

Évaluation des stratégies onco-chirurgicales dans les cancers du moyen et bas rectum avec métastases hépatiques synchrones : étude monocentrique rétrospective du CHRU de Nancy

Alexandre Didier

▶ **To cite this version:**

Alexandre Didier. Évaluation des stratégies onco-chirurgicales dans les cancers du moyen et bas rectum avec métastases hépatiques synchrones : étude monocentrique rétrospective du CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298355

HAL Id: hal-03298355
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298355

Submitted on 18 Oct 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTÉ DE MEDECINE DE NANCY

2019

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du Troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Alexandre DIDIER

Le 3 octobre 2019

Évaluation des stratégies onco-chirurgicales dans les cancers du moyen et bas rectum avec métastases hépatiques synchrones

Étude monocentrique rétrospective du CHRU de NANCY

Membres du Jury :

M. le Professeur Laurent BRESLER	Président du jury
M. le Professeur Ahmet AYAV	Juge
Mme le Professeur Adeline GERMAIN	Directrice et Juge
M. le Docteur Anthony LOPEZ	Juge

Président de l'Université de Lorraine
:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Pr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -- Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET -- Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT -
Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur Mathias POUSSEL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN
3e sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4e sous-section : ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3e sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4e sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

5e sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2e sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3e sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2e sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2e sous-section : ***(Chirurgie viscérale et digestive)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3e sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4e sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST
Professeur associé Olivier BOUCHY

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie, et cytogénétique*****)**
Docteure Isabelle KOSCINSKI

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1re sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)
2e sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON
3e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE
3e sous-section : *(Immunologie)*
Docteure Alice AARNINK (stagiaire)
4e sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Docteur Philippe GUERCI
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
2e sous-section : *(Neurochirurgie)*
Docteur Fabien RECH (stagiaire)
3e sous-section : *(*Psychiatrie d'adultes ; addictologie)
Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)*
Docteure Nicla SETTEMBRE

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Anthony LOPEZ
2e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)
Docteur Cyril PERRENOT

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)*
Docteure Eva FEIGERLOVA
5e sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Cédric BERBE - Docteure Kénora CHAU

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître, Président de Jury et Juge,

Monsieur le Professeur Laurent BRESLER

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de chirurgie digestive, hépatobiliaire et endocrinienne

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée à travers ce sujet.

Je vous remercie également pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre tout au long de mon internat. Je suis honoré de poursuivre ma formation dans votre service et de continuer à bénéficier de votre enseignement.

Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de chirurgie digestive, hépatobiliaire et endocrinienne

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour votre enseignement tout au long de mon internat.

Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et ma sincère reconnaissance.

A notre Maître, directrice de thèse et Juge,

Madame le Professeur Adeline Germain,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de chirurgie digestive, hépatobiliaire et endocrinienne

Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Je te remercie pour le soutien moral et la disponibilité dont tu as fait preuve tout au long de l'internat, surtout dans cette dernière ligne droite. Ta pédagogie, ta patience et ton humanité, forcent mon admiration.

J'espère que ce travail te rendra honneur, et qu'il sera à la hauteur de tes attentes.

A notre Juge,

M. le Docteur Anthony LOPEZ

Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en Hépatologie et Gastroentérologie

Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon projet et pour votre expertise.

Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Cédric BAUMANN,

Maître de Conférences des universités et Praticien Hospitalier en Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Je vous remercie pour votre disponibilité tout au long de ce travail, dans son élaboration et dans son interprétation. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde estime.

A mes co-internes, notamment à la famille CGU (Jauffray, Myriam, Charlotte, Mathilde et Julie), un semestre d'exception, riche en aventures et en souvenirs. A mes co-internes actuels, Thibaud, Charles, Estelle et les Dupont et Dupond, qui m'ont soulagé et aidé dans les dernières semaines de mon internat.

A mes collègues,

Romain, merci pour ton enseignement, ton amitié et tes conseils, quelle que soit l'heure ou la situation. Être ton interne fut un véritable plaisir, j'ai beaucoup appris avec toi. Je t'adresse mes meilleurs vœux pour ta vie professionnelle et personnelle. Merci pour tout.

A mes anciens chefs de clinique, Claire, Myriam, Adrien, Camille, Cyrille, Béatrice et Hervé (dit mon maître), je remercie chacun d'entre vous pour votre enseignement et le temps que vous m'avez accordé aussi bien en secteur qu'en bloc.

A l'équipe médicale de Mercy, Thomas, Marie-Lorraine, Fréderic, Charlotte et Éric, merci pour cet excellent semestre, pour l'autonomie et la confiance que vous m'avez accordées.

A mes Amis,

A Marion, plus de dix ans d'amitié, de petits désaccords, de soutien, tu es une amie infaillible, répondant toujours présent. Je te remercie pour tout.

A Matthieu, merci pour toutes les choses que tu m'as fait découvrir, pour ta bonne humeur, ton écoute et ta présence depuis toutes ces années.

A Quentin, même si tu es celui qui a le plus meurtri mon corps, tu as toujours été là pour moi dans le quotidien.

A mes amis du groupe Sainte-Sabine club : Brice, Natacha, Julien, Anne Cécile, Marion, Martin, Serge, Xavier et Camille et les autres, merci pour tous ces moments en vacances, en soirée, en voyage, à la faculté et à l'ADCN. Ces moments ont enrichi ma vie, puissent-ils perdurer.

A ma Famille,

A ma grande mère, Madeleine.

A Ludovic, Cindy et Jeanne : pour toute la joie et le bonheur que vous apportez dans ma vie. Je suis admiratif de ce que vous avez construit tous les trois.

A Dominique, merci d'avoir de m'avoir soutenu depuis tant d'années et tout au long de mes études, en toutes circonstances.

A ma mère, pour tout l'amour que tu m'as apporté, toute ton aide, et ton soutien indéfectible. Tu as consacré ta vie pour nous, et je ne t'en remercierai jamais assez.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

INTRODUCTION 17

IERE PARTIE : LES ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DU MOYEN OU BAS RECTUM AVEC METASTASES HEPATIQUES SYNCHRONES 19

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DU MOYEN OU BAS RECTUM EN CAS DE MHS 20

PARTICULARITÉS DE LA PRISE EN CHARGE DES MHS D'UN CANCER DU MOYEN OU BAS RECTUM 23

LA PLACE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE 27

LES DIFFÉRENTES STRATÉGIES ONCO-CHIRURGICALES 30

BIBLIOGRAPHIE 36

IIE PARTIE : EVALUATION OF ONCOSURGICAL STRATEGIES OF MIDDLE AND LOW RECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES 42

INTRODUCTION 44

METHODS 45

RESULTS: 49

DISCUSSION 53

TABLES AND FIGURES 56

REFERENCES: 61

III PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 64

Introduction

Le cancer colorectal est un problème de santé publique (1) responsable dans le monde de 600 000 décès chaque année, dont les deux tiers sont liés à la survenue de métastases hépatiques (2). Le cancer du rectum (CR) représente environ un tiers des cancers colorectaux et l'incidence des métastases hépatiques synchrones (MHS) varie de 14 % à 30 % (3,4).

En l'absence de traitement, le pronostic des patients atteints d'un CR métastatique (stade IV) est très défavorable, avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 3 % (5). La durée de survie moyenne des patients ne pouvant bénéficier d'un traitement curatif est située entre 6 et 12 mois (6). La présence de MHS et d'un CR localement avancé sont deux facteurs de mauvais pronostic connus.

En ce qui concerne la prise en charge des métastases hépatiques, l'exérèse chirurgicale est le seul traitement curatif, permettant d'atteindre des taux de survie à 5 ans entre 30 % et 58 % (7-9).

La prise en charge des CR avec MHS doit être pluridisciplinaire et n'est actuellement pas codifiée. L'objectif est d'amener le patient à la résection complète (R0) de la tumeur primitive et de l'ensemble des MHS à l'aide d'une séquence thérapeutique associant chimiothérapie, radiothérapie, radiologie interventionnelle, chirurgie hépatique et rectale (10,11). Cependant le taux de patients pouvant bénéficier d'une prise en charge curative reste faible (20 à 30 % des patients après une chimiothérapie première).

Plusieurs études ont comparé les différentes stratégies de prise en charge des cancers colorectaux avec MHS, sans montrer de manière significative de supériorité oncologique d'une stratégie par rapport à une autre (12,13). Une méta-analyse, publiée en 2015, incluant 3605 patients atteints de MHS d'un cancer colorectal ne décrivait pas non plus de différence entre les stratégies onco-chirurgicales (14). Cependant, dans ces études, il n'a pas été fait de distinction entre les patients atteints d'un cancer colique ou du haut rectum et ceux atteints d'un cancer du moyen ou bas rectum. Seules quelques séries ont comparé

différentes stratégies onco-chirurgicales dans le traitement des CR avec MHS selon des protocoles de traitements péri-opératoires hétérogènes.

Actuellement, les recommandations établies par différentes conférences de consensus (15) et sociétés savantes françaises (16) et européennes (17) concernant la prise en charge des cancers colorectaux avec MHS, s'inspirent des recommandations de prise en charge des situations non métastatiques. Cependant, il n'existe aucune recommandation spécifique à la prise en charge des CR avec MHS.

IERE PARTIE : LES ENJEUX DE LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DU MOYEN OU BAS RECTUM AVEC METASTASES HEPATIQUES SYNCHRONES

Tout patient présentant un CR avec MHS, doit voir son dossier discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence d'un chirurgien colorectal et d'un chirurgien hépatobiliaire dès le début de la prise en charge.

Cette prise en charge est spécifique et combine plusieurs enjeux :

- Traiter une maladie métastatique de manière systémique pour éviter la dissémination et la progression tumorale ;
- Traiter la tumeur primitive par une radiochimiothérapie rectale néoadjuvante en cas de cancer localement avancé ;
- Établir quel est le site lésionnel le plus menaçant pour le pronostic du patient (résécabilité de la tumeur rectale versus celle des métastases hépatiques).

Particularités de la prise en charge d'un cancer du moyen ou bas rectum en cas de MHS

Concernant la tumeur rectale, le bilan doit répondre à plusieurs questions :

- Préciser la distance de la tumeur par rapport à la marge anale ou au sphincter interne, afin d'évaluer la possibilité de préservation d'organe ;

- Positionner la tumeur par rapport à la ligne de réflexion péritonéale du cul de sac abdominal, afin de classer la tumeur en intra-abdominal ou sous-péritonéal ;

- Établir une stadification selon le stade TN en vigueur pour statuer sur la nécessité d'un traitement néoadjuvant.

Une radiochimiothérapie néoadjuvante est recommandée dans les CR localement avancés non métastatiques (cancers T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum ou toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du fascia recti, quels qu'en soient le siège et le stade). Son indication est fondée sur l'ensemble des facteurs pronostiques de récidive locale (18). En effet, la radiochimiothérapie néoadjuvante permet de diminuer la fréquence des récidives locales à 5 % lorsqu'elle est associée à l'exérèse totale du mésorectum (19,20). Elle permet une amélioration des symptômes dus à la tumeur primitive, un downsizing et un downstaging qui facilitent l'exérèse R0, tout en augmentant le taux de conservation sphinctérienne mais sans augmenter la survie globale (21).

En France, le protocole CAP 50 est recommandé pour la prise en charge des cancers du bas et moyens rectums localement avancés avec comme modalités :

- CAP 50 : 50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par séance) associés à une chimiothérapie concomitante par capécitabine (1 600 mg/m^2 répartis en 1 dose matin et soir de 800 mg/m^2 les jours de radiothérapie) ;
- CAP 45 : 45 Gy + capécitabine 825 mg/m^2 les jours de radiothérapie sur 5 semaines, option décrite dans le Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) ;
- Chirurgie rectale à 6-8 semaines de la fin de radiochimiothérapie.

En cas de MHS, la tumeur rectale est très souvent localement avancée, avec une indication de radiochimiothérapie néoadjuvante. Cependant, ce traitement locorégional ne permet pas le contrôle de la maladie métastatique. On s'expose alors à un risque de progression métastatique pendant la période de radiochimiothérapie. Certaines équipes ont en effet publié que la radiochimiothérapie associée à la prise de 5-Fluoro-uracile (5-FU) permettait de contrôler la maladie localement (22), mais s'avérait peu efficace sur les MHS avec un risque de progression métastatique. Une étude comparant l'utilisation du 5-FU seul, par rapport à une association d'irinotécan + 5-FU + acide folinique dans le cancer colorectal métastatique, rapporte un taux de réponse supérieur (22 % contre 35 %, $p < 0,005$) et une survie globale supérieure (médiane de 14,1 mois contre 17,4 mois, $p = 0.031$) dans le groupe irinotécan (23). Actuellement ce traitement néoadjuvant n'est pas recommandé en France.

Afin de réduire la durée de prise en charge locorégionale de la tumeur rectale, certaines études suggèrent qu'une radiothérapie selon un protocole accéléré (25 Gy sur 5 jours) est aussi efficace que la radiochimiothérapie longue (24). Dans le TNCD sur la prise en charge du CR, il est proposé de réaliser ce protocole chez les patients métastatiques au niveau hépatique afin de limiter la durée sans chimiothérapie systémique, avec un délai avant une chirurgie rectale d'au moins 6 semaines. Une radiothérapie accélérée suivie d'une chirurgie rectale, 8 jours après la fin du protocole, est une option évoquée par certains auteurs pour réduire la durée globale du traitement, sans augmenter de manière significative le taux de récidive locale (25).

La supériorité entre une radiochimiothérapie longue et une radiothérapie accélérée n'est pas clairement établie. Certaines études décrivent un downstaging supérieur de la radiochimiothérapie longue comparé à la radiothérapie accélérée (résection rectale à 1 semaine), avec une réponse radiologique complète de 15 % contre 1 % respectivement, sans différence significative sur la survie sans récidive, la survie globale et le taux de récidive (26). L'essai de phase III de Stockholm décrit, à l'inverse, un downstaging supérieur lors d'une radiothérapie courte avec chirurgie rectale à 4-8 semaines comparé à une radiochimiothérapie longue (43 % contre 29 %), mais toujours sans différence significative sur les résultats oncologiques (27). La radiochimiothérapie longue devrait être, selon certains auteurs, réservée aux tumeurs primitives à risque élevé de récidive : atteinte du fascia

mésorectal, invasion vasculaire extramurale, tumeur du bas rectum, ou lorsqu'une stratégie de préservation sphinctérienne est envisagée (28).

La radiothérapie accélérée peut être consolidée par l'ajout d'une chimiothérapie comme du FOLFOX4 (oxaliplatine + acide folinique + 5-FU), utilisée dans l'essai de phase III de Bujko *et al.* (29). Il y est décrit une réponse histologique complète dans 16 % des cas contre 12 % lors d'une radiochimiothérapie longue sans différence significative (p = 0,17), ainsi qu'un taux de résection R0 de 77 % contre 71 % (p = 0,07).

Les membres de l'European Organisation for Research Treatment of Cancer (EORTC) ont publié, en 2016, des recommandations sur le CR (30). Pour les patients avec MHS, il y a une indication formelle à un traitement par radiochimiothérapie ou radiothérapie accélérée sur la tumeur primitive en raison d'une tumeur presque toujours localement avancée. Cependant, une radiochimiothérapie associée au 5-FU ne permet pas, selon les auteurs, un contrôle idéal de la maladie métastatique. Quatre-vingt-trois pourcents des membres du panel n'étaient pas en faveur de la réalisation d'une radiochimiothérapie première associée à du 5-FU. La stratégie préférentielle était un protocole de chimiothérapie à fort taux de réponse, associée à une radiothérapie accélérée. C'est une alternative intéressante, faisable, avec dans la littérature une réponse radiologique de la tumeur rectale dans 74 % des cas (31), une faible toxicité (32) et des résultats oncologiques favorables (33). Elle permet de commencer très rapidement une chimiothérapie, comme dans l'essai de phase II de van Dijk *et al.* (34), où la réalisation d'une chimiothérapie, à base de capécitabine, oxaliplatine et bevacizumab après une radiothérapie courte, a permis chez 36 patients sur 50 une résection R0 des deux sites chez des patients avec un CR stade IV (42 patients avec des métastases hépatiques, 5 avec des métastases pulmonaires et 3 avec des métastases des 2 sites).

Particularités de la prise en charge des MHS d'un cancer du moyen ou bas rectum

La réflexion sur la résécabilité tumorale se porte presque toujours sur la maladie hépatique. La fonction hépatique étant vitale, il est indispensable de pouvoir réaliser une exérèse emportant l'ensemble des lésions tout en laissant suffisamment de parenchyme fonctionnel (correctement drainé et vascularisé) pour éviter une insuffisance hépatocellulaire post-opératoire. La résécabilité du CR ne pose que rarement de problèmes de résécabilité, une exérèse élargie aux organes adjacents étant souvent réalisable si nécessaire.

La chirurgie d'exérèse est le seul traitement curatif de la prise en charge des CR avec MHS. Elle doit réséquer l'ensemble des tumeurs détectées sur le bilan d'imagerie, avec certaines contraintes afin d'obtenir les meilleurs résultats oncologiques sur le long terme. Elle doit respecter les règles de chirurgie carcinologique (16). La résection R0 des métastases hépatiques de cancers colorectaux dans une approche curative permet de retrouver des taux de survie à 5 ans situés entre 30 à 58 % (7,8,17).

La décision d'une résection chirurgicale hépatique doit évaluer un rapport bénéfice/risque spécifique, et l'avis d'un chirurgien hépatobiliaire doit être pris le plus tôt possible dans la prise en charge afin de définir les éléments suivants :

- Les comorbidités du malade : compatible avec l'anesthésie et la résection chirurgicale (Physical Status <2 et pas de comorbidité sévère) ;
- Les critères carcinologiques et anatomiques : résection R0 possible, présence de critères de non résécabilité ;
- Les critères techniques : nécessité de réaliser une hypertrophie compensatrice du futur foie restant. Il est recommandé de laisser un volume résiduel au minimum entre 25 % à 40 % de foie « non tumoral » (35), selon l'existence d'une hépatopathie sous-jacente ;
- La chimio-sensibilité : nécessité d'une chimiothérapie néoadjuvante, absence de progression tumorale ou non sous chimiothérapie.

La résection hépatique doit concerner l'ensemble des métastases individualisées sur le bilan d'imagerie initial, et l'exploration hépatique doit toujours être complétée par une échographie peropératoire. En effet, lors d'une réponse radiologique

complète, il existe une réponse histologique associée uniquement dans moins de 20 % des cas (36). Il est recommandé d'effectuer un marquage des potentielles lésions pouvant disparaître lors d'une chimiothérapie néoadjuvante.

L'actualisation et l'optimisation des traitements chirurgicaux et oncologiques ont permis d'augmenter le nombre de patients candidats à une chirurgie hépatique curative. En effet, sur la dernière décennie, les critères de non-résécabilité ont largement évolué mais ne sont pas clairement établis et connus de tous. Dans l'étude de phase II CELIM (CEtuximab in neoadjuvant treatment of unresectable colorectal LIver Metastases) (37), l'évaluation en aveugle de la résécabilité de métastases hépatiques classées initialement comme non résécables décrit une variabilité interindividuelle entre chirurgiens experts. Ce résultat explique en partie les difficultés à se prononcer sur des critères de non-résécabilité stricts. Le taux de patients considérés comme résécables de leurs métastases hépatiques variait de 37 à 58 % et le taux de patients considérés comme non résécables de 20 à 48 % selon l'avis de chirurgiens experts.

Les anciens critères de non-résécabilité tels qu'une marge de résection inférieure à 1 cm, des MHS bilobaires, la présence de plus de 3 métastases hépatiques ou l'existence d'une métastase extra-hépatique ne sont désormais plus valables (38). Cependant, ces critères restent des facteurs de mauvais pronostic, tout comme une valeur augmentée de l'ACE supérieure à 200ng/ml et une métastase supérieure à 5cm (38). Actuellement, le nombre de métastases et leurs tailles ne sont plus des facteurs limitants. Les critères désormais admis comme critères de non-résécabilité sont : une atteinte simultanée des pédicules glissoniens droit et gauche, une atteinte des trois veines sus-hépatiques, un volume de futur foie restant insuffisant associé à un risque d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire.

Une résection en marge positive n'est plus un critère de non résécabilité. Des études ont montré l'absence de différence sur le taux de survie globale entre les patients ayant eu une résection R0 ou R1 si une chimiothérapie adjuvante était réalisée, malgré un taux de survie sans récidive significativement différent (39).

En cas de métastases hépatiques résécables d'emblée, une bi-chimiothérapie par oxaliplatine et 5-FU est recommandée en situation péri-opératoire depuis les résultats de l'essai de Nordlinger *et al.* (40). En effet, dans cet essai randomisé contrôlé de l'EORTC, il est comparé chez 364 patients porteurs de MHS résécables, une chirurgie hépatique avec ou sans chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (6 cycles en pré-opératoire et 6 cycles en post-opératoire). Le groupe FOLFOX (36,2 % vs 28,1 % ; p=0.041) présentait une augmentation significative de la survie sans récidive à 3 ans, mais sans différence significative sur la survie globale à long terme. Dans ce même essai, 7 % des patients ont présenté une progression de la maladie métastatique après le traitement néoadjuvant.

En cas de métastases hépatiques potentiellement résécables ou non, le pronostic est lié à leur résécabilité, une chimiothérapie avec un taux de réponse élevé doit être réalisée : un doublet de chimiothérapie en association à un anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) chez les patients RAS et B-RAF sauvage, un doublet/triplet de chimiothérapie associé à du bevacizumab (en l'absence de saignement) chez les patients RAS et B-RAF muté. L'utilisation d'anti-angiogéniques multiplie le risque de perforation tumorale par 5 et de saignement par 2, il doit être pris en compte lors du choix de protocole de chimiothérapie (41). L'utilisation d'un protocole de chimiothérapie comme le FOLFIRI (5-FU + irinotécan + acide folinique) ou le FOLFIRINOX (5-FU + oxaliplatine + irinotécan + acide folinique) permet d'atteindre un taux de résécabilité de 25 % chez des patients initialement non-résécables avec une survie globale comparable à des patients atteints de cancers colorectaux avec des MHS d'emblée résécables (42,43). Ce taux peut atteindre 30 à 40 % en cas d'ajout de thérapie ciblée (bévacizumab, cétuximab, panitumumab) (37). Le groupe GONO (Gruppo Oncologico Nord Ovest) avec son essai de phase III (44), rapporte, sur une population de 244 patients atteints de métastases hépatiques non résécables d'emblée de cancers colorectaux, une augmentation de la durée médiane de survie globale (16,7 vs 22,6 mois ; p=0,032), de la durée médiane de survie sans progression (6,9 vs 9,8 mois, p=0,0006), du taux de réponse radiologique (41 % vs 66 %, p = 0,0002) et du taux de résection R0 (12 % vs 36 %, p = 0,017 chez les patients sans métastases extra-hépatiques et chimio-convertis) dans le bras FOLFOXIRI (5-FU + oxaliplatine + irinotécan + acide folinique) par rapport au bras

FOLFIRI. La survie à 5 ans de ces patients chimio-convertis se rapproche de celle des patients d'emblée résécables (45).

Pour une partie des MHS classées comme non-résécables, la résécabilité peut être obtenue de manière isolée ou combinée grâce à une chimiothérapie, une occlusion portale sélective, une destruction focalisée ou une hépatectomie en deux temps, augmentant de 15 % à 20 % le nombre de patients résécables (46).

Adam *et al.* décrit, en 2000 (47), le concept de chirurgie hépatique en 2 temps. Avec ce concept, les critères de non-résécabilité ont pu évoluer. La stratégie décrite était la suivante : après une chimiothérapie d'induction, il était réalisé une exérèse des lésions tumorales du futur foie restant, associée à une ligature ou une embolisation du foie controlatéral afin d'obtenir un volume de futur foie restant suffisant. Puis, après avoir contrôlé le volume du futur foie restant, dans un délai d'un à quatre mois, avec ou sans chimiothérapie d'intervalle, un deuxième temps chirurgical emportant le reste des lésions du foie embolisé/ligaturé était réalisé. Dans cette stratégie, les taux de survie à 5 ans varient 32 à 70 % avec dans 13 à 36 % des cas, un deuxième temps chirurgical non réalisé en raison d'une progression tumorale dans l'intervalle (48).

Dans la littérature, il est décrit une mortalité de 2,5 % et une morbidité de 19,6 % en post-opératoire d'une chirurgie hépatique pour métastases de cancers colorectaux (7). La survenue de complications post-opératoires diminue de manière significative la survie globale à 5 ans de moitié avec un taux de survie à 5 ans de 21 % contre 42 % en l'absence de complication (p=0.001) (49).

Selon les recommandations du TNCD, les métastases hépatiques doivent être opérées dès que celles-ci deviennent résécables sans attendre plus de 4 mois de chimiothérapie (50), le risque de morbidité post hépatectomie étant majoré après 6 cycles de chimiothérapie (51). Il faut respecter un délai de 4 à 6 semaines après la dernière séance de chimiothérapie avant d'effectuer la chirurgie hépatique (36).

La place de la chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie systémique est devenue indispensable dans le traitement des CR avec MHS pour obtenir les meilleurs résultats oncologiques (52). La question, à laquelle les différentes études n'ont pas encore réussi à répondre clairement, est de définir quel protocole de chimiothérapie est le plus adapté. Doit-elle être réalisée en situation néoadjuvante, adjuvante, ou les deux, et selon quel protocole de chimiothérapie ?

Selon un rapport de la Société Français de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT) de 2011 sur les cancers colorectaux métastatiques, la chimiothérapie néoadjuvante a comme avantages (53) :

- D'allonger la survie sans récidive et la survie globale (54) ;
- De tester la chimio sensibilité tumorale ;
- De permettre une réponse radiologique et histologique de la tumeur primitive et/ou des métastases hépatiques et donc d'augmenter le taux de patients résécables (55-57) ;
- D'augmenter le taux de résection R0 et d'épargner du parenchyme non tumoral lors d'une chirurgie hépatique ;
- De réduire les symptômes cliniques induits par le CR (56) (une chimiothérapie par FOLFIRINOX est une option décrite dans le TNCD des cancers colorectaux métastatiques en cas de tumeur primitive symptomatique) ;
- De potentialiser la radiochimiothérapie ;
- D'éviter une chirurgie inutile chez des patients présentant une progression métastatique rapide.

La chimiothérapie en situation néoadjuvante permet de sélectionner les patients métastatiques en situation de bonne réponse (58), la réponse à la chimiothérapie étant un facteur pronostique majeur de survie (59). Les patients, dont les lésions progressent sous chimiothérapie, ont un plus mauvais pronostic que les patients avec des MHS en régression ou stabilisées, même s'ils bénéficient d'une résection hépatique (58).

En ce qui concerne le contrôle de la tumeur rectale, le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante reste débattu. L'étude de Fernandez-Martos *et al.* décrit une réponse radiologique complète dans 20 % des cas, un downstaging dans 48 % des cas, et l'absence de progression sur l'ensemble de la population après 4 cycles de capécitabine, oxaliplatine et bévacizumab, sans radiothérapie rectale (pour un CR de stade T3 à l'imagerie). Tous les patients ont eu une résection R0 de leur tumeur rectale (60).

D'autres études retrouvent aussi un impact de la chimiothérapie systémique en situation métastatique sur les CR. Ces résultats peuvent faire discuter la nécessité d'une radiochimiothérapie rectale néoadjuvante. Chau *et al.* décrit dans son étude qu'une chimiothérapie par capécitabine + oxaliplatine induit sur la tumeur rectale une réponse radiologique objective en IRM dans 88 % des cas et une réponse sur les symptômes après une durée médiane de 32 jours chez 86 % des patients (57). Parmi les patients, aucun n'a présenté de progression de la tumeur rectale pendant la chimiothérapie. Verhoef *et al.* (61) décrit, en 2009, la disparition rapide des symptômes dus à la tumeur rectale après le premier ou le second cycle de chimiothérapie.

Bensignor *et al.* (62) publie, en 2015, une série de 22 patients pris en charge pour un CR de stade IV ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX ou FOLFIRI. Une thérapie ciblée par bévacizumab était réalisée si possible. La totalité des patients a eu une chirurgie rectale avec dans 95 % des cas une résection R0. Une réponse histologique objective était décrite pour 55 % des patients, et après un suivi médian de 37,2 (12-80) mois, aucun des patients n'a présenté de récidive pelvienne. L'essai FOWARC (63) décrit un downstaging histologique après une chimiothérapie néoadjuvante seule par FOLFOX chez 35 % des patients présentant un CR localement avancé (64). L'étude de phase II de Bachet *et al.* (65) montre la faisabilité et l'efficacité d'un traitement d'induction par une chimiothérapie de type FOLFIRINOX, avec un taux de réponse radiologique sur l'IRM de la tumeur rectale de 49 % après 4 cycles et de 63 % après 8 cycles, associé à une bonne réponse sur les métastases hépatiques. Soixante-douze pourcents des patients étaient symptomatiques de leur tumeur rectale à l'initiation du traitement. Après 4 mois, seuls 10 % restaient symptomatiques. Une méta-analyse publiée en 2010 par Chua *et al.* (66) montre une réponse radiologique objective dans 64 % des cas, dont 4 % de réponse radiologique complète, une réponse histologique

complète dans 9 %, et partielle dans 36 % des MH résécables de cancer colorectaux après une chimiothérapie néoadjuvante.

Les recommandations de l'ESMO de 2016 (17) et les recommandations de EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) (15), publiées en 2015, préconisent une chimiothérapie néoadjuvante dans les situations à haut risque, sauf si une résection des 2 sites est envisageable d'emblée.

Il existe cependant des arguments contre la chimiothérapie en situation néoadjuvante :

- Une augmentation de la morbidité en post-opératoire d'une chirurgie hépatique décrite dans certaines études (67) (16 % vs 25 % dans de la bras FOLFOX de l'étude de l'EORTC), surtout après 6 mois de chimiothérapie (15).
- Un risque de progression des métastases hépatiques, pouvant devenir non résécables, en cas de non-réponse à la chimiothérapie.
- Un risque de disparition des petites MHS sous chimiothérapie.

Les différentes stratégies onco-chirurgicales

Trois stratégies onco-chirurgicales de prise en charge des cancers colorectaux avec MHS sont décrites. En prenant en compte les spécificités thérapeutiques de la lésion primitive rectale du cancer et en visant à réaliser au meilleur moment les différentes chirurgies d'exérèse et les traitements péri-opératoires, on retrouve :

- La stratégie classique : radiochimiothérapie néoadjuvante - chirurgie de la tumeur primitive puis chirurgie hépatique encadrée par une chimiothérapie ;
- La stratégie simultanée : radiochimiothérapie néoadjuvante - chirurgie rectale et hépatique dans le même temps opératoire ;
- La stratégie inversée décrite par Mentha et al., en 2006 : chirurgie hépatique première encadrée par une chimiothérapie - radiochimiothérapie - chirurgie rectale.

Plus récemment, des nouvelles stratégies « modifiées » ont été décrites :

- La stratégie d'intervalle décrite par Salvador Rosés *et al.* en 2017 : radiochimiothérapie - chirurgie hépatique puis chirurgie rectale ;
- La stratégie de Vigano *et al.* décrite en 2011 : radiochimiothérapie - chirurgie hépatique et rectale simultanée puis 2ème temps de la chirurgie hépatique si besoin.

On retrouve, entre ces différentes stratégies, des protocoles de chimiothérapie hétérogènes, pouvant être débutés à n'importe quelle étape de la prise en charge : en situation néoadjuvante, adjuvante, dans l'intervalle entre les chirurgies rectale et hépatique, avant ou après la radiochimiothérapie.

La chronologie de réalisation des différentes séquences du traitement est remise en question à chaque étape de la prise en charge et doit être réévaluée lors d'une RCP en s'appuyant sur :

- L'expertise locorégionale ;
- Les facteurs pronostiques du patient (complications post-opératoires, comorbidités) et de sa maladie (résécabilité de la tumeur primitive et des MHS) ;

- La réponse ou non à un traitement ;
- La présence d'une tumeur primitive symptomatique.

Les recommandations de Adam *et al.* de 2015, de l'ESMO de 2016 et du TNCD sur le cancer colorectal sont en accord sur les points suivants :

- La réponse à la chimiothérapie doit être évaluée tous les 2 mois (15).
- La chimiothérapie doit être à fort taux de réponse, car elle augmente les chances de résection des MHS initialement non résécables (15,68). Les doublets de chimiothérapies (FOLFOX, FOLFIRI) comparés aux mono-chimiothérapies et les triplets de chimiothérapies (FOLFOXIRI) comparés aux doublets de chimiothérapies donnent de meilleurs taux de réponse. Les thérapies ciblées, ajoutées à la chimiothérapie systémique, augmentent efficacement le taux de réponse, la survie globale et la survie sans récidive, mais uniquement chez les patients RAS sauvage et BRAF sauvage (69).
- Si les MHS deviennent résécables, la stratégie inversée avec une chirurgie hépatique première est indiquée. La résection doit être envisagée dès que possible sans attendre plus de 4 mois de chimiothérapie. Si 6 mois de chimiothérapie sont nécessaires, la chimiothérapie post-opératoire sera effectuée en fonction de la toxicité cumulative.
- Pour les patients avec un CR et des MHS résécables d'emblée, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie par FOLFOX en péri-opératoire de la chirurgie hépatique (6 cures en pré-opératoire et 6 cures en post-opératoire, débutées 4 à 6 semaines maximum après la chirurgie) (40,53).
- La durée de la chimiothérapie recommandée est de 6 mois en péri-opératoire.
- La réalisation d'une chimiothérapie par FOLFOX 4 entre les temps chirurgicaux est à discuter au cas par cas.

Cependant, il n'existe aucune recommandation traitant de manière spécifique la prise en charge des cancers du moyen ou bas rectum avec MHS. A notre connaissance, neuf études se sont intéressées à comparer les différentes stratégies de prise en charge de ces patients, mais avec des protocoles de traitement hétérogènes.

L'étude de Ayez *et al.* de 2013 décrit les résultats oncologiques à long terme sur une population de patients présentant un CR avec des MHS, pris en charge selon une stratégie inversée (chimiothérapie - chirurgie hépatique - radiochimiothérapie ± chimiothérapie puis chirurgie rectale) (70,71).

La survie sans progression pour l'ensemble des patients était de 14 mois (95 % IC : 9-19), avec un taux de survie sans progression à 1, 3 et 5 ans de 62, 36 et 32 %. La médiane de survie globale était de 49 mois (95 % IC : 34-64 mois), avec un taux de survie globale à 1, 3 et 5 ans de 98, 60 et 43 %. Les patients ayant eu une résection de l'ensemble des sites tumoraux avaient une médiane de survie sans progression de 19 mois (95 % IC : 7-31 mois), avec un taux de survie sans progression à 1, 3 et 5 ans de 74, 45 et 40 %. La médiane de survie globale de ce groupe était de 69 mois (95 % IC : 30-108 mois), avec un taux de survie globale à 1,3 et 5 ans de 100, 79, et 67 %.

Sabbagh *et al.* (72) a comparé les trois stratégies oncologiques pour la prise en charge des CR avec MHS. Cinquante-deux patients étaient inclus dans l'étude, 27 dans la stratégie classique, 15 dans la simultanée et 10 dans la stratégie inversée. Le taux de patients qui ont eu une résection complète des 2 sites tumoraux était de 74, 67 et 50 % respectivement. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de morbidité post-opératoire entre les stratégies classiques et inversées, que ce soit pour la chirurgie rectale ou hépatique.

La moyenne de survie globale était de 60,27 mois ± 13,2 (34,8-86,7 ; IC 95 %) dans la stratégie classique, de 47,6 mois ± 13,4 (21,2-74 ; IC 95 %) dans la stratégie simultanée et de 38 mois ± 9,4 (20-57,1 ; IC 95 %) dans la stratégie inversée (p=0,4). Celle-ci était respectivement de 62 mois, 49 mois et 41 mois chez les patients ayant complété le traitement. La chirurgie en urgence était le seul de facteur de risque de ne pas aboutir à la résection des 2 sites. Il n'y avait pas de différence sur les résultats oncologiques à court et long terme entres les différentes stratégies.

Dans cette publication, Sabbagh *et al.* suggérait :

- De réaliser une stratégie inversée lors d'une maladie hépatique avancée et d'un CR « bien localisé » résécable ;
- De réaliser une stratégie classique pour les patients avec un CR localement avancé et une maladie hépatique limitée ;
- Que la stratégie dépend de la réponse à la chimiothérapie première chez les patients avec des MH diffuses et un CR localement avancé.

En 2011, Vigano *et al.*(55) publie une série de 36 patients pris en charge pour un cancer du bas ou moyen rectum localement avancé (T3-T4 et/ou N+) avec des MHS : 75 % des patients présentaient des MHS multiples (médiane = 4, rang = 1-16), bilobaires dans 61 % des cas. Trente-et-un patients sur 36 ont eu une résection complète du point de vue hépatique et tous ont eu résection de leur tumeur rectale. Les taux de mortalité et de morbidité globales étaient respectivement de 2,8 et 36 %, sans être significativement plus importants dans le groupe avec une résection simultanée (31,2 %). Les taux de survie globale à 1, 3 et 5 ans étaient de 87, 68 et 59 % respectivement. Pour les patients sans récidive, ils étaient de 66, 49 et 39,6 % à 1, 3 et 5 ans. Vingt-et-un (58 %) patients présentaient une récidive. Le site de récidive le plus fréquent était le foie avec 14 (39 %) cas.

Cette étude suggère de choisir la stratégie en fonction des arguments suivants :

- Les patients présentant une maladie hépatique limitée (3 MHS ou moins, facilement résécables) sont éligibles à une stratégie simultanée, associée à une chimiothérapie néoadjuvante ;
- Les patients, avec une maladie hépatique plus étendue, sont candidats à une chimiothérapie première avec une réévaluation après 4 ou 6 cures, afin de décider la suite de la prise en charge en fonction de l'évolution tumorale.

L'équipe de Salvador-Rosés *et al.* Publie, en 2018 (73), les résultats d'une étude comparant le taux de résection entre la stratégie d'intervalle et la stratégie classique chez 35 patients présentant un CR localement avancé avec des MHS. La stratégie d'intervalle consistait en une prise en charge chirurgicale hépatique entre la radiochimiothérapie et la chirurgie rectale. Le taux de patients atteignant la résection des deux sites était significativement plus élevé dans la stratégie d'intervalle (100 %, n = 16) que dans la stratégie classique (76 % ; n = 19 ; p = 0,049). Sur les 35 patients, 30 ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante et tous ont reçu une radiochimiothérapie néoadjuvante, parfois avec l'ajout de 5-FU de manière concomitante.

Salvador-Rosés a publié une autre étude en 2017 (74) sur les CR avec MHS, avec pour objectif principal de comparer le taux de patients ayant eu la résection des 2 sites tumoraux entre les stratégies classique, inversée et simultanée. Le taux de résection des deux sites était de 64 % parmi l'ensemble de la population d'étude : 65 % des patients pour la stratégie inversée, et 63 % pour la stratégie classique. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (p=0.846). Le taux de morbidité dans la stratégie inversée était de 25 % pour la chirurgie hépatique et de 38 % pour la chirurgie rectale contre 38 % et 33 % dans la stratégie inversée. La médiane de survie globale pour l'ensemble de la population était de 51 mois (95 % ; IC = 41-60), et de 17 mois (95 % IC ; 9-24) pour les patients n'ayant pas eu la totalité du traitement. Il n'y avait pas de différence significative sur le taux de survie globale des patients, ni sur les variables suivantes : durée du traitement, morbidité post-opératoire, taux de survie à 3 ans, survie sans récidive, mortalité et taux de survie globale.

Le traitement des patients présentant un CR et des MHS représente un défi onco-chirurgical. La complexité de leur prise en charge est due à une hétérogénéité de situations cliniques. L'objectif commun est d'amener un maximum de patients à la résection de l'ensemble des sites tumoraux.

Objectif de l'étude :

Notre travail a pour objectif de comparer, dans les cancers du moyen ou du bas rectum avec MHS, le taux de résection complète des 2 sites tumoraux entre les 3 principales stratégies onco-chirurgicales dans notre centre.

Bibliographie

1. 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. 19 juin 2019;

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.

3. 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. nov 2015;23(Pt A):186-93.

4. 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.

5. Påhlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjödahl R, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg. oct 2007;94(10):1285-92.

6. Xu F, Tang B, Jin T-Q, Dai C-L. Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. World J Clin Cases. 26 nov 2018;6(14):716-34.

7. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann Surg Oncol. sept 2008;15(9):2458-64.

8. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg. janv 2008;247(1):125-35.

9. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol. déc 2007;33 Suppl 2:S76-83.

10. Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. J Surg Oncol. juin 2011;103(8):796-800.

11. 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. oct 2017;21(6-7):539-43.

12. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg. avr 2013;216(4):707-16; discussion 716-718.

13. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg. juin 2010;210(6):934-41.

14. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. J Surg Oncol. mars 2015;111(3):341‑51.

15. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. nov 2015;41(9):729‑41.

16. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.snfge.org/tncd

17. 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. août 2016;27(8):1386‑422.

18. Bujko K, Glynne-Jones R, Bujko M. Does adjuvant fluoropyrimidine-based chemotherapy provide a benefit for patients with resected rectal cancer who have already received neoadjuvant radiochemotherapy? A systematic review of randomised trials. Ann Oncol. sept 2010;21(9):1743‑50.

19. Kapiteijn E, Marijnen CA, 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.

20. 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. avr 2017;49(4):359‑67.

21. 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.

22. Manceau G, Brouquet A, Bachet J-B, Penna C, El Hajjam M, Rougier P, et al. Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. Surgery. sept 2013;154(3):528‑35.

23. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet. 25 mars 2000;355(9209):1041‑7.

24. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 7 mars 2009;373(9666):811‑20.

25. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 1 nov 2012;30(31):3827‑33.

26. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. oct 2006;93(10):1215-23.

27. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2017;18(3):336-46.

28. Siddiqui MRS, Simillis C, Hunter C, Chand M, Bhoday J, Garant A, et al. A meta-analysis comparing the risk of metastases in patients with rectal cancer and MRI-detected extramural vascular invasion (mrEMVI) vs mrEMVI-negative cases. Br J Cancer. 6 juin 2017;116(12):1513-9.

29. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. Ann Oncol. 2016;27(5):834-42.

30. Lutz MP, Zalcberg JR, Glynne-Jones R, Ruers T, Ducreux M, Arnold D, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. Eur J Cancer. 2016;63:11-24.

31. Aghili M, Sotoudeh S, Ghalehtaki R, Babaei M, Farazmand B, Fazeli M-S, et al. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer: preliminary results. Radiat Oncol J. mars 2018;36(1):17-24.

32. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. Br J Surg. avr 2012;99(4):577-83.

33. Skóra T, Nowak-Sadzikowska J, Martynów D, Wszołek M, Sas-Korczyńska B. Preoperative short-course radiotherapy in rectal cancer patients: results and prognostic factors. J Radiat Oncol. 2018;7(1):77-84.

34. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, Beets GL, Gelderblom AJ, de Jong KP, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. Ann Oncol. juill 2013;24(7):1762-9.

35. Rocha FG, Helton WS. Resectability of colorectal liver metastases: an evolving definition. HPB (Oxford). mai 2012;14(5):283-4.

36. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? J Clin Oncol. 20 août 2006;24(24):3939-45.

37. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. janv 2010;11(1):38-47.

38. González HD, Figueras J. Practical questions in liver metastases of colorectal cancer: general principles of treatment. HPB (Oxford). 2007;9(4):251-8.

39. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg. oct 2008;248(4):626-37.

40. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. nov 2013;14(12):1208-15.

41. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. avr 2011;43(4):286-94.

42. Power DG, Kemeny NE. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 1 sept 2011;79(3):251-64.

43. Nozawa H, Ishihara S, Kawai K, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, et al. Conversion to Resection in Patients Receiving Systemic Chemotherapy for Unresectable and/or Metastatic Colorectal Cancer-Predictive Factors and Prognosis. Clin Colorectal Cancer. 2018;17(1):e91-7.

44. 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. 1 mai 2007;25(13):1670-6.

45. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. Ann Surg Oncol. mai 2001;8(4):347-53.

46. Pavlidis TE, Symeonidis NG, Psarras K, Pavlidis ET, Sakantamis AK. Current Surgical Management of Colorectal Cancer Liver Metastases: A Mini Review. Journal of Current Surgery. 20 déc 2011;1(1):1-6-6.

47. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg. déc 2000;232(6):777-85.

48. Information NC for B, Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2013 [cité 22 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK127127/

49. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. Br J Surg. sept 2003;90(9):1131-6.

50. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. J Surg Oncol. 1 juin 2008;97(7):601-4.

51. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey J-N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. Lancet Oncol. mars 2009;10(3):278-86.

52. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. juill 2009;16(7):1809-19.

53. Zalinski S, Mariette C, Farges O, Alves S-A evaluation committee : A, Baum-gaertner I, Cabral C, et al. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer. Clinical practice guidelines. Guidelines of the French society of gastrointestinal surgery (SFCD) and of the association of hepatobiliary surgery and liver transplantation (ACHBT).

54. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. J Clin Oncol. 20 déc 2005;23(36):9441-2.

55. Viganò L, Karoui M, Ferrero A, Tayar C, Cherqui D, Capussotti L. Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. World J Surg. déc 2011;35(12):2788-95.

56. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, Charachon A, Laurent A, Piedbois P, et al. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. Ann Surg Oncol. déc 2008;15(12):3440-6.

57. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. J Clin Oncol. 1 févr 2006;24(4):668-74.

58. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg. déc 2004;240(6):1052-61; discussion 1061-1064.

59. Imai K, Allard M-A, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. Br J Surg. avr 2016;103(5):590-9.

60. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, Salud A, Montagut C, Maurel J, et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. Oncologist. oct 2014;19(10):1042-3.

61. 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.

62. Bensignor T, Brouquet A, Dariane C, Thirot-Bidault A, Lazure T, Julié C, et al. Pathological response of locally advanced rectal cancer to preoperative chemotherapy without pelvic irradiation. Colorectal Dis. juin 2015;17(6):491-8.

63. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. J Clin Oncol. 20 2016;34(27):3300-7.

64. Gelsomino F, Spallanzani A, Garajovà I. The treatment of rectal cancer with synchronous liver metastases: A matter of strategy. Crit Rev Oncol Hematol. 13 mai 2019;139:91-5.

65. Bachet JB, Lucidarme O, Levache CB, Barbier E, Raoul JL, Lecomte T, et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases: Results of the FFCD 1102 phase II trial. Eur J Cancer. nov 2018;104:108-16.

66. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. févr 2010;17(2):492-501.

67. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg. nov 2010;252(5):774-87.

68. 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. août 2005;16(8):1311-9.

69. Bokemeyer C, Köhne C-H, Ciardiello F, Lenz H-J, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer. juill 2015;51(10):1243-52.

70. 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.

71. 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.

72. 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. nov 2015;23(Pt A):186-93.

73. 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. août 2018;20(8):1018-25.

74. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Planellas P, Canals E, Casellas-Robert M, Farrés R, et al. Treatment strategies for rectal cancer with synchronous liver metastases: surgical and oncological outcomes with propensity-score analysis. Clin Transl Oncol. févr 2018;20(2):221-9.

IIE PARTIE : EVALUATION OF ONCOSURGICAL STRATEGIES OF MIDDLE AND LOW RECTAL CANCER WITH SYNCHRONOUS LIVER METASTASES

Alexandre DIDIER[1], Ahmet AYAV[1], Anthony LOPEZ [2], Laurent BRESLER[1], Adeline GERMAIN[1]

[1] Department of Digestive, Hepato-Biliary, and Endocrine Surgery, Hospital Brabois Adultes, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

[2] Hepato-Gastro-Enterology Department, Nancy University Hospital, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Correspondence:

Professor Adeline Germain, MD, PhD

Department of Digestive, Hepato-Biliary, and Endocrine Surgery, Hospital Brabois Adultes, University of Lorraine, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Phone: + 33 383 153 121/Fax: + 33 383 153 119 E-mail: a.germain@chru-nancy.fr

Keywords: Rectal cancer, synchronous metastases liver, oncological strategies

Guarantor of the article: Adeline Germain

Authors' contributions:

Study design: all authors.

Data collections: Alexandre Didier.

Data analysis: All authors.

Writing: Alexandre Didier, Adeline Germain.

Correction, discussion, approval: all authors.

All authors approved the final version of the manuscript

Funding: None

Acknowledgments: to Cedric Baumann and Isabelle Clerc-Urmes for their help in the statistical analysis

Declaration of interests: None

STRUCTURED SUMMARY

Purposes: Rectal cancer with synchronous liver metastases represents a real therapeutic challenge. Management of those patients is not standardized, and 3 major oncosurgical strategies (reverse strategy, classic strategy, and simultaneous strategy) are currently used. Our aim was to compare the respective complete resection rate for the 3 oncosurgical strategies in our centre.

Methods: In this retrospective single centre study, we enrolled all patient who presented a middle or low RC with synchronous liver metastases between January 2013 and June 2018. The primary study endpoint was the proportion of complete resections in all tumour sites. The secondary endpoints were morbidity of liver and rectal surgery, overall survival, recurrence rate, disease-free survival and rectal tumour radiological response to the neoadjuvant treatment.

Results: Forty-four patients were included. There were no significant differences between reverse strategy and classic strategy in regards of the resection rate of all tumour sites (respectively 75% vs. 60%, p = 0.4331), the rectal surgery morbidity (p = 0.2153) and the liver resection morbidity (p = 0.7735), the overall survival (p = 0.1654), the disease-free survival (20.5% vs. 28.8%, p = 0.8287) and the recurrence rate (p = 0.3986). Patients had significantly more synchronous liver metastases in the reverse strategy group than in the classic strategy group (4.6 ± 3.4 vs. 2.1 ± 1.7, p = 0.0409).

Conclusion: There were no differences in short and long-term outcomes between reverse and classic strategies, but the reverse strategy seems more appropriate for patients with an advanced liver disease. The oncosurgical strategy should be planned in a multidisciplinary team meeting in an expert centre, with a liver surgeon and a colorectal surgeon present before any treatment.

Introduction

Rectal cancer (RC) accounts for one third of colorectal cancers, with in France 15,000 new cases per year (1,2). Liver is the metastatic site most often found in patients with RC (3), with an incidence between 14 and 30% in a synchronous situation (4,5). In the absence of treatment, stage IV RC have a very unfavourable prognosis, with a 5-year survival rate of about 3% (6). R0 resection of all tumour sites (hepatic and rectal) provides the best long-term oncological results, with 5-year survival rates comprised between 30% and 58% (7-9).

The management of patients with RC with synchronous liver metastases (SLM) is not standardized and there are few studies that specifically include this patient population (5,10). In this situation, optimal management includes liver surgery, rectal surgery, chemotherapy and rectal tumour chemoradiotherapy (11,12). The sequence and the modalities of these treatments differ according to the teams. They must be planned during multidisciplinary team (MDT) meetings, based on the prognostic factors of the patients, the loco-regional and metastatic tumoral attacks, as well as the local expertise.

Several oncosurgical strategies have been developed to bring a maximum of patients to the resection of all sites (13-16). In the literature, the 3 most described strategies are: first, the so-called classical, historical strategy, with a first resection of the primary tumour and then a liver surgery; second, the reverse strategy, described by Mentha et *al*. (17), with a first liver surgery and then a primitive surgery and finally the simultaneous strategy with a resection of all the tumour sites in the same operating time.

A strategy specific to RC, called interval strategy, was described by Salvador Rosés et *al*. (10). This strategy was to perform liver surgery during the waiting period between pelvic chemoradiotherapy and rectal surgery.

This study aims to compare the respective complete resection rate for 3 oncosurgical strategies in our centre.

Methods

Inclusion criteria and definition

This retrospective single centre study includes all the patients that were managed between January 2013 and June 2018 and that presented with middle or low RC with SLM and that were treated with curative intent. Data were extracted from our MDT meetings prospective database.

The inclusion criteria were: histologically proven rectal adenocarcinoma with one or more liver metastases. Hepatic metastases should be present at the time of initial diagnosis or within 90 days of neoplasia diagnosis. On the imaging record, all cancers of the middle and lower rectum were defined as RC (middle or low RC was defined as a tumour located below the Douglas pouch).

The exclusion criteria were: at least one extra-hepatic metastatic location, definitively unresectable liver metastases and upper RC and colon cancers.

The imaging assessment included at least a rectal magnetic resonance imaging (MRI) to assess the stage of the rectal tumour (stage T and N), a thoraco-abdomino-pelvic computed tomography scan, an MRI liver to clarify hepatic disease and a positron emission tomography for extra-hepatic tumoral localization. Early RC was defined as T1/T2 and N0, whereas locally advanced MLRC was defined as T3/T4 and/or N+.

SLM and rectal surgery

SLM were classified according to their resectability. Major hepatectomy was defined as resection of at least 3 segments; minor hepatectomy was defined as resection of 2 segments or less. Liver resections were anatomical or non-anatomical, portal embolization or surgical ligation was performed when the volume of the future remaining liver was insufficient. Postoperative complications were classified according to the system of Clavien-Dindo (18).

Laparoscopic or laparotomy were used in hepatic and rectal surgery depending on tumour characteristics and patient history. The type of rectal surgery depended on the tumour site, sphincter involvement and the potential for negative distal and circumferential margins. Total meso rectal excision was systematically performed for middle and low rectal surgery.

The histological results of the rectal tumour (ypTNM) were consistent with the TNM system. Resection was considered to be R1, if the circumferential margins were one millimeter or less, or if the distal margin was less than one centimeter. Hepatic resection was considered R0, if the margins of resection were greater than one millimeter.

Oncological strategies

In our study, patients were divided into three groups: the rectum-first group (classic strategy), the liver-first group (reverse strategy), and the simultaneous strategy group (with resection of rectal tumour and liver metastases during the same surgical session). Simultaneous strategy patients were excluded from statistical analyses because of the small size of this subgroup (n = 2).

The oncosurgical strategy was decided in a MDT meeting based on the prognostic factors of the patient and local expertise, with liver surgeons and colorectal surgeons being present. The reverse strategy was chosen when patient survival was related to resectability of SLM and when a two-stage hepatectomy was indicated. In these cases, a high-response rate chemotherapy was used in induction. Then a hepatic resection was planned according to SLM response. Patients with limited easy-to-resect liver metastases (tumorectomy) were included in the simultaneous resection group or in the classic strategy group.

In each strategy, indication of chemotherapy was chosen during a MDT meeting. Patients received at least a six-month chemotherapy, in agreement with recommendations (19).

When indicated, pelvic chemoradiotherapy was performed according to the CAP45 protocol for locally advanced RC (classified as T3/T4 or N+ in the imaging). It consisted of pelvic radiotherapy (45Gy in 25 sessions over 5 weeks) combined with capecitabine chemotherapy; then surgery was performed in the 6 to 8 weeks following the end of the treatment and after carcinological re-evaluation by rectal MRI and thoraco-abdomino-pelvic scan.

Goal

Main objective

The main objective of this study was to determine whether the rate of patients benefiting from the resection of all the tumour sites (R0 or R1) had differed according to the oncosurgical strategy.

Secondary objectives

The secondary objectives were an overall evaluation and an evaluation according to the chosen strategy: morbidity of liver and rectal surgery, recurrence rate, disease-free survival, overall survival and rectal tumour radiological response to the neoadjuvant treatment in the reverse strategy group.

Statistics

Continuous variables were described by means (± standard deviation, median, quartile and extreme values) and categorical variables by absolute and relative frequencies. The comparison of the initial characteristics of the 2 groups of strategies (classical and reverse) was performed by a non-parametric (student t) test and the Chi2 (or Fisher) test, according to the nature of the explanatory variable .The comparison of survival curves between the classic and reverse strategies was carried out thanks to the adjusted Kaplan-Meier method. A log-rank test was performed to test survival between these groups. Overall survival was defined as the time elapsed between the diagnosis date and the date of death or the last date of last news. Disease-free survival was defined as the time elapsed between the resection date of the second surgical time (rectal surgery for reverse strategy and liver surgery for classic strategy) and any recurrence date or the date of last news. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SAS v9.4 software (SAS Institute, NC Cary, USA).

Results:

Of the total MDT meetings records discussed during the inclusion period, seventy-five patients had middle or low RC with SLM. Twenty-five were classified as permanently unresectable, four were lost to follow-up, one was rejected due to co morbidities, and one patient refused surgical management. Forty-four patients were included in the study, 32 (72.7%) in the reverse strategy, group 10 (22.7%) in the classic strategy group and 2 (4.5%) in the simultaneous strategy group (Fig. 1. Flow chart).

Characteristics of patients

The patients' characteristics are summarized in Table 1. All but one patient had RC initially classified as locally advanced (T3/T4 or N+) in diagnostic imaging, and all patients had symptoms of primary tumour (rectal syndrome, transit trouble, rectal bleeding). Six patients (13.6%) required a primary discharge stomy because of clinical or endoscopic occlusion.

Out of all the included patients, 38.6% (n = 17) had bilobar liver metastases (mean number of liver metastases was 3.9 ± 3.2, and mean size of the largest liver lesion was 31.2mm ± 20.4mm). Thirty-seven (81.4%) patients underwent neoadjuvant chemotherapy, with an average of 6.2 cycles. Out of 18 (41%) interviewed patients, all of them felt an improvement in the symptoms caused by the rectal tumour during the neoadjuvant chemotherapy.

Out of all patients, 93.2% (n = 41) received chemoradiotherapy, all according to the CAP45 protocol, except for two patients who got short-course radiotherapy (rectal tumour progression) and two others who received a CAP50 protocol. The 3 patients who did not have neoadjuvant chemoradiotherapy, were patients who developed a rapid disease

progression of metastases. The FOLFOX, FOLFIRI and FOLFIRINOX protocols were used in 91.8% of the 37 patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

Patients who benefited from a 2-step hepatectomy, embolization or portal ligation were all included in the reverse strategy. Six patients had focal hepatic destruction (radiofrequency or cyberknife), and among them, two benefited from resection of all tumoral sites and are currently in remission.

Two patients with SLM which had been initially classified as unresectable, benefited from the resection of all the tumour sites according to the reverse strategy. Unfortunately, they all developed early recurrence.

In our population, 35 patients had liver surgery (75.9%), including 20 major hepatectomy (16 were in the reverse strategy group). The R0 resection rate for liver surgery was 94.4% (n = 34) and was 88.6% (n = 31) for rectal surgery. Thirty-five patients had rectal surgery (75.9%), seven patients underwent abdomino-perineal amputation, one had posterior pelvectomy and all the others underwent anterior resection of the rectum, with total mesorectal excision.

In patients whose data were available (79%, n = 29), neoadjuvant chemotherapy allowed to stabilise or obtain a radiologic response in 81.5% of the RC and in 86.2% of the mesorectal nodes. In the interval between neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy, a progression of rectal tumour and/or mesorectal nodules was found in 5 patients (17%) and 4 patients were in reverse strategy. In classic strategy only one patient had a mesorectal nodes progression during neoadjuvant chemotherapy. For one of these patients in the reverse strategy, a change of strategy was decided in MDT, defining rectal surgery as a priority (unfortunately this patient died before starting chemoradiotherapy). No patient presented with unresectable rectum tumour.

In the classic strategy group, only one patient (10%) did not undergo rectal surgery because of peritoneal carcinomatosis on preoperative CT scan, after receiving neoadjuvant chemotherapy and a CAP45 protocol.

The two patients who had the simultaneous strategy underwent minor hepatectomy, associated with total mesorectal excision. Resection was R0 at both sites. One of the patients died in postoperative follow-up, it was the only death in the 90-postoperative-day study.

On the entire study population, the resection rate of all the tumour sites was 72.7% (n = 32); in the reverse strategy group, this rate was 75% (n = 24); 60% (n = 6) in the classic strategy group, and 100% (n = 2) in the simultaneous strategy group. In the interval between the two surgical times (between rectal and liver surgery in the classic strategy group and between liver and rectal surgery in the reverse strategy group), 57.6% (n = 19) patients underwent chemotherapy.

Mean follow-up time was 33.3 ± 23.5 months (16.6-44.7) and mean disease-free survival time was 22 ± 24.5 months (3.9-32.4). On the entire study population, 45.5% (n = 20) are under surveillance, 27.3% (n = 12) had a recurrence within an average of 12.3 ± 15.2 months (3.6-13.9) after the last surgery, 27.3% (n = 12) had disease progression. In 50%, the recurrence site was hepatic, in 40% it was extra-hepatic and in 10% it was local. The main reasons why some patients could not benefit from resection of both sites were due either to progression of liver metastases or to the occurrence of extra-hepatic metastases (pulmonary or peritoneal).

At the end point of the study, 62.5% (n = 20) of the patients who underwent resection of all tumours sites are under surveillance (among these patients, a single patient died after his ileostomy closure) and 37.5% (n = 12) had presented a recurrence (8 of them died).

Comparison between reverse strategy and classic strategy (Table 2)

There were no significant differences in terms of rate of patients who had benefited from neoadjuvant or interval chemotherapy and targeted therapies; there were not either any significant differences in terms of number of chemotherapy cycles administered, in terms of rate of carried out chemoradiotherapy, in terms of liver and rectal surgery morbidity, and in terms of rate of R0 liver and rectal resection.

In the reversed strategy group, the number of SLM was significantly higher than in the classic strategy group (4.6 ± 3.4 vs. 2.1 ± 1.7, $p = 0.0409$). Bilobar metastases were more common (46.9% vs. 20%, $p = 0.1616$) in the reverse strategy group. The mean time between rectal surgery and liver surgery times was 6.6 ± 2.5 months, and was significantly shorter in the classic strategy group (4.1 months ± 1.9 vs. 7.2 month ± 2.3, $p = 0.0123$).

Out of the 30 patients who underwent a resection of all sites, 83.3% were R0 at both sites. There were no significant difference in terms of rate of patients who received optimal treatment (75% in the reverse strategy group vs. 60% in the classic strategy group, $p = 0.4331$). Taking into account complications classified as Clavien 2 or higher, overall hepatic morbidity was 29.4% and overall rectal morbidity was 18.7%. There were no significant difference in term of liver surgery morbidity ($p = 0.7735$) and rectal surgery morbidity ($p = 0.2014$). The 90-day overall postoperative mortality of hepatic and rectal surgery was nil.

There were no significant difference in the recurrence rate between the reverse strategy and the classical strategy (15.6% vs. 30%, $p = 0.3986$) and there were not any in the disease-free survival (20.5 months vs. 28.8 months, $p = 0.8287$). There were no significant difference in overall survival ($p = 0.1654$) (Fig. 2. Overall survival in the reverse strategy group and in the classic strategy group). There were no significant difference on of time before recurrence (6.3 months vs. 9.5 months, $p = 0.3703$).

Discussion

In every case of RC diagnosis with SLM, the role of the MDT is to choose the oncosurgical strategy that gives the greatest chance of achieving complete resection of both tumour sites. In this study, on the entire population, 72.7% had benefited from the resection of all the tumour sites and no significative difference was found between reverse and classic strategy (75% vs. 60%, $p = 0.4331$). Similar resection rates are found in the literature, as in the 2017 Salvador Rosés et *al*. study (10), where there was no significant difference between classic and reverse strategy on the resection rate of all tumour sites (63% vs. 65%, $p = 0.846$). A french study by Sabbagh et *al*. (5), found no significant difference in the resection rate of both sites between the 3 strategies (simultaneous, reverse, classic); the only risk factor found for not achieving an optimal treatment, was the need for emergency surgery.

In the literature, no significant differences were found between these strategies on oncological results in the short and long term (5,10,13,15). With a mean follow-up of 33.3 months, we had found similar results. No significative difference was found in term of overall survival ($p = 0{,}1654$), disease-free survival ($p = 0.8587$) and recurrence rates ($p = 0.3986$).

None of our patients received systemic chemotherapy associated with radiotherapy. In the classic strategy, all patients received neoadjuvant chemoradiotherapy and none presented with an evolution with non-resectable SLM. In the reverse strategy, 29 patients (90.6%) received chemoradiotherapy after hepatic surgery, during this treatment, one patient presented with extra-hepatic tumours, another presented with a hepatic recurrence. Yet, studies have shown the possibility to combine systemic chemotherapy, in order to achieve maximum reduction of the interval time without treatment of metastatic disease (20,21). Moreover, in our study, short-course radiotherapy protocol was used only twice but some publications have demonstrated its interest in reducing time without chemotherapy (22,23). Several guidelines and consensus conferences suggest using it in combination with systemic chemotherapy in case of SLM of RC to minimize at most the period of time without effective metastatic disease treatment (21).

In all rectal tumour cases and/or mesorectal nodules progression found in our study, 90% (n = 4) were in the reverse strategy group. There is a potential risk of rectal progression in the reverse strategy and, if a RC is at the limit of resectability, the classic strategy should be applied.

It is interesting to note that the patients who have benefited from a reverse strategy do not present with significant difference in terms of survival without recurrence (15.6% vs. 30%, $p = 0.3986$), despite a significantly more advanced metastatic disease (more SLM : 4.6 ± 3.4 vs. 2.1 ± 1.7, $p = 0.0409$). Therefore, reverse strategy seems suitable for the management of patients with advanced liver tumours (24). The guidelines from two french societies suggest to apply the reverse strategy: when directly non resectable hepatic metastases become resectable after primary chemotherapy or when a two-step liver surgery is needed (25). In 2015, a consensus conference carried out by Adam et *al*. suggests that reversed strategy would be appropriate for RC (19).

Our study presents some biases and limitations related to its retrospective and single centre character and its reduced staff. Moreover, since the average follow-up time was less than 5 years, we cannot bring any conclusion regarding long-term oncological results. Furthermore, in our study, especially in reverse strategy group, rectal MRI or pelvic scan was not regularly performed to evaluate RC evolution during the management of liver disease. One of our secondary objectives was to evaluate rectal tumour radiological response to the neoadjuvant treatment in the reverse strategy group. Unfortunately, only 70.5% of patients underwent a rectal MRI during the liver metastasis management period.

One of the points of interest of our study was the homogeneity of our study population. Only cancers of middle or lower rectum were included. Most studies were performed on populations with colorectal cancers with SLM, and the inclusion populations were heterogeneous concerning the localization of their digestive cancers (26-28). However, RC is a different entity from colon cancer, because of a higher postoperative morbidity (29,30), with a risk of temporary contra indication of adjuvant chemotherapy which is

essential in metastatic disease. It is also characterized by a high risk of loco regional recurrence (2,31), requiring chemoradiotherapy when in the presence of a locally advanced tumour, which is a very common situation in metastatic situation. Due to this higher morbidity rate and the requirement of a local neoadjuvant treatment, it seems logical to carry out studies on populations with comparable localization of their digestive cancer in metastatic situation, just as in the case of non-metastatic situation (32).The are recommendations on metastatic colorectal (24) cancer but there is still no recommendation on the management of metastatic RC.

In this study, it is important to point out the homogeneity in the perioperative treatment protocols; regarding reverse and classic strategies, there were no significant differences between them. The key point in the management of patients with RC and SLM is that every case was discussed during MDT meetings before the initiation of any treatment (except for criteria of emergency surgery) and that, each time, a reassessment was carried out at each stage of the treatment during MDT meeting, along with recent carcinological re-evaluation (less than a month).

In conclusion, this study found no significant oncological differences between the different oncosurgical strategies used in our centre. The management of these patients is not codified yet and this represents a challenge. The choice of the strategy must be done according to the prognostic factors of the patient and the advanced metastatic disease. Reverse strategy seems more appropriate for patients with advanced liver tumours (19). In our series, an important resection rate of both tumour sites and the lack of oncological differences between strategies is probably explained by a complete and systematic initial imaging assessment, and most importantly, every RC with SLM cases must be presented in a MDT meeting, in an expert centre, in the presence of a liver surgeon and a colorectal surgeon, before starting any treatment (33).

Tables and figures

Table 1. Epidemiological, oncological and preoperative data of the study population (n = 44)

Variables	n	%/moy	ET	median	Q1	Q3	Min	Max
Epidemiological data								
Age	44	60.6	9.8	60	55	66	37	83
Men	36	81.8						
ASA score								
1	5	11.4						
2	23	52.3						
3	16	36.4						
Symptoms								
Rectal syndrome	17	38.6						
Transit trouble	12	27.3						
Rectal bleeding	27	61.4						
Rectal N stage before chemotherapy								
N+	42	95.5						
N-	1	2.25						
Nx	1	2.25						
Initial status of LM								
Resectable	35	81.4						
Potentially resectable	6	14						
Non-resectable	2	4.7						
Characteristic of LM								
Number of LM (MRI)	44	3.9	3.2	3.0	1	7	1	10
Number of LM (Histology)	35	2.6	2.3	2.0	1	3	0	10
Maximum size LM (mm)	44	31.2	20.4	23.0	16	44	7	92
Bilobar	17	38.6						
Perioperative treatment								
Neoadjuvant chemotherapy	37	84.1						
Interval chemotherapy	19	57.6						
Chemoradiotherapy	41	93.2						
Resection of LM	35	79.5						
Laparotomy	28	77.8						
Laparoscopy	8	22.2						
Hepatic surgery in 2 steps	6	17.1						
Major hepatectomy	20	55.6						
Minor hepatectomy	16	44.4						
R0 status	34	97.1						
Margin (mm)	30	8.8	12.3	5.0	1.5	10	0	55
Surgery of rectal cancer	35	79 .5						
Anterior resection	27	77.1						
Hartmann	7	20						
Pelvectomy	1	2.9						
R0 status	31	88.6						
Margin (mm)	30	9.4	9.3	6.5	2	15	0	40

Variables	n	%/moy	ET	median	Q1	Q3	Min	Max
Response to chemotherapy of RC								
Stability		25.9						
Regression		55.6						
Progression		18.5						
Response to chemotherapy of mesorectal nodes								
Stability		44.8						
Regression		41.4						
Progression		13.8						
Follow up (month)	44	33.3	23.5	25.7	17	44	2.9	92

LM: Liver metastases; RC: Rectal cancer

Table 2. Reverse strategy vs. classic strategy (n = 42)

	Reverse strategy (n = 32)			Classical strategy (n = 10)			*p*
	N	%/moy	ET	N	%/moy	ET	
Characteristic of LM							
Number (MRI)	32	4.6	3.4	10	2.1	1.7	0.0409
Number (Histology)	27	3	2.5	6	1.5	1.2	0.1250
Size (mm)	32	33.6	21.3	10	24	18.4	0.1282
Bilobar	15	46.9		2	20		0.1616
Initial resectable LM	26	81.3		7	77.8		0.7622
Initial potentially resectable LM	4	12.5		2	22.2		0.7622
Initial no-resectable LM	2	6.3		0	0		0.7622
Neoadjuvant chemotherapy							0.0782
Yes	30	93.8		7	70		
No	2	6.3		3	30		
Number of cycles	32	6.3	3.8	8	5.9	3.6	0.9589
Surgery of LM							
Complete liver resection	27	84.4		6	60		0.1805
Major hepatectomy	16	57.1		2	33.3		1.0000
Minor hepatectomy	12	42.9		4	66.7		
Status R0	27	96.4		5	83.3		0.3262
Margin (mm)		10	13.4		5.5	5.3	0.7678
Complication	6	21.4		1	16.7		0.7735
Interval chemotherapy							
Yes	15	60		4	66.7		1.0000
Number of cycles		6.5	2.5		4.5	1.7	0.1171
Chemoradiotherapy							
Yes	29	90.6		10	100		1.0000
Dose (Gy)		44.1	5.7		43.1	7.5	1.0000
Rectal surgery							
Yes	24	75		9	90		0.4164
Status R0	21	87.5		8	88.9		1.0000
Margin (mm)		10	9.9		7.6	8.2	0.5294
Complication	3	13.5			3	37.5	0.2153
Surgery of the 2 sites							
Yes	24	75		6	60		0.4331
No	8	25		4	40		
Time between 2 surgeries (months)		7.2	2.3		4.1	1.9	0.0123
Time before recurrence (months)	5	6.3	5.9	2	9.5	3	0.3703
Disease-free survival (months)		20.5	22.82		28.8	33.2	0.8287
Recurrence rates	5	15.6		3	30		0.3986

LM: liver metastases

Figure 1. Flow chart

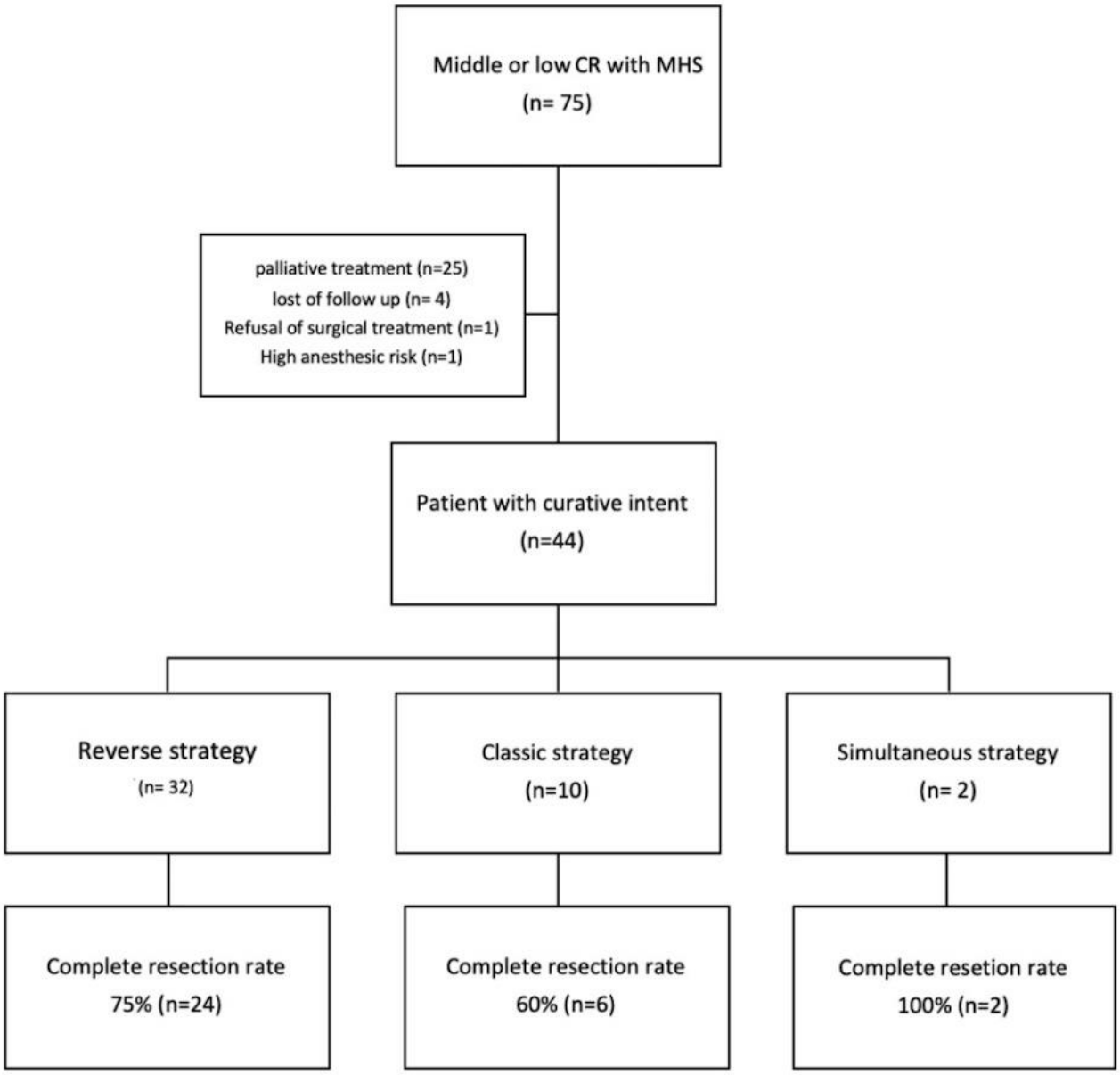
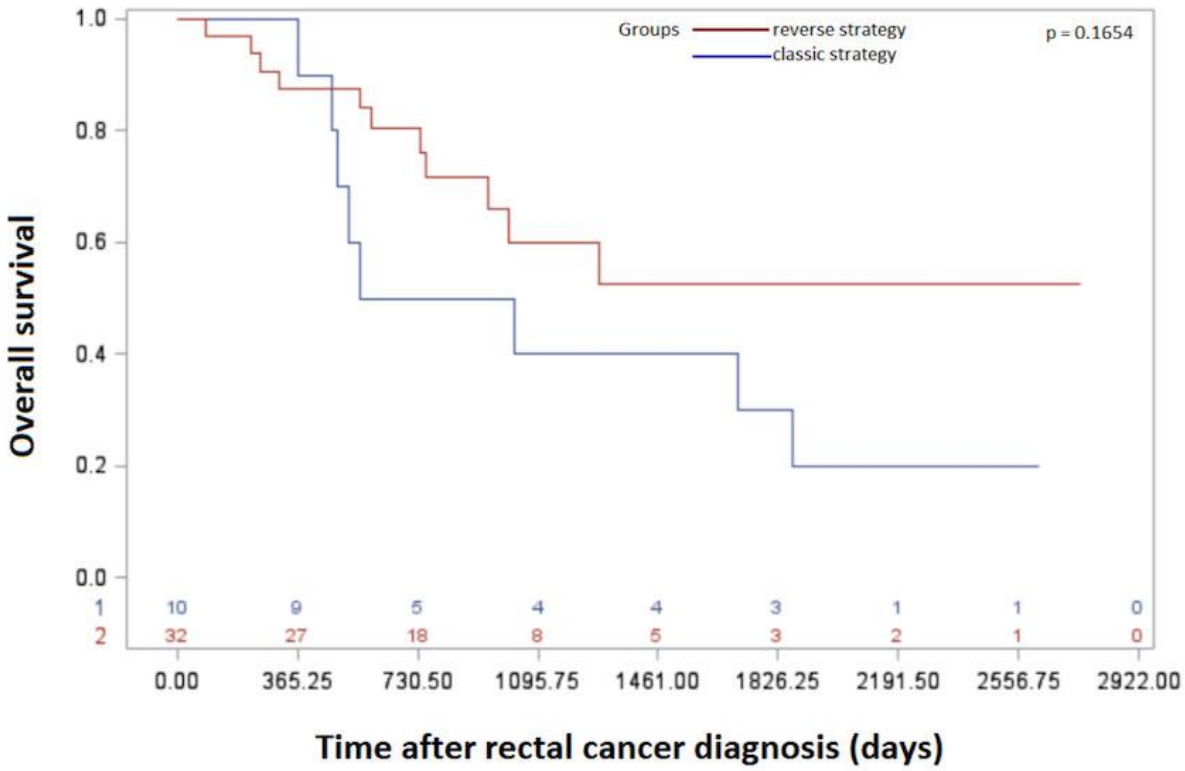


Figure 2. Overall survival in the reverse strategy group and in the classic strategy group



References:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.

2. 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. avr 2017;49(4):359-67.

3. Xu F, Tang B, Jin T-Q, Dai C-L. Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. World J Clin Cases. 26 nov 2018;6(14):716-34.

4. 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.

5. 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. nov 2015;23(Pt A):186-93.

6. Påhlman L, Bohe M, Cedermark B, Dahlberg M, Lindmark G, Sjödahl R, et al. The Swedish rectal cancer registry. Br J Surg. oct 2007;94(10):1285-92.

7. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann Surg Oncol. sept 2008;15(9):2458-64.

8. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg. janv 2008;247(1):125-35.

9. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. Eur J Surg Oncol. déc 2007;33 Suppl 2:S76-83.

10. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Planellas P, Canals E, Casellas-Robert M, Farrés R, et al. Treatment strategies for rectal cancer with synchronous liver metastases: surgical and oncological outcomes with propensity-score analysis. Clin Transl Oncol. févr 2018;20(2):221-9.

11. Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. J Surg Oncol. juin 2011;103(8):796-800.

12. 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. oct 2017;21(6-7):539-43.

13. Viganò L, Karoui M, Ferrero A, Tayar C, Cherqui D, Capussotti L. Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. World J Surg. déc 2011;35(12):2788-95.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg. juill 2006;93(7):872-8.

18. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. août 2004;240(2):205-13.

19. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. nov 2015;41(9):729-41.

20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. Br J Surg. oct 2006;93(10):1215-23.

21. Lutz MP, Zalcberg JR, Glynne-Jones R, Ruers T, Ducreux M, Arnold D, et al. Second St. Gallen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Cancer Conference: consensus recommendations on controversial issues in the primary treatment of rectal cancer. Eur J Cancer. 2016;63:11-24.

22. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 7 mars 2009;373(9666):811-20.

23. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol. 1 nov 2012;30(31):3827-33.

24. 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. 1 août 2016;27(8):1386-422.

25. Zalinski S, Mariette C, Farges O, Alves S-A evaluation committee : A, Baum-gaertner I, Cabral C, et al. Management of patients with synchronous liver metastases of colorectal cancer. Clinical practice guidelines. Guidelines of the French society of gastrointestinal surgery (SFCD) and of the association of hepatobiliary surgery and liver transplantation (ACHBT).

26. Esposito F, Lim C, Sa Cunha A, Pessaux P, Navarro F, Azoulay D, et al. Primary Tumor Versus Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Liver Metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with Propensity Score Analysis. World J Surg. 2018;42(12):4046-53.

27. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg. juin 2010;210(6):934-41.

28. 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.

29. Rullier E, Rouanet P, Tuech J-J, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 29 2017;390(10093):469-79.

30. 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.

31. Kapiteijn E, Marijnen CA, 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.

32. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 1 juill 2017;28(suppl_4):iv22-40.

33. TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: https://www.snfge.org/tncd

III PARTIE : CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

La prise en charge des patients avec un cancer du rectum et des métastases hépatiques synchrones n'est actuellement pas codifiée. Les différentes stratégies développées par les équipes onco-chirurgicales sont adaptées aux situations cliniques et à la localisation spécifique de la tumeur primitive. Les progrès de la chimiothérapie ainsi que ceux de la chirurgie hépatique ont permis d'augmenter le taux de patients bénéficiant d'une prise en charge carcinologique optimale.

Le taux de résection de l'ensemble des sites tumoraux décrit dans notre étude est similaire à celui de la littérature. Ce taux élevé est dû à une discussion pluridisciplinaire systématique de tous les patients présentant un cancer du rectum avec des métastases hépatiques avant le début de tout traitement. Cette discussion doit être réalisée avec un bilan d'imagerie complet et récent (IRM rectale et hépatique, scanner thoraco-abdomino-pelvien et selon la situation, TEP scanner) en présence d'oncologues, de chirurgiens hépatiques et colorectaux. Une réévaluation à chaque étape de la prise en charge est également indispensable permettant de modifier à tout moment la stratégie décidée initialement. La prise en charge des cancers du rectum avec métastases hépatiques synchrones doit être standardisée mais adaptée et ajustée à chaque patient.

RESUME DE LA THESE

Objectif : Le cancer du rectum (CR) avec métastases hépatiques synchrones (MHS) représente un défi et la prise en charge de ces patients n'est pas codifiée. Trois stratégies onco-chirurgicales sont couramment utilisées (stratégie inversée, stratégie classique, stratégie simultanée). L'objectif de ce travail est de comparer le taux de résection complète des 2 sites tumoraux entre les 3 principales stratégies onco-chirurgicales dans notre centre.

Matériel et méthodes : Dans cette étude mono-centrique rétrospective, nous avons inclus tous les patients avec un cancer du moyen ou du bas rectum avec MHS entre janvier 2013 et juin 2018. Le critère de jugement principal était le taux patient parvenant à la résection de l'ensemble des sites tumoraux. Les critères de jugements secondaires comprenaient la morbidité liée à la chirurgie hépatique et rectale, la survie sans récidive, la survie globale et la réponse radiologique de la tumeur rectale à la chimiothérapie néoadjuvante.

Résultats : Quarante-quatre patients ont été inclus. Il n'y avait pas de différence significative entre la stratégie inversée et la stratégie classique en terme de taux de résection de l'ensemble des sites tumoraux (respectivement 75 % contre 60 %, p = 0,4331), de taux de complication après chirurgie rectale (p = 0,2153) ou chirurgie hépatique (p = 0,7735), de survie globale (p = 0,1654) ou de survie sans récidive (20,5 % contre 28,8 %, p = 0,8287). Il y avait significativement plus de MHS dans le groupe stratégie inversée que dans le groupe stratégie classique (4,6 ± 3,4 contre 2,1 ± 1,7, p = 0,0409).

Conclusion : Il n'y avait pas différence significative au niveau du taux de résection complète des 2 sites tumoraux entre la stratégie inversée et classique. La stratégie inversée semble plus appropriée chez les patients ayant une atteinte tumorale hépatique importante. Tous les dossiers de patients atteints de CR et de MHS doivent être présentés en réunion de consultation pluridisciplinaire dans un centre expert en présence d'un chirurgien hépatique et d'un chirurgien colorectal dès le début de la prise en charge.

TITRE EN ANGLAIS : Evaluation of onco-surgical strategies of middle and low rectal cancer with synchronous liver metastases

THESE : MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2019

MOTS CLEFS : Cancer du rectum, métastases hépatiques synchrones

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY