^{ème} rang chez l'homme et 2^{ème} chez la femme) avec une incidence de 43 336 nouveaux cas par an et représente la 2^{ème} cause de décès par cancer (2^{ème} cause chez l'homme et 3^{ème} chez la femme) avec 17 000 décès par an. En 2019, les registres nationaux ont pour la première fois fait la distinction entre les cancers du côlon et les cancers du rectum, reconnaissant ces derniers comme une entité à part, ce qui est tout à fait adéquat vue la prise en charge propre de ces cancers. L'incidence estimée du cancer du rectum selon les chiffres publiés en 2019 est d'environ 13 800 nouveaux cas par an en France (8 300 chez l'homme et 5 500 chez la femme) avec une survie nette à 5 ans d'environ 60 % tous stades confondus.

3) Points clés de l'anatomie du rectum

Le rectum est le dernier segment du gros intestin et occupe le pelvis en suivant intimement la concavité sacrée. Il fait suite au côlon sigmoïde au niveau de S3. Il est divisé en trois parties :

- Haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter.
- Moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter.
- Bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter.

Le moyen et le bas rectum sont situés sous la ligne de réflexion péritonéale et ne sont donc pas recouverts de péritoine(10).

Le mésorectum, qui est un tissu adipeux, entoure la quasi-totalité du rectum et est considéré comme une couche distincte du rectum bien que incorrect sur le plan anatomique. Sa limite externe est le fascia recti(11). Il contient des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des ganglions ainsi que quelques fibres nerveuses. L'importance du mésorectum repose surtout sur la présence des ganglions qui sont le siège de l'extension loco-régionale tumorale et qui doivent être réséqués en bloc lors de la chirurgie. Son exérèse complète lors de la proctectomie a une valeur pronostic indépendante comme nous le développerons ultérieurement.

L'appareil sphinctérien est composé du sphincter interne et du sphincter externe composés de fibres musculaires circulaires concentriques. Comme décrit plus haut, le sphincter interne est le prolongement de la musculature rectale et n'a donc pas de limite supérieure distincte. Il est entouré sur toute sa hauteur par le sphincter externe.

La vascularisation artérielle du rectum est triple et est assurée à sa partie supérieure par l'artère rectale supérieure, l'artère rectale moyenne inconstante et l'artère rectale inférieure. La vascularisation veineuse est satellite et se draine dans le système cave et mésentérique inférieur.

Le drainage lymphatique au niveau rectal est divisé en trois :

- Une voie de drainage supérieur le long des vaisseaux rectaux supérieurs et dont les ganglions sont situés dans le mésorectum, puis in fine dans les vaisseaux mésentériques inférieurs
- Une voie latérale vers les ganglions hypogastriques
- Une voie inférieure le long des vaisseaux pudendaux

La plus forte propension de dissémination des cancers du rectum au niveau pulmonaire serait expliquée par ces spécificités de drainages veineux et lymphatiques.

4) Présentation clinique et examens paracliniques

a) Bilan clinique et d'extension classique du cancer du rectum

Au début de la maladie, le cancer du rectum peut être totalement asymptomatique. Le plus souvent, la clinique est parlante avec l'apparition de rectorragies. Un syndrome rectal peut également faire suspecter ce diagnostic avec des ténésmes (tension douloureuse au niveau du rectum), des épéintes (faux besoin) ou des émissions de glaires. Une alternance diarrhée-constipation peut être présente comme dans le cancer colique. La présence de selles "en ruban" doit faire évoquer le diagnostic.

Avant toute chirurgie, un bilan initial complet doit être réalisé afin de proposer la prise en charge la plus adaptée à la situation clinique. Dans le cas du cancer du rectum, il est essentiel de préciser le degré d'envahissement de la tumeur dans la paroi rectale, le mésorectum et les organes de voisinage (Stade T), l'atteinte ganglionnaire dans le mésorectum (Stade N) et la présence ou non de métastase (Stage M). De plus, il est impératif de souligner l'atteinte de l'appareil sphinctérien et la marge circonférentielle de la tumeur. Toutes ses informations permettent de décider entre une résection locale de la tumeur, un traitement néo-adjuvant ou une chirurgie d'emblée(12).

Outre un examen clinique complet, il est indispensable de réaliser un toucher rectal permettant d'évaluer la taille et la localisation de la tumeur, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale, mais également de tester le tonus sphinctérien du patient. Ce geste est fiable à 65 % selon les études et dépend de l'expertise du praticien(13). En cas de suspicion d'extension à l'appareil génital féminin, un toucher bi-digital combiné doit être réalisé pour juger de l'envahissement de la cloison recto-vaginale.

Une recto-coloscopie complète avec biopsies pour étude anatomopathologique doit être réalisée afin de confirmer le diagnostic. Ces biopsies permettent également d'obtenir le statut mutationnel et microsatellitaire de la tumeur si nécessaire. Cet examen permet d'évaluer la localisation de la tumeur par rapport à la marge anale, mais également d'éliminer toute autre localisation dans le reste du colon qui modifierait la prise en charge.

Le bilan d'extension loco-régional est indispensable et l'écho-endoscopie a longtemps été l'examen de référence pour les tumeurs du rectum. L'une des principales faiblesses de l'échographie est que le résultat soit opérateur dépendant, rendant la fiabilité et la reproductibilité de l'examen difficile(14)

L'IRM est de nos jours reconnue comme étant le meilleur examen pour le bilan d'extension loco-régionale du cancer du rectum, permettant notamment une mesure précise de la distance avec la marge anale. Le stade T des tumeurs est précis dans 70 à 100 % des cas, la variabilité étant dû à l'expérience des radiologues mais permettant tout de même une bonne reproductibilité(15). Concernant le stade N, il est possible de distinguer à 85 % les ganglions infiltrés par des cellules malignes grâce à l'IRM, en relevant le signal du ganglion et l'irrégularité de ses bords(16).

Un des grands avantages de l'IRM est de pouvoir mesurer la marge circonférentielle de la tumeur (CRM), qui est la distance minimale entre la tumeur et le fascia recti, et dont nous reverrons l'importance lors de la chirurgie ultérieurement. L'IRM est la modalité d'imagerie la plus précise pour la mesurer avec une spécificité de 100 % et une précision de 95 %(17). La première étude prospective conduite sur 98 patients a prédit un envahissement de la CRM dans 92 % des cas(18). Dans l'étude prospective menée par le groupe MERCURY, la spécificité pour la prédiction d'une marge de résection circonférentielle indemne d'envahissement tumoral était de 92 %(19).

Il est maintenant largement admis qu'une CRM inférieure à 1 mm est un facteur de non résécabilité et de mauvais pronostic. En effet, ce dogme a également été confirmé par l'étude de Taylor et *al.* qui ont démontré que chez les patients dont la CRM est inférieure à 1 mm à l'IRM, il existait 20 % de récurrence locale contre 7,1 % lorsque la CRM est au-dessus de cette limite(20).

Aussi, l'IRM permet de détecter l'invasion vasculaire extra-murale (EMVI) qui est un autre facteur de mauvais pronostic. En effet, la survie à 3 ans chez les patients ayant une EMVI positive à l'IRM est estimée à 35 % contre 74 % chez les patients négatifs(21).

Comme décrit plus haut, 20 % des cancers du rectum sont d'emblée métastatiques, plus particulièrement au niveau hépatique et pulmonaire(22). Il est donc indispensable de réaliser un bilan d'extension à distance qui consiste en un scanner thoraco-abdomino-pelvien devant une prise en charge totalement modifiée en cas de maladie d'emblée métastatique.

b) Bilan de réévaluation après traitement d'induction

Tous les éléments décrits lors du bilan initial sont de nouveaux recherchés lors de l'IRM de réévaluation pour juger de la réponse au traitement d'induction. Après radio-chimiothérapie, les tissus sont modifiés par la présence d'œdème, d'inflammation, de nécrose et de fibrose, rendant l'interprétation de la réponse au traitement d'induction parfois difficile. Les séquences pondérées en T2 à l'IRM permettent de distinguer la tumeur résiduelle de la fibrose devant une intensité de signal différente. En effet, la fibrose est caractérisée par un signal de faible intensité correspondant à des images sombres, contrairement à la tumeur qui reste de forte intensité et donc plus claire.

C'est sur cette proportion de fibrose qu'a été mis au point un grade de régression tumorale à l'IRM (mrTRG). Dans une étude du groupe MERCURY(23), 111 patients ayant bénéficié d'une radiothérapie pré-opératoire ont été réévalués après traitement et classés selon le mrTRG. Il existait une différence significative en survie sans progression (HR, 3.28; 95 %CI, 1.22 ; 8.80, $p = 0.001$) et en survie globale (HR, 4.40; 95 % CI, 1.65 ; 11.7, $p = 0.001$) entre les groupes mrTRG 1 à 3 correspondant aux bons répondeurs et les groupes mrTRG 4 à 5 avec une réponse faible. Les survies à 5 ans respectives étaient de 72 % contre 27 % ($p = 0.001$) et la survie sans récurrence à 5 ans de 64 % contre 31 % ($p = 0.07$).

c) Bilan cancer du rectum stade IV

Le cancer du rectum au stade IV est le plus souvent mis en évidence sur les différents examens paracliniques réalisés au cours du bilan d'extension classique. Plus rarement, une localisation secondaire permet de trouver la tumeur primitive au terme d'une exploration complète, après biopsie de la métastase qui permet d'orienter le type histologique de la lésion primaire.

Devant des images hépatiques difficiles à caractériser, un complément d'imagerie par IRM est fréquemment réalisé afin de mieux préciser le caractère secondaire ou non d'une lésion. De plus, l'IRM permet une exploration plus fine du parenchyme hépatique afin de ne pas méconnaître d'autres lésions de plus petite taille non visibles à la tomодensitométrie(24).

Dans la pratique courante et appuyée par certaines études, une élévation importante des marqueurs tumoraux comme l'ACE laisse supposer une maladie avancée voire métastatique et doit attirer l'attention du praticien(25).

Devant une forte suspicion de maladie métastatique ou un doute sur des lésions secondaires au scanner, un TEP-scanner peut être réalisé afin d'affiner le diagnostic. Sa réalisation n'est actuellement pas systématique pour tous les cancers du rectum au diagnostic. Une étude très récente a comparé l'IRM pelvienne associée au scanner thoraco-abdomino-pelvien (qui constitue le bilan d'extension conventionnel) à une IRM corps entier et un TEP-scanner dans la détection des lésions métastatiques des cancers du rectum au diagnostic. La dernière option a permis de détecter de façon significative plus de maladie métastatique (88.4 % vs. 82.6 %, $p = 0.003$) et avec un taux de détection supérieur à l'imagerie conventionnelle (84.1 % vs. 68.9 %, $p = 0.001$) et ce pour tous les sites métastatiques, à savoir le foie (89.2 % vs. 84.2 %), le poumon (76.4 % vs. 66.9 %) et surtout les ganglions à distance (90.0 % vs. 36.7 %) souvent mal détectés par le scanner TAP(26).

De nombreux auteurs appellent à introduire le TEP-scanner dans le bilan d'extension classique des cancers du rectum devant un taux de détection plus important des lésions secondaires ou des atteintes des ganglions à distance, mais également devant un doute d'une récurrence sur élévation des marqueurs tumoraux et même afin de réévaluer la réponse après traitement d'induction(27).

Pour les formes évoluées des cancers du rectum, l'existence de micro-nodules pulmonaires aspécifiques dans 4 à 42% des cas posent souvent des problèmes diagnostiques(28). Une petite taille rend l'interprétation du Pet-scanner délicate, une ponction sous scanner n'est techniquement pas réalisable. Souvent, c'est le suivi de ces images qui en fait le diagnostic dans 8 à 25 % des cas(29,30).

En plus de la réponse locale, une réévaluation de la maladie métastatique est nécessaire. La réponse tumorale au traitement d'induction (complète, partielle, progression) est évaluée sur les lésions cibles, non cibles ou sur l'apparition de nouvelles lésions au travers de scores radiologiques tels que le score RECIST.

5) Classification

Tout ce bilan permet de connaître le stade de la maladie selon la classification TNM du cancer et de définir la meilleure prise en charge [8ème édition 2017- oncologik.fr].

Classification de la tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis^[1]	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculéuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures ^{[2],[3]}

Classification des adénopathies régionales

Rectum	rectaux supérieurs, moyens et inférieurs (hémorroïdal), mésentériques inférieurs, iliaques internes (mésorectal), latéro-sacrés, pré-sacrés, promontoire sacré (Gerota)
---------------	---

Toutes métastases dans des ganglions différents de ceux-ci sont considérées comme métastases à distance.

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique	
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux)) sans métastase péritonéale
	M1b : métastases dans plus d'un organe
M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes	

Groupement par stade

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	
	T3, T4a	N1	
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b
Stade IVC	Quel que soit T	Quel que soit N	M1c

6) Stratégies et séquences thérapeutiques du cancer du rectum non métastatique

a) Généralités

Les stratégies et les séquences thérapeutiques pour les cancers du rectum non métastatiques sont clairement définies en fonction du stade de la maladie. Ces stratégies sont conservées pour le rectum métastatique traité à but curatif. Nous discuterons uniquement des tumeurs localement avancées.

Un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie et radio-chimiothérapie est recommandé pour les tumeurs T3-T4 résécables et/ou N+ situées sous la ligne de réflexion péritonéale. Il en est de même en cas de cancer du rectum considéré comme non résécable ou à risque de résection incomplète (R1).

b) Place de la radiothérapie

Depuis plusieurs décennies, la radio-chimiothérapie pré-opératoire est largement reconnue comme un standard dans les tumeurs localement avancées comme décrit plus haut.

Sauer *et al.* (31,32) sont les premiers à avoir démontré son rôle dans le cancer du rectum. Les patients du groupe radio-chimiothérapie pré-opératoire avaient moins de rechute locale à 5 ans (6 % vs 13 %, $p = 0.006$) et à 10 ans (7 % vs 10 % $p = 0.0048$) et un downstaging tumoral a été constaté avec 8% de réponse complète. Cependant, il n'existait pas de différence significative sur la survie globale ou la survie sans récurrence.

Allegra *et al.*(33) ont démontré que la CAPÉCITABINE donnait des résultats similaires au 5-FU en terme de récurrence locale à 3 ans (11.2 % vs 11.8 %), de survie sans récurrence à 5 ans (66.4 % vs 67.7 %), ou de survie globale à 5 ans (79.9 % vs 80.8 %).

La radiothérapie courte selon le schéma 5 Gy en 5 jours est aussi un standard reconnu et est une alternative chez les patients ne pouvant recevoir de 5-FU(34).

Le délai optimal entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie a été étudié. Il a été démontré qu'un délai prolongé compris entre 6 et 8 semaines contre 2 augmentait le taux de stérilisation des pièces opératoires (26 % vs 10.3 %, $p = 0.015$), sans pour autant avoir un impact sur la survie globale(35).

L'essai GRECCAR 6(36) a comparé le taux de réponse complète après radio-chimiothérapie à 11 et 7 semaines. Il n'y avait de différence entre les deux groupes avec respectivement 17.4 % vs 15 % de réponse complète ($p = 0.598$) mais plus de morbidités post-opératoires (32.8 % vs 19.2 %; $p = 0.0137$) et un taux plus faible de résection complète du mésorectum (78.7 % vs 90 %; $p = 0.0156$). Après un suivi dans 3 ans dans cette série, il n'existait aucune différence sur les résultats oncologiques en termes de survie globale ou survie sans récurrence(37).

c) Place de la chimiothérapie d'induction

Dans une optique d'améliorer la réponse tumorale et de permettre un plus grand taux de chirurgie conservatrice d'une part, et de traiter de potentielles micro-métastases d'une autre part, l'idée d'une chimiothérapie néo-adjuvante gagne en popularité.

Certaines études de phase II de faibles volumes ont évalué la chimiothérapie néo-adjuvante seule dans les cancers du rectum localement avancés avec un taux de réponse d'environ 50 % et un taux de réponse complète autour de 15 %(38,39).

L'étude GRECCAR 4 a montré qu'une chimiothérapie seule par FOLFIRINOX en néo-adjuvant permettait d'individualiser les sous-groupes pronostiques et de proposer une stratégie adaptée en fonction de la réponse tumorale précoce(40). Dans la continuité de cette étude, le GRECCAR 14 est une étude de phase III en cours qui s'adresse aux patients présentant une tumeur localement très avancée ($>T3c$ et $CRM < 2$ mm). Elle compare la radiochimiothérapie standard CAP-50 à une chimiothérapie néoadjuvante par 6 cures de FOLFIRINOX elle-même suivie en fonction de la réponse (très bonne, bonne ou mauvaise), soit d'une chirurgie d'emblée, d'une radiothérapie CAP50 suivie de chirurgie, ou en fin une radiothérapie CAP60 suivie de chirurgie.

De même, l'essai NORAD-01 est une phase III randomisée comparant l'efficacité d'une chimiothérapie seule à celle d'une radio-chimiothérapie préopératoire, chez des patients ayant un cancer du rectum localement évolué mais d'emblée résecable (cT3N0 ou cT1T3N+, CRM>2mm).

Dans un but de préservation d'organe et une recherche de downstaging, l'étude de phase III GRECCAR 12 randomise, avant la radio-chimiothérapie préopératoire, une chimiothérapie néoadjuvante par 4 cycles de FOLFIRINOX chez des patients cT2T3N0N1 (<4 cm). La réponse est évaluée par examen clinique et IRM et l'exérèse locale est proposée aux patients bons répondeurs.

d) Principes clés et approches de la chirurgie du cancer du rectum

Nous ne développerons pas ici les techniques de résection transanale des tumeurs superficielles du rectum.

1. Critères techniques de l'exérèse chirurgicale du cancer du rectum

La chirurgie pour cancer du rectum a un objectif double qui est un traitement carcinologique complet ainsi qu'une préservation de la fonction sphinctérienne autant que possible. Cette chirurgie a connu un tournant majeur à la fin des années 70 début des années 80 lorsque Heald a décrit la technique d'exérèse totale du mésorectum (TME) et son impact sur la récurrence locale(41). Il publia la première série de TME dans le cancer du rectum avec un taux de récurrence locale à 2.7% et une survie globale à 5 ans de 87.5%(42). Ces résultats ont été depuis plusieurs fois confirmés, notamment par une étude norvégienne qui a démontré que l'introduction de la TME a permis une réduction du taux de récurrence locale de 12 % à 6 % et un allongement de la survie globale à 4 ans de 60 % à 73 %.(43)(44).

Grâce aux avancées techniques, il est maintenant possible de réaliser des chirurgies de conservation sphinctérienne même en cas de tumeurs du bas rectum. En effet, la dissection inter-sphinctérienne a révolutionné la chirurgie des cancers du bas rectum et a permis de repousser les limites de la conservation(45). Les résultats à 10 ans de l'essai GRECCAR 1 valident cette attitude(46).

2. Voies d'abord chirurgicales du cancer du rectum

La TME a été historiquement décrite pour un abord par laparotomie. La chirurgie du rectum a su tirer profit des avancées technologiques, et les bénéfices de la chirurgie mini-invasives ne sont plus à prouver. Trois grandes études randomisées ont permis de valider l'approche coelioscopique des cancers du rectum, à savoir COLOR II(47), CLASICC(48), COREAN(49), avec un bénéfice à court terme sur la durée d'hospitalisation, les pertes sanguines et la reprise du transit.

De plus, l'avènement de la chirurgie robotique a permis d'apporter de nouveaux outils tels que des instruments articulés et une vision 3D stable, permettant d'engager la dissection inter-sphinctérienne en intra-abdominal, et dont la sécurité et l'efficacité pour la chirurgie du rectum ont été validées. La plus grande étude randomisée est ROLARR, comparant l'approche robotique à la coelioscopie n'a pas mis de différence sur les résultats à court terme(50). Un bénéfice de la chirurgie robot-assistée a été mis en évidence chez les patients présentant des critères de difficulté de la chirurgie rectale, à savoir les hommes, avec un IMC élevé et un pelvis étroit(51). Par contre, il n'existe pas à ce jour de différence entre les deux techniques sur les résultats oncologiques à long terme(52).

3. Types d'exérèses chirurgicales du cancer du rectum

Pour les tumeurs du haut rectum, l'exérèse du rectum et du mésorectum doit se faire 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur comme mentionné précédemment, et le rétablissement de continuité est assuré par la réalisation d'une anastomose colo-rectale majoritairement à la pince mécanique.

Pour les tumeurs du moyen rectum, la totalité du mésorectum doit être réséqué avec respect d'une marge distale de sécurité d'au moins 1 cm. Le rétablissement de continuité peut se faire soit par une anastomose colo-anale avec réservoir en J si possible et iléostomie de protection, soit à la pince mécanique pour une anastomose colo-rectale ultra-basse et une anastomose latéro-terminale.

Le gold standard reste la dérivation des matières par une iléostomie de protection pour toute anastomose sous la ligne de réflexion péritonéale, qui pourra être fermée 2 à 3 mois plus tard après vérification de l'étanchéité de l'anastomose(53). Cependant, son caractère systématique est remis en cause, devant sa morbidité propre (environ 20 % de ré-hospitalisation sur déshydratation ou insuffisance rénale)(54,55) et les possibilités de la proposer en fonction de facteurs pré et per-opératoires semble être une stratégie sécuritaire.

En cas d'amputation abdomino-périnéale, il est primordial d'éviter une résection en cône séparant la tumeur des muscles releveurs, d'où la justification d'une exérèse extra-lévatorienne pour diminuer le risque de perforation per-opératoire et de CRM positive(56).

Pour les tumeurs antérieures du rectum, il est recommandé d'emporter le fascia de Denonvilliers afin de garantir des marges d'exérèses suffisantes.

Comme souligné dans les chapitres précédents, un traitement d'induction par radio-chimiothérapie permet d'obtenir un taux de réponse complète compris entre 10 et 25 %(57). Devant la morbidité importante de la chirurgie du rectum, des techniques dites de conservation d'organe ont été proposées chez les patients bons répondeurs au traitement d'induction. Ces techniques sont expérimentales pour les formes non métastatique peu évoluées, elles n'ont jamais été évaluées pour les formes métastatiques synchrones.

4. Morbidités de la chirurgie du cancer du rectum

La complication la plus redoutée est la fistule anastomotique après proctectomie avec conservation sphinctérienne. L'incidence des fistules symptomatiques varient de 6 à 21% et est associée à une mortalité pouvant osciller entre 6 et 30%(58–60).

Les principaux facteurs de risque de fistule sont le sexe masculin, les tumeurs avancées, les tumeurs bas situées, la radio-chimiothérapie pré-opératoire, la transfusion sanguine péri-opératoire et la nécessité de plusieurs agrafages du moignon(61).

L'iléostomie de protection reste un facteur protecteur débattu. De nombreuses études s'accordent à dire qu'elle ne diminuerait pas le risque de fistule mais atténuerait les complications septiques, et diminuerait le taux de reprise chirurgicale(62,63).

Classiquement, la fistule anastomotique apparaît entre le 3ème et le 7ème jour post-opératoire, bien que 12 % surviennent plus d'un mois après la chirurgie(64). Les signes cliniques varient des douleurs pelviennes jusqu'aux signes de sepsis. La surveillance biologique est primordiale avec le dosage de la CRP qui est un bon marqueur de prédictif de fistule, avec un seuil admis autour de 150 mg/l au 3ème jour post-opératoire(65,66).

Hormis les conséquences à court terme, les patients ayant présenté une fistule anastomotique auraient des résultats fonctionnels et une qualité de vie moins bonne(67). La survenue d'une fistule aurait également un impact sur les résultats oncologiques, tant sur la survie globale et spécifique du cancer à 5 ans (42 % vs 67 %, $p < 0.01$)(68), que sur la récurrence locale (OR = 2.05, 95 % CI = 1.51-2.8; $P = 0.0001$)(69).

L'incidence des dysfonctions urinaires après proctectomie serait de l'ordre de 30 à 70% et 33% des patients conservent ces complications même 5 ans après la chirurgie(70). Les dysfonctions sexuelles comportant troubles érectiles et éjaculation rétrograde seraient de l'ordre de 15 à 60 %(71). Les atteintes nerveuses sympathiques, para-sympathiques, hypogastriques supérieures et inférieures lors de la chirurgie ainsi que la radiothérapie pré-opératoire en sont les principales causes. Le risque de dysfonction érectile est majoré lorsqu'une exérèse emportant le fascia de Denonvilliers est nécessaire(72).

L'autre complication majeure est le syndrome de résection antérieure qui inclut une augmentation de la fréquence des selles et des flatulences, et l'incontinence fécale. Ce syndrome est estimé entre 50 et 90 % chez les patients ayant eu une chirurgie du rectum avec conservation sphinctérienne et affecte grandement leur qualité de vie(73).

7) Stratégies et séquences thérapeutiques du cancer du rectum stade IV

a) Généralités

La maladie métastatique n'est plus synonyme d'incurabilité. Ces dernières années ont été marquées par une extension des indications chirurgicales ainsi qu'une amélioration des traitements de chimiothérapie et de radio-chimiothérapie, notamment au travers d'une intensification des traitements systémiques pouvant amener à une résecabilité des sites métastatiques initialement considérés comme non résecables.

En parallèle, les progrès de la radiologie interventionnelle avec les techniques d'embolisations portales pré-opératoires ont permis à plus de patients de bénéficier de résections hépatiques sur des maladies jugées non résecables au diagnostic(74).

Devant un patient présentant un cancer du rectum d'emblée métastatique, la prise en charge reste complexe devant les différentes présentations cliniques possibles et l'arsenal thérapeutique à disposition, mais certaines questions peuvent orienter le clinicien quant à la séquence thérapeutique la plus adaptée au patient.

Il s'agit de déterminer si toute la maladie (tumeur primitive et sites métastatiques) est résecable d'emblée, potentiellement résecable après traitement d'induction ou non résecable, d'où l'importance de présenter ce type de dossier à une RCP spécialisée avec tous les acteurs (chirurgien, oncologue, radiothérapeute et radiologue) afin d'établir une séquence thérapeutique précise en fonction de la présentation clinique et du patient.

Plusieurs approches chirurgicales existent, à savoir une stratégie synchrone où le primitif et les métastases sont pris en charge dans le même temps, et une stratégie en deux temps avec soit une approche rectum premier dite "classique", soit une approche foie premier dite "reverse" (le foie étant le siège métastatique le plus fréquent). Toutes ces approches peuvent s'intercaler avec la chimiothérapie et la radiothérapie et seront développées par la suite.

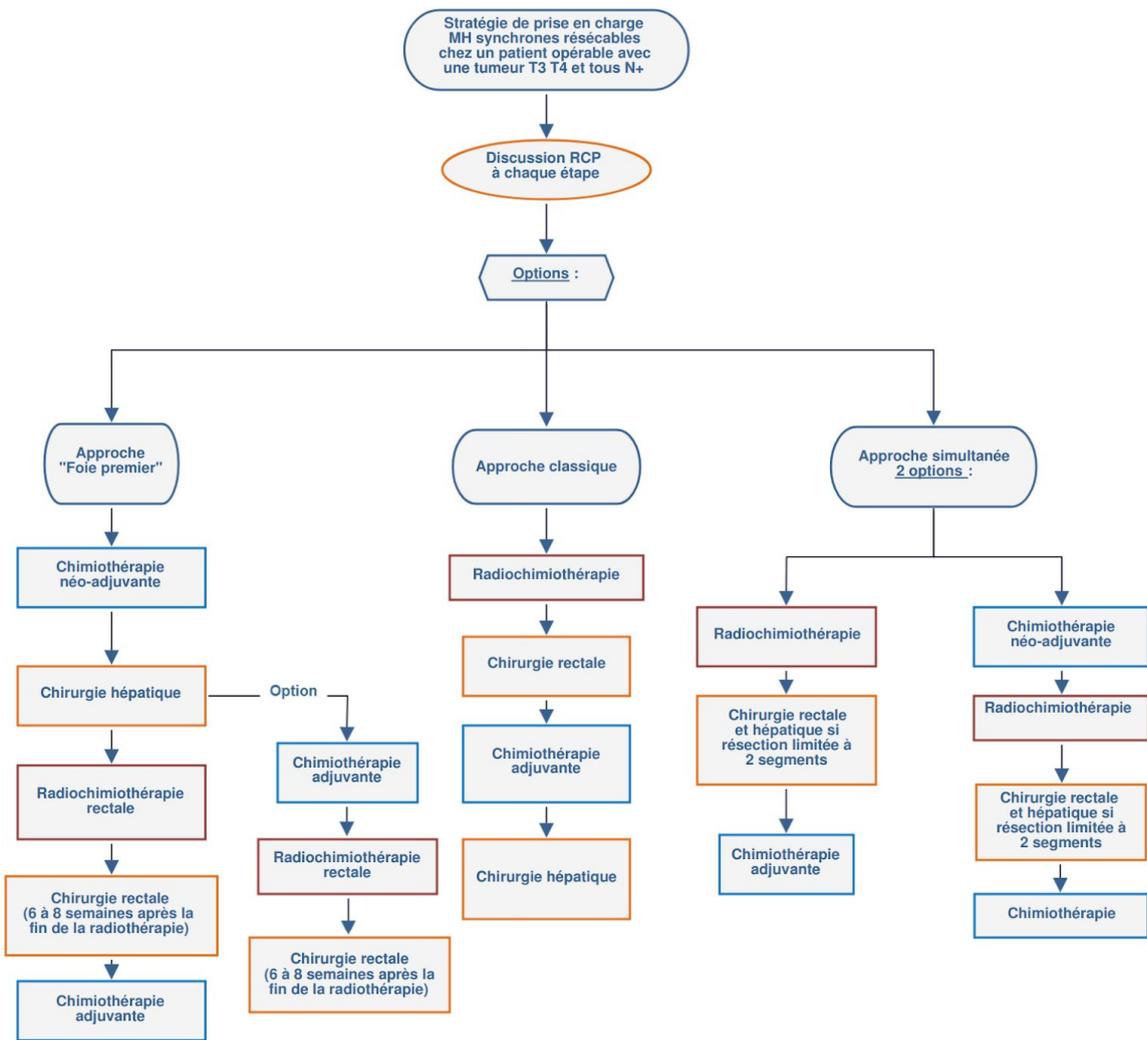


Figure 1 : Cas des tumeurs T3/T4 et métastases hépatiques synchrones résecables (oncologik.fr).

Les dernières recommandations de l'HAS sur le cancer du rectum datent de 2005(75) et sont obsolètes. Pour les cancers du rectum T1-T2 N0 M1 avec métastases résecables, le groupe de travail recommande de faire la résection rectale sans traitement néo-adjuvant.

Pour les cancers T3 Nx M1 d'emblée résecables (mobiles au toucher rectal et/ou marge circonférentielle supérieure à 1 mm à l'IRM) avec métastases résecables, aucune attitude standard ne peut être recommandée. Les options sont une résection d'emblée, un traitement néo-adjuvant soit par une radiothérapie courte ou longue, soit une chimiothérapie suivie d'une exérèse du primitif.

Pour les cancers du rectum T3-T4 Nx M1 fixés ou avec une marge circonférentielle ≤ 1 mm à l'IRM, avec métastases résécables, le groupe de travail suggère 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.

La résection simultanée d'un cancer du rectum et de métastases hépatiques synchrones est faisable dans des équipes entraînées, et chez des patients sélectionnés. Elle est contre-indiquée en cas d'intervention en urgence, d'une chirurgie rectale ou hépatique complexe. En cas de résection différée des métastases, une chimiothérapie d'intervalle peut être proposée. Son indication doit être discutée au cas par cas en RCP.

En 2017, une séance multi-disciplinaire a eu lieu lors du congrès de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) pour essayer de mettre en lumière la meilleure séquence thérapeutique devant un cancer du rectum d'emblée métastatique. La conclusion était qu'il n'existait pas de séquence optimale et que la prise en charge devait être discutée au cas par cas. Les participants proposent cependant de débiter par une chimiothérapie, voire une tri-chimiothérapie néo-adjuvante associée à une thérapie ciblée en fonction du statut RAS si un downstaging tumoral est attendu(76).

b) Maladie métastatique résécable d'emblée

Les critères de résécabilité des cancers du rectum ont été présentés plus haut. Au niveau de l'atteinte hépatique, les anciens critères de résection étaient uniquement définis par les caractéristiques des lésions, à savoir la taille, le nombre et la localisation des métastases. De nouveaux critères de résécabilité sont maintenant reconnus rendant un plus grand nombre de patients éligible à une résection hépatique.

Ces critères sont classiquement au nombre de quatre et doivent tous être retrouvés (77,78) :

- une résection en marges millimétriques saines ou R0
- une épargne d'au moins deux segments hépatiques adjacents
- un respect de la vascularisation afférente et efférente ainsi que du drainage biliaire des segments restants
- une préservation d'au moins 20% du foie restant si celui-ci est sain, 30% après chimiothérapie ou stéatose importante, et au moins 40% sur foie cirrhotique.

Au sujet du dernier point, de nombreux progrès en radiologie interventionnelle avec la possibilité d'embolisation portale pré-opératoire permettent d'assurer une fonction hépatique restante adaptée à des résections hépatiques plus larges.

Certains scores, comme celui de Fong dans le cancer colorectal, permettent de sélectionner les patients éligible à une résection devant des critères en faveur d'une longue survie(79). Dans cette étude, la survie à 5 ans et à 10 ans était respectivement de 37% et 22%. Cinq facteurs indépendants péjoratifs sur la survie ont été mis en évidence de manière significative, à savoir une tumeur primitive avec envahissement ganglionnaire, un intervalle d'apparition de métastases inférieur à 12 mois par rapport au diagnostic, plus d'une métastase hépatique, la taille d'une métastase hépatique supérieure à 5 cm, et une taux ACE supérieur à 200 ng/ml. Ce sont ces items qui constituent le score de Fong.

Les critères de résection au niveau pulmonaire ont été moins étudiés et la résécabilité en marges saines reste le critère principal. Dans les études métachrones, la présence de trois lésions métastatiques pulmonaires augmentent le risque de récurrence par deux(80).

Comme nous l'avons vu, les experts s'accordent à recommander au moins une chimiothérapie néo-adjuvante quelle que soit la résécabilité de la tumeur primaire et des sites métastatiques. Les présentations cliniques sont variées et la chirurgie d'une métastase unique et les risques qui en découlent ne sont pas les mêmes qu'une atteinte intéressant plusieurs lobes ou plusieurs sites. Dans le cas d'une maladie résécable d'emblée, le choix d'une chirurgie synchrone ou en deux temps est donc étroitement lié à l'atteinte métastatique.

Nous développerons ces différentes stratégies chirurgicales dans les prochains chapitres.

c) Maladie métastatique potentiellement résecable

On estime que 70 à 80% des patients présentant un cancer colo-rectal métastatique ne sont pas résecables d'emblée mais que certains sont menés à la résecabilité après une chimiothérapie d'induction souvent intensifiée afin d'obtenir un downstaging tumoral.

Le choix et les modalités des traitements systémiques seront abordés dans les chapitres suivants. Dans une série italienne, le taux de résection de 33 % a pu être obtenu après chimiothérapie chez des patients présentant une maladie non résecable initialement(81). Certains facteurs comme un faible nombre de métastases, une atteinte hépatique uniquement droite et de larges lésions étaient favorables à la résection après chimiothérapie. Chez les patients résecés, ils notaient une nette amélioration de la survie sans récurrence (14 mois contre 5 mois).

Une autre étude a montré un taux de résection plus modeste à 13 % après chimiothérapie et une survie globale à 5 ans de 33 % après résection(82). Un des facteurs de risque péjoratif sur la survie globale dans cette étude était la localisation rectale du cancer primitif avec un taux abaissé à 25 %.

d) Maladie métastatique non résécable

Il s'agit de patients dont la maladie semble difficilement pouvoir devenir résécable malgré un traitement systémique intensifié, incluant les carcinoses péritonéales, les atteintes pleurales ou les miliaires hépatiques. Rentrent également dans cette catégorie les patients présentant de nombreuses comorbidités et ne pouvant prétendre à une prise en charge chirurgicale.

1. Patients symptomatiques

Hormis les symptômes classiques liés à une tumeur du rectum, les patients peuvent présenter des complications à type de saignement, d'occlusion, de perforation, et de douleurs pelviennes intenses. Le traitement de ces symptômes doit être adapté au patient et choisi pour limiter la morbidité, en retardant au minimum la chimiothérapie si celle-ci est envisagée.

En cas de douleurs pelviennes ou de saignements, une radiothérapie courte associée ou non à une chimiothérapie peut être efficace sur ce type de symptômes tout en évitant une chirurgie de résection ou une stomie de dérivation. Une étude de phase II, incluant 40 patients avec des cancers du rectum métastatiques non traités et symptomatiques, a évalué une radiothérapie courte 5X5 suivie par une chimiothérapie par CAPÉCITABINE et OXALIPLATINE(83). Les symptômes les plus fréquents étaient l'occlusion (53%), le saignement (27%) et les douleurs (20%). Les auteurs concluaient que la majorité des patients évitait une chirurgie avec respectivement 30% de réponse complète et 35% de régression partielle sur les symptômes. 20% des patients ont nécessité une chirurgie en deuxième intention.

En cas d'occlusion, une stomie de dérivation ou un stent endoscopique peuvent être proposés pour les cancers colorectaux symptomatiques. Cette technique maintenant répandue permet d'obtenir d'excellents résultats cliniques jusqu'à 92 % dans les équipes entraînées et après sélection des patients(84). Une méta-analyse relève les complications les plus fréquentes, à savoir la migration du stent dans 11 % des cas, la perforation dans 4,5 % des cas et une nouvelle occlusion dans 12 % des cas(85).

Cependant, les études ne différencient pas les tumeurs du rectum et du côlon gauche et ces derniers représentent la majorité des patients inclus dans ces études, et donc les complications à type de saignement, douleur et ténésme sont rares. Une étude rétrospective a comparé l'utilisation de stents dans les tumeurs du rectum en occlusion situées à plus ou moins de 5 cm de la marge anale. On notait une différence significative de douleurs anales dans les tumeurs plus bas situées (62 % contre 7 %)(86).

2. Patients asymptomatiques

La question qui se pose chez ces patients est le bénéfice de la résection de la tumeur primitive qui reste très controversée. Dans le cancer colorectal métastatique, de nombreuses études tendent à démontrer un bénéfice sur la survie globale chez les patients dont le primitif a été réséqué. Une méta-analyse de 2018 incluant près de 19 000 cancers colorectaux au stade 4 était en faveur de la résection du site primitif devant un bénéfice sur la survie globale avec un hazard ratio (HR, 0.63; 95 % CI, 0.56-0.71; $P < 0.001$) et sur la survie sans récurrence avec un hazard ratio (HR, 0.76; 95 % CI, 0.67-0.87; $P < 0.001$)(87). Une étude récente de 2020 retrouve des résultats similaires avec un bénéfice en survie globale avec un hazard ratio (HR = 0.458, 95 % CI 0.422–0.497; $p < 0.001$) et sur la mortalité spécifique avec un hazard ratio (HR = 0.452, 95 % CI 0.415–0.492; $p < 0.001$)(88).

Les biais de ces études sont leur caractère rétrospectif ainsi qu'un biais de sélection majeur chez des patients probablement en meilleur état général et avec une maladie moins avancée dans le groupe réséqué. De plus, on constate que la grande majorité des patients présentant un cancer du rectum sont dans le groupe non réséqué par rapport aux cancers du côlon. Aussi, certains patients non réséqués dans ces études n'ont souvent reçu qu'une molécule de chimiothérapie et non une chimiothérapie avec plusieurs régimes, voire avec une thérapie ciblée. L'étude GRECCAR 8 a voulu étudier l'impact de la résection de la tumeur primitive sur la survie des patients présentant un cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables mais a été interrompue prématurément pour défaut d'inclusion soulignant l'absence de standard dans cette situation(89).

Les complications liées à la tumeur primitive restent rares et une étude a évalué ces complications chez des patients non réséqués asymptomatiques avec des régimes de chimiothérapie plus récents.(90). 89 % de ces patients n'ont jamais eu de complication. Il faut noter que seul 34 % présentaient un cancer primitif rectal. Près de la moitié de ces patients ont reçu du BEVACIZUMAB, molécule connue pour entraîner des perforations digestives. Une étude rétrospective du registre national canadien a mis en évidence un risque majoré de perforation chez les patients dont la tumeur primitive est en place (6.1 % vs. 2.9 %, $p < 0.0001$) et après ajustement un hazard ratio à (HR = 2.89, 95 % CI: 2.32-3.61, $p < 0.0001$)(91). Ce risque est réel mais reste néanmoins faible.

En conclusion, l'approche raisonnable chez ces patients asymptomatiques est de débiter au plus vite une chimiothérapie et de gérer les complications lorsqu'elles surviennent. Une complication post-opératoire retarderait la chimiothérapie, qui pourrait dans certains cas et en cas de bonne réponse conduire vers une résécabilité de la maladie.

e) Traitements néo-adjuvants devant un cancer du rectum stade IV

La majorité des études traitant du sujet regroupe une seule entité cancer colo-rectal, et les métastases les plus fréquemment étudiées sont celles localisées dans le foie. Les recommandations pour les métastases et une tumeur primitive facilement résécables proposent une chimiothérapie néo-adjuvante par FOLFOX. Mais dans le cas où un downstaging tumoral est souhaité, il est nécessaire d'envisager une intensification de la chimiothérapie(92).

1. Place de la radiothérapie

Au vu des connaissances actuelles, il est indispensable de proposer une radiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge d'un cancer du rectum localement avancé et métastatique si l'objectif est la curabilité afin de prévenir le risque de récurrence locale, et permettrait d'apporter un bénéfice sur la survie à 5 ans de l'ordre de 15 %(93).

Afin de ne pas retarder le traitement systémique et la chirurgie, certains auteurs préconisent la réalisation d'une radiothérapie courte pouvant mieux s'intégrer dans la prise en charge multi-disciplinaire et avec des résultats encourageants sur la survie globale à 97 % et 76 % respectivement à 1 et 3 ans(94). Une méta-analyse de 2019 valide ces résultats et est en faveur d'une radiothérapie néo-adjuvante en fonction du stade local de la tumeur primitive et sur un mode court pour ne pas retarder le traitement systémique et la chirurgie(95).

Certains auteurs ont étudié la place de la radiothérapie adjuvante après résection du primitif et des cibles métastatiques et aucune différence n'a été mise en évidence sur la survie globale, la survie sans récurrence ou la récurrence locale, d'autant plus que la majorité des récurrences l'était à distance(96,97).

2. Efficacité de la chimiothérapie sur les métastases hépatiques

Il est largement admis qu'un taux de réponse globale élevé augmente les chances de résectabilité des métastases hépatiques(98,99) et une intensification de la chimiothérapie est recommandée chez les patients en bon état général aptes à la recevoir. La première possibilité d'intensification passe par l'adjonction des thérapies ciblées, à savoir les anti-EGFR comme le CETUXIMAB ou le PANITUMUMAB, et les anti-VEGF ou BEVACIZUMAB. Des études randomisées de phase III comme FIRE-3(100,101) et CALGB 80405 ont comparé ces deux thérapies ciblées dans les cancers colo-rectaux métastatiques en première ligne. La première a mis en évidence un gain significatif de survie globale de 3 mois mais sans différence sur le taux de réponse. En analyse de sous-groupe sur les cancers du côlon gauche et du rectum, ces études montrent un meilleur taux de réponse globale et une survie globale plus importante. Ces résultats sont appuyés par deux méta-analyses qui concluent en un avantage d'une association par anti-EGFR dans les cancers du côlon gauche et du rectum (HR 0.69; 95 % CI: 0.58-0.83; $p < 0.0001$) en l'absence de mutation des gènes RAS et B-RAF(102,103).

La deuxième possibilité d'intensification est d'utiliser une tri-chimiothérapie. L'essai de phase II METHEP(104) a été un des premiers à mettre en avant l'efficacité de la tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX chez les patients présentant des métastases non résecables de cancers colo-rectaux avec un taux de conversion autour de 67 %. Deux études de phases III ont montré qu'une tri-chimiothérapie, associée ou non à un anti-EGFR permettait d'obtenir un meilleur taux de réponse avec respectivement pour la bi et tri-chimiothérapie un taux de réponse complète de 6 % et 8 %, et un taux de réponse partielle de 35 % et 58 % avec un allongement de la survie globale d'environ 6 mois et ce de façon significative(105,106).

Toujours dans cette optique d'intensification, l'essai OLIVIA(107) a associé une tri-chimiothérapie au BEVACIZUMAB et montrait de manière significative un meilleur taux de réponse globale sur les métastases hépatiques de 81 %. L'étude VOLFI, un essai de phase II a randomisé une tri-chimiothérapie par FOLFOXIRI plus ou moins PANITUMUMAB en première ligne des cancers colo-rectaux métastatiques. Le taux de réponse globale était supérieur à 75 % avec une différence significative en faveur de l'adjonction de l'anti-EGFR (87.3 % v 60.6 %; odds ratio, 4.469; 95 % CI, 1.61 to 12.38; p = .004). Le taux de résection secondaire était significativement plus important dans ce bras 33.3 % v 12.1 %; p = 0.02)(108).

3. Efficacité de la chimiothérapie sur le cancer primitif

Il n'existe à notre connaissance aucune étude randomisée évaluant l'impact de la chimiothérapie sur la tumeur primitive dans le cas de cancer du rectum métastatique. Il existe une recommandation de grade C pour une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX pendant 6 mois en cas de symptômes gênants liés à la présence de la tumeur primitive. Bien que ne concernant pas les cancers métastatiques, les résultats des études présentées dans le chapitre "chimiothérapie d'induction" sont encourageants sur des tumeurs très localement avancées et à fort risque de dissémination, et pourrait nous permettre d'envisager des thérapies similaires dans les cancers du rectum au stade IV.

f) Stratégies chirurgicales devant un cancer du rectum stade IV

1. Stratégie classique

Il s'agit de la prise en charge dans laquelle le cancer primitif est opéré en premier suivi dans un second temps d'une résection des sites métastatiques en moyenne dans les 3 à 6 mois après une chimiothérapie d'intervalles. Cette stratégie a été largement étudiée dans les cancers du côlon d'emblée métastatique et la résection complète de la tumeur primitive et des sites métastatiques permet d'obtenir une survie à 5 ans entre 27 et 73 % (109).

Le rationnel de cette stratégie est de diminuer la morbidité et la mortalité du geste par rapport à une intervention combinée et donc plus longue et plus à risque. Aussi, elle permet de sélectionner les patients répondant bien à la chimiothérapie et donc d'éviter une seconde intervention aux patients évoluant rapidement. L'inconvénient majeur de cette stratégie est le risque de complication post-opératoire qui pourrait retarder le traitement des lésions métastatiques. Le risque d'une évolutivité après résection du primitif a été estimé à 43 % dans le cas d'une chirurgie hépatique retardée par une complication de la chirurgie du rectum (110).

2. Stratégie reverse

Cette stratégie consiste à opérer dans un premier temps les sites métastatiques puis dans un second temps le cancer primitif. Etant donné que le foie reste le site métastatique le plus fréquent, la dénomination de stratégie "Foie premier" est souvent utilisée. Cette prise en charge a été proposée suite aux inconvénients de la stratégie classique décrits plus haut, et également du fait que de nombreux auteurs avancent que le pronostic chez les patients d'emblée métastatique repose sur l'atteinte métastatique.

L'une des premières équipes à avoir décrit cette stratégie inversée est celle de Mentha et al. (111). Dans cette étude princeps de 2008, 35 patients présentant des cancers colorectaux au stade IV ont bénéficié d'une chimiothérapie suivie d'une chirurgie hépatique première puis d'une chirurgie du primitif. 86 % des patients avaient eu une résection complète de tous les sites avec des moyennes de survie de 1 an à 5 ans respectivement de 100 % à 31 %, validant la faisabilité de cette stratégie.

Cette stratégie reverse a été étudiée dans le cancer du rectum stade IV avec la prise en compte des thérapeutiques propres au cancer du rectum. Verhoef et al.(112), de même que Ayez et al.(113), ont proposé à ces patients une chimiothérapie d'induction suivie d'une chirurgie hépatique, puis une radio-chimiothérapie pelvienne elle-même suivie d'une proctectomie. Sur les 42 patients, 74 % ont pu bénéficier d'une résection des métastases et du primitif rectal, et la survie à 5 ans était de 67 %. Chez 11 patients, la résection de l'ensemble des sites n'a pas été possible du fait de métastases hépatiques non résécables. 10 de ces patients (soit 91 %) n'ont donc pas été opérés du primitif rectal et les auteurs avancent que cette stratégie permettrait d'éviter une chirurgie rectale inutile.

Dans une étude plus récente de 2019 de la même équipe regroupant 129 patients, Nierop et al.(114) retrouvaient un taux de résection complète similaire autour de 70 % et montraient que cette stratégie permettait d'éviter 40 % de chirurgie rectale devant une mauvaise réponse au traitement d'induction. Ils avaient également cherché les facteurs pronostiques de non complétion de la stratégie reverse et le seul facteur indépendant en analyse multivariée était un taux d'ACE pré-opératoire supérieur à 53,15 ug/L.

Plus tardivement, une autre proposition de séquence thérapeutique a été étudiée s'apparentant à une stratégie inversée. Comme nous l'avons vu, un délai de 6 à 8 semaines est recommandé entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie rectale. Pour raccourcir le projet thérapeutique et éviter une évolution de la maladie métastatique, une stratégie dite "stratégie d'intervalle" a été proposée et consiste à réséquer les métastases hépatiques durant ce délai post-radiothérapie. Labori et al.(115) ont été les premiers à étudier cette stratégie sur 45 patients, et 40 patients soit près de 89 % ont pu bénéficier d'une séquence thérapeutique complète. La médiane de survie et la survie sans récurrence étaient de 49,7 et 13 mois respectivement. L'étude de D'Hont et al.(116) a montré la faisabilité de la stratégie d'intervalle et le taux de résection complète était de 100 % chez les 18 patients ayant bénéficié de cette stratégie. Aucune complication majeure (Clavien-Dindo III) après chirurgie hépatique n'avait été décrite. Le délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie hépatique était de 22 jours en moyenne et de 10 semaines avec la chirurgie rectale.

3. Chirurgie synchrone

Cette stratégie vise à réséquer dans le même temps opératoire le cancer primitif ainsi que les sites métastatiques mais reste controversée devant le risque de majorer la morbi-mortalité post-opératoire. Une étude rétrospective multicentrique a comparé les suites opératoires après chirurgie synchrone et en deux temps chez des patients présentant un cancer colorectal stade IV(117). 40 % des patients avaient un cancer primitif rectal. La durée d'hospitalisation cumulée était plus courte en cas de chirurgie synchrone (8 jours contre 14 jours), et il n'y avait pas de différence en terme de morbi-mortalité en cas de résection hépatique mineure, définie par la résection de moins de 3 segments hépatiques. Par contre, une résection hépatique majeure majorait de façon significative la morbidité (36.1 % contre 17.6 %, $p = 0.05$) et correspondait à un facteur indépendant de morbidité sévère en cas de résection synchrone avec un hazard ratio (HR 3.4 [1.4–8.2], $p = 0.008$). Les patients du groupe résection synchrone avaient des lésions métastatiques moins nombreuses et de plus petite taille, et avaient donc eu moins de résection hépatique majeure.

Plus particulièrement dans le cancer du rectum, Boostrom et *al.*(118) ont montré que la survie à 5 ans chez les patients ayant eu une résection synchrone synchrone était similaire à celle des patients ayant eu une résection en deux temps autour de 32 %. Il existait cependant 56 % de complication post-opératoire. La survie sans progression en termes de récurrence locale et à distance à 5 ans était respectivement de 80 % et 28 %.

Dans une étude de 2015, Silberhumer et *al.*(119) ont mené une étude similaire avec 198 patients dont 145 (soit 73 %) avaient bénéficié d'une chirurgie synchrone. Aucune différence n'avait été mise en évidence sur les complications selon Clavien-Dindo III-IV avec respectivement 15 % et 19 % dans le groupe synchrone et le groupe en deux temps ($p = 0.51$) même en cas de chirurgie hépatique majeure.

Une étude de 2019 de Concors et *al.*(127) tirée d'un registre national américain reste plus réservée sur la chirurgie synchrone des cancers du rectum stade IV et a conclu à une sélection rigoureuse des patients pouvant bénéficier de cette stratégie avec une survie estimée à 52 mois. En effet, la survie globale diminuait avec l'âge des patients (54.8, 51.6, et 39.4 mois pour les patients âgés de moins de 50 ans, entre 50 et 69 ans, et de plus de 70 ans respectivement). Cependant, aucune donnée sur la morbidité n'était disponible dans l'article.

II. Matériels et méthodes

1) Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus dans cette étude les adénocarcinomes du rectum d'emblée métastatique foie et ou poumon sans traitement au préalable, traités dans notre institution entre 1999 et 2018, et inclus de façon prospective dans la Base De Données (BDD) Rectum de l'ICM. Il s'agit d'une base de données chirurgicale, et les patients retenus pour l'analyse étaient dans une démarche curative. Les données manquantes ont été recueillies de façon rétrospective via le logiciel de partage de données médicales Crossway.

Les critères d'exclusions étaient :

- Les cancers non strictement localisés au rectum
- Les cancers du rectum non métastatique
- Les patient présentant une diffusion métastatique autre que hépatique ou pulmonaire au diagnostic (os, carcinose péritonéale, cerveau...)
- Les patients non dans une démarche curative
- Les bilans d'extension incomplets ou non exploitable
- Les données insuffisantes pour l'analyse statistique
- Les découvertes métastatiques per-opératoires
- Les lésions douteuses pré-opératoires

2) Objectifs

- Décrire la population métastatique synchrone en termes de caractéristiques cliniques initiales, des caractéristiques de la tumeur rectal et de ces métastases, des traitements néo-adjuvants, des stratégies chirurgicales, des séquences thérapeutiques, ainsi que les caractéristiques des chirurgies rectales, hépatiques et pulmonaires.
- Proposer des classes pronostiques en fonction des caractéristiques métastatiques.
- Décrire la Survie (globale, sans récurrence locale et sans progression) selon les sites métastatiques, selon les variables sus-citées et l'item Résection complète.

3) Critères de jugement

- Les variables principales à l'étude concernent le site métastatique (Foie seul, Foie plus Poumon et Poumon seul) ainsi que les stratégies chirurgicales (Synchrone, Rectum premier, Foie premier et Poumon premier).

4) Méthodes statistiques

- Les variables quantitatives sont décrites par le nombre d'observations (n), la médiane, le minimum, et le maximum, ainsi que la moyenne et la déviation standard.

- Les variables qualitatives sont décrites par le nombre d'observations (n) et la fréquence (%) de chacune des modalités. Les catégories manquantes sont dénombrées. Les pourcentages sont calculés par rapport à la population totale hors données manquantes.

- Le suivi médian a été estimé en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier.

La durée du suivi était définie par l'intervalle de temps entre la date du premier traitement et la date de dernière nouvelle, le décès étant censuré.

- La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour l'analyse des données de survie et pour estimer les taux et les temps médians de survie. Les courbes de survie associées ont été présentées. Les distributions de survie ont été comparées par le test du Logrank.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et le seuil de significativité était fixé à 5 % (ie $p < 0.05$). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATA v16.0.

III. Résultats

1) Caractéristiques démographiques et bilan clinique

Parmi les 1784 patients de la base de données, 121 étaient renseignés comme étant métastatiques au diagnostic (M+). La donnée était manquante pour 710 patients (Mx) et 145 patients étaient métastatiques d'emblée après vérification des dossiers. Sur un total de 266 patients M+, on comptait 166 exclusions.

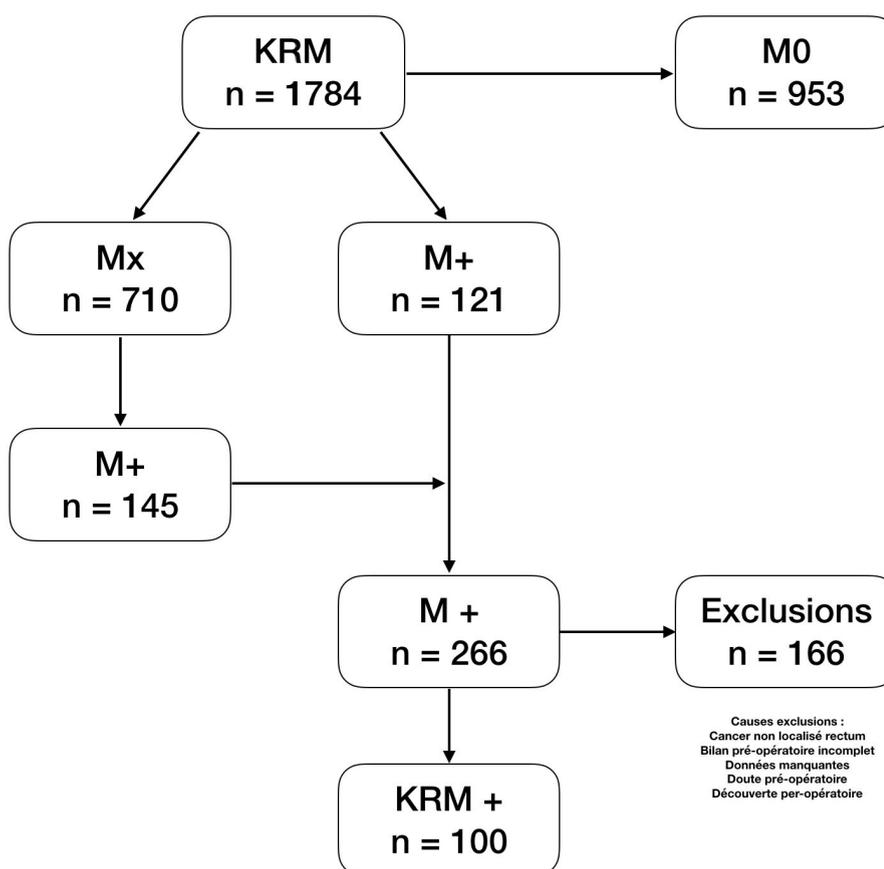


Figure 2 : Flow-chart de la population d'étude.

La population de l'analyse statistique est présentée dans les Tables 1 à 2 ; il s'agit de 100 patients (34 femmes et 66 hommes) diagnostiqués entre les années 1999 et 2018 (seulement 2 patients en 1999) (Figure 3) ; la majorité des patients avaient des métastases hépatiques isolées (62 %), 18 % des métastases pulmonaires isolées, et 20 % avaient des métastases sur les deux sites.

La distribution par genre selon localisation de la métastase est la suivante : parmi les 62 patients avec métastases hépatiques seules, 79 % sont des hommes (n = 49) ; parmi les 20 patients avec à la fois une métastase hépatique et une métastase pulmonaire, 55 % sont des femmes (n = 11), et parmi les 18 patients avec métastase pulmonaire seule, 56 % sont des femmes (n = 10).

L'âge médian au diagnostic était de 60 ans [24 ; 85]. L'IMC médian était de 24 kg/m² (étendu de [16.8; 40.1]) (Table 3). Plus de la moitié des patients (52 %) avaient un score ASA à 2. Le bilan clinique est présenté dans les Tables 4 à 6.

Les caractéristiques des cancers du rectum sont présentées dans la (Table 4). Chez 35 patients, la tumeur était localisée le bas rectum (36.1 %) et chez 44 au moyen rectum (45.4 %), soit plus de 82 % de tumeurs sous péritonéales. Près de 70 % des tumeurs étaient classées T3 et N+. 13 patients (13 %) avaient un primitif symptomatique nécessitant une prise en charge avant tout traitement : 5 stomies de décharge (38.5 %) et une dilatation endoscopique ont ainsi été réalisées.

Les valeurs moyennes d'ACE au diagnostic et en préopératoire sont de 18 ng/mL (range [1;703]) et 6 ng/mL (range [1;230]), respectivement (Table 5). La Table 6 décrit la biologie tumorale lorsque celle-ci a été retrouvée.

	n	%
Sites métastatique	100	
M+ Foie	62	62.0
M+ Foie/Poumon	20	20.0
M+ Poumon	18	18.0

Table 1 : Population selon site métastatique

Genre	n	M+F	M+P	M+F/P
Masculin	66	49 (73%)	8 (44%)	9 (45%)
Féminin	34	13 (21%)	10 (56%)	11 (55%)

Table 2 : Genre selon site métastatique

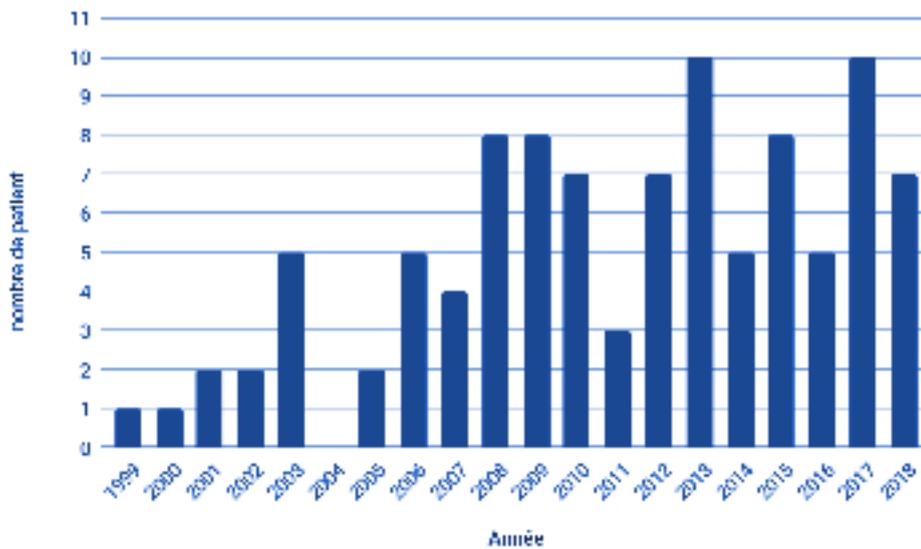


Figure 3 : Répartition des patients par année

	n	Moyenne	Médiane	Range
Âge Diagnostic	100	59.87	60.0	[24;85]
Poids	96	71.21	69.0	[42;105]
IMC (kg/m ²)	93	24.59	24.0	[16.8;40.1]

Table 3 : Caractéristiques Démographiques (quantitatif).

	n	%
Localisation tumorale		
Bas rectum	35	36.1
Moyen rectum	44	45.4
Haut rectum	18	18.6
Pré-stage T		
T2	6	6.5
T3	64	69.6
T4	22	23.9
Pré-stage N		
N0	25	29.1
N1	58	67.4
N2	3	3.5

Table 4 : Caractéristiques du primitif rectal

	n	Moyenne	Médiane	Range
ACE Diagnostic (ng/ml)	84	59.9	18.0	[1;703]
ACE pré-opératoire (ng/ml)	63	17.50	6.0	[1;230]

Table 5 : ACE au diagnostic et préopératoire

	N	%
MSS/MSI		
MSS	30	
MSI	0	
RAS		
RAS Wild	41	57.7
RAS Muté	30	42.3
B-RAF		
B-RAF Wild	37	94.9
B-RAF Muté	2	5.1

Table 6 : Biologie tumorale

2) Caractéristiques des métastases

Les caractéristiques de métastases sont présentées dans la Table 7. Parmi les 82 métastases hépatiques (seules ou en combinaison avec des métastases pulmonaires) 43 étaient uni-lobaires (52.4 %) ; le nombre de métastases était inférieur ou égal à 3 chez 48 patients (58.5 %) et la taille était inférieure à 5 cm chez 65 patients (81.3 %). Chez les 43 patients avec des métastases hépatiques unilobaires, 38 patients (88.4 %) avaient moins de 3 métastases tandis que chez les 39 patients avec des métastases bi-lobaires, 29 patients (74.4 %) avaient 4 métastases ou plus. Parmi les 39 métastases pulmonaires (seules ou en combinaison avec métastase hépatique), 29 étaient bilatérales (78.4 %) et 31 concernaient plusieurs lobes (31.8 %). Chez les 29 patients métastatiques pulmonaires bilatéraux, presque la totalité (soit 28 patients) avaient des métastases dans plusieurs lobes.

	n	%
M+ Foie_Lobaire		
Uni-lobaire	43	52.4
Bi-lobaire	39	47.6
M+ Foie_Nb		
Nbre <= 3	48	58.5
Nbre >= 4	34	41.5
M+ Foie_Taille		
Taille < 5cm	65	81.3
Taille >= 5 cm	15	18.8
M+ Foie_Envahissement vasculaire		
Non	79	96.3
Oui	3	3.7
M+ Poumon_Latéralité		
Uni-latéral	8	21.6
Bi-latéral	29	78.4
M+ Poumon_Lobaire		
Un lobe	6	16.2
Plusieurs Lobes	31	83.8

Table 7 : Caractéristiques des métastases

a) Classes pronostiques

A partir des caractéristiques de l'atteinte métastatique de chaque patient, nous avons proposé 3 classes pronostiques, à savoir les classes I, II et III correspondant à un risque faible, intermédiaire et élevé (Table 8). Suivant cette classification, nous observons 31 patients à faible risque (31 %), 13 à risque intermédiaire (13 %) et 56 à risque élevé (56 %).

Classes de risque	Caractéristiques
Risque Faible (Classe I) n = 31	Foie unilobaire avec ≤ 3 métastases, ou Meta pulmonaire unilatérale avec 1 seul lobe atteint
Risque Intermédiaire (Classe II) n = 13	Foie unilobaire avec 4 ou plus métastases, ou Foie bilobaire avec ≤ 3 métastases, ou Meta pulmonaire avec plusieurs lobes atteints
Risque Élevé (Classe III) n = 56	Foie bilobaire avec 4 ou plus métastases, ou Meta pulmonaire bilatérale, ou Foie + Poumon

Table 8 : Classes pronostiques (Faible, Intermédiaire, Élevée)

b) Résécabilité des métastases

39 patients avaient des métastases jugées résécables d'emblée (39 %), 44 étaient potentiellement résécables (44 %) et 17 patients avaient des tumeurs jugées non résécables (17 %).

3) Traitements néo-adjuvants

a) Chimiothérapie néo-adjuvante

Une chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) a été administrée chez 76 patients (76 %) (Table 9). La médiane du nombre de cycles administrés était de 5 ([3 ; 14] cycles). La réévaluation post-CNA montrait une réponse chez 49 patients (64.5 %), une stabilité chez 24 patients (31.6 %) et 1 progression (1.3 %). Elle n'était pas renseignée pour 2 patients. Parmi les bons répondeurs, 2 patients ont eu une réponse complète sur le site métastatique. Parmi les protocoles de chimiothérapie renseignés, plus de 50 % correspondaient une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX.

	n	%
Chimiothérapie néo-adjuvante		
Oui	76	-
Non	24	-
Protocoles		
FOLFOX	16	21.0
FOLFIRINOX	39	51.3
Autres	4	5.3
Non renseignés	17	22.4
Evaluation de la réponse		
Bonne réponse	49	64.5
Stabilité	24	31.6
Progression	1	1.3
Non renseignée	2	2.6

Table 9 : Caractéristiques des chimiothérapies néo-adjuvantes

b) Radiothérapie néo-adjuvante

85 patients (85 %) ont bénéficié d'une radiothérapie néo-adjuvante dont près de 93 % de radio-chimiothérapie concomitante. La réévaluation post-radiothérapie et les protocoles sont présentés dans la Table 10. Parmi les 15 patients n'ayant pas reçu de radiothérapie néo-adjuvante, 5 avaient un antécédent d'irradiation pelvienne, 7 présentaient un cancer du haut rectum et pour 3 l'indication n'était pas retenue.

	n	%
Radiothérapie néo-adjuvante		
Oui	85	-
Non	15	-
Protocoles		
RCT CAP-50 ou LV5FU2	41	48.2
RCT CAPOX / 5FU-OXALIPLATINE	38	44.7
Radiothérapie courte 5X5	6	7.1
Evaluation de la réponse		
Bonne réponse	39	45.9
Stabilité	41	48.2
Progression	2	2.3
Non renseignée	3	3.6
Causes absence de radiothérapie		
Antécédent d'irradiation	5	33.3
Cancer haut rectum	7	46.7
Non retenue	3	20

Table 10 : Caractéristiques des radiothérapies néo-adjuvantes

4) Stratégies chirurgicales

a) Données globales

Les stratégies chirurgicales ont été en premier lieu ‘Rectum premier’ chez 73 patients (73 %), ‘Foie premier’ chez 13 patients (13 %) et ‘Synchrone’ chez 11 patients (11 %) ; la stratégie ‘Poumon first’ a été proposée chez 3 patients (3 %). (Table 11)

	Synchrone	Rectum premier	Foie premier	Poumon premier
N	11	73	13	3

Table 11 : Répartition des stratégies chirurgicales

La Figure 4 décrit la répartition des stratégies dans le temps. La stratégie Rectum premier dite classique était la première retrouvée dans le temps. La stratégie Foie premier était surtout représentée à partir de 2013.

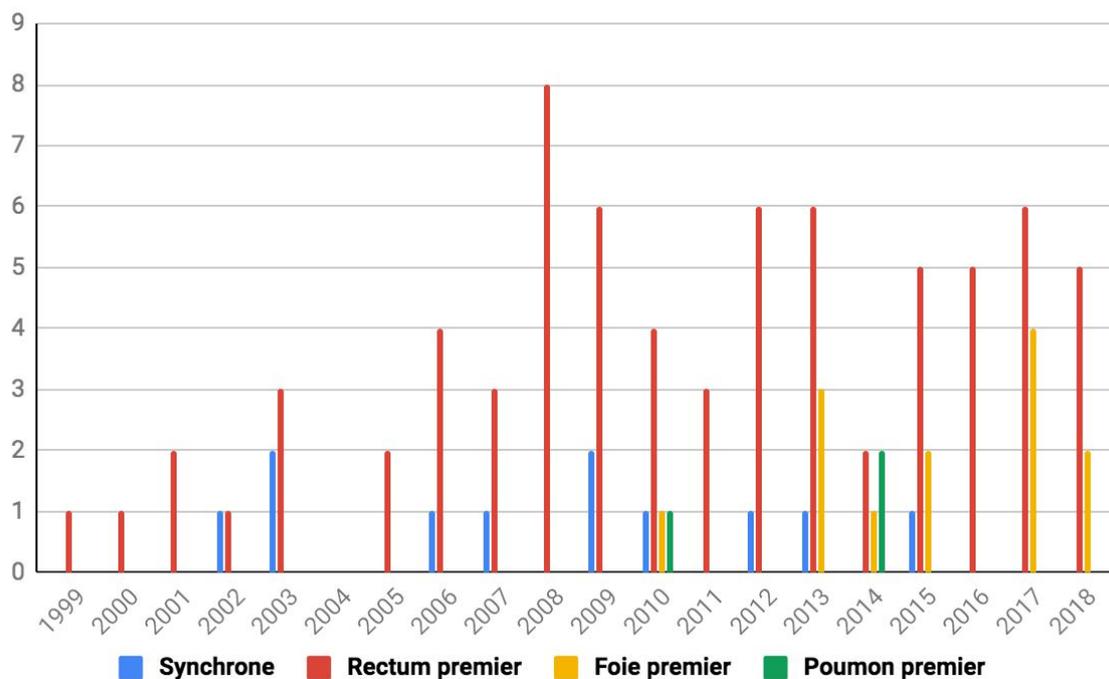


Figure 4 : Répartition des stratégies chirurgicales par année

b) Corrélation entre les classes pronostiques et les stratégies chirurgicales

Nous observons une corrélation statistiquement significative ($p < 0.001$) entre la classe de risque et la stratégie utilisée. 82 % des patients de la stratégie Synchrones étaient des patients de la classe I. Dans la stratégie Rectum premier, les classes de risque étaient distribuées comme suit : 67 % de classe III, 19 % de classe I et 14 % de classe II. (Table 12)

Classes	Synchrone n = 11	Rectum 1er n = 73	Foie 1er n = 13	Poumon 1er n = 3
Classe 1	9 (82%)*	14 (19%)	8 (62%)	0
Classe 2	0 (0%)	10 (14%)	2 (15%)	1 (33%)
Classe 3	2 (18%)	49 (67%)*	3 (23%)	2 (67%)

Table 12 : Distribution des classes pronostiques selon la stratégie chirurgicale

Dans la stratégie Foie premier, la majorité des patients appartenait à la classe I (62%). Une autre lecture montre que 49 patients sur les 56 de la classe pronostique III ont eu une stratégie Rectum premier, soit 87.5%.

c) Distribution des stratégies chirurgicales selon les sites métastatiques

Chez les M+Foie, les stratégies utilisées ont été Rectum premier chez 38 patients (61.3 %), puis Foie premier (n=13, 21 %) et Synchrones (n=11, 17.7 %). Chez les M+Poumon, la stratégie Rectum premier a été utilisée dans 83.3% des cas (n=15 patients) puis, Poumon premier chez 3 patients (16.7 %). Chez les M+Foie/Poumon, la stratégie Rectum premier a été la seule utilisée (n=20 patients)(Table 13).

Stratégies	M+F n = 62	M+P n = 18	M+F/P n = 20
Synchrone n = 11	11 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
Rectum 1er n = 73	38 (61%)	15 (83%)	20 (100%)*
Foie 1er n = 13	13 (21%)	0 (0%)	0 (0%)
Poumon 1er n = 3	0 (0%)	3 (17%)	0 (0%)

Table 13 : Distribution des stratégies chirurgicales selon le site métastatique

Les patients du groupe M+Foie ont été opérés d'emblée dans 39 % des cas, soit avec le primitif dans le groupe Synchrone(18 %), soit seuls dans le groupe Foie premier (21 %). Une autre lecture de ce tableau nous donne les informations suivantes : Tous les patients de la stratégie Synchrone n'avaient que des métastases hépatiques, de même que les patients de la stratégie Foie premier. Le parallèle est le même pour les patients dans la stratégie Poumon premier n'ayant que des métastases pulmonaires.(Table 14)

Sites M+	Synchrone n = 11	Rectum 1er n = 73	Foie 1er n = 13	Poumon 1er n = 3
M+F	11 (100%)*	38 (52%)	13 (100%)*	0 (0%)
M+P	0 (0%)	15 (21%)	0 (0%)	3 (100%)*
M+F/P	0 (0%)	20 (27%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 14 : Distribution des sites métastatiques selon la stratégie chirurgicale

5) Description des séquences thérapeutiques

a) Données globales

Les séquences thérapeutiques ont été recherchées afin de déterminer la chronologie des traitements dans cette prise en charge multimodale. Cinq séquences thérapeutiques ont été mises en évidence et sont décrites dans le tableau ci-dessous. (Table 15)

- La séquence 1 correspond à une chimiothérapie seule avant chirurgie (n = 15).
- La séquence 2 à une radio-chimiothérapie seule avant chirurgie (n = 6).
- La séquence 3 à une radio-chimiothérapie suivie d'une première chirurgie, puis une chimiothérapie et d'une seconde chirurgie (n = 17).
- La séquence 4 une chimiothérapie suivie d'une première chirurgie, puis une radio-chimiothérapie et d'une seconde chirurgie (n = 14).
- La séquence 5 associe une chimiothérapie et une radio-chimiothérapie, quel que soit l'ordre, avant chirurgie (n = 47). Il s'agit de la séquence la plus utilisée.

Séquences	Caractéristiques
Séquence 1 n = 15	Chimiothérapie avant chirurgie (CT puis Chir)
Séquence 2 n = 6	Radio-chimiothérapie avant chirurgie (RCT puis Chir)
Séquence 3 n = 17	Radio-chimiothérapie suivie d'une première chirurgie, puis une Chimiothérapie et d'une seconde chirurgie (RCT,Chir 1,CT,Chir 2)
Séquence 4 n = 14	Chimiothérapie suivie d'une première chirurgie, puis une Radio-chimiothérapie et d'une seconde chirurgie (CT,Chir 1,RCT,Chir 2)
Séquence 5 n = 47	Chimiothérapie et une radio-chimiothérapie, quelque soit l'ordre, avant chirurgie (CT & RCT, puis Chir 2 temps ou sync)

Table 15 : Description des différentes séquences thérapeutiques

b) Distribution des séquences thérapeutiques selon les classes pronostiques

Parmi les 56 patients dans la classe III : 31 (55 %) patients ont eu la séquence 5. Les classes II et III ont eu plus de CT et RCT néo-adjuvantes, à la limite de la significativité ($p < 0.051$)(Table 16).

Séquences	Classe I n = 31	Classe II n = 13	Classe III n = 56
1 CT puis Chir (pas de RT)	4 (13%)	0 (0%)	11 (20%)
2 RCT puis Chir	4 (13%)	1 (8%)	1 (2%)
3 RCT, Chir 1, CT, Chir 2	6 (19%)	3 (23%)	9 (16%)
4 CT, Chir 1, RCT, Chir 2	8 (26%)	2 (15%)	4 (7%)
5 CT & RCT, puis Chir (2temps ou sync)	9 (29%)	7 (54%)	31 (55%)

Table 16 : Distribution des séquences thérapeutiques selon la classe pronostique

6) Chirurgies du rectum

a) Description des chirurgies du rectum

Dans notre série, tous les patients ont été opérés du cancer primitif. Les différentes techniques chirurgicales sont les suivantes avec 93 % de chirurgies conservatrices (Table 17) :

- Amputation abdomino-périnéale (AAP) n = 7
- Anastomose colo-anale directe, latérale ou sur réservoir (ACAD; ACAL; ACAR) n = 36
- Anastomose colo-rectale (ACR-Ultra-Basse; Résection antérieure RA) n = 54
- Exérèse trans-anale (ETA; TEO) n = 2
- Autre : Low Hartmann n = 1

Les autres caractéristiques sont développées dans la (Table 17). La voie d'abord robotique a été utilisée chez 44 patients (44 %). Il y a eu une laparo-conversion chez 6 patients. La médiane de la durée opératoire était de 248 minutes (range [144;437]) et la médiane du nombre de jours d'hospitalisation était de 11 jours (range [2;38]). A la fin du suivi, 59 patients n'avaient pas de stomie.

	n	%
Techniques		
AAP	7	7.0
ACAD-ACAL-ACAR	36	36.0
ACRUB-ACR-RA	54	54.0
Trans-anale	2	2.0
Autres	1	1.0
Voie d'abord		
Laparotomie	27	27.0
Coelioscopie	27	27.0
Robotique	44	44.0
Trans-anale	2	2.0
Conversion		
Non	67	91.8
Oui	6	8.2
Stomie		
Pas de Stomie	30	30.0
Temporaire	29	29.0
Définitive (AAP)	7	7.0
Non fermées	19	19.0
Nouvelle stomie	15	15.0

Table 17 : Description des chirurgies du rectum

b) Morbidités des chirurgies du rectum

On retrouve 34 % de morbidités en lien avec la chirurgie rectale dont le Clavien-Dindo est décrit dans le tableau ci-dessous en fonction de la stratégie chirurgicale (Table 18). Aucune différence statistique n'a été retrouvée entre les différentes stratégies. Des morbidités grade III ont été observées chez 18.2 % de patients opérés avec stratégie Synchronone (2/11 patients) ainsi que chez 11.0 %, 15.4 % et 33.3 % des patients opérés avec les stratégies « Rectum premier » (8/73 patients), « Foie premier » (2/13 patients) et « Poumon premier » (1/3 patients) respectivement ($p = 0.501$). 16 fistules anastomotiques ont été constatées dont 2 tardives. 5 étaient Clavien-Dindo II et 11 Clavien-Dindo III. Les 2 autres Clavien-Dindo correspondaient à une reprise d'un lambeau de couverture et une laparotomie pour occlusion. Les 2 complications Clavien-Dindo III de la stratégie Synchronone étaient une reprise pour une désunion de lambeau de couverture et un abcès sur fistule anastomotique drainé radiologiquement.

Stratégies	Pas de complication	Clavien I	Clavien II	Clavien III	Clavien IV
Synchronone	9	0	0	2	0
Rectum premier	48	7	10	8	0
Foie premier	7	3	1	2	0
Poumon premier	2	0	0	1	0
Total n = 100	66	10	11	13	0

Table 18 : Morbidité des chirurgies du rectum selon la stratégie chirurgicale

La morbidité de la chirurgie du rectum selon la séquence thérapeutique a été étudiée et aucune différence n'a été mise en évidence ($p = 0.268$).

c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies du rectum

Le Table 19 regroupe les résultats anatomopathologiques des pièces de proctectomies. 90 % des patients ont eu une résection en marges saines. Le stade ypT3 était le plus représenté avec 68 % des effectifs et 57 % des patients avaient un envahissement ganglionnaire. Chez 8 patients, la réponse histologique était complète et on ne retrouvait pas de résidu tumoral. 7 de ces patients (87.5 %) ont eu la séquence thérapeutique 5 (CT-RCT).

	n	%
Histologie		
ADK NR	23	23.0
ADK bien	20	20.0
ADK moy	44	44.0
ADK peu	3	3.0
Carcinome colloïde	2	2.0
Absence de résidu	8	8.0
ypT		
ypT0	8	8.0
ypT in-situ	2	2.0
ypT1	2	2.0
ypT2	12	12.0
ypT3	68	68.0
ypT4	8	8.0
ypN		
ypN0	42	42.0
ypN1	35	35.0
ypN2	22	22.0
ypNx	1	1.0
Marges		
R0	90	90.0
R1	9	9.0
R2	1	1.0

Table 19 : Résultats anatomopathologiques des chirurgies du rectum

7) Chirurgies hépatiques

a) Description des chirurgies hépatiques

Au total, 51 gestes hépatiques ont été réalisés et les différentes techniques utilisées étaient les suivantes (Table 20) :

- La résection atypique (unique ou multiples) (n = 15)
- La résection Anatomique mineure correspondant à moins de 2 segments (n = 20)
- La résection Anatomique majeure correspondant à 3 segments ou plus (n = 13)
- Radiofréquence uniquement (n = 3)

La voie d'abord la plus utilisée a été la laparotomie chez 42 patients (82.4 %). Le geste le plus réalisé était la résection Anatomique mineure (39.2 %) La médiane du nombre de jours d'hospitalisation était de 7 jours (range [1;40]) et la moyenne de 9.5 jours. Les médianes d'hospitalisation pour la chirurgie hépatique des stratégies Synchrones, Rectum first et Foie first étaient respectivement de 9, 7 et 7 jours.

	n	%
Techniques		
Résection atypique	15	29.4
Anatomique mineure	20	39.2
Anatomique majeure	13	25.5
Radiofréquence	3	5.9
Voie d'abord		
Laparotomie	42	82.4
Coelioscopie	4	7.8
Robotique	2	3.9
Radiologique	3	5.9

Table 20 : Description des chirurgies hépatiques

b) Morbidités des chirurgies hépatiques

On retrouve 17.6 % de morbidités en lien avec la chirurgie hépatique dont le Clavien-Dindo est décrit dans le tableau ci-dessous (Table 21). 7 patients (77.8 %) ont présenté une fistule biliaire ou un biliome. Les 2 autres correspondaient à des complications respiratoires. 3 grades Clavien-Dindo III ont été observés, 1 dans chaque stratégie chirurgicale, nécessitant 1 reprise chirurgicale et 2 drainages radiologiques.

Stratégies	Pas de complication	Clavien I	Clavien II	Clavien III	Clavien IV
Synchrone	8	1	1	1	0
Rectum premier	23	1	2	1	0
Foie premier	11	1	0	1	0
Total n = 51	42	3	3	3	0

Table 21 : Morbidité des chirurgies hépatiques selon la stratégie chirurgicale

c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies hépatiques

Les résultats anatomopathologiques sont décrits dans le tableau ci-dessous (Table 22). Une chirurgie en marges saines R0 a été réalisées chez 47 patients (92.1 %).

Anatomopathologie	n	%
Berges		
R0	47	92.1
R1	3	5.9
NA	1	2.0

Table 22 : Résultats anatomopathologiques des chirurgies hépatiques

d) Distribution des gestes hépatiques selon la stratégie chirurgicale

Comme nous l'avons noté plus haut, 51 gestes hépatiques ont été réalisés sur 82 patients présentant des métastases hépatiques (62 %), plus ou moins associées à des métastases pulmonaires. On retrouvait tous les patients des stratégies chirurgicales Synchrones (n = 11) et Foie premier (n = 13), et 27 patients du groupe Rectum premier (Table 23).

Gestes hépatiques	Synchrone n = 11	Rectum 1er n = 27	Foie 1er n = 13
Résections atypiques	3 (27%)	10 (37%)	2 (15%)
Anatomique mineure	8 (73%)	6 (22%)	6 (46%)
Anatomique majeure	0 (0%)	9 (33%)	4 (31%)
Radiofréquence	0 (0%)	2 (8%)	1 (8%)

Table 23 : Distribution des gestes hépatiques selon la stratégie chirurgicale

1. Gestes hépatiques dans le groupe Synchrones

Parmi les 11 patients de la stratégie Synchrones, le geste "Anatomique mineure" a été réalisé chez 8 patients (72.7 %).

2. Gestes hépatiques dans le groupe Rectum premier (27 patients)

27 patients du groupe Rectum premier présentaient des métastases hépatiques seules ou associées à des métastases pulmonaires (15 présentaient uniquement des métastases pulmonaires). Parmi eux, 27 ont eu un geste hépatique (46 %). 7 de ces patients présentaient à la fois des localisations hépatiques et pulmonaires.

Parmi les 27 patients de la stratégie Rectum premier opérés du foie, 10 patients (37 %) ont eu une "Résection atypique", 9 patients (33.3 %) une chirurgie "Anatomique majeure", 6 patients (22.2 %) une chirurgie "Anatomique mineure", et 2 patients (7.4 %) une "Radiofréquence uniquement". 16 étaient considérés comme potentiellement résécables au diagnostic et 11 résécables d'emblée.

31 patients sur 58 n'ont pas été opérés de leurs métastases hépatiques dans le groupe Rectum premier (53.4 %); 29 patients du fait de la progression de la maladie, et 1 du fait d'une réponse morphologique complète (Table 24)

	n	%
Rectum premier avec M+F ou M+F/P	58	79.5
Geste hépatique		
Oui	27	46.6
Non	31	53.4
Causes absence geste hépatique		
Non résécable initialement	5	16.1
Progression	17	54.9
Nouveau site M+	3	9.7
RL précoce	1	3.2
Événement intercurrent	3	9.7
Réponse complète sur site M+	1	3.2
Non renseignée	1	3.2

Table 24 : Distribution des gestes hépatiques dans la stratégie Rectum premier

3. Gestes hépatiques dans le groupe Foie premier

Parmi les 13 patients appartenant à la stratégie Foie premier, 6 patients (46.2 %) ont bénéficié d'une chirurgie "Anatomique mineure", 4 patients (30.8 %) d'une chirurgie "Anatomique majeure", 2 (15 %) d'une "Résection atypique" et 1 (8 %) d'une "Radiofréquence". Comme montré dans la Table 12, 8 patients sur les 13 appartenaient à la classe pronostique I mais le volume de la métastase n'a pas été pris en compte.

e) Distribution des gestes hépatiques selon la séquence thérapeutique

Le tableau ci-dessous regroupe les gestes hépatiques en fonction de la séquence thérapeutique (Table 25). Il n'y avait pas de différence entre les séquences utilisées et l'importance du geste hépatique.

Gestes hépatiques	1 CT puis Chir (pas de RT)	2 RCT puis Chir	3 RCT, Chir 1, CT, Chir 2	4 CT, Chir 1, RCT, Chir 2	5 CT & RCT, puis Chir (2temps ou sync)
Résections atypiques	1 (17%)	2 (40%)	2 (20%)	2 (15%)	8 (47%)
Anatomique mineure	3 (50%)	3 (60%)	2 (20%)	6 (46%)	6 (35%)
Anatomique majeure	2 (17%)	0 (0%)	5 (50%)	4 (31%)	2 (12%)
Radio-fréquence	0 (0%)	0 (0%)	1 (10%)	1 (8%)	1 (6%)

Table 25 : Distribution des gestes hépatiques selon la séquence thérapeutique

8) Chirurgies pulmonaires

a) Description et distribution des chirurgies pulmonaires

10 gestes pulmonaires ont été réalisés selon les techniques suivantes (Table 26) :

- Résection atypique (unique ou multiples) (n = 4)
- Résection Anatomique (n = 5)
- Radiothérapie (n = 1)

Parmi ces 10 patients, on retrouvait les 3 appartenant au groupe Poumon premier (n = 3) et tous ont eu une résection anatomique. Les 7 autres appartenaient au groupe Rectum premier. Sur les 35 patients du groupe Rectum premier présentant des métastases pulmonaires isolées ou associées à des métastases hépatiques, seuls 20 % (correspondant aux 7 patients) ont été opérés. 1 patient ayant des métastases pulmonaires isolées a présenté une réponse morphologique complète à la chimiothérapie. 4 patients (57.1 %) ont bénéficié d'une "Résection atypique", 2 patients (28.6 %) d'une chirurgie "Anatomique pulmonaire" chez 2 patients (28.6 %) et 1 patient (14.3 %) uniquement de la radiothérapie.

Gestes pulmonaires	Rectum 1er n = 7	Poumon 1er n = 3
Résections atypiques	4 (57.1%)	0 (0%)
Anatomique	2 (28.6%)	3 (100%)
Radiothérapie	1 (14.3%)	0 (0%)

Table 26 : Description des gestes pulmonaire selon la stratégie chirurgicale

b) Morbidités des chirurgies pulmonaires

Aucune morbidité n'a été mise en évidence sur les 10 gestes pulmonaires.

c) Résultats anatomopathologiques des chirurgies pulmonaires

Les résultats anatomopathologiques sont décrits dans le Table 27 ci-dessous.

Toutes les résections ont été réalisées en berges saines. Le statut NA (non adapté) correspond au patient traité par radiothérapie exclusive pulmonaire.

Anatomopathologie	N	%
Berges		
R0	9	90.0
R1	0	0
NA	1	10.0
Statut N		
N0	3	30.0
N+	1	10.0
NR	5	50.0
NA	1	10.0

Table 27 : Résultats anatomopathologiques des chirurgies pulmonaires

d) Distribution des gestes pulmonaires selon la séquence thérapeutique

Le tableau ci-dessous regroupe les gestes pulmonaires en fonction de la séquence thérapeutique (Table 28). Il n'y avait pas de différence entre les séquences utilisées et le geste pulmonaire réalisé.

Gestes pulmonaires	1 CT puis Chir (pas de RT)	2 RCT puis Chir	3 RCT, Chir 1, CT, Chir 2	4 CT, Chir 1, RCT, Chir 2	5 CT & RCT, puis Chir (2temps ou sync)
Résections atypiques	2 (67%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (25%)
Anatomique	1 (33%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (50%)
Radiothérapie	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (25%)

Table 28 : Distribution des chirurgies pulmonaires selon la séquence thérapeutique

9) Résection complète

Sur les 100 patients de notre étude, 50 ont été opérés du primitif et ont bénéficié d'un geste curatif sur leur site métastatique. Ils correspondaient à tous les patients des stratégies Synchrones (n = 11), Foie premier (n = 13) et Poumon premier (n = 3), et de 23 patients du groupe Rectum premier. 2 patients ont présenté une réponse complète de leurs métastases sous chimiothérapie. Au total, 52% des patients ont été considérés comme ayant bénéficié d'une résection complète. La Table 29 montre les classes pronostiques de ces patients et leur taux de résection complète respectif. Près de 94% des patients de la classe I ont eu une résection complète.

	n	%
Résection complète	52	-
Classes		
I (n : 31)	29	93.5%
II (n : 13)	7	53.8%
III (n : 56)	16	28.6%

Table 29 : Distribution des résections complètes selon la classe pronostique.

Caractéristiques du groupe Rectum premier pour l'item Résection complète

Sur les 73 patients de ce groupe, 25 ont été considérés en résection complète, soit 34.2 %.

- 23 ont été opérés du primitif et ont bénéficié d'un geste curatif sur le site métastatique. 19 patients présentaient des métastases hépatiques uniquement et 4 uniquement des métastases pulmonaires.

- 2 patients ont eu une réponse complète sur leurs sites métastatiques après chimiothérapie et il n'existait plus d'indication chirurgicale. Il s'agissait de 1 patient ayant des métastases hépatiques isolées, et 1 ayant des métastases pulmonaires isolées.

48 patients du groupe Rectum premier n'ont pas eu de résection complète.

La répartition selon le site métastatique était la suivante :

- 18 patients avec uniquement des métastases hépatiques
- 10 patients avec uniquement des métastases pulmonaires
- 20 patients avec des localisations sur les deux sites.

Parmi les 20 patients présentant des métastases sur les deux sites, 7 ont été opérés de leurs métastases hépatiques mais pas des métastases pulmonaires. Les causes de non résection au niveau hépatique ont été décrites dans la Table 24.

Les patients des groupes Synchrones, Foie premier et Poumon premier ont tous été considérés en résection complète.

10) Suivi oncologique

a) Analyse de survie selon le site métastatique

Nous présentons les résultats des analyses de survie selon site métastatique (Foie seul, Foie + Poumon, Poumon seul) et total (Table 30).

Le suivi médian dans notre série de patients était de 6.3 ans (IC 95% [4.3 ; 7.4] ans).

La médiane de Survie Global (OS) dans la série était de 3.6 ans (IC 95% [3.2 ; 4.5] ans).

Le taux de survie globale à 5 ans dans cette série était de 33.4 % (IC95% [22.8 % ; 44.3 %]).

Le taux de survie globale à 5 ans dans les sous-groupes était de :

- M+Foie : 38.1 % (IC95 % [24.8 ; 51.3])
- M+Foie et Poumon : 10.2 % (CI95 % [0.64 ; 35.5])
- M+Poumon : 35.8 % (IC95 % [11.0 ; 61.9])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les trois sous-groupes définis par le site métastatique (p-value du test de Logrank = 0.423).

	M+F	M+P	M+F/P
Médiane survie globale	3.6 ans	3.2 ans	4.3 ans
Taux OS 5 ans	38.1%	35.8%	10.2%

Table 30 : Survie globale selon les sites métastatiques

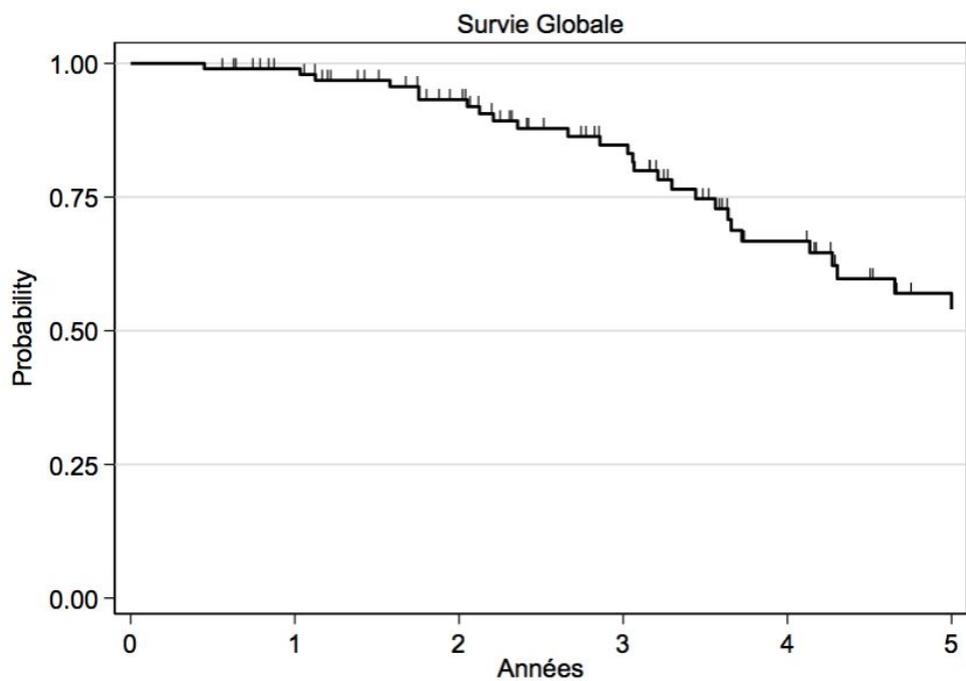


Figure 5 : Survie globale totale

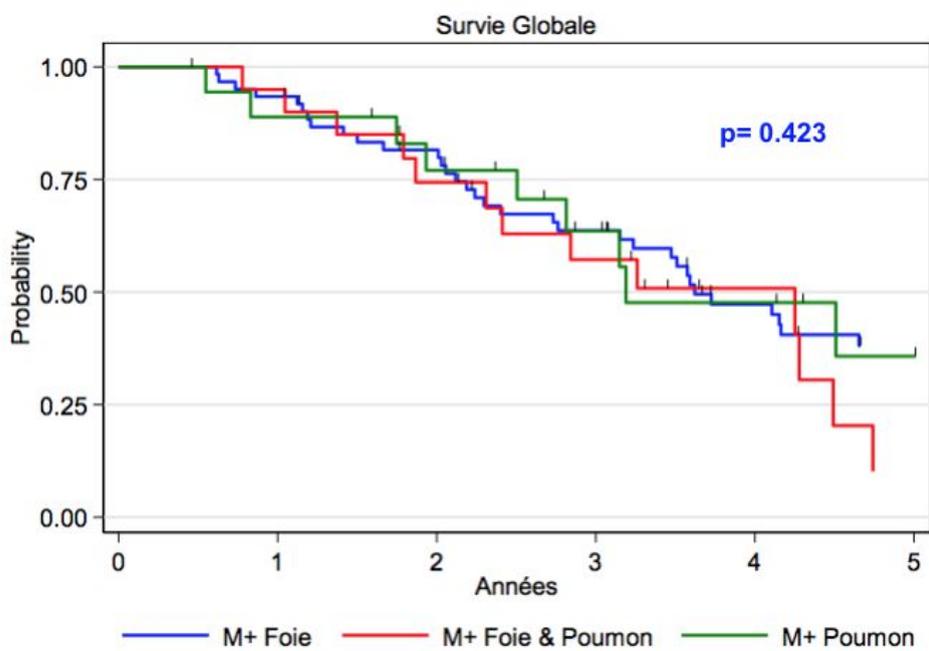


Figure 6 : Survie globale selon les sites métastatiques

b) Survie sans récurrence locale selon le site Métastatique

Le taux de survie sans récurrence locale à 3 ans dans notre série était de 79.7 % (IC95 % [69.3 ; 86.9]).

Après 3 ans, on ne retrouvait pas de récurrence locale et le taux restait le même à partir de cette date.

Le taux de survie sans récurrence locale à 3 ans dans les sous-groupes était de (Table 31) :

- M+Foie : 75.8 % (CI95 % [61.1 ; 85.5])
- M+Foie et Poumon : 89.2 % (CI95 % [63.2 ; 97.2])
- M+Poumon : 81.2 % (IC95 % [51.7 ; 93.6])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans récurrence locale entre les trois sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.513).

	M+F	M+P	M+F/P
Taux LRFS 3 ans	76.2%	81.2 %	88.5%

Table 31 : Survie sans récurrence locale selon les sites métastatiques

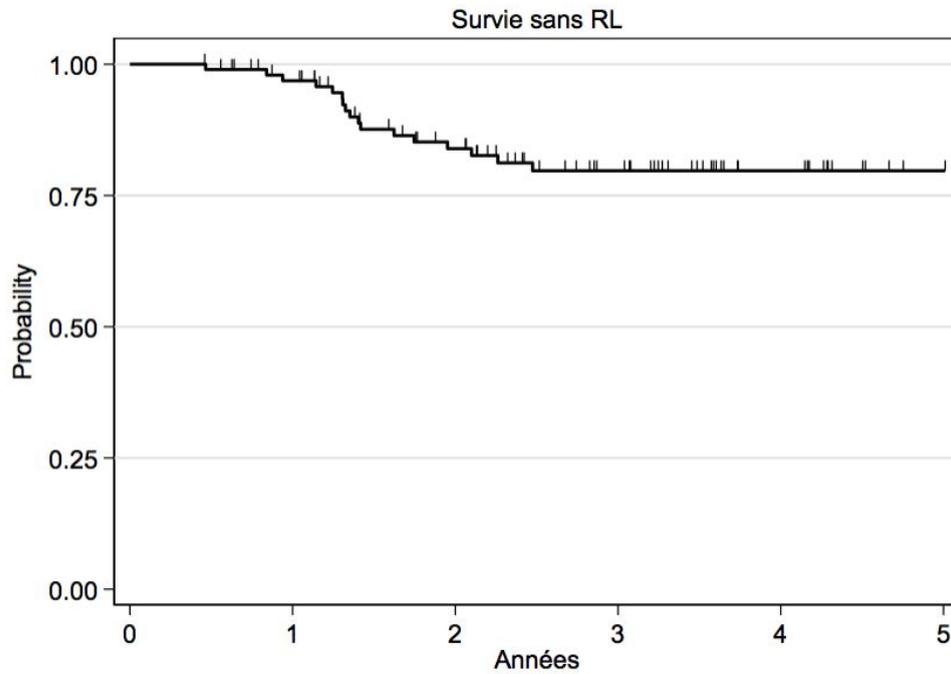


Figure 7 : Survie sans récurrence locale totale

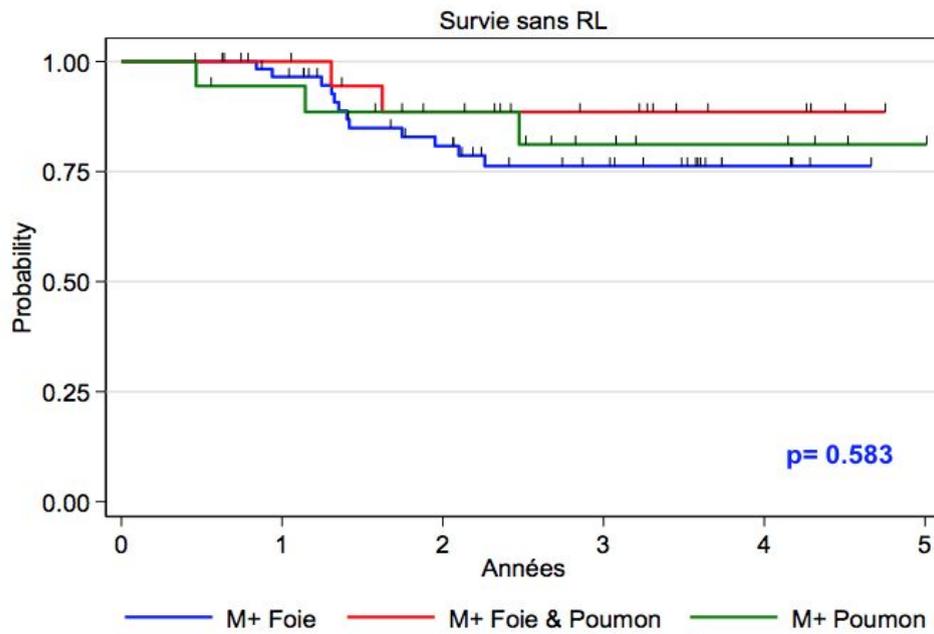


Figure 8 : Survie sans récurrence locale selon les sites métastatiques

1. Caractéristiques des patients présentant une récurrence locale

17 patients ont présenté une récurrence locale (RL). Parmi ces patients, 10 avaient eu une résection complète du primitif et du site métastatique, et 7 uniquement du primitif. 8 patients appartenaient à la classe pronostique III (dont les 7 patients non résectionnés de leurs sites métastatiques). 14 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie néo-adjuvante et 16 patients d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

Au niveau des résultats anatomopathologiques (Table 32), seuls 3 patients étaient résectionnés en marges non saines (2 R1 et 1 R2). 1 patient avait une pièce complètement stérilisée (ypT0N0R0) mais classée initialement T4N1c. Parmi les patients initialement considérés en résection complète, 8 ont présenté également une récurrence métastatique associée à la RL.

	N	%
Anatomopathologie post-op		
ypT		
ypT0	1	5.9
ypT in-situ	0	0
ypT1	0	0
ypT2	1	5.9
ypT3	12	70.6
ypT4	3	17.6
ypN		
ypN0	7	41.2
ypN1	4	23.5
ypN2	6	35.3
R		
R0	14	82.3
R1	2	11.8
R2	1	5.9

Table 32 : Résultats anatomopathologiques des proctectomies présentant une récurrence locale

2. Evolution des patients réséqués en marges non saines

10 patients ont été réséqués en marges non saines, 9 patients R1 et 1 patient R2. 9 de ces patients appartenait à la classe pronostique III. Seuls 3 ont présenté une récurrence locale isolée, tous ypT4 à l'analyse de la pièce opératoire et appartenait au groupe Rectum premier sans prise en charge des sites métastatiques. 3 autres patients ont présenté une récurrence uniquement métastatique. Les pièces opératoires de ces patients retrouvaient des tumeurs avancées avec 6 lésions classées ypT3 et 4 lésions ypT4, et un envahissement ganglionnaire chez 7 patients avec 4 ypN1 et 3 ypN2 (Table 33).

	N	%
Anatomopathologie post-op		
ypT		
ypT3	6	60.0
ypT4	4	40.0
ypN		
ypN0	3	30.0
ypN1	4	40.0
ypN2	3	30.0

Table 33 : Résultats anatomopathologique des proctectomies en marges non saines

c) Survie sans progression selon le site Métastatique

Les événements considérés dans le calcul de la survie sans progression étaient les récurrences locales, les récurrences métastatiques et le décès.

La médiane de survie sans progression était de 1.7 ans (IC95 % [1.4 ; 2.1] ans)

Le taux de survie sans progression à 3 ans dans cette série était de 26.0 % (IC95 % [17.7 ; 35.1]).

Le taux de survie sans progression à 3 ans dans les sous-groupes était de (Table 34) :

- M+Foie : 21.9% (IC95% [12.5 ; 33.0])
- M+Foie et Poumon : 43.3% (IC95% [21.3 ; 63.6])
- M+Poumon : 20.0% (IC95% [5.3 ; 4.1])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les trois sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.489).

	M+F	M+P	M+F/P
Médiane PFS	1.4 ans	1.6 ans	2.7 ans
Taux PFS 3 ans	21.9%	20 %	43.3%

Table 34 : Survie sans progression selon les sites métastatiques

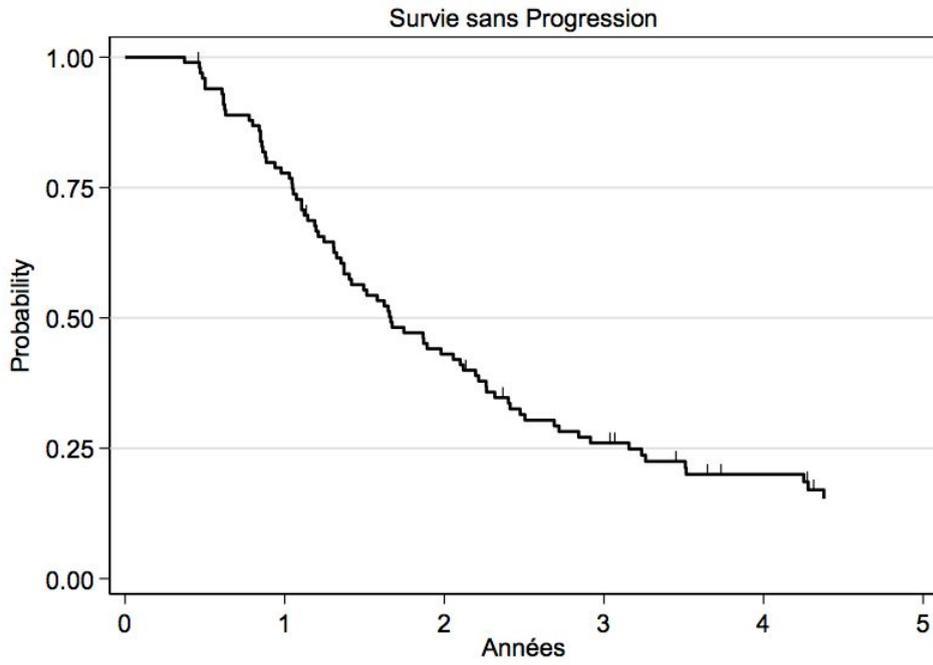


Figure 9 : Survie sans progression totale

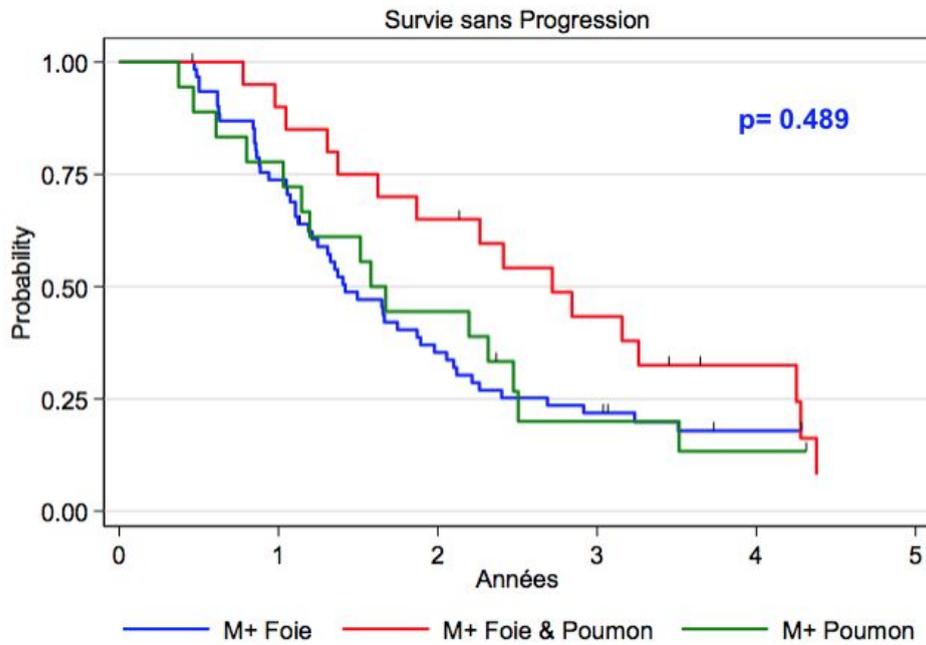


Figure 10 : Survie sans progression selon les sites métastatiques

d) Analyse de Survie selon le site métastatique M+Foie (seul ou avec Poumon) versus M+Poumon seul

Nous présentons les résultats des analyses de survie selon l'atteinte métastatique Foie versus Non-Foie c'est-à-dire en regroupant « Foie seul ou avec poumon » versus « Poumon ».

Le taux de survie globale à 5 ans dans les sous-groupes était de (Table 35) :

- M+Foie (seul ou avec poumon) : 32.5 % (IC95 % [21.1 ; 44.4])
- M+Poumon : 35.8 % (IC95 % [11.0 ; 61.9])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux sous-groupes définis par le site métastatique (Foie vs Non-Foie) (p-value du test de Logrank = 0.8439).

	M+ Foie (seul ou P) (n=82)	M+ Non-Foie (soit Poumon) (n=18)
Médiane survie globale	3.6 ans	3.2 ans
Taux OS 5 ans	32.5%	35.8%

Table 35 : Survie globale atteinte hépatique isolée ou non contre atteinte pulmonaire

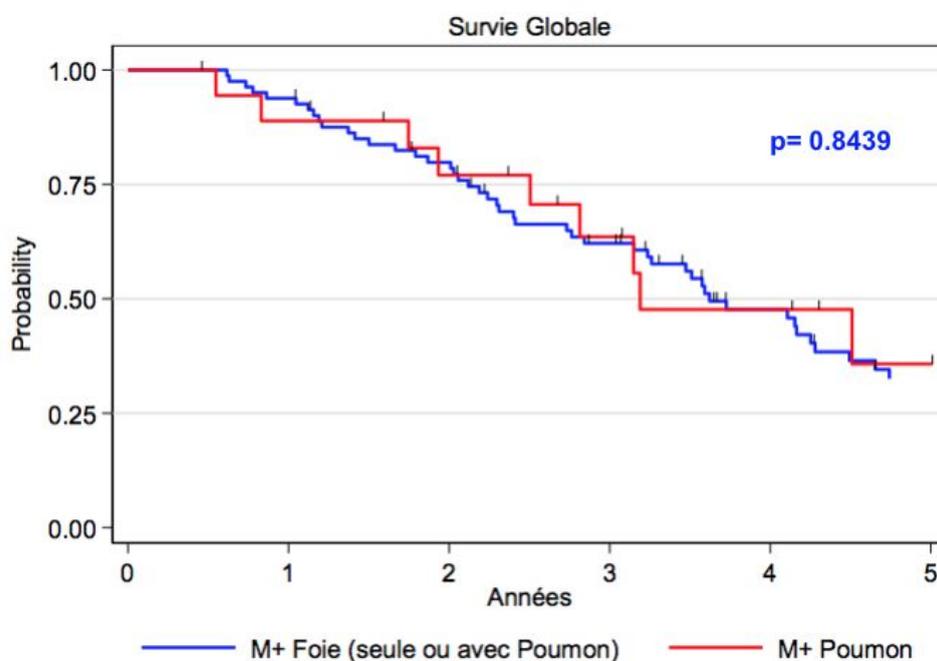


Figure 11 : Survie globale atteinte hépatique isolée ou non contre atteinte pulmonaire

Les résultats concernant la survie sans progression (Foie vs Non-Foie) sont présentés dans la Table 36. Les événements considérés dans le calcul de la survie sans progression étaient les récurrences locales ou métastatiques, et le décès.

Le taux de survie sans progression à 3 ans dans les sous-groupes était de :

- M+Foie (seul ou avec poumon) : 27.3 % (IC95 % [18.0 ; 37.4])
- M+Poumon : 20.0 % (IC95 % [5.3 ; 4.1])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.771).

	M+ Foie (seul ou P) (n=82)	M+ Non-Foie (soit Poumon) (n=18)
Médiane PFS	1.7 ans	1.6 ans
Taux PFS 3 ans	27.3%	20 %

Table 36 : Survie sans progression atteinte hépatique isolée ou non contre atteinte pulmonaire

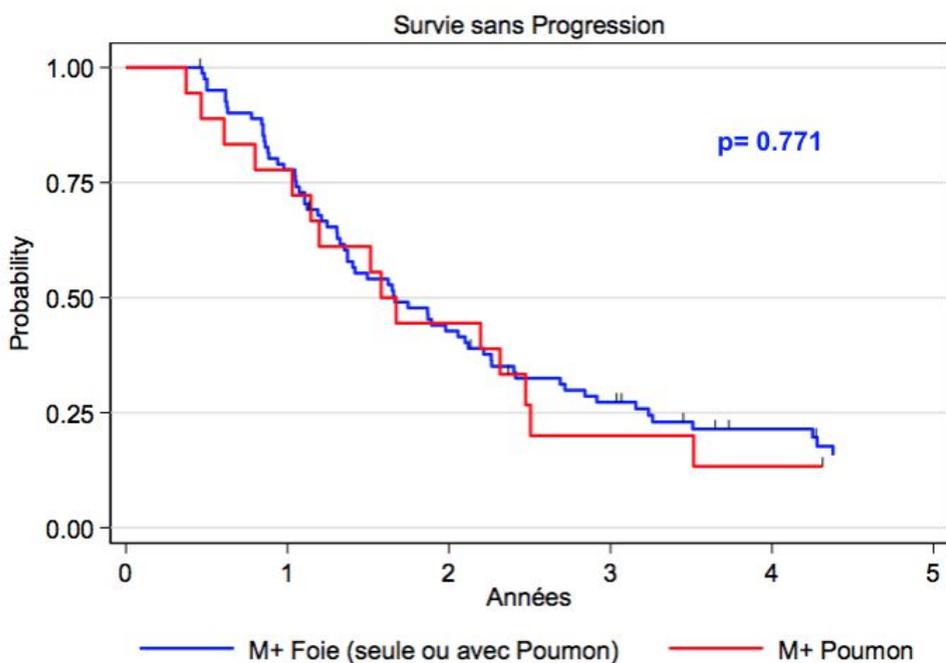


Figure 12 : Survie sans progression atteinte hépatique isolée ou non contre atteinte pulmonaire

e) Analyse de Survie selon Stratégie chez les patients uniquement métastatique hépatique

Nous présentons les résultats d'une analyse de survie selon stratégie dans le sous-groupe M+ Foie (n=62 patients) (Table 37).

Dans le sous-groupe M+ Foie, le taux de survie globale à 5 ans par stratégie était :

- Synchrones : 45.5 % (IC95 % [16.7 ; 70.7])
- Rectum premier : 36.5 % (IC95 % [20.2 ; 53.1])
- Foie premier : 39.6 % (IC95 % [10.8 ; 68.0])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les trois sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.497).

Dans le sous-groupe M+ Foie, le taux de survie sans progression à 3 ans par stratégie était :

- Synchrones : 27.3 % (IC95 % [6.5 ; 53.9])
- Rectum premier : 22.5 % (IC95 % [10.6 ; 37.1])
- Foie premier : 15.4 % (IC95 % [2.5 ; 38.8])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les trois sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.094). La stratégie synchrone avait les meilleurs résultats bien que les effectifs étaient trop faibles pour conclure.

	n	Médiane Survie	OS 5 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Synchrone	11	4.2 ans [2.1 ; na]	45.5% [16.7 ; 70.7]	2.1 ans [1.0 ; na]	27.3% [6.5 ; 53.9]
Rectum 1er	38	3.6 ans [2.2 ; 5.4]	36.5% [20.2 ; 53.1]	1.4 ans [1.2 ; 2.0]	22.5% [10.6 ; 37.1]
Foie 1er	13	3.6 ans [2.0 ; na]	39.6% [10.8 ; 68.0]	1.1 ans [0.5 ; 1.6]	15.4% [2.5 ; 38.8]

Table 37 : Analyse de survie chez les patients uniquement métastatique hépatique

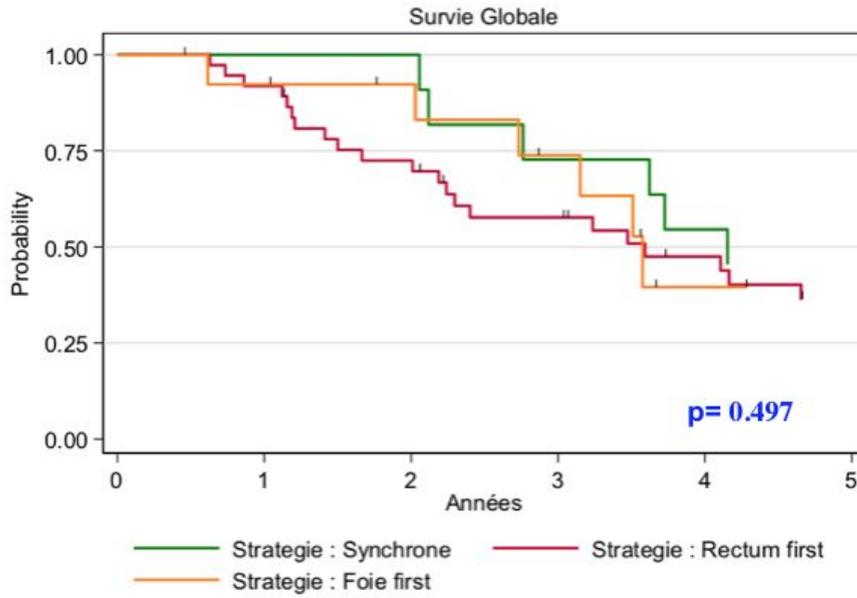


Figure 13 : Survie à 5 ans chez les patients uniquement métastatique hépatique

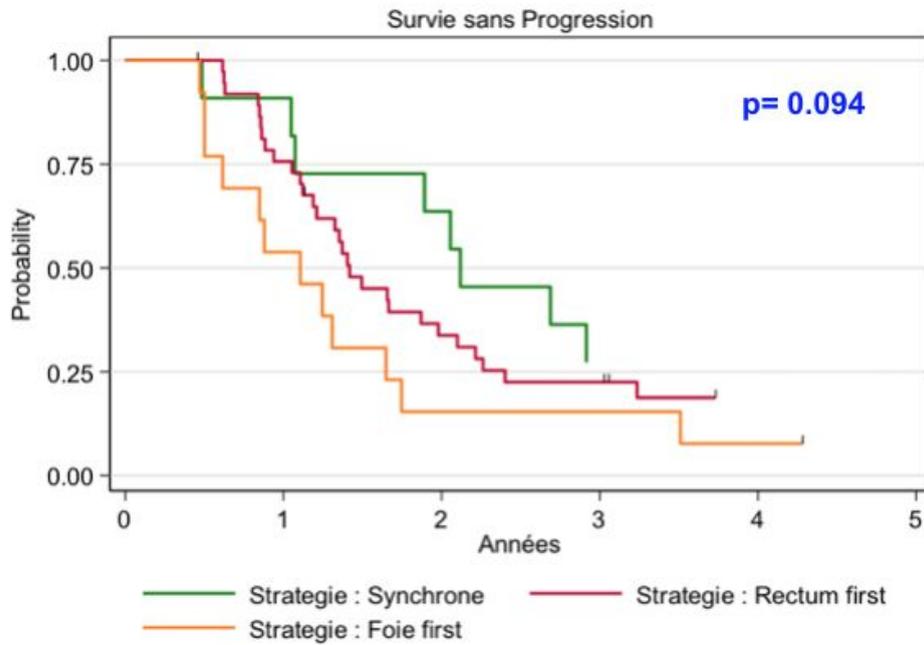


Figure 14 : Survie sans progression à 3 ans chez les patients uniquement métastatique hépatique

f) Analyse de survie selon la stratégie chirurgicale et la résection hépatique mineure ou majeure

Nous présentons les résultats d'une analyse de survie des patients ayant eu une chirurgie hépatique anatomique mineure ou majeure en fonction de la stratégie chirurgicale Rectum premier (n = 15) ou Foie premier (n = 10) (Table 38).

Dans la stratégie Rectum premier, il y avait 6 chirurgies mineures et 9 chirurgies majeures. Dans la stratégie Foie premier, il y avait 6 chirurgies mineures et 4 majeures.

La médiane de survie globale était de 4.3 ans (IC95 % : [2.2 ; 5.4] ans) dans la stratégie Rectum premier et de 3.5 ans (IC95 % : [0.6 ; na] ans) dans la stratégie Foie premier.

Le taux de survie globale à 3 ans par stratégie était :

- Rectum premier : 80.0 % (IC95% [45.0 % ; 93.1 %])
- Foie premier : 64.3 % (IC95% [24.5 % ; 87.1 %])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.1563).

La médiane de survie sans progression était de 2.2 ans (IC95 % : [0.9 ; 3.3] ans) dans la stratégie Rectum premier et de 0.84 ans (IC95 % : [0.5 ; 1.2] ans) dans la stratégie Foie premier. il y avait 3 RL et 12 récidives métastatiques dans le sous-groupe stratégie Rectum premier, et 2 RL et 7 récidives métastatiques dans le sous-groupe stratégie Foie premier.

Le taux de survie sans progression à 3 ans par stratégie était :

- Rectum premier : 33.3 % (IC95 % [12.2 ; 56.4])
- Foie premier : 10.0 % (IC95 % [0.6 ; 35.8])

Nous observons une différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.0142).

	n	Médiane Survie	OS 3 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Rectum premier	15	4.3 ans [2.2 ; 5.4]	80.0% [45.0 ; 93.1]	2.2 ans [0.9 ; 3.3]	33.3% [12.2 ; 56.4]
Foie premier	10	2.2 ans [0.6 ; na]	64.3% [24.5% ; 87.1%]	0.84 ans [0.5 ; 1.2]	10.0% [0.6 ; 35.8]

Table 38 : Analyse de survie selon la stratégie chirurgicale et la résection hépatique mineure ou majeure

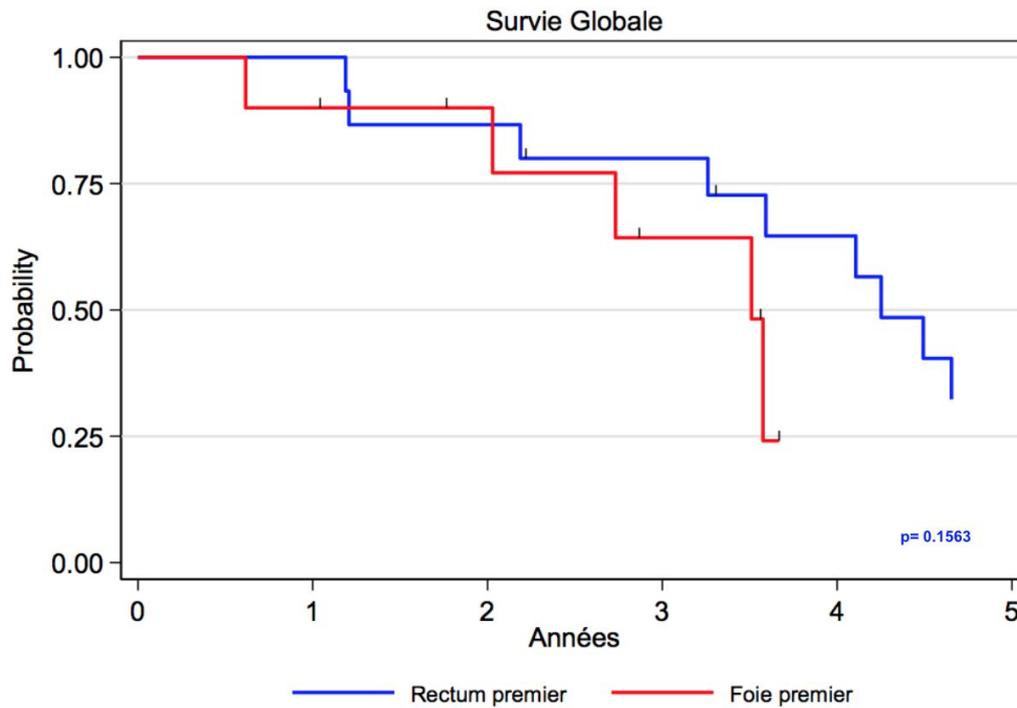


Figure 15 : Survie globale à 3 ans selon la stratégie chirurgicale et la résection hépatique mineure ou majeure

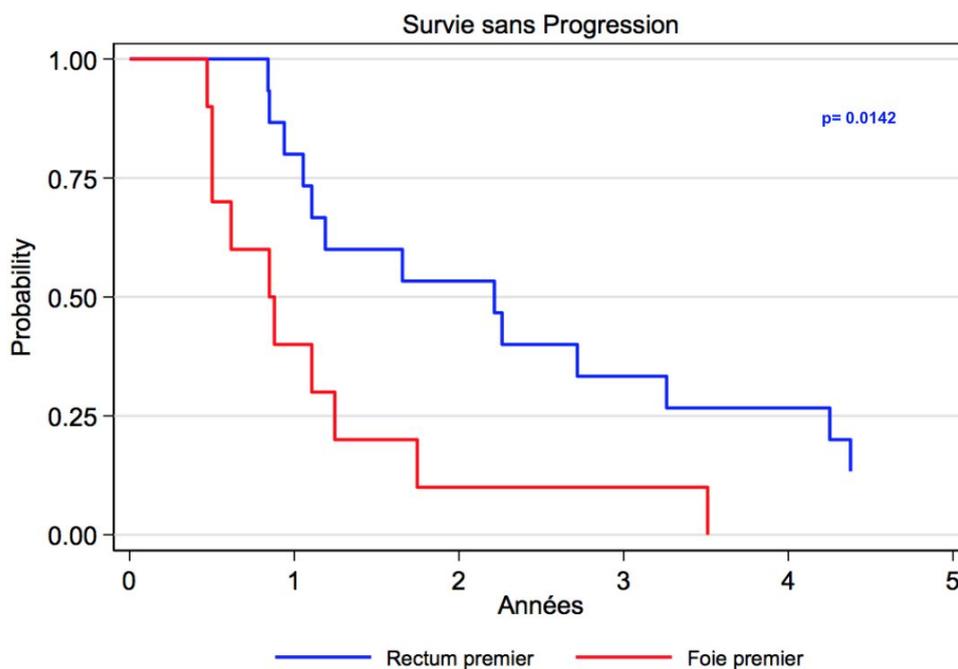


Figure 16 : Survie sans progression à 3 ans selon la stratégie chirurgicale et la résection hépatique mineure ou majeure

g) Analyse de survie sous groupe métastases hépatiques et pulmonaires (M+F/P)

Parmi les 20 patients M+F/P, 7 ont été opérés de leurs métastases hépatiques uniquement. Les 13 autres n'ont pas eu de résection de leurs sites métastatiques. La médiane de survie globale était de 4.3 ans (IC95 % : [2.8 ; na] ans) dans le sous-groupe opéré du foie et de 2.4 ans (IC95 % : [1.4 ; 4.7] ans) dans le sous-groupe non-opéré du foie (Table 39).

Le taux de survie globale à 3 ans par stratégie était :

- M+F/P opéré du foie : 83.3 % (IC95 % [27.3 ; 97.5])
- M+F/P non opéré du foie : 42.7 % (IC95 % [15.9 ; 67.5])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.5742).

La médiane de survie sans progression était de 3.2 ans (IC95 % : [2.7 ; na] ans) dans le sous-groupe opéré du foie et 1.9 ans (IC95 % : [1.0 ; 4.3] ans) dans le sous-groupe non-opéré du foie.

Le taux de survie sans récurrence à 3 ans par stratégie était :

- M+F/P opéré du foie : 66.7 % (IC95 % [19.5 ; 90.4])
- M+F/P non opéré du foie : 30.8 % (IC95 % [9.5 ; 55.4])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.482).

M+F/P	n	Médiane Survie	OS 3 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Opéré du foie	7	4.3 ans [2.8 ; na]	83.3% [27.3 ; 97.5]	3.2 ans [2.7 ; na]	66.7% [19.5 ; 90.4]
Non opéré du foie	13	2.4 ans [1.4 ; 4.7]	42.7% [15.9 ; 67.5]	1.9 ans [1.0 ; 4.3]	30.8% [9.5 ; 55.4]

Table 39 : Analyse de survie chez les patients M+F/P opérés ou non du foie

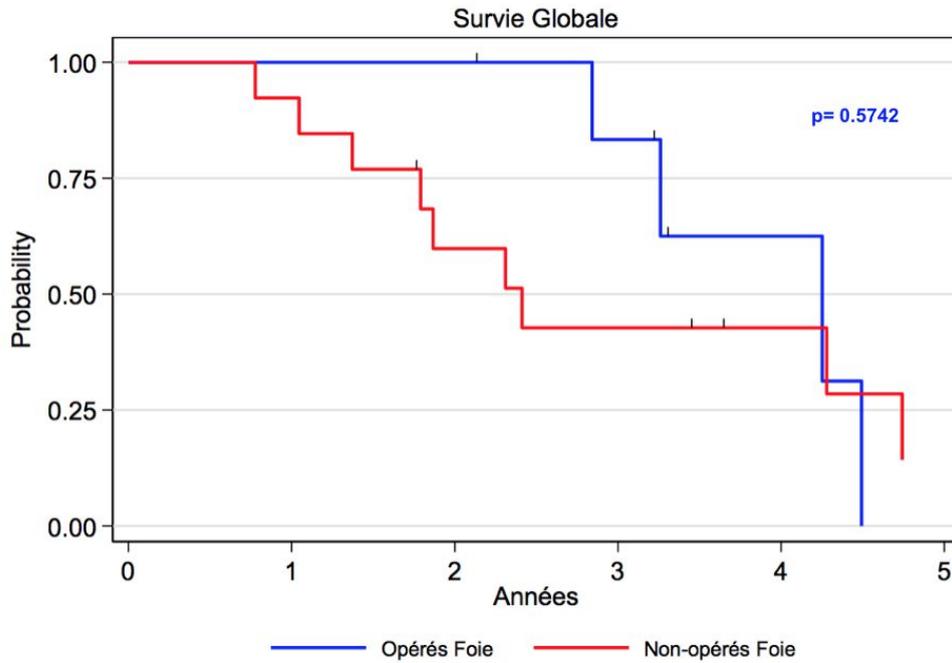


Figure 17 : Survie globale à 3 ans chez les patients M+F/P opérés ou non du foie

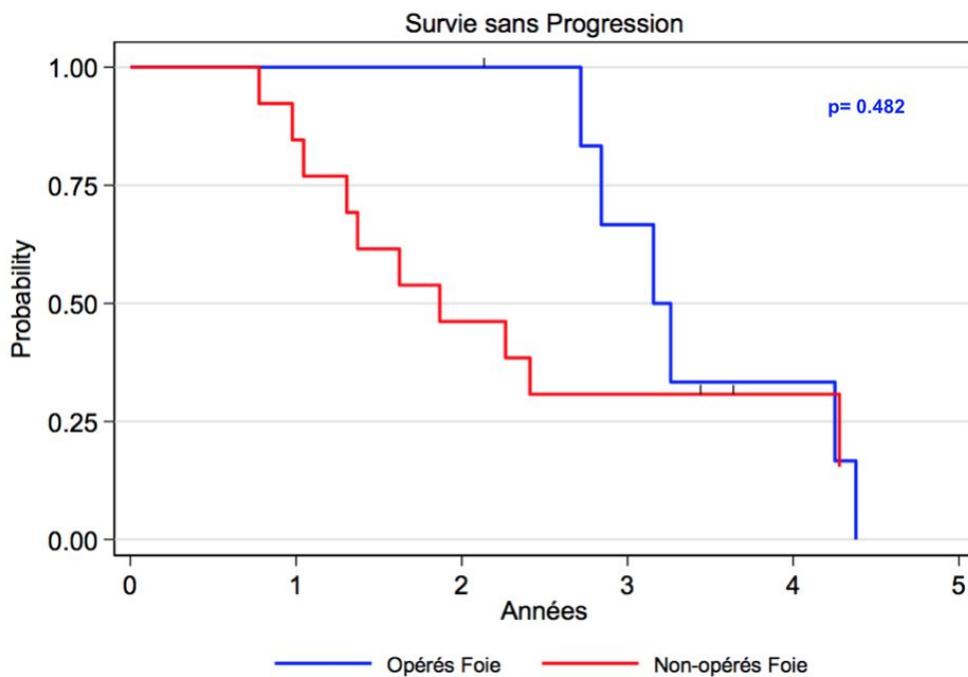


Figure 18 : Survie sans progression à 3 ans chez les patients M+F/P opérés ou non du foie

h) Analyse de survie selon l'item Résection complète

Nous présentons les résultats d'une analyse de survie des patients considérés en résection complète (RC) (n = 52) ou pas de résection complète (reste au moins un site métastatique) (n = 48) (Table 40). La médiane de survie globale était de 4.5 ans (IC95 % : [3.6 ; 7.4] ans) dans le sous-groupe « résection complète » et de 2.5 ans (IC95 % : [1.9 ; 3.6] ans) dans le sous-groupe « pas de résection complète ».

Le taux de survie globale à 3 ans par sous-groupe était :

- Résection complète : 77.9 % (IC95 % [63.6 ; 87.1])
- Pas de résection complète : 45.0 % (IC95 % [29.7 ; 59.1])

Nous observons une différence statistiquement significative sur la survie globale entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.0002).

La médiane de survie sans progression était de 1.5 ans (IC95 % : [1.2 ; 2.1] ans) dans le sous-groupe « résection complète » et de 1.9 ans (IC95 % : [1.4 ; 2.5] ans) dans le sous-groupe « pas de résection complète ».

Le taux de survie sans progression à 3 ans par sous-groupe était :

- Résection complète : 22.7 % (IC95 % [12.4 ; 34.8])
- Pas de résection complète : 29.9 % (IC95 % [17.4 ; 43.5])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les deux sous-groupes (p-value du test de Logrank = 0.8980).

Parmi les patients en RC, on observait 38 récurrences métastatiques (73 %) réparties dans les stratégies comme suit :

- Synchrones : 7 sur 11 RC (63.6 %)
- Rectum premier : 20 sur 25 RC (80 %)
- Foie Premier : 9 sur 13 RC (69.2 %)
- Poumon premier : 2 sur 3 RC (66.7 %)

Résection complète	n	Médiane Survie	OS 3 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Oui	52	4.5 ans [3.6 ; 7.4]	77.9% [63.6 ; 87.1]	1.5 ans [1.2 ; 2.1]	22.7% [12.4 ; 34.8]
Non	48	2.5 ans [1.9 ; 3.6]	45.0% [29.7 ; 59.1]	1.9 ans [1.4 ; 2.5]	29.9% [17.4 ; 43.5]

Table 40 : Analyse de survie chez les patients selon l'item Résection complète

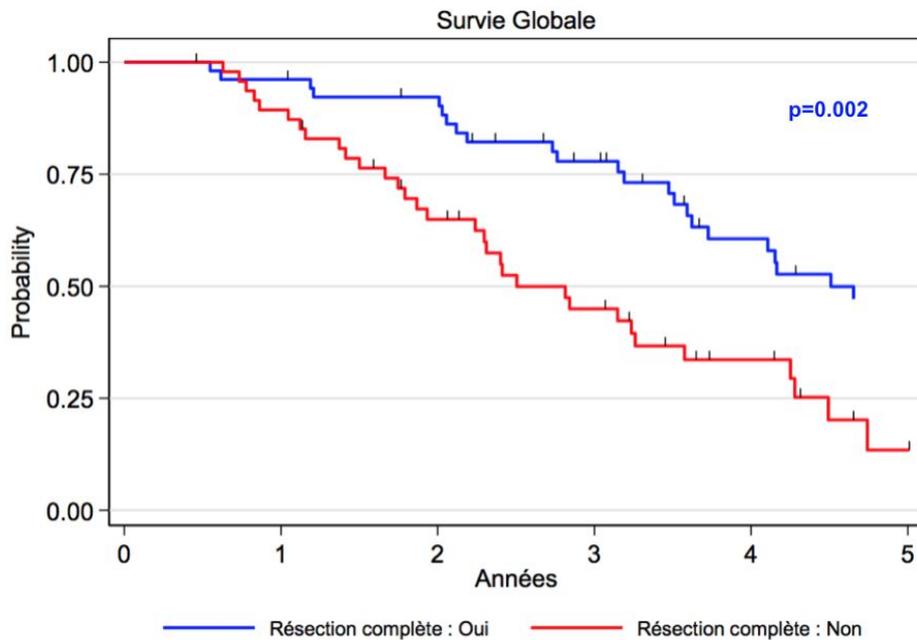


Figure 19 : Survie globale à 3 ans selon l'item Résection complète

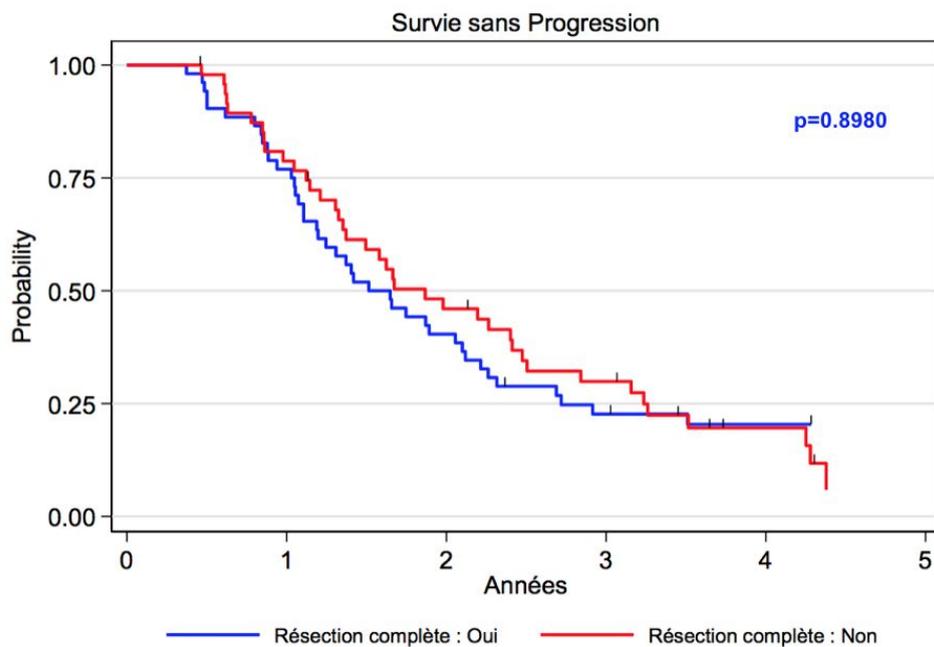


Figure 20 : Survie sans progression à 3 ans selon l'item Résection complète

i) Analyse de Survie selon les Classes de Risque

1. Survie selon Classes de Risque (Faible, Intermédiaire, Élevé)

Les taux de survie globale à 5 ans par classe de risque étaient (Table 41) :

- Classe I : 47.8 % (IC95 % [27.9 ; 65.2])
- Classe II : 40.0 % (IC95 % [10.6 ; 68.8])
- Classe III : 23.2 % (IC95 % [11.2; 37.8])

Nous observons une différence à la limite de la significativité sur la survie globale entre les trois classes de risque (p-value du test de Logrank = 0.0602).

Les taux de survie sans progression à 5 ans par classe de risque étaient :

- Classe I : 24.8% (IC95% [11.3 ; 41.1])
- Classe II : 16.7% (IC95% [2.7 ; 41.3])
- Classe III : 8.1% (IC95% [1.9; 20.3])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les trois classes de risque (p-value du test de Logrank = 0.611).

Classe Risque	n	Médiane Survie	OS 5 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Classe I faible	31	4.7 ans [3.5 ; na]	47.8% [27.9 ; 65.2]	1.7 ans [0.9 ; 2.7]	28.4% [13.9 ; 44.8]
Classe II intermédiaire	13	3.6 ans [1.2 ; na]	40.0% [10.6 ; 68.8]	1.2 ans [0.9 ; 2.0]	16.7% [2.7 ; 41.3]
Classe III élevé	56	3.2 ans [2.4 ; 4.3]	23.2% [11.2; 37.8]	1.9 ans [2.4 ; 2.4]	26.7% [15.7 ; 38.9]

Table 41 : Analyse de survie selon les classes pronostiques

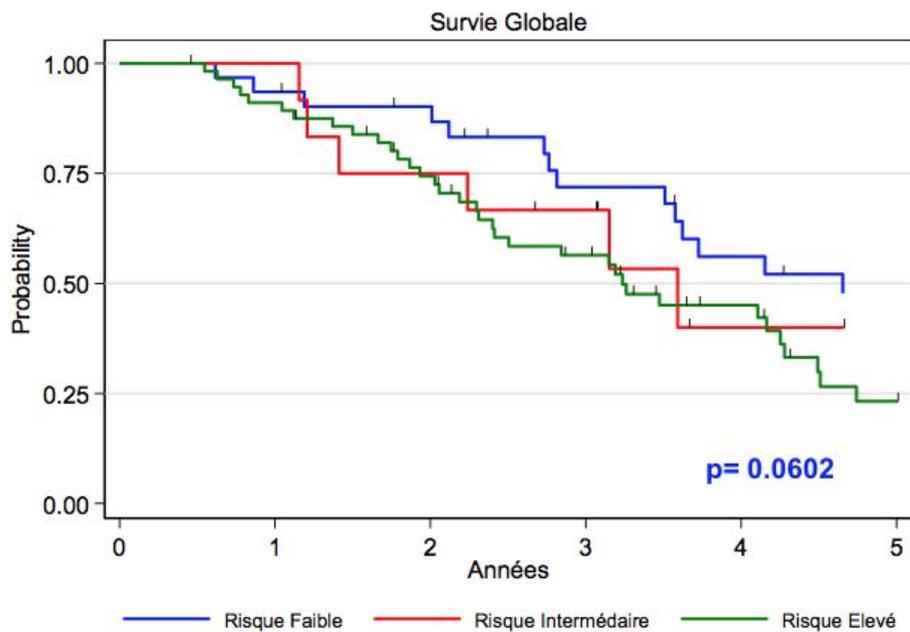


Figure 21 : Survie à 5 ans selon les classes pronostiques

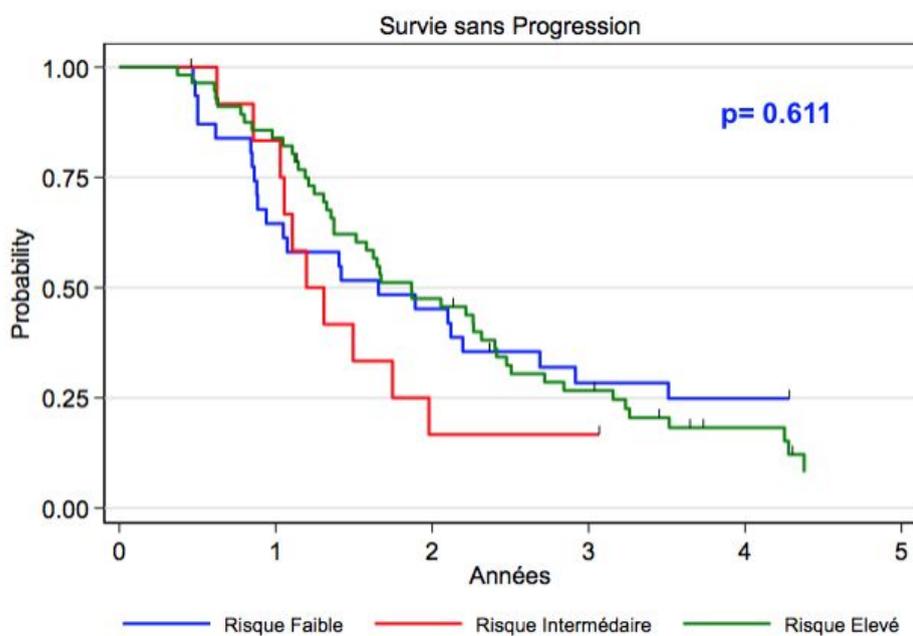


Figure 22 : Survie sans progression à 3 ans selon les classes pronostiques

2. Survie selon Classes de Risque regroupées (Faible versus Intermédiaire + Élevé)

Lorsque les catégories à risque intermédiaire et élevé étaient regroupées, nous observions une différence significative sur la survie globale entre les classes de risque « faible » versus « élevé + intermédiaire » (Table 42).

Les taux de survie globale à 5 ans par classe de risque étaient :

- Classe I : 47.8 % (IC95 % [27.9 ; 65.2])
- Classe II + III : 25.3 % (IC95 % [13.5 ; 39.0])

Le risque de décès était augmenté chez les patients dans la catégorie de risque plus élevé par rapport au faible (Hazard ratio : HR=1.86 ; IC95 % [1.05 ; 3.29], p = 0.0301)

Les taux de survie sans progression à 5 ans par classe de risque étaient :

- Classe I : 24.8 % (IC95 % [11.3 ; 41.1])
- Classe II + III : 9.4 % (IC95 % [3.1 ; 20.1])

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie sans progression entre les trois classes de risque (p-value du test de Logrank = 0.611).

Classe Risque	n	Médiane Survie	OS 5 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
Classe I faible	31	4.7 ans [3.5 ; na]	47.8% [27.9 ; 65.2]	1.7 ans [0.9 ; 2.7]	28.4% [13.9 ; 44.8]
Classe II + III intermédiaire + élevé	69	3.2 ans [2.4 ; 4.3]	25.3% [13.5 ; 39.0]	1.7 ans [1.4 ; 2.3]	24.9% [15.3 ; 35.8]

Table 42 : Analyse de survie selon les classes pronostiques I contre II+III

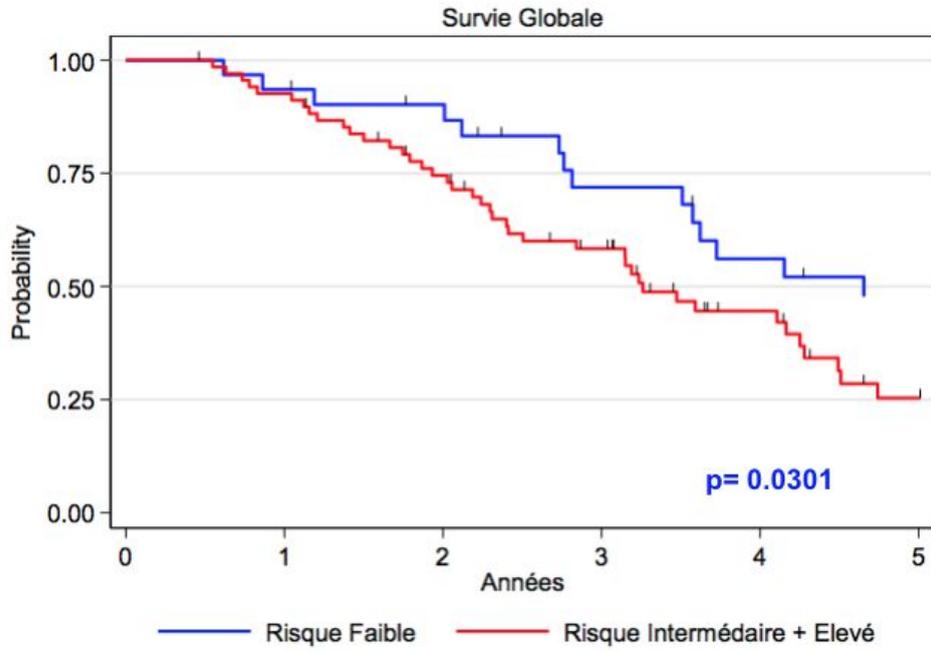


Figure 23: Survie à 5 ans selon les classes pronostiques I contre II+III

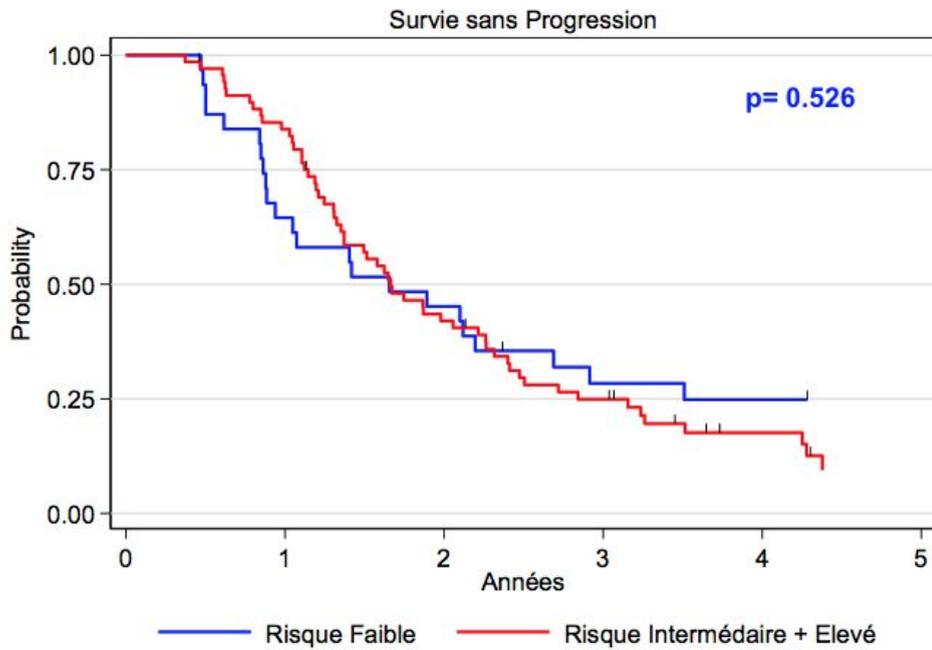


Figure 24 : Survie sans récurrence à 3 ans selon les classes pronostiques I contre II+III

j) Analyse de Survie selon les Séquences thérapeutiques

Nous n'observons pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les 5 séquences thérapeutiques (p-value du test de Logrank = 0.3409), ni sur la survie sans progression entre les 5 séquences thérapeutiques (p-value du test de Logrank = 0.151).

L'ensemble des données sont résumés dans la Table 43.

Séquences thérapeutiques	n	Médiane Survie	OS 3 ans	Médiane PFS	PFS 3 ans
1 CT puis Chir (pas de RT)	15	4.7 ans	79.4% [48.8 ; 92.9]	2.1 ans	40.0% [16.5 ; 62.8]
2 RCT puis Chir	6	3.7 ans	83.3% [27.3 ; 97.5]	2.1 ans	33.3% [4.6 ; 67.6]
3 RCT, Chir 1, CT, Chir 2	18	3.1 ans	53.1% [27.8 ; 73.2]	2.2 ans	18.1% [4.5 ; 39.0]
4 CT, Chir 1, RCT, Chir 2	14	3.6 ans	76.0% [42.2 ; 91.6]	1.6 ans	14.3% [2.3 ; 36.6]
5 CT & RCT, puis Chir (2temps ou sync)	47	3.5 ans	54.2% [38.2 ; 67.8]	1.1 ans	27.1% [15.1 ; 40.7]

Table 43 : Analyse de survie selon les séquences thérapeutiques

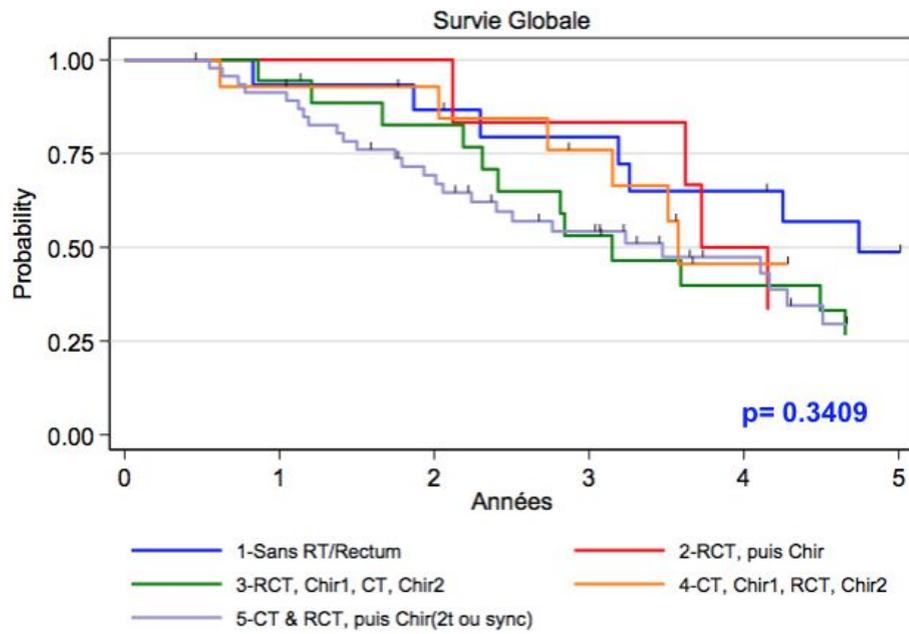


Figure 25 : Survie à 5 ans selon les séquences thérapeutiques

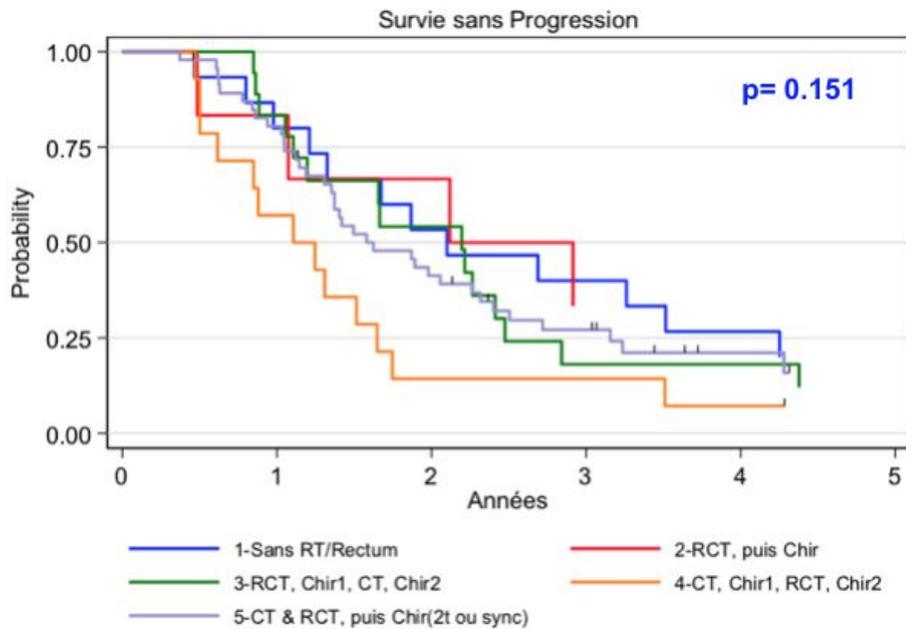


Figure 26 : Survie sans progression à 3 ans selon les séquences thérapeutiques

IV. Discussion

L'objectif de ce travail de thèse était d'obtenir une description des caractéristiques cliniques et pronostiques des patients présentant un cancer du rectum d'emblée métastatique. Le but final était de dégager des conclusions afin de proposer une prise en charge personnalisée aux patients dans cette situation clinique. Cela a été possible à travers l'étude des caractéristiques de la maladie primitive et métastatique, des différentes stratégies chirurgicales, des séquences thérapeutiques et de leur impact sur le suivi oncologique.

De nombreux articles ont tenté de mettre en lumière la meilleure prise en charge des cancers du rectum d'emblée métastatiques en fonction des différentes situations cliniques, et leur conclusion commune reste la discussion au cas par cas(120–124).

Dans notre série, 62 % des patients présentaient des métastases uniquement hépatiques, 18 % uniquement pulmonaire et 20 % sur les deux sites. Le taux de survie globale à 5 ans était de 33.4 % et la survie sans progression à 3 ans de 26 %. On ne retrouvait aucune différence entre le groupe avec métastases pulmonaires isolées et le groupe présentant des métastases hépatiques en termes de survie globale (35.8 % vs 32.5 %, $p = 0.8439$) ou de survie sans progression (20.0 % vs 27.3 %, $p = 0.771$). Ces résultats vont à l'encontre de l'idée qu'une atteinte pulmonaire isolée aurait un pronostic moins sombre.

Les classes pronostiques proposées en fonction de l'atteinte métastatique des patients ont été validées par les résultats de survie. Elles doivent être prises en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique. On observait une différence significative sur la survie globale à 5 ans entre le classe I et les classes combinées II et III (47.8 % vs 25.3 %, $HR = 1.86$; $IC95 \% [1.05 ; 3.29]$, $p = 0.0301$). Les items de nos classes pronostiques étaient validés par une étude de 2019 tirée de la base nationale suédoise qui a recherché les facteurs pronostiques de survie chez les patients présentant un cancer du rectum stade IV. Les items atteintes multi-sites, métastases hépatiques bilobaires ou nombre de métastases hépatiques supérieur à 4 étaient tous des facteurs de risques significatifs de moins bonne survie(125).

L'évaluation des différentes stratégies chirurgicales (stratégie classique, correspondant ici au groupe Rectum premier, la stratégie reverse ou foie premier, et la stratégie synchrone) n'a pas permis de les départager, et il en est de même dans la littérature. Les études comparant les stratégies de prise en charge des cancers du rectum d'emblée métastatique sont rares et seules 6 ont pu être retrouvées dans la littérature (2 comparant la stratégie classique et inverse, 1 comparant la stratégie classique et synchrone, et 3 comparant les trois stratégies). De nombreuses études ne font pas la distinction entre cancer du côlon et cancer du rectum et les considèrent comme une seule entité. Extraire les données des cancers localisés au rectum n'est possible que pour quelques articles. Les items et les résultats de ces études sont hétérogènes mais résumés dans la Table 44.

<u>Auteur,</u> <u>année</u>	<u>n</u>	<u>Synchrone</u>	<u>Rectum premier</u>	<u>Foie premier</u>
<u>Cellini 2010</u>	<u>74</u>	OS=46m	OS=47m	-
<u>Van Der Pool</u> <u>2010</u>	<u>57</u>	H°=9d* OS5=73%	H°=18d* OS5=28%	H°=15d* OS5=67%
<u>Sabbagh</u> <u>2015</u>	<u>52</u>	RC=66 % OS=47m DFS=32m	RC=74 % OS=60m DFS=31m	RC=50 % OS=38m DFS=8m
<u>Conrad</u> <u>2017</u>	<u>268</u>	OS5=77%*	OS5=52%*	OS5=54%*
<u>Salvador-Rosés</u> <u>2017</u>	<u>35</u>	-	RC 74% Durée TTT 9m* 1y DFS 93%*	RC 100% Durée TTT 6m* 1y DFS 93%*
<u>Valdimarsson, 2018</u>	<u>281</u> <u>ss grpe</u>	-	OS5=51%	OS5=47%
<u>Ghiasloo</u> <u>2019</u>	<u>52</u>	-	OS=50m OS5 =42.9% DFS=18m RM=71%	OS=33m OS5=28.6% DFS=17m RM=64%
<u>Kye</u> <u>2019</u>	<u>100</u> <u>ss grpe</u>	OS5=43.2%* RFS5=20.1%*	OS5=73.6%* RFS5=35.3%*	-
<u>Thèse CT</u> <u>2020</u>	<u>62</u> <u>Uniquement</u> <u>M+F</u>	OS=50m OS5=45.5% PFS=25m PFS5=27.3%	OS=43 OS5=36.5% PFS=17m PFS5=22.5%	OS= 43m OS5=39.6 PFS=13m PFS5=15.4%

Table 44 : Analyse de survie littérature et thèse

Stratégie classique et stratégie inversée

Salvador-Rosés et al.(126) ont comparé la stratégie d'intervalle (Foie premier) à la stratégie classique. Le taux de résection complète était respectivement de 100 % et 74 % avec une durée de traitement plus courte (6 mois contre 9 mois) en faveur de la stratégie d'intervalle. Cependant, les patients dans le groupe classique avaient une atteinte hépatique plus importante avec des métastases supérieures à 5 cm de façon significative (p=0.047). Cette donnée peut expliquer à elle seule le taux de résection complète moins haut dans ce groupe, mais également le plus grand pourcentage de complications après chirurgie hépatique (36 % contre 19 %).

Une étude rétrospective récente de 2019 publiée par Ghiasloo et *al.*(127) a comparé un total de 52 patients, 21 dans le groupe classique et 31 dans le groupe “foie premier” sur une période de 12 ans. Il n’existait pas de différence significative sur les résultats à long terme dans les deux groupes avec respectivement dans le groupe classique et foie premier un taux de récurrence de 71 et 64 % dont la moitié des cas une récurrence hépatique. La survie sans récurrence était de 18 et 17 mois respectivement. La médiane de survie était de 50 mois et de 44 mois après résection de tous les sites et la survie globale à 5 ans de 43 et 38 %.

Dans une étude comparant ces deux stratégies dans le cancer colorectal sur la base nationale suédoise(128), 281 patients sur les 623 étudiés avaient un cancer localisé dans le rectum dont 115 dans le groupe classique (41 %) et 166 (59 %) dans le groupe foie premier. La survie à 5 ans était similaire dans les deux groupes (51 % vs 47 %, $p = 0.474$). Les auteurs avançaient qu’en Suède, la stratégie inverse était préférée en cas de tumeur localisée dans le rectum devant la plus forte probabilité de morbidité post-opératoire de la chirurgie rectale.

Stratégie classique et stratégie synchrone

Une des premières études comparant les stratégies synchrones dans le cancer du rectum a été publiée par l’équipe de Cellini et *al.*(129) en 2010. Tous les patients avaient eu une radio-chimiothérapie pré-opératoire. 30 patients dans la stratégie synchrone et 13 dans la stratégie rectum premier. La médiane de survie était respectivement de 54 et 50 mois pour le groupe synchrone et le groupe classique.

En 2019, Kye et *al.*(130) ont regroupé les données de 208 patients sur 9 centres coréens avec un cancer colorectal au stade IV résecable d’emblée ou potentiellement résecable. 143 ont eu une chirurgie synchrone et 65 une stratégie classique, avec respectivement 68 et 32 cancers localisés au rectum. En analyse de sous-groupe, il existait une différence significative pour la stratégie en deux temps rectum premier par rapport à la chirurgie synchrone sur la survie à 5 ans (73.6 % vs. 43.2 %, $P = 0.021$) et sur la survie sans récurrence (35.3 % vs. 20.1 %, $P = 0.015$). Cependant, ces résultats peuvent s’expliquer par le fait que le groupe chirurgie en deux temps ait reçu plus de chimiothérapie néo-adjuvante (53.8 % vs 18.3 % $p < 0.01$).

Comparaison des 3 stratégies

Concernant une comparaison des 3 stratégies, Sabbagh et *al.*(131) ont évalué le taux de résection complète chez 52 patients présentant un cancer du moyen et bas rectum stade IV en fonction de la stratégie adoptée et n'ont pas trouvé de différence significative sur l'ensemble des items étudiés. Le taux de résection était de 74.1 % (20 patients sur 27), 66.7 % (10 patients sur 15) et 50 % (5 patients sur 10) pour les groupes classique, synchrone et foie premier respectivement avec $p = 0.3$. Dans le même ordre, la survie globale était de 60, 47 et 38 mois ($p = 0.4$), et la survie sans récurrence de 31, 32 et 7.8 mois ($p = 0.1$).

Van Der Pool et *al.*(132) ont comparé les trois stratégies chez 57 patients (29 stratégie classique, 8 stratégie synchrone et 20 stratégie inversée). La survie à 5 ans était respectivement de 28, 73 et 68 %. La survie globale à 5 ans était de 38 %, avec une survie moyenne de 47 mois. La survie sans récurrence était estimée à 15 mois. La morbidité globale était de 24.6 %. Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables car aucune donnée sur l'atteinte métastatique n'était disponible et il est probable que les patients ayant bénéficié d'une stratégie synchrone aient une diffusion métastatique moins importante. Seule la durée d'hospitalisation était plus courte dans le groupe synchrone (9 jours vs 18 et 15 jours pour les stratégies classique et reverse ; $p < 0.001$).

Cette différence de durée d'hospitalisation était retrouvée dans notre série. En effet, la médiane d'hospitalisation pour la chirurgie rectale était de 11 jours. La médiane d'hospitalisation pour la chirurgie hépatique des stratégies en deux temps étaient de 7 jours. La stratégie Synchrone avait une médiane de 9 jours. Devant une morbidité similaire dans les différentes stratégies, certains auteurs avancent un argument économique non négligeable (environ 5000 \$) en faveur de la stratégie Synchrone qui ne nécessite qu'un séjour en hospitalisation contre deux dans les autres stratégies(133).

Dans notre série, la stratégie Synchrones a obtenu les meilleurs résultats avec une survie globale à 5 ans de 45.5 % ($p = 0.497$) et une survie sans progression à 3 ans à la limite de la significativité de 27.3 % ($p = 0.094$). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que 82 % des patients du groupe Synchrones appartenaient à la classe pronostique I ($p < 0.001$) et avaient une atteinte hépatique limitée. Conrad et *al.*(134) ont comparé les stratégies chirurgicales des 268 patients de leur base de données, avec 150 (56.0 %) patients dans la stratégie classique, 44 (16.4 %) patients dans la stratégie synchrones, et 74 (27.6 %) patients dans la stratégie reverse. La survie à 5 ans était plus élevée dans le groupe synchrones (77 % contre 52 % et 53 % respectivement) que dans les groupes classique et reverse ($p = 0.036$). Ceci s'expliquait par l'atteinte métastatique moins étendue chez les patients ayant bénéficié d'une résection synchrones.

Dans une méta-analyse de 2020 regroupant près de 11 000 patients(135), aucune différence de survie n'a été mise en évidence en fonction de ces différentes approches chirurgicales dans le cancer colorectal. Sur les 44 études analysées, seules 4 concernaient uniquement des cancers du rectum métastatique. La survie à 5 ans était plus importante dans le groupe synchrones par rapport au groupe stratégie reverse [OR = 0.47 (95 % CI : 0.25;0.90, $p = 0.02$)] concordant avec les résultats de l'étude précédente et de notre série.

Comme nous l'avons déjà souligné, la stratégie synchrones reste controversée devant une morbidité plus importante. Un article publié en 2020 basé sur le registre suédois a étudié la stratégie classique et la stratégie synchrones dans le cancer colorectal(136). Le groupe synchrones présentait plus de complications (52 % vs. 36 %, $p = 0.001$) et le seul bénéfice était la durée totale d'hospitalisation plus faible (11 vs. 15 jours, $p = 0.001$). Pourtant, les patients du groupe synchrones avaient moins de cancers localisés au rectum (22 % vs. 31 %, $p = 0.046$) et moins de résections hépatiques majeures (16 % vs. 41 %, $p = 0.001$).

La morbidité Clavien-Dindo III était de 13 % et 5.9 % pour les chirurgies rectale et hépatique respectivement. Dans notre série, la morbidité n'était pas plus élevée dans la stratégie Synchrones avec 1 fistule anastomotique sur une chirurgie du rectum et un biliome sur une chirurgie hépatique. Les deux complications étaient Clavien-Dindo III et avait nécessité un drainage radiologique.

Dans notre étude, aucune différence de survie globale ou de survie sans récurrence n'a été mise en évidence en fonction de la séquence thérapeutique. La plus représentée était la séquence 5 associant chimiothérapie néo-adjuvante et radio-chimiothérapie néo-adjuvante avant chirurgie (47 %). Les patients de la classe pronostique III ont eu dans 55% des cas cette séquence à la limite de la significativité ($p < 0.051$). Parmi les 8 patients avec une réponse complète sur la pièce de proctectomie, 7 (soit 87.5 %) ont bénéficié de cette séquence.

Cette attitude thérapeutique est d'autant plus licite depuis le dernier congrès de l'ASCO de 2020. En effet, un nouveau standard de prise en charge des cancers du rectum localement avancés a été validé par deux essais randomisés de phase III. Il s'agit de la "Total Neoadjuvant Therapy". L'essai PRODIGE 23(137) a étudié le rôle d'une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX avant radio-chimiothérapie dans les cancers du rectum cT3 ou cT4 non métastatiques. Un bénéfice en survie sans récurrence à 3 ans en faveur du bras expérimental a été mis en évidence de 75.7 % vs 68.5 % (HR 0.69, 95 % CI 0.49 ; 0.97, $p = 0.034$). De même pour la survie sans métastase à 3 ans de 78.8 % vs 71.7 % (HR 0.64, CI 0.44 ; 0.93, $p < 0.02$). Le taux de réponse complète était significativement supérieur dans le bras expérimental avec 27.8 % vs 12.1 % ($p < 0.001$).

Le second essai est RAPIDO(138), étude de phase III intéressant les cancers du rectum à très haut risque ($>T4$, envahissement du mésorectum, N2, embolies vasculaires, et/ou ganglions latéraux considérés comme métastatiques) et comparant la radio-chimiothérapie standard par CAP-50 à une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie néo-adjuvante (6 cures de CAPOX ou 9 cures de FOLFOX) dans l'intervalle de la chirurgie. Le critère de jugement principal, à savoir le taux d'échec du traitement à 3 ans (récurrence locale, métastase à distance, nouveau cancer colo-rectal ou décès) était significativement plus faible dans le bras expérimental (23.7 % vs 30.4 % (hazard ratio [HR] = 0.75; $p = 0.019$). Ce résultat était directement en lien avec la plus faible probabilité de développer des métastases à distance à 3 ans avec 19.8 % vs 26.6 % (HR 0.69 [0.53 ; 0.89]; $p = 0.004$). Aussi, le taux de réponse complète était significativement plus élevé dans le bras expérimental avec 27.7 % vs 13.8 % (OR 2.40 [1.70 ; 3.39]; $p < 0.001$). Ces deux études s'intéressaient aux cancers du rectum très avancés mais les résultats pourraient être encourageants pour les situations métastatiques, sur le primitif mais également sur les sites à distance pour rendre la maladie résécable.

Dans l'optique d'augmenter le taux de résection des métastases hépatiques, la radiologie interventionnelle a su elle aussi proposer de nouvelles techniques, notamment les embolisations portales et des veines hépatiques simultanées, avec un gain significatif en terme de volume et de fonction hépatiques sur des délais courts(139–141). Dans notre série, seul 1 patient avait bénéficié d'une embolisation portale car la technique n'était pas encore répandue sur la période étudiée. Il est certain que les patients dont la prise en charge est plus récente ont bénéficié de plus de gestes de radiologie interventionnelle pré-opératoire.

En effet, il existait dans notre série une différence significative sur la survie globale chez les patients ayant bénéficié d'une résection complète (4.5 vs 2.5, $p < 0.002$). Cette différence était directement liée aux classes pronostiques proposées dans ce travail avec 94% de RC chez les patients de la classe I (qui représentaient plus de 56 % des RC totales). Les stratégies Synchrones, Foie premier et Poumon premier avaient 100 % de RC. Dans le groupe Rectum premier, seul 34 % des patients ont eu une RC en lien avec une atteinte métastatique plus importante (67% de patients de la classe III). Ce chiffre est validé par une étude multicentrique rattachée au LiverMetSurvey dans laquelle seuls 30 % des patients dans le groupe "stratégie classique" ont pu être opérés du site primitif et du site métastatique(142). Certaines études suggèrent que la résection de la tumeur primitive pourrait entraîner une croissance des métastases par relargage de cytokines et chimiokines, ou une diminution du nombre de cellules en apoptose dans les lésions secondaires(143,144), pouvant expliquer la non résection dans la stratégie Rectum premier du fait de 65 % de progression de la maladie.

Cependant, 73 % des patients avec une résection complète ont présenté une récurrence métastatique et le taux de survie sans récurrence/progression à 3 ans dans les deux groupes étaient respectivement de 22.7 % contre 29.9 %, $p = 0.8980$. Une méta-analyse de 2020 regroupant 44 études mettait en évidence un taux de récurrence moyen à 3 ans de 64 % chez les patients après résection complète(135) dans le cadre d'un cancer colorectal de stade IV, confirmant les chiffres de notre étude.

Il semblait exister un bénéfice à la résection des métastases hépatiques chez les patients métastatiques foie et poumon sur la survie globale à 3 ans (83.3 % vs 42.7 %, $p = 0.5742$) et sur la survie sans récurrence à 3 ans (66.7 % vs 30.8 %, $p = 0.482$). Cette analyse en sous-groupe réalisée sur 20 patients (respectivement 7 et 13) ne permettait pas de trouver de différence statistiquement significative. Une étude de 2015 confirme cette tendance avec un résultat significatif en faveur de la résection des métastases hépatiques dans une cohorte de 98 patients présentant un cancer colorectal métastatique sur les deux sites (OS 3, 42.9 % vs 14.1 %, $p < 0.01$)(145). La survie sans récurrence n'était pas calculée dans cette étude.

En parallèle, le pronostic local ne doit pas être négligé devant un taux élevé de récurrence locale dans notre série (17 %) et de l'impact de cette récurrence sur la qualité de vie, la douleur et la survie(146). Aucune récurrence locale n'a été constatée après 3 ans de suivi. Dans un contexte non métastatique, les séries récentes retrouvent un taux de récurrence locale entre 2.4 % et 10 %(147). Cependant, ce taux semble être plus élevé chez les patients au stade IV. Un essai contrôlé randomisé sur la radiothérapie avant TME a retrouvé un taux de récurrence locale à 5 ans de 16 % chez les patients métastatique malgré la radiothérapie pré-opératoire(148). La stratégie chirurgicale ne semble pas impacter ce taux. Une série évaluant la stratégie Synchronique retrouvait un taux de 14 % et 20 % respectivement à 2 et 5 ans(118). Il était de même dans la stratégie Foie premier où un taux de récurrence locale de 15% était retrouvé avant 2 ans(149).

La première limite de cette étude est son caractère rétrospectif. En effet, il s'agit d'une population peu étudiée et seul ce type d'étude pouvait nous fournir les données nécessaires afin de tirer des conclusions sur le pronostic de ces patients. La seconde limite est un biais de sélection des patients étudiés. Il s'agissait d'une base de données chirurgicale, et donc tous les patients avaient été opérés du cancer primitif rectal. Les patients n'ayant pas bénéficié de traitement ou uniquement de traitements systémiques n'étaient pas comptabilisés. De plus, le nombre important de données manquantes, et l'étalement dans le temps de cette étude (modalités du bilan d'extension) expliquent le faible nombre de patients inclus par rapport à l'activité de ce centre expert.

V. Conclusion

La prise en charge des cancers du rectum d'emblée métastatique est complexe devant les différentes stratégies chirurgicales possibles et les multiples séquences thérapeutiques dans lesquelles s'intercalent chimiothérapie et radiothérapie. La difficulté d'apprécier le pronostic de ces patients rend le choix de la stratégie thérapeutique d'autant plus délicat. L'objectif idéal doit être la résection complète du primitif et des sites métastatiques.

A travers cette étude, nous avons obtenu une description des caractéristiques cliniques et pronostiques de ces patients permettant de tirer certaines conclusions. Les classes pronostiques proposées ont été validées et permettent d'orienter la prise en charge. La stratégie synchrone peut être discutée pour les atteintes métastatiques limitées. Les progrès techniques, notamment en radiologie interventionnelle, et l'intensification des chimiothérapies sont autant d'outils disponibles pouvant mener à la résécabilité des atteintes locales et métastatiques plus étendues. Une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire est donc indispensable pour faire intervenir les différents acteurs et valider la stratégie thérapeutique de façon collégiale.

Le taux de récurrence locale chez ces patients (20 %) est élevé, et le rôle du chirurgien est de ne pas négliger le pronostic local au détriment de la maladie métastatique, mais d'adapter son raisonnement chirurgical aux spécificités du cancer du rectum.

L'évolution de la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs pourrait être synthétisée selon ces propositions :

- Stratégie Synchrone pour la classe I après chimiothérapie et radio-chimiothérapie (ou radiothérapie courte)
- Stratégie Rectum premier pour la classe III avec une bonne réponse sur les métastases après chimiothérapie et radio-chimiothérapie
- Stratégie Foie premier pour les chirurgies hépatiques complexes après chimiothérapie si bonne réponse sur le primitif rectal ; dans le cas contraire, une radio-chimiothérapie devrait être discutée avant chirurgie
- Stratégie Poumon premier si métastases pulmonaires résécables après chimiothérapie

L'apport de la chirurgie mini invasive, notamment la chirurgie robotique, devrait faciliter les stratégies synchrones en limitant la morbidité opératoire. La tendance actuelle des séquences thérapeutiques est de favoriser la chimiothérapie intensifiée en première intention. La personnalisation est la clé de la prise en charge du cancer du rectum d'emblée métastatique, et elle doit se baser sur l'évaluation de la réponse tumorale à chaque étape de la prise en charge thérapeutique.

VI. Bibliographie

1. Cutsem EV, Nordlinger B, Adam R, Köhne C-H, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*. 1 sept 2006;42(14):2212-21.
2. Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2016;53:105-14.
3. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut*. oct 2010;59(10):1383-8.
4. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep [Internet]*. 15 juill 2016 [cité 12 juill 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945942/>
5. Cancer Statistics Review, 1975-2011 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/index.html
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. juin 2002;235(6):759-66.
7. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. août 2006;244(2):254-9.
8. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg*. mars 2001;71(3):975-9; discussion 979-980.
9. Marín C, Robles R, López Conesa A, Torres J, Flores DP, Parrilla P. Outcome of strict patient selection for surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. janv 2013;56(1):43-50.
10. Valverde A. Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et laparoscopie. 2020;31.
11. Bertrand MM, Colombo PE, Prudhomme M, Rouanet P. Cancer du rectum : anatomie chirurgicale. 2020;10.
12. Penna C. Adénocarcinome du rectum : quelles explorations préthérapeutiques pour quels cancers ? /data/revues/03998320/003205P2/0800208X/ [Internet]. 19 juin 2008 [cité 2 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/173770>
13. Brown G, Davies S, Williams GT, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer*. 5 juill 2004;91(1):23-9.
14. Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum*. févr 1993;36(2):200-5.
15. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet Lond Engl*. 17 févr 2001;357(9255):497-504.
16. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. mai 2003;227(2):371-7.

17. Bissett IP, Fernando CC, Hough DM, Cowan BR, Chau KY, Young AA, et al. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. févr 2001;44(2):259-65.
18. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg*. mars 2003;90(3):355-64.
19. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 14 oct 2006;333(7572):779.
20. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg*. juin 2011;98(6):872-9.
21. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, Swift RI, Brown G. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. *Am J Roentgenol*. 1 nov 2008;191(5):1517-22.
22. Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2016;53:105-14.
23. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, et al. Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol*. 1 oct 2011;29(28):3753-60.
24. *Abdominal-Pelvic MRI, 4th Edition | Wiley [Internet]*. Wiley.com. [cité 14 juill 2020].
25. Lalosevic MS, Stankovic S, Stojkovic M, Markovic V, Dimitrijevic I, Lalosevic J, et al. Can preoperative CEA and CA19-9 serum concentrations suggest metastatic disease in colorectal cancer patients? :5.
26. Queiroz MA, Ortega CD, Ferreira FR, Nahas SC, Cerri GG, Buchpiguel CA. Diagnostic accuracy of FDG-PET/MRI versus pelvic MRI and thoracic and abdominal CT for detecting synchronous distant metastases in rectal cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 20 juin 2020;
27. Maffione AM, Montesi G, Caroli P, Colletti PM, Rubello D, Matteucci F. Is It Time to Introduce PET/CT in Rectal Cancer Guidelines? *Clin Nucl Med*. août 2020;45(8):611-7.
28. Parnaby CN, Bailey W, Balasingam A, Beckert L, Eglinton T, Fife J, et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. juin 2012;14(6):660-70.
29. Jess P, Seiersen M, Ovesen H, Sandstrøm H, Maltbæk N, Buhl AA, et al. Has PET/CT a role in the characterization of indeterminate lung lesions on staging CT in colorectal cancer? A prospective study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2014;40(6):719-22.
30. Christoffersen MW, Bulut O, Jess P. The diagnostic value of indeterminate lung lesions on staging chest computed tomographies in patients with colorectal cancer. *Dan Med Bull*. janv 2010;57(1):A4093.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 21 oct 2004;351(17):1731-40.
32. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol*. 1 juin 2012;30(16):1926-33.
33. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. 14 sept 2015 [cité 30 août 2020];107(11).

34. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *J Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5644-50.
35. Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, François Y, et al. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2016;94(3):544-53.
36. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 2016;34(31):3773-80.
37. Lefèvre JH, Mineur L, Cachanado M, Denost Q, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Does A Longer Waiting Period After Neoadjuvant Radio-chemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer?: Three Years' Follow-up Results of the Greccar-6 Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg.* 2019;270(5):747-54.
38. Ishii Y, Hasegawa H, Endo T, Okabayashi K, Ochiai H, Moritani K, et al. Medium-term results of neoadjuvant systemic chemotherapy using irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients with locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* nov 2010;36(11):1061-5.
39. Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, Miyake Y, Kim HM, Takemoto H, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2014;73(5):1079-87.
40. Rouanet P, Rullier E, Lelong B, Maingon P, Tuech J-J, Pezet D, et al. Tailored Treatment Strategy for Locally Advanced Rectal Carcinoma Based on the Tumor Response to Induction Chemotherapy: Preliminary Results of the French Phase II Multicenter GRECCAR4 Trial. *Dis Colon Rectum.* juill 2017;60(7):653-63.
41. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* oct 1982;69(10):613-6.
42. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet Lond Engl.* 28 juin 1986;1(8496):1479-82.
43. Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer--implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum.* juill 2002;45(7):857-66.
44. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl.* 7 mars 2009;373(9666):821-8.
45. Schiessel R, Karner-Hanusch J, Herbst F, Teleky B, Wunderlich M. Intersphincteric resection for low rectal tumours. *Br J Surg.* sept 1994;81(9):1376-8.
46. Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, Rullier E, Dravet F, Mineur L, et al. Sphincter-saving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma initially indicated for abdominoperineal resection: 10-year results of the multicentric GRECCAR 1 trial. *Br J surg* 2020 (in press).
47. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mars 2013;14(3):210-8.
48. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 14 mai 2005;365(9472):1718-26.

49. Jeong S-Y, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang S-B, Lim S-B, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):767-74.
50. Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, Croft J, Corrigan N, Copeland J, et al. Effect of Robotic-Assisted vs Conventional Laparoscopic Surgery on Risk of Conversion to Open Laparotomy Among Patients Undergoing Resection for Rectal Cancer: The ROLARR Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 24 2017;318(16):1569-80.
51. Rouanet P, Bertrand MM, Jarlier M, Mourregot A, Traore D, Taoum C, et al. Robotic Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Sphincter-Saving Surgery: Results of a Single-Center Series of 400 Consecutive Patients and Perspectives. *Ann Surg Oncol.* 1 nov 2018;25(12):3572-9.
52. Qiu H, Yu D, Ye S, Shan R, Ai J, Shi J. Long-term oncological outcomes in robotic versus laparoscopic approach for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl.* août 2020;80:225-30.
53. Gérard J-P, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux J-L, Portier G, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* avr 2017;49(4):359-67.
54. Paquette IM, Solan P, Rafferty JF, Ferguson MA, Davis BR. Readmission for dehydration or renal failure after ileostomy creation. *Dis Colon Rectum.* août 2013;56(8):974-9.
55. Hayden DM, Pinzon MCM, Francescatti AB, Edquist SC, Malczewski MR, Jolley JM, et al. Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* févr 2013;17(2):298-303.
56. West NP, Anderin C, Smith KJE, Holm T, Quirke P, European Extralevator Abdominoperineal Excision Study Group. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* avr 2010;97(4):588-99.
57. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic Value of Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: Long-Term Analysis of 566 ypCR Patients. *Int J Radiat Oncol.* 1 sept 2008;72(1):99-107.
58. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* mai 2010;251(5):807-18.
59. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al. Safety and Efficacy of Low Anterior Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg.* oct 1999;230(4):544.
60. Law WL, Chu KW. Anterior Resection for Rectal Cancer With Mesorectal Excision. *Ann Surg.* août 2004;240(2):260-8.
61. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg.* avr 2013;257(4):665-71.
62. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Defunctioning Stoma in Low Rectal Cancer Surgery. *Ann Surg.* juill 2008;248(1):52-60.
63. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannoneo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 mai 2010;(5):CD006878.
64. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. *Ann Surg.* févr 2007;245(2):254-8.
65. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *BJS Br J Surg.* 2014;101(4):339-46.

66. Chernyshov S, Alexeev M, Rybakov E, Tarasov M, Shelygin Y, Zarodniuk I, et al. Risk factors and inflammatory predictors for Anastomotic Leakage following Total Mesorectal Excision with defunctioning stoma. *Pol Przegl Chir.* 16 mai 2018;90(3):31-6.
67. Mongin C, Maggiori L, Agostini J, Ferron M, Panis Y. Does anastomotic leakage impair functional results and quality of life after laparoscopic sphincter-saving total mesorectal excision for rectal cancer? A case-matched study. *Int J Colorectal Dis.* avr 2014;29(4):459-67.
68. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg.* sept 2005;92(9):1150-4.
69. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* mai 2011;253(5):890-9.
70. Lange MM, van de Velde CJH. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol.* janv 2011;8(1):51-7.
71. Ho VP, Lee Y, Stein SL, Temple LKF. Sexual function after treatment for rectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum.* janv 2011;54(1):113-25.
72. Kneist W, Junginger T. Male urogenital function after confirmed nerve-sparing total mesorectal excision with dissection in front of Denonvilliers' fascia. *World J Surg.* juin 2007;31(6):1321-8.
73. Bryant CLC, Lunniss PJ, Knowles CH, Thaha MA, Chan CLH. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):e403-408.
74. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer After Percutaneous Portal Vein Embolization. *Ann Surg.* avr 2000;231(4):480-6.
75. Choix des thérapeutiques du cancer du rectum [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272497/fr/choix-des-therapeutiques-du-cancer-du-rectum
76. Pfeiffer P, Gruenberger T, Glynne-Jones R. Synchronous liver metastases in patients with rectal cancer: can we establish which treatment first? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918787993.
77. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist.* janv 2008;13(1):51-64.
78. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* oct 2006;13(10):1261-8.
79. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg.* sept 1999;230(3):309.
80. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* juin 2009;87(6):1684-8.
81. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer.* 22 oct 2007;97(8):1035-9.
82. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* oct 2004;240(4):644-57; discussion 657-658.

83. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, Michalski W, Olszyna-Serementa M, Palucki J, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2013;24(11):2829-34.
84. Sterpetti AV, Sapienza P, Fiori E, Marzo LD, Lamazza A. Improved results for left-sided malignant colorectal obstruction with a proper selection for self expandable metal stent placement, surgical resection or diverting stoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 17 juill 2020;
85. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding Metallic Stents for Relieving Malignant Colorectal Obstruction. *Ann Surg*. juill 2007;246(1):24-30.
86. Song H-Y, Kim JH, Kim KR, Shin JH, Kim HC, Yu C-S, et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc*. oct 2008;68(4):713-20.
87. Ha GW, Kim JH, Lee MR. Meta-analysis of oncologic effect of primary tumor resection in patients with unresectable stage IV colorectal cancer in the era of modern systemic chemotherapy. *Ann Surg Treat Res*. août 2018;95(2):64-72.
88. Yang Y, Lu Y, Jiang W, Zhu J, Yan S. Individualized prediction of survival benefit from primary tumor resection for patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *World J Surg Oncol [Internet]*. 3 août 2020 [cité 16 août 2020];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401291/>
89. Cotte E, Villeneuve L, Passot G, Boschetti G, Bin-Dorel S, Francois Y, et al. GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer*. 12 févr 2015;15:47.
90. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2009;27(20):3379-84.
91. Baxter NN, Sutradhar R, Dossa F, Fu L, Rochon P, Wei AC, et al. Does the Presence of an Intact Primary Increase the Risk of Non-Elective Colorectal Surgery in Patients Treated with Bevacizumab? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 7 août 2020;
92. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
93. Fossum CC, Alabbad JY, Romak LB, Hallemeier CL, Haddock MG, Huebner M, et al. The role of neoadjuvant radiotherapy for locally-advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis. *J Gastrointest Oncol*. août 2017;8(4):650-8.
94. Holliday EB, Hunt A, You YN, Chang GJ, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Short course radiation as a component of definitive multidisciplinary treatment for select patients with metastatic rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. déc 2017;8(6):990-7.
95. Sager O, Dincoglan F, Demiral S, Uysal B, Gamsiz H, Dirican B, et al. A Concise Review of Pelvic Radiation Therapy (RT) for Rectal Cancer with Synchronous Liver Metastases. *Int J Surg Oncol*. 2019;2019:5239042.
96. Chang CY, Kim HC, Park YS, Park JO, Choi DH, Park HC, et al. The effect of postoperative pelvic irradiation after complete resection of metastatic rectal cancer. *J Surg Oncol*. mars 2012;105(3):244-8.
97. Kim JW, Kim YB, Kim N-K, Min B-S, Shin SJ, Ahn JB, et al. The role of adjuvant pelvic radiotherapy in rectal cancer with synchronous liver metastasis: a retrospective study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 31 août 2010;5:75.
98. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. août 2005;16(8):1311-9.

99. Okuno M, Hatano E, Nishino H, Seo S, Taura K, Uemoto S. Does response rate of chemotherapy with molecular target agents correlate with the conversion rate and survival in patients with unresectable colorectal liver metastases?: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juin 2017;43(6):1003-12.
100. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2014;15(10):1065-75.
101. Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Vehling-Kaiser U, Jäger E, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juill 2012;23(7):1693-9.
102. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 août 2017;28(8):1713-29.
103. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2017;70:87-98.
104. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero J-R, Rebischung C, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol*. déc 2013;20(13):4289-97.
105. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2007;25(13):1670-6.
106. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lonardi S, Masi G, Salvatore L, et al. Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2015;26(6):1188-94.
107. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2015;26(4):702-8.
108. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 2019;37(35):3401-11.
109. Ejaz A, Semenov E, Spolverato G, Kim Y, Tanner D, Hundt J, et al. Synchronous primary colorectal and liver metastasis: impact of operative approach on clinical outcomes and hospital charges. *HPB*. déc 2014;16(12):1117-26.
110. Yoshidome H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. août 2008;12(8):1391-8.
111. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. « Liver first » approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25(6):430-5.

112. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST, Eggermont AMM, de Wilt JHW. The « liver-first approach » for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. janv 2009;52(1):23-30.
113. Ayez N, Burger JWA, van der Pool AE, Eggermont AMM, Grunhagen DJ, de Wilt JHW, et al. Long-term results of the « liver first » approach in patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum*. mars 2013;56(3):281-7.
114. Nierop PMH, Verseveld M, Galjart B, Rothbarth J, Nuyttens JJME, van Meerten E, et al. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2019;45(4):591-6.
115. Labori KJ, Guren MG, Brudvik KW, Røsok BI, Waage A, Nesbakken A, et al. Resection of synchronous liver metastases between radiotherapy and definitive surgery for locally advanced rectal cancer: short-term surgical outcomes, overall survival and recurrence-free survival. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. août 2017;19(8):731-8.
116. D'Hondt M, Lucidi V, Vermeiren K, Van Den Bossche B, Donckier V, Sergeant G. The interval approach: an adaptation of the liver-first approach to treat synchronous liver metastases from rectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2 mars 2017;15(1):54.
117. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. déc 2007;14(12):3481-91.
118. Boostrom SY, Vassiliki LT, Nagorney DM, Wolff BG, Chua HK, Harmsen S, et al. Synchronous rectal and hepatic resection of rectal metastatic disease. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. sept 2011;15(9):1583-8.
119. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK, Araujo RLC, Denton B, Gonen M, et al. Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis is a safe procedure. *Am J Surg*. juin 2015;209(6):935-42.
120. Hosseinali Khani M, Pählman L, Smedh K. Treatment strategies for patients with stage IV rectal cancer: a report from the Swedish Rectal Cancer Registry. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2012;48(11):1616-23.
121. Slesser A a. P, Bhangu A, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. The management of rectal cancer with synchronous liver metastases: a modern surgical dilemma. *Tech Coloproctology*. févr 2013;17(1):1-12.
122. Pathak S, Nunes QM, Daniels IR, Smart NJ, Poston GJ, Pählman L. Rectal cancer with synchronous liver metastases: Do we have a clear direction? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. déc 2015;41(12):1570-7.
123. Vendrely V, Terlizzi M, Huguet F, Denost Q, Chiche L, Smith D, et al. [How to manage a rectal cancer with synchronous liver metastases? A question of strategy]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol*. oct 2017;21(6-7):539-43.
124. Gelsomino F, Spallanzani A, Garajová I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. *Crit Rev Oncol Hematol*. juill 2019;139:91-5.
125. Afshari K, Chabok A, Naredi P, Smedh K, Nikberg M. Prognostic factors for survival in stage IV rectal cancer: A Swedish nationwide case-control study. *Surg Oncol*. 1 juin 2019;29:102-6.
126. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Casellas-Robert M, Planellas P, Gómez-Romeu N, Farrés R, et al. Oncological strategies for locally advanced rectal cancer with synchronous liver metastases, interval strategy versus rectum first strategy: a comparison of short-term outcomes. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. août 2018;20(8):1018-25.
127. Ghiasloo M, Kahya H, Van Langenhove S, Grammens J, Vierstraete M, Berardi G, et al. Effect of treatment sequence on survival in stage IV rectal cancer with synchronous and potentially resectable liver metastases. *J Surg Oncol*. sept 2019;120(3):415-22.

128. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G, Norén A, Isaksson B, Sandström P, et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB*. 2018;20(5):441-7.
129. Cellini C, Hunt SR, Fleshman JW, Birnbaum EH, Bierhals AJ, Mutch MG. Stage IV rectal cancer with liver metastases: is there a benefit to resection of the primary tumor? *World J Surg*. mai 2010;34(5):1102-8.
130. Kye B-H, Lee S-H, Jeong WK, Yu CS, Park IJ, Kim HR, et al. Which strategy is better for resectable synchronous liver metastasis from colorectal cancer, simultaneous surgery, or staged surgery? Multicenter retrospective analysis. *Ann Surg Treat Res*. oct 2019;97(4):184-93.
131. Sabbagh C, Cosse C, Ravololoniaina T, Chauffert B, Joly J-P, Mauvais F, et al. Oncological strategies for middle and low rectal cancer with synchronous liver metastases. *Int J Surg Lond Engl*. nov 2015;23(Pt A):186-93.
132. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. mars 2010;97(3):383-90.
133. Abbott DE, Cantor SB, Hu C-Y, Aloia TA, You YN, Nguyen S, et al. Optimizing Clinical and Economic Outcomes of Surgical Therapy for Patients with Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *J Am Coll Surg*. août 2012;215(2):262-70.
134. Conrad C, Vauthey J-N, Masayuki O, Sheth RA, Yamashita S, Passot G, et al. Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. déc 2017;24(13):3857-64.
135. Ghasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, Van Langenhove Z, Uyttebroek O, Berardi G, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. juill 2020;46(7):1203-13.
136. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G, Sandström P, Isaksson B, Rizell M, et al. Outcomes of Simultaneous Resections and Classical Strategy for Synchronous Colorectal Liver Metastases in Sweden: A Nationwide Study with Special Reference to Major Liver Resections. *World J Surg*. juill 2020;44(7):2409-17.
137. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne P-L, Rio E, Francois E, Mesgouez-Nebout N, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2020;38(15_suppl):4007-4007.
138. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen C, Putter H, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2020;38(15_suppl):4006-4006.
139. Guiu B, Chevallier P, Denys A, Delhom E, Pierredon-Foulongne M-A, Rouanet P, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol*. déc 2016;26(12):4259-67.
140. Guiu B, Quenet F, Escal L, Bibeau F, Piron L, Rouanet P, et al. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. *Eur Radiol*. août 2017;27(8):3343-52.
141. Laurent C, Fernandez B, Marichez A, Adam J-P, Papadopoulos P, Lapuyade B, et al. Radiological Simultaneous Portohepatic Vein Embolization (RASPE) Before Major Hepatectomy: A Better Way to Optimize Liver Hypertrophy Compared to Portal Vein Embolization. *Ann Surg*. 2020;272(2):199-205.

142. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg.* nov 2012;256(5):772-8; discussion 778-779.
143. Ceelen W, Pattyn P, Mareel M. Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* janv 2014;89(1):16-26.
144. Peeters CFJM, Waal RMW de, Wobbes T, Westphal JR, Ruers TJM. Outgrowth of human liver metastases after resection of the primary colorectal tumor: A shift in the balance between apoptosis and proliferation. *Int J Cancer.* 2006;119(6):1249-53.
145. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, Aloia TA, Conrad C, Brudvik KW, et al. Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified? *Ann Surg Oncol.* mai 2015;22(5):1585-92.
146. You YN, Habiba H, Chang GJ, Rodriguez-bigas MA, Skibber JM. Prognostic value of quality of life and pain in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* avr 2011;18(4):989-96.
147. Räsänen M, Carpelan-Holmström M, Mustonen H, Renkonen-Sinisalo L, Lepistö A. Pattern of rectal cancer recurrence after curative surgery. *Int J Colorectal Dis.* juin 2015;30(6):775-85.
148. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 30 août 2001;345(9):638-46.
149. Buchs NC, Ris F, Majno PE, Andres A, Cacheux W, Gervaz P, et al. Rectal outcomes after a liver-first treatment of patients with stage IV rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* mars 2015;22(3):931-7.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Introduction : Au diagnostic, environ 25 % des cancers du rectum présentent des métastases synchrones. L'appréciation difficile du pronostic rend le choix de la stratégie thérapeutique complexe. L'objectif est d'élaborer une prise en charge personnalisée en fonction de la présentation clinique.

Matériel et méthode : Dans cette étude rétrospective monocentrique menée entre 2000 et 2018, 100 patients avec un cancer du rectum d'emblée métastatique ont bénéficié d'une prise en charge multimodale en intention de traiter. Les caractéristiques des métastases (sites et classification selon un risque faible, intermédiaire et élevé), les stratégies chirurgicales (synchrone, rectum premier, foie ou poumon premier) et les séquences thérapeutiques ont été évaluées.

Résultats : Au total, la répartition dans les classes de risque était respectivement de 31, 18 et 56 patients, et pour les stratégies chirurgicales respectivement de 11, 73, 13 et 3 patients.

On observait une corrélation significative entre les patients dans la stratégie synchrone et la classe à risque faible, et la stratégie rectum premier et la classe à risque élevé (respectivement 82 % et 67 %, $p < 0.001$). Il existait une différence significative de survie globale à 5 ans entre la classe à risque faible et les classes à risque intermédiaire et élevé (47.8 % vs 25.3 %, $HR=1.86$; $IC95\% [1.05 ; 3.29]$, $p = 0.0301$). En fonction du site métastatique, la survie globale à 5 ans et la survie sans récurrence à 3 ans étaient respectivement de 33.4 % et 26 %, et le taux de récurrence locale à 3 ans était de 20 %.

Conclusion : Les classes pronostiques proposées ont été validées. Aucune différence n'a été retrouvée en fonction du site métastatique, de la stratégie chirurgicale ou de la séquence thérapeutique mais le taux de récurrence locale reste une problématique importante. Ces données confirment la nécessité de personnaliser la prise en charge des cancers du rectum d'emblée métastatiques.

Mots clés : Cancer du rectum ; Métastatique ; Stratégie classique ; Foie premier ; Chirurgie synchrone ; Résectable ; Résection complète ; Récurrence locale