

## Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum

### Question 6

### Comment prendre en charge les cancers du rectum avec métastases synchrones ?

J.-B. Bachet · F. Cauchy · E. Cotte · A. Brouquet

© Lavoisier SAS 2015

#### Les sept références essentielles

- Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al (2012). Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008997
- Tougeron D, Paillot B, Michel P (2010) Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colon or rectal cancer: so much the same yet so different. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 34:e15-6
- Cotte E, Villeneuve L, Passot G, et al (2015) GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multi-centre study. *BMC Cancer* 15:1060
- Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al (2014) Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 32:513-8
- Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, et al (2009) Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 27:3379-84
- Manceau G, Brouquet A, Bachet JB, et al (2013) Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery* 154:528-35
- van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, et al (2010) Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 97:383-90

**Résumé** Le cancer du rectum avec métastases synchrones regroupe un large éventail de présentations cliniques. Dans cette situation, la stratégie thérapeutique va dépendre du site et de l'extension de la tumeur du rectum, et de l'extension de

la maladie métastatique hépatique et extra-hépatique. En cas de métastases non résécables, l'objectif de la prise en charge est de prolonger la survie et de préserver la qualité de vie. L'administration d'une chimiothérapie systémique représente le traitement de première intention car elle permet de cibler la maladie métastatique et, dans la grande majorité des cas, de contrôler les symptômes liés à la tumeur primitive. Chez les malades ayant des métastases résécables, une prise en charge à visée curative doit être envisagée et de nombreuses options peuvent être discutées aussi bien en ce qui concerne l'administration des traitements préopératoires (radiothérapie, radiochimiothérapie et chimiothérapie) que de la séquence chirurgicale optimale (stratégie simultanée du cancer du rectum ou chirurgies séparées). Dans cette situation, la stratégie thérapeutique doit permettre de traiter tous les sites tumoraux de façon optimale. Compte tenu des nombreuses options thérapeutiques qui peuvent être proposées, il n'est pas possible de définir une attitude standardisée convenant à tous les malades. Une discussion pluridisciplinaire doit être envisagée dès le début de la prise en charge de ces malades.

J.-B. Bachet

Service de gastroentérologie et d'oncologie digestive,  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Assistance Publique -  
Hôpitaux de Paris

F. Cauchy

Service de chirurgie digestive et hépatobiliaire et transplantation -  
Hôpital Beaujon - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

E. Cotte

Service de chirurgie digestive et endocrinienne,  
Centre Hospitalier Lyon-Sud

A. Brouquet (✉)

Service de chirurgie digestive et oncologique,  
Hôpital Bicêtre - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris,  
78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre  
e-mail : antoine.brouquet@aphp.fr

**Mots clés** Cancer du rectum · Métastases synchrones · Chirurgie · Chimiothérapie · Radiochimiothérapie

**Abstract** Rectal cancer with synchronous metastases includes a wide variety of clinical presentations. Treatment strategy is defined based on the extent of primary rectal cancer and the extent of metastatic disease. In patients with unresectable metastases, the objective of treatment strategy is to prolong survival and to preserve quality of life. Palliative systemic chemotherapy represents the first treatment option as it is effective on metastatic disease and primary cancer symptoms control in most cases. In patients with resectable metastases, treatment approach with curative intent should be considered. In this setting, a large number of options can be discussed with regard to the use of preoperative treatment (radiotherapy, chemoradiotherapy and chemotherapy) and the type of surgical approach (classical approach with primary cancer resection first, simultaneous approach with combined resection of primary cancer and metastases and reverse approach with resection of metastases first). None of these strategies has been shown to be better than another and no standardized approach can be recommended for all patients with rectal cancer and synchronous metastases. Early discussion during multidisciplinary meeting is necessary to define a strategy that can provide optimal treatment to all tumor sites.

**Keywords** Rectal cancer · Synchronous metastases · Surgery · Chemotherapy · Radiochemotherapy

## Introduction

Approximativement 20 à 30% des malades ayant un cancer du rectum ont des métastases hépatiques (MH) synchrones au moment du diagnostic. Chez ces malades, bien que le pronostic oncologique soit essentiellement lié à l'évolution métastatique de la maladie, la prise en charge thérapeutique va dépendre d'une part de l'extension locale, des symptômes et du risque de complications liés à la tumeur du rectum, et d'autre part de l'extension de la maladie métastatique hépatique et extrahépatique. Dans la majorité des cas, les MH synchrones ne sont pas résécables et l'objectif du traitement est par conséquent de prolonger la survie et de préserver la qualité de vie. En cas de cancer du rectum avec des MH résécables, une prise en charge à visée curative peut être proposée et repose sur l'exérèse complète, carcinologique de la tumeur du rectum et des MH. Bien qu'il s'agisse d'une situation clinique fréquente, le niveau de preuve et le grade des recommandations qui ont été rapportées en 2005 [1] restaient faibles compte tenu de la grande variabilité des présentations cliniques et de l'absence d'études contrôlées comparant les différentes stratégies de traitement.

## Cancer du rectum et métastases synchrones non résécables

Dans cette situation, l'objectif premier de la prise en charge va être de prolonger la survie et de limiter les symptômes et les complications liées à la progression de la tumeur primitive.

Chez les malades ayant un cancer du rectum asymptomatique et des métastases non résécables, la chimiothérapie systémique permet de répondre à ces deux objectifs. De nombreuses études poolées dans plusieurs méta-analyses [2-7] ont évalué l'intérêt de l'exérèse de la tumeur primitive sur le pronostic oncologique chez les malades ayant un cancer métastatique évolué. Les données de ces études [2-7], dans la très grande majorité des cas rétrospectives, sont souvent contradictoires et actuellement, en l'absence de données issues d'études contrôlées, cette attitude ne peut être recommandée. En revanche, après initiation de la chimiothérapie systémique, la stratégie thérapeutique est adaptée à la réponse à la chimiothérapie. En cas de très bonne réponse à la chimiothérapie, une chirurgie à visée curative du cancer du rectum et des MH peut se discuter. En cas de métastases toujours non résécables et en l'absence de progression tumorale métastatique sous chimiothérapie première, une résection du primitif rectal peut être proposée dans le cadre d'un essai clinique (essai GRECCAR 8) [8]. En l'absence de réponse, une deuxième ligne de chimiothérapie peut être proposée. Une radiochimiothérapie (RCT) peut être discutée à tout moment (mais de préférence après chimiothérapie première) pour améliorer le contrôle local et à visée symptomatique.

Chez les malades ayant un cancer du rectum symptomatique et des métastases non résécables, les données depuis la publication des dernières recommandations en 2005 ont évolué. Dans cette situation, il existe différentes options à savoir la chimiothérapie systémique, la RCT, la chirurgie et les traitements endoscopiques. La place des traitements endoscopiques, notamment l'endoprothèse, chez les malades ayant une symptomatologie obstructive a suscité un intérêt de plus en plus important. Les principaux avantages de la mise en place de l'endoprothèse sont une morbidité liée à la procédure supposée moins importante que celle de la chirurgie d'exérèse et une préservation de la qualité de vie par l'absence de stomie. Les inconvénients sont la faisabilité, le risque d'échec ou de migration de la prothèse en cas de cancer du moyen rectum, le risque de complication lors de la mise en place de la prothèse, le risque de complications liées à la tumeur primitive en cas de chimiothérapie associant des anti-angiogéniques notamment, et l'altération du pronostic oncologique chez les malades pour lesquels une prise en charge à visée curative devient possible. Aucune étude contrôlée n'a évalué l'intérêt de la mise en place de

l'endoprothèse chez les malades ayant un cancer du rectum. Deux séries rétrospectives ont évalué l'intérêt de la mise en place d'une endoprothèse chez des malades ayant un cancer du rectum symptomatique avec des métastases non résécables. Ces deux études portant sur 34 et 30 malades concluent à la faisabilité de la technique avec des taux de succès assez élevés mais au prix de douleurs périnéales, d'incontinence et d'épisodes de migration de la prothèse chez près d'un quart des malades [9,10]. La localisation rectale moyenne ou basse demeure néanmoins une contre-indication relative à la mise en place de l'endoprothèse selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive [11]. Au cours des 2 dernières décennies, la chimiothérapie systémique du cancer colorectal avancé a accompli des progrès importants. Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait évalué l'intérêt d'une chimiothérapie systémique sur le contrôle local et les symptômes liés à la tumeur primitive chez des malades métastatiques, plusieurs études menées chez des patients ayant des cancers du rectum localement évolués ont testé la réponse radiologique ou histologique de la tumeur rectale primitive à la chimiothérapie [12-14]. La chimiothérapie systémique permet d'obtenir un taux de réponse tumorale au niveau de la tumeur primitive qui peut varier de 30% à 80% selon la méthodologie utilisée pour évaluer la réponse (scanner ou IRM) et une stabilisation tumorale chez la très grande majorité des malades [15-17]. La chimiothérapie systémique permet également un contrôle des symptômes chez près de 80% des malades [18]. La RCT, dans le contexte du cancer du rectum symptomatique avec MH non résécables, a l'avantage de traiter les symptômes liés au cancer du rectum et de permettre de débiter un traitement approprié et non différé de la maladie métastatique. Selon les données répertoriées dans les recommandations de 2005 [1], la RCT, qui représentait alors la première option, permettait une résolution des symptômes chez près de 80% des malades traités et était associée à un risque de complication le plus souvent inférieur à 10%. Une étude de phase II récente portant sur 42 malades ayant un cancer du rectum stade IV symptomatique [19] a montré que l'administration d'une radiothérapie courte hypofractionnée en association avec une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine permettait une amélioration significative des symptômes chez 62,5% des malades. En ce qui concerne les résultats de la chirurgie dans ce contexte de cancer du rectum symptomatique avec métastases non résécables, les données ont peu évolué depuis 2005, et cette option est associée à un risque de morbidité et stomie définitive important. Actuellement, aucune étude contrôlée n'a comparé ces différentes options en cas de cancer du rectum stade IV symptomatique. Une étude rétrospective française portant sur 96 malades a comparé les différentes approches possibles en cas de cancer du rectum avec MH synchrones [18]. Dans cette étude, 68 malades (71%) avaient des symptômes liés à la tumeur

primitive (douleurs pelviennes, signes digestifs obstructifs ou rectorragies) et l'objectif principal de l'étude était le contrôle et/ou la résolution des symptômes liés à la tumeur primitive. Trente malades ont eu une chirurgie du rectum d'emblée sans traitement préopératoire, 21 malades ont eu une chirurgie après radio-chimiothérapie, 27 malades ont eu une RCT exclusive et 18 malades une chimiothérapie seule. Dans cette étude, la chirurgie seule était le traitement permettant la résolution la plus complète des symptômes (0% après chirurgie seule) devant la chirurgie précédée d'une RCT (persistance de symptômes chez 7,1% des malades), la chimiothérapie (persistance de symptômes chez 25% des malades) et la RCT (persistance de symptômes chez 35% des malades). En revanche, la chirurgie du rectum était associée à une morbidité et une mortalité importante de 23% et de 2% respectivement et à un taux de stomie définitive de 20%. Bien que cette étude suggère l'intérêt d'une chirurgie première en cas de cancer du rectum symptomatique avec MH synchrones non résécables, aucune évaluation de la qualité de vie n'était effectuée et un taux de stomie définitive de 20% semble à la fois important mais également susceptible d'être associé à une altération de la qualité de vie. La chimiothérapie systémique, dans cette étude, permettait un contrôle des symptômes au moins équivalent voire supérieur à celui obtenu avec la RCT. Bien qu'il n'existe que très peu de données en ce qui concerne la qualité de vie, elle ne présente pas les inconvénients de la chirurgie dans cette situation (morbidité postopératoire, risque de stomie définitive). Ces résultats conduisent à faire de la chimiothérapie systémique, l'option de première intention en cas de cancer du rectum associé à des MH non résécables même en cas de tumeur symptomatique. La RCT et la chirurgie sont discutées en l'absence de contrôle suffisant des symptômes liés à la tumeur primitive.

## Synthèse et recommandations

En cas de cancer du rectum asymptomatique avec MH non résécables, l'administration d'une chimiothérapie en première intention semble être l'option la plus appropriée dans la mesure où elle permet un contrôle immédiat de la maladie métastatique et est associée à un taux de complications liées à la tumeur primitive acceptable (grade C). La stratégie thérapeutique est par la suite adaptée à la réponse à la chimiothérapie. En cas de très bonne réponse à la chimiothérapie, une chirurgie à visée curative du cancer du rectum et des MH peut se discuter (grade C). En cas de métastases toujours non résécables et en l'absence de progression tumorale métastatique sous chimiothérapie première, une résection du primitif rectal peut être proposée dans le cadre de l'étude randomisée GRECCAR 8. En l'absence de réponse, une deuxième ligne de chimiothérapie peut être proposée. Une RCT peut être

discutée à tout moment (mais de préférence après chimiothérapie première) pour améliorer le contrôle local et à visée symptomatique (AE).

En cas de cancer du rectum symptomatique avec MH synchrones non résécables et en l'absence de complications relevant d'une chirurgie en urgence, une chimiothérapie systémique semble actuellement représenter l'option thérapeutique la plus appropriée (grade C). La RCT représente une option alternative qui sera discutée après l'initiation de la chimiothérapie systémique si le contrôle des symptômes est insuffisant (grade C). La chirurgie d'exérèse bien qu'elle représente l'option la plus efficace sur le contrôle des symptômes liés à la tumeur primitive n'est recommandée que devant l'échec des autres traitements en raison de sa morbi-mortalité (AE). En cas de syndrome occlusif, la mise en place d'une endoprothèse peut être proposée comme une alternative à la réalisation d'une colostomie en cas de tumeur du haut rectum (AE).

### **Cancer du rectum et métastases synchrones résécables**

En cas de cancer du rectum avec métastases résécables, l'objectif de la stratégie thérapeutique est tout à fait différent dans la mesure où une prise en charge à visée curative doit être envisagée. Dans cette situation qui comprend des présentations extrêmement variables selon l'extension de la maladie locale et métastatique, toute la difficulté de la prise en charge sera de concilier un traitement optimal de l'ensemble des sites tumoraux. Depuis la publication des dernières recommandations en 2005, le traitement optimal du cancer rectum et des MH d'origine colorectale a évolué. Une RCT préopératoire doit être proposée en cas de cancer du rectum localement évolué (cT3/T4 et/ou N+) [20]. Une chimiothérapie périopératoire doit être proposée en association avec l'exérèse des MH d'origine colorectale pour limiter le risque de récurrence [21]. Alors que de nombreuses stratégies thérapeutiques ont été proposées, il n'existe actuellement aucune étude contrôlée ayant montré la supériorité d'une attitude par rapport à une autre. Aussi, la prise en charge de ces malades sera systématiquement discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

### **Quel traitement préopératoire pour le primitif rectal ?**

Chez les malades qui ont un cancer du rectum avec des MH synchrones résécables, la question qui se pose est de déterminer si la présence des MH doit faire modifier le traitement préopératoire du cancer du rectum.

Pour les tumeurs du haut rectum ou du moyen/bas rectum non localement évoluées sur les examens préthérapeutiques (T1/T2 et N- en IRM/Echoendo) avec MH synchrones résé-

cables, il n'existe pas d'indication à un traitement préopératoire spécifique pour la tumeur primitive. Dans cette situation la seule question sera de savoir quand opérer les MH par rapport au cancer du rectum.

Pour les tumeurs du moyen ou du bas rectum localement évoluées (T3/T4 et/ou N+) non résécables R0 d'emblée, c'est-à-dire avec une marge circonférentielle prévisible en IRM de moins de 1 mm, un traitement d'induction par une RCT préopératoire permettant d'obtenir une régression tumorale et d'augmenter les chances de résection R0 [20] est actuellement recommandé. Dans cette situation, le principal inconvénient de la RCT, réside dans le risque théorique de progression de MH peu étendues résécables devenant non résécables pendant le traitement. Ce risque n'a été que peu évalué mais pourrait être réel dans la mesure où le type de régime et la dose de chimiothérapie administrée pour potentialiser l'effet de l'irradiation peuvent être considérés comme suboptimaux pour traiter la maladie métastatique. Une étude rétrospective bicentrique française a ainsi évalué le devenir de 41 MH en cours de RCT avec ou sans oxaliplatine chez 20 malades ayant un cancer du rectum localement avancé avec des MH synchrones résécables [22]. Chez ces malades oligométastatiques (médiane de 1,5 lésion/patient) une analyse lésion par lésion de la réponse des MH a été effectuée et a montré que la très grande majorité des MH (83%) étaient stables ou répondaient en cours de RCT en particulier quand celle-ci était associée à une chimiothérapie par oxaliplatine.

Pour les tumeurs du moyen ou bas rectum T3 ou N+ d'emblée résécable R0, c'est-à-dire avec une marge circonférentielle prévisible en IRM de plus de 1 mm, la stratégie va beaucoup dépendre de l'extension métastatique et de nombreuses options sont possibles. En effet, dans cette situation où le cancer du rectum peut être d'emblée réséqué R0, l'intérêt du traitement préopératoire, dont le seul but est réduire le risque de récurrence locale, est plus discutable compte tenu de la présence des MH. En fonction de l'extension des MH peuvent se discuter une chirurgie du rectum d'emblée avant le traitement des MH, une radiothérapie courte hypofractionnée préopératoire [23], une RCT [20] ou encore une chimiothérapie seule sans irradiation [12-14] qui a l'intérêt de cibler à la fois la maladie métastatique et le cancer du rectum. Un inconvénient théorique de la chimiothérapie première est le contrôle insuffisant du cancer primitif. Ce contrôle inadéquat par la chimiothérapie pourrait être associé à un risque accru de complications liées à la tumeur primitive notamment chez les malades engagés dans une stratégie inversée, ou encore à un risque de résection R1 du cancer du rectum si la RCT est négligée chez des malades qui ont reçu une chimiothérapie prolongée. Peu d'études ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie seule sans irradiation en cas de cancer du rectum localement évolué. Une étude de phase II américaine incluant 32 malades ayant des tumeurs rectales de stade 2/3 (cT3N0/cT2-3N+) non métastatiques a récemment rapporté



des taux de réponse histologique objectif (TRG 3/4) et complète (TRG4) de plus de 90% et 25%, respectivement après administration d'un traitement d'induction par chimiothérapie seule associant oxaliplatine et bevacizumab sans irradiation [13]. Une autre série rétrospective récente portant sur 22 malades ayant un cancer du rectum localement évolué (cT3T4 et/ou N+) traités par une chimiothérapie systémique sans irradiation pelvienne confirme l'effet de la chimiothérapie sur le cancer du rectum [12]. Dans cette étude, la très grande majorité des malades avait des métastases hépatiques synchrones. Cette étude a montré que l'administration d'une chimiothérapie systémique dans cette situation permettait une chirurgie complète avec préservation sphinctérienne chez 91% des malades et était associée à une réponse objective lors de l'analyse histologique de la tumeur primitive. Actuellement aucune étude n'a comparé la chimiothérapie systémique au schéma classique de RCT préopératoire chez les malades opérés d'un cancer du rectum. Chez les malades qui ont des MH synchrones, la chimiothérapie préopératoire sans irradiation pourrait en cas de très bonne réponse trouver une place privilégiée comme alternative au schéma classique pour simplifier la stratégie.

### **Quand opérer les MH synchrones par rapport au cancer du rectum ?**

#### *Résection combinée ou séquentielle ?*

La première question est de savoir s'il est préférable de résecter les MH en même temps ou de façon séparée de la chirurgie du rectum. Actuellement aucun essai contrôlé n'a comparé les résultats postopératoires immédiats et oncologiques des exérèses combinées aux exérèses séquentielles du primitif rectal et des MH dans les cancers colorectaux. Parmi les nombreuses études rétrospectives ayant comparé les résultats des exérèses combinées aux exérèses séquentielles du primitif colorectal et des MH, une seule d'entre elles était spécifiquement dédiée aux patients ayant un cancer du rectum [24]. Dans cette étude rétrospective monocentrique américaine incluant 198 malades ayant un cancer du rectum avec MH résécables, 145 patients ayant une résection combinée étaient comparés à 53 ayant une résection séquentielle. Comme dans la plupart des études ayant porté sur le cancer du côlon avec MH synchrones, les taux de complications étaient similaires entre les deux groupes avec des durées d'hospitalisation plus faibles dans le groupe des résections combinées, mais les patients ayant une résection séquentielle avaient des MH significativement plus volumineuses que les malades ayant une résection combinée. Ces données suggèrent qu'une stratégie combinée est par conséquent faisable. De plus, la réalisation de l'exérèse rectale [25,26] ou même des deux sites [27] par voie laparoscopique, pourrait faciliter les suites opératoires. En revanche, la stratégie combinée

peut présenter plusieurs inconvénients. Tout d'abord, elle impose de décider dès le début de la prise en charge entre une chimiothérapie préopératoire visant plutôt la maladie métastatique et une RCT préopératoire ciblant d'avantage le contrôle local du cancer du rectum. D'autre part, la stratégie combinée pourrait être associée à un risque accru de complications postopératoire chez les malades pour lesquels une hépatectomie majeure est nécessaire [28]. Enfin, en ce qui concerne le pronostic oncologique, alors que la plupart des études suggère que le pronostic des malades ayant une stratégie séquentielle ou combinée est équivalent, une étude rétrospective multicentrique récente portant sur 228 malades ayant des MH synchrones dont 55 ayant une stratégie combinée et 173 ayant une stratégie séquentielle a montré que le taux de survie sans récurrence à 3 ans était inférieur chez les malades ayant eu une stratégie combinée (26% vs 8%,  $p=0,005$ ) [29]. Au total, une approche combinée est contre-indiquée en cas de découverte peropératoire des MH [30] ainsi qu'en cas de chirurgie en urgence du cancer rectum. En revanche, une approche combinée doit toujours être discutée en RCP en cas de MH bilatérales résécables pour lesquelles une résection hépatique en 2 temps est envisagée afin de coupler le temps d'exérèse rectale avec le premier temps le plus simple d'exérèse hépatique [31]. Dans la même ligne, il est généralement admis que l'utilisation d'une stomie de protection doit être plus large en cas de résection combinée [26], en particulier en cas de clampage pédiculaire pendant le geste hépatique afin de limiter le risque et les conséquences d'une déhiscence anastomotique qui aurait un impact sur la survie des malades dans ce contexte [31].

#### *En cas de stratégie séquentielle, quand opérer les MH par rapport au cancer du rectum ?*

En cas de résection séquentielle de la tumeur primitive rectale et des MH, deux attitudes peuvent actuellement se discuter. D'une part, la séquence « classique » qui comporte un premier temps d'exérèse de la tumeur du rectum suivi de la chirurgie des MH, et, d'autre part, une approche « inversée » comportant une première étape d'exérèse des MH suivie de l'exérèse lors d'une deuxième intervention du primitif rectal [32].

Les avantages de la séquence « classique » sont d'éviter le risque de progression et de complications de la tumeur primitive et par conséquent de faciliter l'administration de traitements visant la maladie métastatique. Le principal inconvénient de cette approche réside dans le risque de progression de la maladie métastatique devenant inaccessible à un geste d'exérèse à visée curative pendant le traitement de la tumeur primitive. Ce risque peut encore augmenter en cas de morbidité postopératoire après l'exérèse rectale retardant le traitement de la maladie métastatique.

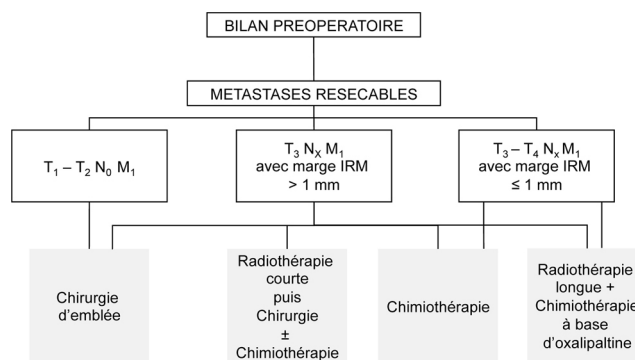
Avec les progrès de la chimiothérapie au cours des deux dernières décennies [33], s'est développé le concept de la stratégie « inversée ». Cette approche a été initialement proposée pour la prise en charge de malades ayant des MH initialement non résecables ayant bien répondu à la chimiothérapie [32]. Les avantages de cette stratégie inversée sont de permettre un contrôle immédiat et optimal de la maladie métastatique en particulier en cas de maladie métastatique évoluée et de permettre le traitement approprié de la tumeur primitive comprenant si nécessaire un traitement préopératoire alors que la maladie métastatique a été traitée. Plusieurs séries rétrospectives ont en effet démontré la faisabilité et l'intérêt de la stratégie inversée pour améliorer la résecabilité des MH synchrones [32,34-36]. Le principal inconvénient de cette stratégie est le risque de complications liées à la tumeur primitive en cours de chimiothérapie et pendant l'exérèse des MH. Par ailleurs, dans cette stratégie, comme le traitement du cancer primitif arrive en dernier, le traitement préopératoire du cancer du rectum peut être négligé.

Peu d'études ont comparé la faisabilité, les résultats postopératoires et oncologiques des approches classique et inversée dans le cancer colorectal. Une seule étude a porté spécifiquement sur les résultats postopératoires des différentes approches en cas de MH synchrones de cancer du rectum. Dans cette étude rétrospective les taux de complications globale et majeure de la stratégie classique n'étaient pas significativement différents de ceux observés pour les patients ayant une stratégie inversée [34]. Dans une autre étude portant sur 151 malades ayant des MH synchrones d'un cancer colorectal (côlon ou rectum), les résultats oncologiques des stratégies classique, combinée ou inversée n'étaient pas différents alors que la majorité des malades ayant une stratégie inversée (19/27, 70%) avait un primitif rectal [35]. Ces résultats ont été confirmés par l'analyse des données de la cohorte européenne multicentrique Livermetsurvey sur 787 malades ayant des MH synchrones de cancer colorectal et qui n'a pas mis en évidence de différence dans le pronostic oncologique des malades ayant une stratégie classique (n=729) ou inversée [36].

### Synthèse et recommandations

Il n'existe pas de prise en charge standardisée pour les malades ayant un cancer du rectum avec des MH synchrones résecables. Une stratégie à visée curative doit être définie et proposée au cas par cas après discussion en RCP (AE). La stratégie de prise en charge doit permettre le traitement optimal de tous les sites tumoraux. Le traitement d'un des sites ne doit pas compromettre le traitement d'un autre site :

- en cas de cancer du moyen ou bas rectum cT3/T4 et/ou N + en IRM, la chirurgie du rectum sera précédée par la



**Fig. 1** Traitement préopératoire en cancer du rectum avec métastases hépatiques résecables

chimiothérapie administrée pour les MH, une radiothérapie courte 5\*5Gy ou une RCT conventionnelle (grade A)

- en cas de MH résecables de classe I, l'exérèse des MH doit être encadrée par une chimiothérapie périopératoire à base de FOLFOX (grade B)
- en cas de MH de résecabilité de classe II, une chimiothérapie néoadjuvante intensifiée comportant une bithérapie avec une thérapie ciblée ou une trithérapie doit être proposée (grade A).

En ce qui concerne la stratégie (séquentielle classique ou inversée ou simultanée), dans la mesure où aucune étude ne permet de proposer des recommandations basées sur un niveau de preuve suffisant, une discussion prenant en compte le terrain (état nutritionnel, comorbidités), les caractéristiques de la tumeur primitive (localisation, caractère symptomatique, extension locale), de la maladie métastatique (nombre, taille, siège, résecabilité, sensibilité à la chimiothérapie) et l'expertise du centre (chirurgie colorectale, hépatobiliaire, radiologie interventionnelle) doit permettre de définir la meilleure option (Fig. 1).

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

### Références

1. Benoist S (2007) Recommandations pour la pratique clinique: comment prendre en charge un cancer du rectum avec des métastases synchrones. *Gastroenterol Clin Biol* 31 Spec No 1:1S75-80, S100-2
2. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH (2010) Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg* 34: 797-807
3. Cellini C, Hunt SR, Fleshman JW, et al (2010) Stage IV rectal cancer with liver metastases: is there a benefit to resection of the primary tumor? *World J Surg* 34:1102-8

4. Scheer MG, Sloots CE, van der Wilt GJ, et al (2008) Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 19:1829–35
5. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, et al (2012). Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD008997
6. Gresham G, Renouf DJ, Chan M, et al (2014). Association between palliative resection of the primary tumor and overall survival in a population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 21:3917–23
7. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, et al (2014) Prognostic impact of primary tumor resection and lymph node dissection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a propensity score analysis in a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol* 21:2949–55
8. Cotte E, Villeneuve L, Passot G, et al (2015). GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer* 15:1060
9. Hünerbein M, Krause M, Moesta KT, et al (2005) Palliation of malignant rectal obstruction with self-expanding metal stents. *Surgery* 137:42–7
10. Song HY, Kim JH, Kim KR, et al (2008) Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 68:713–20
11. Endoscopy and Cancer Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED) and the French Federation of Digestive Oncology (FFCD) (2014). Place of colorectal stents in therapeutic management of malignant large bowel obstructions. *Endoscopy* 46:546–52
12. Bensignor T, Brouquet A, Dariane C, et al (2014) Pathologic response of locally advanced rectal cancer to preoperative chemotherapy without pelvic irradiation. *Colorectal Dis.* doi: 10.1111/codi.12879. [Epub ahead of print]
13. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al (2014) Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 32:513–8
14. Hasegawa J, Nishimura J, Mizushima T, et al (2014) Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) combined with bevacizumab for high-risk localized rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 73:1079–87
15. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB, et al (2009) Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 27:3379–84
16. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al (2010). Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:241–8
17. Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, et al (2014) Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* 19:1042–3
18. Tougeron D, Paillot B, Michel P (2010) Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colon or rectal cancer: so much the same yet so different. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 34:e15–6
19. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, et al (2013) Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol* 24:2829–34
20. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al (2006) Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 355:1114–23
21. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al (2008) Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 371:1007–16
22. Manceau G, Brouquet A, Bachet JB, et al (2013) Response of liver metastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery* 154:528–35
23. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575–82
24. Silberhumer GR, Paty PB, Temple LK, et al (2014) Simultaneous resection for rectal cancer with synchronous liver metastasis: a safe procedure. *Am J Surg* doi: 10.1016 [Epub ahead of print]
25. Bretagnol F, Hatwell C, Farges O, et al (2008) Benefit of laparoscopy for rectal resection in patients operated simultaneously for synchronous liver metastases: preliminary experience. *Surgery* 144:436–41
26. Hatwell C, Bretagnol F, Farges O, et al (2013) Laparoscopic resection of colorectal cancer facilitates simultaneous surgery of synchronous liver metastases. *Colorectal Dis* 15:e21–8
27. Lupinacci RM, Andraus W, De Paiva Haddad LB, et al (2014) Simultaneous laparoscopic resection of primary colorectal cancer and associated liver metastases: a systematic review. *Tech Coloproctol* 18:129–35
28. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, et al (2007) Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 14:3481–91
29. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, et al (2010) Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 97:1279–89
30. Zalinski S, Mariette C, Farges O et al (2011) 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). Short version. *J Visc Surg* 148:e171–82
31. Karoui M, Vigano L, Goyer P, et al (2010) Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* 97:1354–62
32. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al (2006) Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 93:872–8
33. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al (2009) Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 27:3677–83
34. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, et al (2010) Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 97:383–90
35. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, et al (2010) Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 210:934–41
36. Andres A, Toso C, Adam R, et al (2012). A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg* 256:772–8