

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

# Cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables : les arguments du choix thérapeutique

## *Rectal cancer with synchronous unresectable metastases: arguments for therapeutic choice*

Jean-Baptiste Bachet, Emmanuel Mitry, Stéphane Benoist, Jean-Nicolas Vaillant, Christophe Penna, Jean-François Emile, Bernard Nordlinger, Philippe Rougier

Fédération des Spécialités digestives, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique, Hôpitaux de Paris, Faculté PIFO, 9, avenue Charles de Gaulle, F-92104 Boulogne Billancourt cedex  
jean-baptiste.bachet@apr.aphp.fr

### ■ Résumé

Environ 4 000 patients sont pris en charge chaque année en France pour un cancer du rectum avec des métastases synchrones jugées non résécables en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il n'existe pas de consensus sur la stratégie thérapeutique à proposer et parmi les trois options possibles, les critères de choix restent relativement imprécis.

- La chirurgie première est certes le meilleur traitement pour contrôler les symptômes rectaux mais elle n'a pas démontré qu'elle augmentait la survie et la résécabilité secondaire des métastases par rapport aux autres options et comporte un risque de résection incomplète, de complications pouvant retarder ou empêcher la chimiothérapie, de progression accélérée de la maladie métastatique et de mortalité comprise entre 1 et 5 %.
- La radio-chimiothérapie première suivie d'une chirurgie permet le contrôle des symptômes rectaux mais retarde la chimio-

thérapie pour les métastases qui dominent le pronostic ; elle expose aux mêmes risques de complications que la chirurgie première.

- La chimiothérapie première nous paraît intéressante en absence de complications locales sévères (occlusion, hémorragie) ; elle est potentiellement efficace sur les métastases à distance qui conditionnent le pronostic et sur la tumeur primitive qui répond souvent de manière similaire ; elle ne fige pas la stratégie et offre la possibilité de l'adapter à chaque évaluation selon la réponse, la tolérance et les possibilités de résection (tumeur primitive et métastases).

Dans tous les cas, il est fondamental de discuter ces dossiers au cas par cas en RCP pour adapter la stratégie thérapeutique aux caractéristiques du patient, de la tumeur primitive et de l'extension métastatique, ainsi qu'à la réponse obtenue aux traitements proposés successivement.

### Mots-clés

Cancer du rectum, Métastases hépatiques, Pronostic, Survie

### ■ Abstract

Rectal cancers with synchronous unresectable metastases are diagnosed in about 4 000 patients. There is yet no consensus on the therapeutic strategy for these cases which must be discussed during multidisciplinary meeting. Three options are available and arguments of choice remain relatively weak.

- First-line resection of the primary rectal tumour is indeed the best treatment to control rectal symptoms but it does not seem to improve survival and secondary resectability of metastases when compared to other options; moreover incomplete resection or complications may delay

chemotherapy, accelerate the metastatic process and mortality rate ranges from 1 to 5%.

- First-line radio-chemotherapy followed by surgery allows for controlling rectal symptoms but delays chemotherapy for metastases dominating the prognosis; it exposes the patients to the same morbidity and mortality as first-line surgery.
- First-line chemotherapy is the third valid option in the absence of major rectal symptoms (occlusion, haemorrhage); chemotherapy is potentially efficient on distant metastases bearing a

### Keywords

Rectal cancer, Liver metastases, Prognosis, Survival

## ■ Introduction

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent tous sexes confondus avec une incidence annuelle en France de plus de 36 000 cas [1]. Les cancers du rectum représentent un tiers des cancers colorectaux. Au moment du diagnostic, environ 20 % des patients présentent des métastases synchrones, le plus souvent hépatiques associées ou non à des métastases pulmonaires et/ou péritonéales [2,3]. Environ 3 000 à 4 000 patients sont donc pris en charge chaque année pour un cancer du rectum avec des métastases synchrones. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la stratégie thérapeutique optimale à proposer à ces patients.

Durant la dernière décennie, la survie globale des patients avec un cancer colorectal métastatique a doublé atteignant 20 à 25 mois dans les dernières études publiées [4-6]. Ces progrès sont dus d'une part au développement de nouveaux protocoles de chimiothérapie et à l'apparition de thérapies ciblées qui permettent d'obtenir des taux de réponse objective de plus de 50 % en 1<sup>ère</sup> ligne [7,8], et d'autre part, à la possibilité de résecter les métastases hépatiques et/ou pulmonaires. Entre un quart et un tiers des patients avec des métastases hépatiques isolées peuvent bénéficier d'une résection hépatique à « visée curative », macroscopiquement complète [9]. Chez ces patients, la résection de la tumeur colorectale primitive et des métastases hépatiques permet d'obtenir des taux de survie sans récurrence et globale de l'ordre de 25 % et 30 % à 5 ans et de 16 % et 17 % à 10 ans, respectivement [10-12]. En cas de métastases initialement non résectables, et après obtention d'une réponse objective sous chimiothérapie, des résections secondaires hépatiques peuvent être proposées chez certains patients et permettent un allongement de la survie voire une guérison [13,14].

En cas de cancer du rectum avec métastases synchrones, il convient donc de distinguer deux situations radicalement différentes en fonction de la résectabilité ou non des métastases :

- Si les métastases sont résectables avant tout traitement, l'objectif est curatif et les traitements de la tumeur rectale

high prognosis impact and on the primary rectal tumour, which often has a similar response. First-line chemotherapy allows for adapting the therapeutic strategy after each evaluation according to the tumour response, side effects and possibility of resection (primary rectal tumour and metastases).

In all cases, medical records of such patients should be discussed during a multidisciplinary meeting to adapt the therapeutic strategy to the patient's characteristics, primary rectal tumor, metastases staging and evolution.

primitive et des métastases doivent être optimaux ; seule la séquence thérapeutique peut être discutée.

- Si les métastases sont non résectables, l'objectif initial est de prolonger la survie des patients, d'améliorer leur qualité de vie et de rendre, dans certains cas, les métastases secondairement résectables. Chez ces patients, la qualité de vie est en grande partie altérée par les symptômes liés à la tumeur rectale et l'augmentation de la survie est surtout fonction du contrôle de la maladie métastatique et des possibilités de résection secondaire des métastases. Dans cette situation, plusieurs options thérapeutiques premières peuvent être discutées : chirurgie, radio-chimiothérapie ou chimiothérapie. Chaque option présente des avantages et des inconvénients qui lui sont propres et seront discutés ci-dessous.
- L'objectif de ce travail est de faire un point sur les données disponibles dans la littérature pour orienter le choix du traitement de première intention chez les patients avec un cancer du rectum et des métastases synchrones non résectables.

## ■ Avantages et inconvénients théoriques des trois options thérapeutiques premières

### Chirurgie première de la tumeur du rectum

- Les avantages d'une chirurgie première de la tumeur primitive sont de permettre un contrôle immédiat des symptômes rectaux et de prévenir les complications pouvant survenir : hémorragies, occlusion, perforation, douleurs... Elle permet également de faire un bilan per-opératoire précis des métastases, en mettant en évidence de petites métastases hépatiques et/ou des lésions de carcinose péritonéale non visibles lors du bilan préopératoire.
- Les inconvénients d'une telle option sont la possibilité de réaliser une résection parfois non optimale de la tumeur du

rectum (résections R1 ou R2 en cas de marge circonférentielle envahie), de ne pouvoir réaliser une conservation sphinctérienne pour les tumeurs du bas rectum en l'absence de régression tumorale préalable et de retarder le début d'une chimiothérapie systémique pour contrôler la maladie métastatique. En cas de complications post-opératoires majeures et d'altération concomitante de l'état général, la mise en route de la chimiothérapie peut être compromise ou considérablement retardée, diminuant d'autant ses chances d'efficacité sur le contrôle des métastases à distance et la survie.

### Radio-chimiothérapie première suivie ou non d'une résection de la tumeur du rectum

- Les avantages d'une radio-chimiothérapie première sont comme pour la chirurgie première, de permettre un contrôle rapide des symptômes rectaux et de prévenir les complications pouvant survenir durant l'évolution. Elle permet également d'obtenir une régression de la tumeur primitive, de réaliser plus souvent une résection R0 et parfois, de permettre une chirurgie avec conservation sphinctérienne.
- Les inconvénients sont l'utilisation d'une chimiothérapie dont la dose intensité est moindre que celle d'une chimiothérapie exclusive et donc non optimale pour contrôler les métastases à distance comportant un risque théorique augmenté de progression sous radio-chimiothérapie. Si une résection de la tumeur du rectum est décidée après la radio-chimiothérapie, celle-ci doit théoriquement être réalisée dans les 6 à 8 semaines sans tenir compte du contrôle ou non des métastases à distance ; passé ce délai, la résection de la tumeur du rectum peut être techniquement difficile du fait des remaniements tissulaires liés à la radiothérapie et cette stratégie présente donc un risque de contraindre à opérer des patients en progression métastatique.

### Chimiothérapie première

- L'avantage d'une chimiothérapie première exclusive est d'être potentiellement active simultanément sur la tumeur primitive et les métastases ; elle permet de traiter d'emblée et de manière optimale les métastases à distance qui conditionnent le pronostic, de permettre d'obtenir dans 45 % à 56 % des cas une réponse tumorale objective [4,7,8] et de rendre certaines maladies métastatiques résécables. Cette option permet en effet d'adapter la stratégie thérapeutique après chaque bilan d'évaluation et, en cas de bon contrôle des métastases, de pouvoir secondairement proposer une radio-chimiothérapie et/ou une chirurgie de la tumeur primitive, ainsi qu'une résection des métastases.
- Les inconvénients théoriques sont de ne pas traiter de manière optimale, les symptômes rectaux liés à la tumeur primitive, et d'exposer le patient au risque de survenue de complications ultérieures. Celles-ci peuvent amener à la réalisation d'une chirurgie en urgence chez un patient potentiellement immunodéprimé ou affaibli par la chimiothérapie

avec un risque de morbidité opératoire élevé et un risque accru de colostomie définitive.

## ■ Le contrôle des symptômes lié au cancer rectal

Les symptômes liés au cancer du rectum sont multiples et souvent invalidants : syndrome rectal avec ténésme, épreinte et sensation de faux besoins, douleurs pelviennes et périnéales par atteinte nerveuse, rectorragies d'abondance variable, trouble du transit avec selles glairo-sanglantes et, au maximum, syndrome occlusif ou sub-occlusif.

Aucun essai contrôlé n'a comparé l'intérêt des trois options thérapeutiques sur le contrôle symptomatique. La majorité des données publiées dans la littérature provient d'études de phase II ou d'études rétrospectives monocentriques.

### Chirurgie première de la tumeur du rectum

La résection première de la tumeur du rectum permettrait d'obtenir une résolution complète des symptômes dans près de 95 % des cas mais avec une mortalité variant selon les études de 1 à 11 % et une morbidité opératoire élevée de 15 à 33 % [15-18]. Dans ces études, la grande majorité des patients n'avait pas reçu de radiothérapie avant la chirurgie du rectum et la résolution des symptômes était logiquement beaucoup plus élevée en cas de résection qu'en cas de simple colostomie. Dans une série monocentrique de 80 patients avec un cancer du rectum métastatique et traités par chirurgie première, le taux de résection R1 était de 2,5 %, le taux de colostomie de 20 % et le taux de récurrence locale était de 6,25 % [16]. Dans cette même étude, en raison de complications post-opératoires sévères et d'une altération de l'état général concomitante, 8,7 % des patients ne pouvaient pas recevoir secondairement de chimiothérapie systémique [16]. Dans une revue de la littérature récente, une chirurgie première pour un cancer colorectal métastatique était associée à un taux de mortalité de 2,5 % (IC 95 % : 1,1 %-5,0 %), un taux de morbidité opératoire de 18,8 % à 47,0 % et un taux de complications majeures de 11,8 % (IC 95 % : 4,4 %-22,0 %) (Tableau 1) [19].

### Radio-chimiothérapie première suivie d'une résection de la tumeur du rectum

La radiothérapie ou la radio-chimiothérapie permettrait d'obtenir un taux de contrôle des symptômes rectaux à 1 an de 75 % à 85 % avec un taux de complications inférieur à 10 % [18,20,21]. Une étude monocentrique a rapporté les résultats d'une radio-chimiothérapie première (30 Gy en hypofractionné en moyenne + 5-Fluoruracile) suivie ou non d'une résection de la tumeur primitive chez des patients avec un cancer rectal métastatique [20]. L'adjonction d'une résection du rectum après la radio-chimiothérapie augmentait le taux de contrôle des symptômes rectaux à 1 an (91 % vs 81 %,  $p = 0,111$ ) et diminuait le risque de

**Tableau 1. Principales complications et survie globale en fonction du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients avec un cancer colorectal métastatique**

| Auteur,<br>Année       | Nombre de patients |        | Nombre de patients<br>avec un cancer rectal |           | Complications post-<br>opératoires |           | Complications liées<br>à la tumeur primitive |             | Survie globale en mois |        |
|------------------------|--------------------|--------|---|-----------|------------------------------------|-----------|--|-------------|------------------------|--------|
|                        | Chirurgie          | Chimio | Chirurgie                                   | Chimio    | Morbidité<br>majeure               | Mortalité | Hémorragie                                   | Occlusion   | Chirurgie              | Chimio |
| Scoggins,<br>1999 [40] | 66                 | 23     | 14 (21 %)                                   | 11 (48 %) | 12 (18 %)                          | 3 (4,6 %) | 0 (0 %)                                      | 2 (8,7 %)   | 14,5                   | 16,6   |
| Sarela,<br>2001 [38]   | 0                  | 24     | 0   | 7 (29 %)  | -                                  | -         | 0 (0 %)                                      | 4 (16,6 %)  | -                      | 10,3   |
| Tebbut,<br>2003 [43]   | 280                | 82     | 92 (33 %)                                   | 38 (46 %) | 54 (19 %)                          | -         | 3 (3,7 %)                                    | 11 (13,4 %) | 14                     | 8,2    |
| Ruo,<br>2003 [42]      | 127                | 103    | 37 (29 %)                                   | 37 (37 %) | 5 (3,9 %)                          | 2 (1,6 %) | 0 (0 %)                                      | 30 (29 %)   | 16                     | 9      |
| Michel,<br>2004 [37]   | 31                 | 23     | 3 (10 %)                                    | 8 (35 %)  | -                                  | 0 (0 %)   | -  | 8 (21,7 %)  | 21                     | 14     |
| Benoist,<br>2005 [39]  | 32                 | 27     | 9 (28 %)                                    | 4 (15 %)  | 2 (6,3 %)                          | 0 (0 %)   | 0 (0 %)                                      | 4 (14,8 %)  | 22                     | 23     |
| Muratore,<br>2006 [41] | 0                  | 35     | 0   | 14 (40 %) | -                                  | -         | 1 (2,9 %)                                    | 2 (5,7 %)   | -                      | 17,7   |

Chimio : chimiothérapie première

Chirurgie : résection de la tumeur colorectale première

progression locale durant l'évolution mais au prix d'un taux de morbidité opératoire de 20 % [20]. Dans le groupe des patients traités par radio-chimiothérapie seule, le taux de colostomie à 1 an était de 21 % vs 49 % pour le groupe des patients opérés ( $p = 0,02$ ) et une progression locale survenait durant le suivi chez 12,7 % des patients après une médiane de 33 semaines. En analyse multivariée, la présence de douleurs pelviennes au diagnostic était le seul facteur de mauvais pronostic pour le contrôle des symptômes rectaux ; le type de traitement (chirurgie secondaire et dose d'irradiation) n'était pas prédictif. Dans cette étude, le protocole de radio-chimiothérapie utilisé n'était pas optimal pour le contrôle de la tumeur primitive avec une dose médiane de 30 Gy comparée au 45 Gy recommandé (voire 60 Gy en l'absence de chirurgie) et pour le contrôle des métastases avec une monochimiothérapie par 5-Fluorouracile. Chez les patients avec un cancer du rectum métastatique, une radio-chimiothérapie avec une dose de 45 Gy au minimum et une combinaison de 5-Fluorouracile et d'Oxaliplatine est préférable.

### Chimiothérapie première

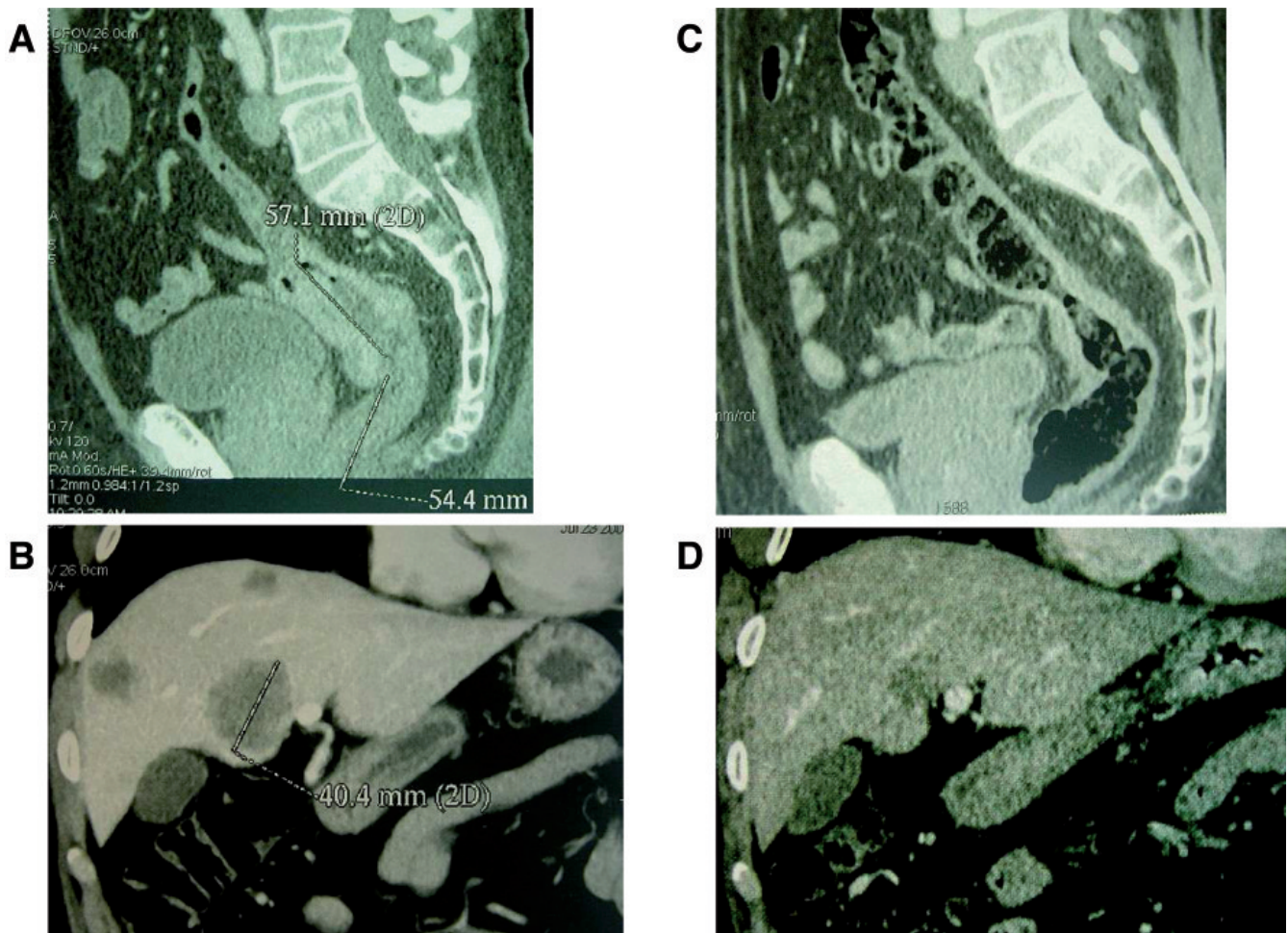
Aucune étude n'a évalué spécifiquement l'efficacité d'une chimiothérapie exclusive première sur les symptômes rectaux des patients avec un cancer du rectum métastatique. Plusieurs études ont en revanche évalué l'efficacité d'une chimiothérapie première chez des patients avec un cancer colorectal asymptomatique métastatique. Dans ces études, ayant inclus en majorité des cancers du côlon, les principales complications survenant durant le suivi et liées à la tumeur primitive étaient des occlusions digestives dans 13,9 % des cas (IC 95 % : 9,6 %-18,8 %) et des hémorragies dans 3,0 % des cas (IC 95 % : 0,95 %-6,0 %) (Tableau 1) [19]. Les cancers du côlon gauche et du rectum

semblaient se compliquer plus fréquemment que les cancers du côlon droit avec des taux de complication de 21 % vs 12 %, respectivement. Il existe peu de données dans la littérature rapportant l'efficacité d'une chimiothérapie systémique sur les tumeurs primitives colorectales. Dans une série monocentrique de cancers colorectaux, une réponse histologique majeure (« Tumor regression grade 2 » correspondant à la présence de rares cellules tumorales résiduelles au sein de la fibrose) était retrouvée dans près de 70 % des cancers réséqués après chimiothérapie systémique *versus* aucun de ceux réséqués d'emblée [22]. Dans notre expérience, la chimiothérapie systémique est le plus souvent efficace sur la tumeur primitive rectale et nous avons observé au moins un cas de réponse complète (Fig. 1) [23]. Au total, la chimiothérapie systémique première pourrait donc avoir une certaine efficacité pour contrôler les symptômes rectaux mais seule, une étude de phase II permettra de répondre à cette question.

### Alternatives

Même si la résection de la tumeur rectale est le meilleur traitement pour contrôler définitivement les symptômes rectaux, une telle chirurgie peut être difficile à proposer d'emblée en cas de tumeur T4, d'absence de marge circonférentielle prévisible ou de tumeur du bas rectum. Une régression de la tumeur du rectum sous radio-chimiothérapie ou chimiothérapie première peut faciliter une résection secondaire de type R0 et/ou conservatrice et diminuer le taux de morbidité opératoire. Dans cette optique, les symptômes rectaux peuvent le plus souvent être initialement contrôlés par des traitements médicaux ou endoscopiques. Le syndrome rectal est le plus souvent associé à un envahissement tumoral important (tumeurs classées T3-T4) et la chimiothérapie





**Figure 1**

Patient de 76 ans peu symptomatique avec troubles du transit isolés sous forme de fausses diarrhées. Diagnostic d'adénocarcinome du haut rectum avec métastases hépatiques et pulmonaires synchrones.

RCP : décision de chimiothérapie première par FOLFOX + Bevacizumab

A : scanner pelvien initial avec tumeur du haut rectum étendue sur 6 cm de hauteur

B : scanner abdominal initial avec multiples lésions hépatiques bilobaires

Réponse partielle confirmée après 9 cures de FOLFOX - Bevacizumab

C : scanner pelvien après 9 cures de chimiothérapie

D : scanner abdominal après 9 cures de chimiothérapie

Chirurgie à 8 mois du début de la chimiothérapie (après 9 cures) : proctectomie antérieure avec exérèse totale du mésorectum, lésions hépatiques non résecables en per-opératoire. A l'examen anatomopathologique : ypTONO (0 ganglions envahis sur les 19 examinés).

peut potentiellement le contrôler rapidement. Cependant, en cas de symptômes sévères, des traitements spécifiques peuvent être nécessaires afin de les contrôler. Ainsi, les douleurs rectales peuvent-elles être initialement contrôlées par des antalgiques, éventuellement majeurs de type morphiniques ; les rectorragies massives, peu fréquentes, peuvent nécessiter des transfusions itératives, et/ou des traitements endoscopiques (coagulation au laser ou au plasma Argon) ; un syndrome occlusif ou sub-occlusif peut-être pallié par la mise en place d'une prothèse endoscopique ou la réalisation d'une colostomie temporaire qui sont des options peu morbides et relativement efficaces [24,25].

## ■ La survie

Chez les patients avec un cancer colorectal métastatique, les principaux facteurs pronostiques de survie sont l'état général, l'importance de l'extension métastatique (taux de LDH, de phosphatases alcalines et nombre de sites métastatiques), le nombre de lignes de chimiothérapie administrée et la possibilité de réséquer secondairement des métastases initialement non résecables [6,14,26,27]. Aucun essai contrôlé randomisé n'a comparé les résultats des trois options thérapeutiques premières sur la survie globale des patients porteurs d'un cancer du rectum

métastatique. Dans des séries déjà anciennes de la littérature, les deux tiers des patients avec un cancer du rectum et des métastases non résécables bénéficiaient d'une résection première de leur tumeur primitive [2,28]. Dans une étude épidémiologique américaine réalisée à partir de la base de données SEER (« Surveillance, Epidemiology, and End Results ») et portant sur des populations plus nombreuses, les patients avec un cancer du rectum métastatique opérés de leur tumeur primitive avaient une meilleure survie globale que ceux qui ne l'étaient pas, respectivement, 16 mois *versus* 6 mois [29], mais aucune donnée concernant l'état général des patients, le nombre de lignes de chimiothérapie ou les résections de métastases n'était disponible dans cette étude rétrospective, et il est possible que les patients opérés aient eu un meilleur état général, un âge plus jeune et une extension métastatique moindre que ceux non opérés, rendant toute comparaison impossible. L'analyse rétrospective des données de l'essai FFC01 suggérait également que la résection de la tumeur primitive colorectale était un facteur pronostique de survie sans progression et globale avec des risques relatifs ajustés de 1,9 ( $p = 0,0002$ ) et 2,3 ( $p < 0,00001$ ), respectivement. Dans cette étude, trois autres facteurs étaient pronostiques pour les survies sans progression et globale : l'état général, le nombre de sites métastatiques et la localisation de la tumeur primitive (côlon G + rectum vs côlon droit + transverse) [30].

### Chirurgie première de la tumeur du rectum

Plusieurs études ont rapporté rétrospectivement les résultats de la résection première de la tumeur du rectum. Dans la majorité de ces études, la survie globale n'excède pas 20 mois et le nombre de lignes de chimiothérapie ainsi que le pourcentage de patients bénéficiant d'une résection de leurs métastases ne sont pas précisés. Les principaux facteurs de risque indépendants de mortalité et de morbidité opératoire rapportés, sont un envahissement hépatique de plus de 50 %, l'existence d'une carcinose péritonéale et/ou d'une ascite, une perturbation du bilan hépatique, la présence de plusieurs sites métastatiques et un taux élevé de LDH [31-35]. En présence de ces facteurs, les auteurs recommandent de ne pas réaliser une chirurgie première. Dans une série monocentrique de 80 patients avec un cancer du rectum métastatique, la survie globale était de 25 mois mais 19 patients (24 %) avaient bénéficié d'une résection de leurs métastases. En analyse multivariée, l'extension métastatique et la réponse objective sous chimiothérapie étaient les deux seuls facteurs pronostiques [16].

### Radio-chimiothérapie première suivie ou non d'une résection de la tumeur du rectum

Très peu de données existent dans la littérature pour évaluer cette stratégie thérapeutique en termes de survie globale. Dans une série monocentrique où tous les patients avec un cancer du rectum métastatique avaient une radio-chimiothérapie première comportant du 5FU, les taux de survie globale à 2 ans étaient de 11 % pour les 55 patients traités par radio-chimiothérapie seule

et de 46 % pour les 25 patients traités par radio-chimiothérapie puis chirurgie. Les patients opérés avaient une extension métastatique moindre que les patients non opérés : métastases extra-hépatiques 24 % vs 44 %, métastases hépatiques bilobaires 44 % vs 73 % et nombre médian de métastases hépatiques 1 vs 5. En analyse multivariée, la résection de la tumeur primitive et le grade de différenciation étaient les deux seuls facteurs de bon pronostic retrouvés mais l'importance de l'extension métastatique n'avait pas été prise en compte dans l'analyse [20]. Dans une série limitée de patients ayant un cancer du rectum et des métastases synchrones traités par radio-chimiothérapie première avec du 5FU seul, une réponse partielle était observée au niveau de la tumeur primitive dans 41 % des cas et au niveau des métastases dans 9 % des cas avec des stabilités dans 50 % et 59 % des cas, respectivement [36].

### Chimiothérapie première

De 1999 à 2006, 7 études comparant une chirurgie première à une chimiothérapie première chez des patients avec un cancer colorectal métastatique ont été publiées : 5 études rétrospectives, une étude cas-témoins et une étude prospective [37-43]. Les résultats de ces différentes études ont été analysés dans une revue de la littérature publiée en 2008 [19]. Dans toutes ces études, le nombre de patients ayant un cancer du rectum était faible. Les données de survie sont rapportées dans 6 des 7 études analysées. En fonction des études, la survie globale variait de 14 à 23 mois en cas de chirurgie première et de 8,2 à 22 mois en cas de chimiothérapie première (Tableau 1). Dans 4 des 6 études, aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux options thérapeutiques premières [37-41]. Dans 2 des 6 études, il existe une différence statistiquement significative en faveur d'une chirurgie première mais les patients des deux groupes n'étaient pas comparables et les patients traités par chimiothérapie première étaient en moins bon état général et/ou avaient une extension métastatique plus importante que les patients traités par chirurgie première [42,43]. Les auteurs concluent qu'en cas de tumeur asymptomatique, la résection de la tumeur primitive n'apporte qu'un bénéfice minime au prix d'une mortalité et d'une morbidité sévère non négligeable pouvant retarder l'initiation d'une chimiothérapie systémique. En cas de cancer colorectal asymptomatique, ils recommandent de débiter par une chimiothérapie première et de n'opérer que la minorité de patients présentant des complications liées à la tumeur primitive durant le suivi. Dans notre expérience, la survie globale des patients avec un cancer du rectum et des métastases non résécables est identique en cas de chirurgie première ( $n = 12$ ) ou de chimiothérapie première ( $n = 13$ ), soit 24,4 mois vs 24,4 mois, respectivement [23].

## ■ Conclusion

La chirurgie première de la tumeur du rectum reste le traitement optimal pour contrôler les symptômes rectaux mais comporte un

risque de résection incomplète, de mortalité d'environ 2 % et de complications majeures post-opératoires de 10 à 20 % qui retardent ou contre-indiquent l'administration d'une chimiothérapie systémique optimale. Par rapport à une chimiothérapie première, elle ne semble augmenter ni la survie globale, ni bien sûr le taux de résécabilité secondaire des métastases. La radio-chimiothérapie première suivie ou non de la résection de la tumeur du rectum permet dans la grande majorité des cas, de contrôler les symptômes rectaux mais une telle option retarde la prise en charge des métastases par une chimiothérapie optimale quant à la dose intensité ou l'éventuelle adjonction d'une thérapie ciblée et, en cas de chirurgie, une telle option bloque la stratégie thérapeutique. La chimiothérapie première est une option intéressante chez les patients ayant des symptômes rectaux peu importants ou médicalement contrôlés. Elle permet d'être rapidement efficace sur les métastases à distance qui conditionnent le pronostic et la tumeur primitive ; elle permet d'adapter la stratégie thérapeutique à chaque bilan d'évaluation avec la possibilité de proposer secondairement une radio-chimiothérapie, une résection de la tumeur primitive et/ou des métastases.

Il est important de discuter ces dossiers au cas par cas en réunion de concertation pluri-disciplinaire pour définir au mieux la stratégie thérapeutique en fonction des caractéristiques du patient, de la tumeur primitive et de l'extension métastatique et de favoriser l'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques.

Des études de phase II sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie première telle celle de la FFCD (FFCD 0801) qui teste l'association FOLFIRI-Sunitinib en cas de cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables.

## ■ Références

- Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buemi A et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:277-81.
- Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 1997;84:1731-6.
- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:465-74.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
- Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer- A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
- Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol* 2008;26:5326-34.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- Laurent C, Rullier E. Colorectal cancer and hepatic synchronous metastases: should the primary tumor be resected. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:431-2.
- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin north Am* 2002;82:1075-90.
- Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:756-61.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-80.
- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. Rescue surgery for irresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;40:644-57.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829-35.
- Chu QD, Davidson RS, Rodriguez-Bigas MA, Wirtzfeld DA, Petrelli NJ. Is abdominoperineal resection a good option for stage IV adenocarcinoma of the distal rectum? *J Surg Oncol* 2002;81:3-7.
- Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE, Minsky B, Sharma S, Schwartz GK et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 2002;9:954-60.
- Makela J, Haukipuro K, Laitinen S, Kairaluoma MI. Palliative operations for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1990;33:846-50.
- Baigrie RJ, Berry AR. Management of advanced rectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:343-52.
- Scheer MGW, Sloots CEJ, van der Wilt GJ, Ruers TJM. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol* 2008;19:1829-35.
- Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, Curley S, Vauthey J, Sawaf HB, et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:107-16.
- Myint AS. The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:381-90.
- 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* 2008;15:3440-6.
- Declety G, Mitry E, Lepere C, et al. Quelle prise en charge pour les cancers du rectum avec métastases synchrones non résécables ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:HS1 A207.
- Horák L, Stukavec V, Grill R, Kubecová M, Duchac V. Transrectal stent in endoscopic palliative therapy of malignant stenosis of the rectum. *Hepatogastroenterology* 2008;55:1257-9.

25. Song HY, Kim JH, Kim KR, Shin JH, Kim HC, Yu CS et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008;68:713-20.
26. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancérologie Digestive. Br J Surg* 1995;82:1397-400.
27. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, Glimelius B, Blijham G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-Fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3 825 patients. *Ann Oncol* 2002;12:308-17.
28. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, Saltz L, Schrag D. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3475-84.
29. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol* 2005;12:637-45.
30. Louafi S, Allonier C, Bouche O, Raoul JL, Mousseau M, Deguiral P et al. Cancer colorectal métastasé : faut-il retirer le primitif ? *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:HS1.
31. Kuo LJ, Leu SY, Liu MC, Jian JJ, Hongjun Cheng S, Chen CM. How aggressive should we be in patients with stage IV colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2003;46:1646-52.
32. Cummins ER, Vick KD, Poole GV. Incurable colorectal carcinoma: the role of surgical palliation. *Am Surg* 2004;70:433-7.
33. Mahteme H, Pahlman L, Glimelius B, Graf W. Prognosis after surgery in patients with incurable rectal cancer: a population-based study. *Br J Surg* 1996;83:1116-20.
34. Law WL, Chan WF, Lee YM, Chu KW. Non-curative surgery for colorectal cancer: critical appraisal of outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:197-202.
35. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530-4.
36. Mitry E, Pompili PL, Rougier P, Toma C, Ducreux M, Lusinchi A et al. Importance of a multidisciplinary approach to metastatic cancer of the rectum. *Bull Cancer* 1998;85:716-20.
37. Michel P, Roque I, Di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Tenière P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:434-7.
38. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordain DS. Non-operative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1352-6.
39. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Penna C, Rougier P, Nordlinger B et al. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg* 2005;92:1155-60.
40. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999;6:651-7.
41. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, et al. Asymptomatic colorectal cancer with unresectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14:766-70.
42. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg* 2003;196:722-8.
43. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut* 2003;52:568-73.