

Prise en charge d'un cancer du rectum avec métastases hépatiques synchrones résécables

**Professeur Christophe PENNA
Hôpital de Kremlin Bicêtre**

Parmi les 10 000 patients chez qui un cancer du rectum est diagnostiqué en France chaque année, environ 20 à 25% ont des métastases synchrones et ces métastases sont localisées au foie et considérées comme résécables d'emblée dans 20% des cas.

En cas de métastase synchrone résécable, un traitement à visée curative est possible et l'objectif est donc de traiter le primitif rectal et les métastases sans que le traitement de l'un des sites interfère de façon péjorative sur le traitement de l'autre site.

Le traitement du cancer du rectum métastatique repose sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ce traitement multimodal va dépendre dans sa nature et surtout dans sa séquence de paramètres qui tiennent compte du patient, de la tumeur rectale et des métastases. Il devra donc être discuté dans tous les cas en réunion de concertation multidisciplinaire avant toute décision thérapeutique après réalisation d'un bilan précis.

Bilan pré-thérapeutique

Celui-ci a pour objectif de pouvoir décider du traitement optimal de la tumeur rectale et des métastases et de déterminer la séquence thérapeutique la plus adaptée au patient.

En ce qui concerne le rectum, il faut savoir s'il s'agit d'une tumeur du haut ou du moyen-bas rectum, apprécier par le TR la localisation du pôle inférieur de la lésion par rapport à l'appareil sphinctérien, déterminer par l'IRM la marge circonférentielle de résection, par l'IRM et éventuellement l'échoendoscopie le

stade T (T1-2 vs T 3-4) et N et que le chirurgien puisse dire si la résection rectale pourra être menée par voie coelioscopique et si elle nécessitera un iléostomie de protection (1).

En ce qui concerne les métastases hépatiques, il faut déterminer si elles sont résécables avec une hépatectomie mineure ou majeure voire complexe, si la chirurgie hépatique peut être réalisée en 1 temps, si une embolisation portale devra être envisagée. Il faudra aussi préciser si les métastases risquent de devenir non résécables en cas de progression ou si elles risquent de disparaître en cas de très bonne réponse, et dans ce dernier cas si cela risque de modifier la résection hépatique.

Prise en charge du primitif rectal et des métastases

La prise en charge des adénocarcinomes du rectum a fait l'objet de conférences de consensus actualisées récemment (2). En l'absence de métastase, une chirurgie sans traitement préopératoire est indiquée en cas de tumeur du haut rectum résécable ou de cancer T1-T2 N0 du moyen ou du bas rectum. En cas de tumeur T3 ou N+ du moyen ou du bas rectum, un traitement pré-opératoire par radiochimiothérapie RCT (45 à 50 Gy en 5 semaines + Xéloba) est recommandé. Toutefois, en fonction de la marge circonférentielle prévisible en IRM, de la localisation par rapport au sphincter et des co-morbidités du patient une radiothérapie courte exclusive (5x5 Gy en 5 jours) ou une proctectomie sans traitement pré-opératoire sont des options possibles. En cas de tumeur T4, il peut être souhaitable d'augmenter la réponse pré-opératoire par rapport à la RCT conventionnelle. Dans ces cas il est possible de débiter une CT avant la RCT. En effet, l'adénocarcinome du rectum répond bien à la CT seule comme le montre l'étude de Cunningham où l'évaluation de 94 patients traités par 4 cycles de folfox montrait une réponse complète dans 3% des cas, une réponse partielle dans 80%, une stabilité dans 17% et aucun cas de progression sous CT (3). Une autre façon d'augmenter la réponse est de proposer une CT pendant l'intervalle de plusieurs semaines entre la fin des rayons et la chirurgie (4).

Enfin, peut-être est-il possible également d'améliorer la réponse en augmentant ce délai (Lefevre PHRC 2012).

En ce qui concerne la prise en charge des métastases hépatiques résécables d'emblée, une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX 4 (6 cycles avant et 6 cycles après l'hépatectomie) est recommandée (5) mais une chirurgie seule reste envisageable en cas de métastase de très bon pronostic (unique, métachrone...), si le folfox est contre-indiqué ou en cas de métastase qui risquerait de disparaître entraînant une modification du geste prévu.

Quelles stratégies thérapeutiques en cas de cancer du rectum avec métastases hépatiques résécables d'emblée ?

L'objectif de la stratégie thérapeutique est de proposer le traitement le plus adapté à chacun des sites (6). En effet, l'erreur la plus communément admise est, du fait de l'extension métastatique dont dépend le pronostic, de négliger la prise en charge du primitif exposant ainsi le patient à un risque accru de récurrence locale et de nouvelles métastases. L'erreur peut aussi consister à vouloir « régler » trop vite le problème du rectum pour concentrer ensuite le traitement sur les métastases et ainsi de risquer de ne pas prendre en charge le primitif de façon adéquate (en omettant par exemple la radiothérapie pré-opératoire) tout en prenant du retard sur le traitement des métastases, par exemple en cas de morbidité de la proctectomie. Schématiquement, pour éviter ces écueils, la stratégie thérapeutique doit être définie pour traiter en premier le site le plus évolué.

Les choses sont assez simples en cas de tumeur T1-T2 ou de cancer du haut rectum. La proctectomie est réalisée sans traitement préopératoire et la question est de savoir s'il faut réaliser la chirurgie des métastases dans le même temps opératoire.

En cas de cancer T3 ou N+ du moyen-bas rectum une RCT peut être proposée dans la majorité des cas. Le risque de progression des métastases hépatiques lors du traitement pré-opératoire est quasi nul, surtout si la CT associe 5FU et oxaliplatine (7). Si la maladie métastatique est très limitée et surtout si une ou plusieurs petites métastases risquent de disparaître, ou si la marge circonférentielle prévisible en IRM sur la tumeur rectale est supérieure à 2mm, la proctectomie peut être réalisée sans RCT ou mieux, après une radiothérapie courte de 5x5 Gy qui ne va pas impacter sur le traitement des métastases. Si au contraire la maladie hépatique est importante il semble préférable de débiter par une CT systémique. Après réévaluation, une approche dite « réverse », comportant l'exérèse première des métastases suivie du traitement de la tumeur rectale, peut se discuter (8). Toutefois, dans cette approche, le traitement préopératoire du cancer du rectum (RT ou RCT) ne doit pas être négligé s'il est indiqué.

En cas de cancer du rectum T4, l'obtention d'une réponse maximum sur le primitif afin d'éviter le risque d'une résection R1, impose à notre avis de débiter par une CT. La stratégie ultérieure sera adaptée à la réponse obtenue.

Place des résections synchrones

En cas de métastases synchrones résécables, la résection dans le même temps du primitif rectal et des métastases hépatiques offre théoriquement plusieurs avantages : résection de tous les sites tumoraux, une seule anesthésie, une seule opération, durée d'hospitalisation plus courte. Cependant une telle attitude n'est envisageable que si elle n'augmente pas la morbi-mortalité et n'obère pas le pronostic carcinologique.

Les résections rectales pour cancer ont une mortalité péri-opératoire allant de 1 à 5%, une morbidité globale de 20 à 43% et un taux de fistule anastomotique de 5 à 11%. Les résections hépatiques pour métastase ont une mortalité le plus souvent inférieure à 2% dans les séries récentes et une morbidité de 20 à 25%. On peut donc s'attendre, en combinant les deux gestes au cours de la même

intervention, à une addition des taux de mortalité et de morbidité. Ce risque de morbi-mortalité explique la sélection des patients pour les résections combinées. Dans la plupart des séries, une résection combinée n'est effectivement proposée qu'à moins de 50% des patients éligibles. Dans la série rétrospective de l'AFC, la mortalité après colectomie et hépatectomie majeure simultanée était de 6,1%, significativement plus élevée qu'en cas de résection en 2 temps ou elle était de 2,4% (9). Toutefois, dans la quasi totalité des 26 essais non randomisés comparant résection simultanée ou en deux temps du primitif et des métastases il n'y avait pas de différence significative de la morbidité (10). Cela est probablement dû aux nombreux biais présentés par ces études où, dans le groupe des résections simultanées, les patients avaient plus souvent un cancer du colon droit et moins souvent un cancer du rectum, avaient moins de métastases hépatiques, plus souvent uni lobaires et le plus souvent traitées par résection hépatique limitée plutôt que par hépatectomie majeure. Du fait de ces différences significatives entre les 2 groupes on devrait observer, si les résections synchrones n'augmentaient pas le risque opératoire, une morbi-mortalité plus faible dans le groupe des résections synchrones, ce qui n'est jamais le cas.

En ce qui concerne la survie, plusieurs études ont montré le très mauvais pronostic des patients ayant des métastases synchrones résécables et une tumeur primitive avec envahissement ganglionnaire important. Dans l'étude de Fujita (11) la survie après résection simultanée chez les patients ayant plus de 5 ganglions envahis sur la pièce de colectomie n'était pas différent de la survie des patients ayant des métastases non résécables (0 survivant à 5 ans). Dans l'étude de Minagawa (12), la survie à 5 ans des patients ayant plus de 3 ganglions envahis et plus de 4 métastases était nulle et de seulement 10% à 5 ans chez les patients ayant une métastase unique. L'envahissement ganglionnaire du primitif est donc un facteur pronostic extrêmement important chez les patients ayant des métastases hépatiques résécables et ce facteur est par définition impossible à évaluer en cas de résection simultanée. Dans plusieurs séries et méta-analyses, comparant de façon rétrospective résections synchrones et en 2 temps il n'y avait pas de différence significative sur la survie

globale entre les deux attitudes (10). Comme pour la morbi-mortalité, du fait des différences significatives de facteurs pronostiques entre les groupes, on s'attendrait pourtant à une meilleure survie en cas de résection simultanée. Dans l'étude du registre européen LiverMet Survey, la comparaison entre 491 patients ayant eu une résection simultanée et 1444 patients ayant eu une résection en 2 temps mettait en évidence une différence significative en survie globale et en survie sans récurrence pour les patients ayant eu une résection en 2 temps.

En conclusion, en cas de métastase hépatique synchrones résecables, l'étude de la littérature ne permet pas de mettre en évidence de bénéfice pour la résection simultanée, le raccourcissement de la durée d'hospitalisation étant contrebalancé par le risque accru de morbi-mortalité et l'absence de bénéfice carcinologique. Cela semble encore plus particulièrement vrai en ce qui concerne les primitifs rectaux où le recours fréquent à une iléostomie de protection nécessite de toutes les façons un deuxième temps opératoire. Si la résection en 2 temps reste donc la règle, là encore, la discussion au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire avec des chirurgiens colorectaux et hépatobiliaires permettra de sélectionner les éventuels candidats à une résection simultanée, voire à une résection hépatique première.

Références

1. Penna C. Rectal adenocarcinoma : appropriate pretherapeutic explorations by tumor type. *Gastroenterol Clin Biol* 2008, 32 : S126-132. (R).
2. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012, 23 : 2479-2516.
3. FOXTROT Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012,
4. Habr Gama A, Perez RO, Salbaga J et al. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum* 2009, 52 : 1927-34.
5. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer : a randomized controlled trial. *Lancet* 2008, 371:1007-16.
6. Brouquet A, Benoist S. Quelle stratégie thérapeutique devant un cancer du rectum avec métastases hépatiques synchrones? *ColonRectum*
7. Manceau G, Benoist S, Bachet JB et al. Quelle est l'évolution des métastases hépatiques synchrones au cours d'une radiochimiothérapie pour un cancer du rectum localement avancé? *J Chir* 2009, 146 ; 1-36.

8. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients : classic, combined or reverse strategy ? J Am Coll Surg 2010, 210: 934-41.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC. Surgical resection of colorectal cancer metastatic to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Cancer 1996, 77 : 1254-62.
10. Slessor AA, Simillis C, Goldin R. A meta-analysis comparing synchronous versus delayed resection in patients with synchronous colorectal liver metastases. Surg Oncol 2012 [epub ahead of print]
11. Fujita S, Akasu T, Moriya Y et al. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Jpn J Clin Oncol 2000, 30: 7-11.
12. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. Arch Surg 2006, 141 : 1006-12..