

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-223

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

ONCOLOGIE MEDICALE

par

Léa MUZELLEC

née le 26 septembre 1989 à Lannion (22)

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2018

**FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU RECTUM
METASTATIQUE SYNCHRONE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 243 PATIENTS**

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Yann TOUCHEFEU

Remerciements

Je remercie respectueusement,

Le président du jury, Monsieur le Professeur Jaafar Bennouna,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir proposé ce travail, de m'avoir transmis et permis de me former à vos côtés. Merci pour votre soutien au quotidien.

Mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Yann Touchefeu,

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci pour ce que tu as apporté à ce travail, pour ta bonne humeur et pour nos discussions, médicales et philosophiques.

Les membres du jury,

Madame le Docteur Hélène Senellart,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de ta patience et de ta douceur. Tu restes un modèle pour moi au quotidien.

Monsieur le Docteur Julien Edeline,

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Guillaume Meurette,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre regard chirurgical.

Je remercie également,

Monsieur le Docteur Loïc Champion,

Merci de votre travail, de votre patience et de vos « rappels suite au spectacle ». Cela a été très précieux.

Tous les médecins qui ont compté dans ma formation,

Tous les médecins de l'ICO de Nantes, les Docteurs Thomas Gastinne, Maud Voldoire, Stéphanie Dirou, Arnaud Cavallès, Anne-Laure Chene, Laurent Cellerin, Laurence Vilcot, Frédéric Dumont, Philippe Meingan, Frank Priou, Hervé Maisonneuve, Véronique Girre, François Thillays, Adam Jirka, Annie Lim, Caroline Jezzine, Stéphanie Bordenave, Hervé Lacroix.

Mes co-internes pour la plupart devenus chefs,

Kristell, Caroline, Anne, Marion, Valentine, Charlotte, Camille, Barbara, Marie, Pauline, Anne-Laure, Hakim, Gauthier, Hélène, Pierre-Marie, Claire, Maïté, Amaury, Marion, Ingrid M., Ingrid S., Raphaël, Pierrine, Manon.

Ma promo, Paul Girot,

Merci pour ton soutien indéfectible au cours de cet internat. Merci pour ton amitié, et pour Paulo, l'otarie.

L'ensemble des équipes para-médicales de l'ICO Gauducheau, du CHU de Nantes et du CH de La Roche Sur Yon,

Merci de nous former, de nous transmettre, de nous supporter et de nous faire rire au quotidien. Merci pour votre patience. Merci pour nos échanges précieux à toute heure du jour et de la nuit. Bravo pour votre travail. Les patients ont de la chance de vous avoir au quotidien.

Je remercie enfin,

Mes amis,

Votre amitié est précieuse. Merci d'être à mes côtés.

Ma belle-famille,

Jenny, Maureen et Klaus, Samson et Isabelle, Geoffroy et Magali, et les enfants qui nous font tellement rire.

Marie-Laure et Pascal Brillouet,

Merci pour votre infinie douceur et vos sourires au quotidien. Merci pour tout ce que vous faites pour elle.

Mes grands-mères,

Pour votre soutien important tout au long de ces longues années d'études.

Mamie, tu serais heureuse de savoir cette thèse imprimée et « dans la poche ». Elle est aussi pour toi.

Mes parents,

Merci pour votre présence solide et votre regard tendre. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, votre patience, votre amour, votre écoute et votre soutien de tous les instants.

Mon frère, Cyril,

Merci d'être à mes côtés. Merci pour nos longues discussions qui me font avancer et grandir.

Merci pour nos fous rires.

César,

Merci pour tout.

A Juliette.

Sommaire

| | |
|--|----|
| Liste des tables et figures | 6 |
| Liste des abréviations | 7 |
| I. Introduction | 8 |
| 1. Epidémiologie | 8 |
| 2. Le cancer du rectum métastatique | 8 |
| 3. Prise en charge actuelle du cancer du rectum métastatique | 9 |
| 4. Les facteurs pronostiques | 10 |
| 5. Objectif de cette étude | 10 |
| II. Patients et méthodes | 11 |
| 1. Patients | 11 |
| 2. Données recueillies | 11 |
| 3. Objectif de l'étude | 12 |
| 4. Analyse statistique..... | 12 |
| III. Résultats | 13 |
| 1. Patients et caractéristiques de la maladie | 13 |
| 2. Survie globale..... | 19 |
| 3. Facteurs pronostiques sur la survie globale en analyse univariée | 19 |
| 4. Facteurs pronostiques en analyse multivariée | 21 |
| 5. Analyse du sous-groupe des patients non traités à visée curative des lésions métastatiques | 23 |
| 5.1. Analyse univariée..... | 23 |
| 5.2. Analyse multivariée | 24 |
| 5.3. Score combiné..... | 25 |
| 5.4. Modèle de score avec prise en compte de la mutation BRAF | 26 |
| IV. Discussion | 28 |
| V. Conclusion..... | 31 |
| VI. Bibliographie..... | 32 |
| VII. Annexes..... | 37 |

Liste des tables et figures

| | |
|---|----|
| Tableau I. Caractéristiques de l'ensemble de la population..... | 14 |
| Tableau II. Comparaison des populations selon leur statut de résection de la tumeur primitive, parmi les patients en bon état général (PS 0-1) | 17 |
| Tableau III. Analyse univariée : survie globale médiane selon les caractéristiques de la population..... | 19 |
| Tableau IV. Analyse multivariée dans l'ensemble de la population (n = 203 patients) | 22 |
| Tableau V. Analyse multivariée tenant compte des mutations RAS et BRAF (n = 139 patients) | 22 |
| Tableau VI. Analyse univariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des lésions métastatiques..... | 23 |
| Tableau VII. Facteurs protecteurs en analyse multivariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques | 24 |
| Tableau VIII. Facteurs protecteurs en analyse multivariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques, pour lesquels la donnée mutation BRAF est disponible | 26 |
| | |
| Figure 1. Distribution des sites métastatiques | 16 |
| Figure 2. Courbes de survie globale des trois groupes de patients de risque élevé, intermédiaire et bas selon le score combiné dans la population des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques | 25 |
| Figure 3. Courbes de survie globale des trois groupes de patients de risque élevé, intermédiaire et bas selon le score combiné dans la population des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques, pour lesquels la donnée mutation BRAF est disponible | 27 |

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

AJCC / UICC : American Joint Comitee on Cancer / Union Internationale Contre le Cancer

BRAF : B-virus induced Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

CCR(m) : Cancer colorectal (métastatique)

ESMO : European Society for Medical Oncology

F : sexe féminin

FOLFIRINOX : 5-fluorouracile, leucovorin, irinotecan et oxaliplatine

FOLFOX : 5-fluorouracile, leucovorin et oxaliplatine

GERCOR : Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie

GRECCAR : Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du Rectum

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

KRAS : Kirsten Rat Sarcoma

L1 / L2 / L3 : 1^{ère} / 2^{ème} / 3^{ème} ligne thérapeutique

LDH : Lactate Deshydrogenase

M : sexe masculin

MSI : microsatellite instable

n : nombre

N : normale

pN : classification histologique d'envahissement ganglionnaire en post – opératoire

NC : non calculable

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NRAS : Neuroblastoma Rat Sarcoma

PAL : phosphatase alcaline

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SG : survie globale

Statut R : évaluation du résidu tumoral post – opératoire

TNM : extension Tumorale / Ganglionnaire / Métastatique

I. Introduction

1. Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde avec une incidence annuelle de 1,8 million de cas en 2018 (1), ce qui représente 10% des cancers. Il est au 2^{ème} rang en Europe et en France, avec une incidence annuelle respectivement de 447 000 cas et 43 000 cas (2,3).

L'incidence du CCR est en augmentation ces vingt dernières années dans certaines régions du monde (l'ouest de l'Asie, l'Europe de l'Est) probablement par augmentation des facteurs de risque tel quel l'obésité (4,5). Elle est en diminution ailleurs, notamment aux Etats-Unis et en France, du fait de l'amélioration du dépistage et de la prise en charge des adénomes précancéreux (1,6,7).

Dans le monde, en Europe et en France, le taux de mortalité est au 2^{ème} rang des décès par cancer, après le cancer pulmonaire, avec respectivement 881 000, 215 000 et 18 000 décès par an (1–3). Les taux de mortalité diminuent dans tous les pays ayant accès aux améliorations thérapeutiques (7).

L'âge avancé et le sexe masculin sont deux facteurs de risque identifiés pour le cancer rectal. Les antécédents familiaux de CCR, l'alimentation dite occidentale et l'absence d'activité physique ne sont pas associés, dans les études l'ayant évalué, à une majoration du risque de cancer rectal (8,9). L'indice de masse corporelle supérieur à 30 est un facteur de risque de cancer rectal uniquement pour les femmes, notamment les femmes pré-ménopausées alors que c'est un risque de cancer colique pour les hommes et les femmes de tout âge. Cette spécificité repose sur le taux élevé d'insulin growth factor 1 (IGF-1) provoqué par l'obésité et le gradient colorectal de sensibilité à l'insuline et d'expression des récepteurs hormonaux (8,10).

2. Le cancer du rectum métastatique

La localisation primitive des CCR est rectale dans un tiers des cas et 20% des patients présentent des métastases dites synchrones dans les 6 mois du diagnostic (11,12). Le cancer du rectum métastatique synchrone concerne donc 3 000 nouveaux patients par an en France.

La localisation primitive est classée selon la distance à la marge anale : bas rectum entre 0 et 5 cm, moyen rectum entre 5 et 10 cm et haut rectum entre 10 et 15 cm. Les deux sites principaux de métastases sont le foie (53%) et le poumon (19%). 11% des cancers du rectum métastasent au niveau péritonéal (13).

Dans une série norvégienne de 6 859 patients traités de façon curative d'un cancer rectal localisé, l'incidence des métastases hépatiques était la plus importante pour les tumeurs du haut rectum, définis dans cette étude comme à plus de 12 cm de la marge anale (HR 1.49, p=0.03) et la plus faible pour les tumeurs du bas rectum entre 0 et 3 cm de la marge anale (HR 1.16, p=0.45). La localisation primitive était majoritairement le bas rectum lorsque les métastases étaient pulmonaires (14).

Le gradient de potentiel métastatique haut-bas rectum peut trouver une explication dans l'anatomie vasculaire de cet organe. En effet, les deux tiers supérieurs du rectum sont drainés par la veine mésentérique inférieure et donc par le système porte vers le foie. Quant au bas rectum, le drainage se fait par la veine iliaque interne et donc directement via la circulation systémique dans la veine cave inférieure, pouvant expliquer le potentiel métastatique pulmonaire sans lésion hépatique des tumeurs du bas rectum (15).

3. Prise en charge actuelle du cancer du rectum métastatique

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRm) s'est considérablement accru. La stratégie de traitement est définie de façon multidisciplinaire, en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités, des facteurs pronostiques liés à la tumeur et de l'évaluation des possibilités de traitement local des métastases (16).

La résection chirurgicale des métastases reste le seul traitement potentiellement curatif du CCRm avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 40% (17). Environ 20% des patients présentent des métastases d'emblée résécables au diagnostic (18), et la chimiothérapie péri-opératoire avec le schéma FOLFOX est alors l'approche thérapeutique standard. De plus, 30% des patients avec un CCRm initialement non résécable peuvent devenir éligibles à une intervention chirurgicale dans les suites d'un traitement systémique d'induction. Il s'agit de la stratégie de conversion, qui permet aux patients d'approcher un taux de survie comparable à celui des patients avec métastases résécables d'emblée (18).

Les cancers coliques et rectaux métastatiques ont longtemps été considérés comme une même entité, avec les mêmes indications de chimiothérapie et de thérapies ciblées (16,19–21). Ils se distinguent cependant par un profil génétique, histologique, mutationnel, métastatique et vasculaire différents (15,22–25).

La prise en charge du cancer rectal métastatique est conditionnée par un niveau de complexité supplémentaire en raison de la nécessité de contrôler les symptômes liés à la tumeur pelvienne, présents chez 95 % des patients au moment du diagnostic (26). La question de la radiothérapie et/ou de la chirurgie de la tumeur rectale reste débattue dans un contexte de maladie métastatique. Cette chirurgie est actuellement recommandée uniquement en cas de symptômes ou de risque de complications par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et la prise en charge de la tumeur primitive est confiée à l'expertise de la réunion de concertation pluridisciplinaire dans les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) (19,20).

4. Les facteurs pronostiques

Dans le CCRm, les facteurs pronostiques clinico-biologiques validés jusqu'alors sont l'état général et l'importance de l'extension métastatique. Ces facteurs font l'objet de deux scores : le score de Köhne regroupant 4 critères clinico-biologiques (état général, nombre de sites métastatiques, taux de phosphatases alcalines et de leucocytes) et le score du Gercor qui inclut le taux de LDH et le performance status (27,28). Le caractère histologique peu différencié, les adénocarcinomes colloïdes, la mutation RAS et BRAF et le statut microsatellite instable (MSI) sont également reconnus comme des facteurs de mauvais pronostic (29–35). Peu de données sont disponibles quant à l'étude pronostique spécifique du cancer du rectum en situation métastatique.

5. Objectif de cette étude

L'objectif de cette étude est de rechercher les facteurs pronostiques cliniques et biologiques de survie globale dans une population de patients avec un cancer rectal métastatique synchrone traités dans 18 centres français entre janvier 2012 et janvier 2015.

II. Patients et méthodes

1. Patients

Cette étude rétrospective a été réalisée chez des patients atteints d'un cancer rectal histologiquement prouvé, métastatique synchrone au diagnostic, entre janvier 2012 et janvier 2015, dans dix-huit hôpitaux français (CHU Nantes, Institut Cancérologique de l'Ouest Nantes et Angers, CHU Poitiers, CH Niort, CH Angoulême, CH Saintes, CH Chatellerault, CH Royan, CH La Rochelle, CHU Reims, CH Châlons, CH Epernay, Institut de Cancérologie Jean Godinot Reims, CHU Toulouse, Centre Oscar Lambret Lille, Centre Eugène Marquis Rennes, CH La Roche sur Yon).

Les patients étaient exclus s'ils présentaient un cancer colique synchrone ou une autre tumeur primitive, une histologie neuroendocrine ou lymphomateuse et une tumeur primitive recto - sigmoïdienne.

2. Données recueillies

La liste détaillée des données recueillies figure en *Annexe 1*.

Les caractéristiques cliniques des patients ont été rapportées rétrospectivement : âge, sexe, performance status (*Annexe 2*), sites métastatiques (un site ou plus, localisation métastatique), localisation de la tumeur primitive.

Les paramètres biologiques suivants ont été recueillis : ACE, PAL, LDH, taux de leucocytes, statut KRAS, NRAS et BRAF.

Les scores pronostiques clinico-biologiques de Köhne et du Gercor ont été déterminés (27,28). Ces scores sont décrits en *Annexe 3 et Annexe 4*.

Le nombre de lignes de chimiothérapie a été rapporté ainsi que l'utilisation éventuelle de la tri-chimiothérapie en première ligne. La classification pN a été précisée lorsque la chirurgie de la tumeur primitive était pratiquée ainsi que les marges de résection (R0, R1, R2). *Annexe 5 et Annexe 6*.

Les traitements à visée curative des sites métastatiques ont été rapportés.

3. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de rechercher des facteurs pronostiques cliniques et biologiques de survie globale (SG) des patients.

La SG était définie comme l'intervalle de temps entre la date du premier traitement reçu et le décès quelle qu'en soit la cause (ou la date de dernier suivi en vie).

4. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane (minimum-maximum).

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de leurs modalités respectives (n-%).

Une analyse en univariée et en multivariée a été réalisée pour identifier les différents facteurs pronostiques cliniques, biologiques et de prise en charge thérapeutique.

Les groupes d'intérêt étaient comparés :

- pour les variables continues : par le test de Student (ou Wilcoxon si besoin) pour deux modalités ou ANOVA (ou Kruskal-Wallis) pour plus de deux modalités.
- pour les variables qualitatives par le test du Chi² de Pearson (ou le test exact de Fisher si besoin).
- pour les variables de survie par le test du logrank et/ou le Cox univarié.

A l'issue de l'étape univariée, l'ensemble des variables qui étaient à la fois pronostiques sur la survie globale avec une significativité inférieure à 10% et avec moins de 20% de valeurs manquantes ont été introduites dans un modèle de régression non paramétrique de Cox pas à pas descendant. La validité du modèle final concernant les risques proportionnels a été vérifiée.

Un score a été créé qui représentait le nombre de facteurs pronostiques indépendants protecteurs et les 3 groupes de scores (bas risque, risque intermédiaire et haut risque) ont été comparés. Leurs courbes de survie ont été tracées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'ensemble des tests a été effectué en bilatéral avec une limite de significativité à 5%.

Les calculs ont été effectués sur le logiciel Stata SE 13.1 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

III. Résultats

1. Patients et caractéristiques de la maladie

De janvier 2012 à janvier 2015, 243 patients ont été inclus. Les caractéristiques de la population sont présentées dans le **tableau I**. La majorité des patients étaient des hommes (67 %), PS 0 ou 1 (82 %), d'âge médian 66.3 ans (26.5-92.8).

La localisation tumorale primitive était également répartie entre le rectum inférieur, moyen et supérieur. Il n'y avait pas de différence dans la distribution de la localisation de la tumeur primitive selon l'âge des patients.

L'atteinte métastatique pulmonaire était plus fréquente lorsque la tumeur primitive était localisée au bas et moyen rectum : 35 tumeurs du bas rectum avec métastases pulmonaires (42%), 39 du moyen rectum (44%) et 13 du haut rectum (20%), $p=0.005$ (**figure 1**).

La chirurgie de la tumeur primitive a été pratiquée chez 126 patients (53 %). La radiothérapie locale avant toute chimiothérapie à visée systémique a été effectuée dans 53.9 % des cas (131 patients), dont 82.4 % (108 patients) avec une chimiothérapie concomitante. Dans la population avec un PS 0 et 1, cette chirurgie était réalisée majoritairement chez les patients de moins de 75 ans ($p=0.007$), avec des scores pronostiques du Gercor ($p=0.024$) et de Köhne ($p=0.022$) de bas risque, avec un seul site métastatique ($p=0.031$), le plus souvent d'emblée résécable ($p<0.001$) (**tableau II**).

58 patients (50%) sur 121 patients avec résection de la tumeur primitive n'ont pas bénéficié d'une chirurgie d'exérèse des lésions métastatiques.

Dans la population globale, 66 patients (31%) ont bénéficié d'une résection métastatique à visée curative. Deux patients ont été traités par radiofréquence des localisations métastatiques.

Tableau I. Caractéristiques de l'ensemble de la population

| | n | % |
|--|-----|------|
| Nombre | 243 | 100 |
| Âge médian (minimum-maximum) : 66.3 (26.5-92.8) | | |
| âge ≥ 75 ans | 51 | 21.2 |
| âge <75 ans | 190 | 78.8 |
| Sexe | | |
| M | 163 | 67.1 |
| F | 80 | 32.9 |
| PS | | |
| 0-1 | 190 | 82 |
| 2-3 | 39 | 18 |
| Localisation tumeur primitive | | |
| Bas rectum | 84 | 35.2 |
| Moyen rectum | 89 | 37.2 |
| Haut rectum | 66 | 27.6 |
| Tumeur primitive symptomatique | | |
| Oui | 203 | 83.5 |
| Score pronostique de Köhne | | |
| Bas risque | 131 | 66.2 |
| Intermédiaire | 38 | 19.2 |
| Haut risque | 29 | 14.6 |
| Score pronostique de Gercor | | |
| 0 | 25 | 32.1 |
| 1-2 | 27 | 34.6 |
| 3-4 | 26 | 33.3 |

| Score non simplifié du Gercor | | |
|--|------------|------|
| Faible (F0) | 12 | 15.4 |
| Intermédiaire (I1+2+3) | 50 | 64.1 |
| Elevé (E4+E5) | 16 | 20.5 |
| ACE | | |
| N | 38 | 20.4 |
| < 15 x limite supérieure de la normale | 71 | 38.2 |
| ≥ 15 x limite supérieure de la normale | 77 | 41.4 |
| Leucocytes | | |
| Taux normal | 120 | 70.6 |
| Taux > normal | 50 | 29.4 |
| Nombre de sites métastatiques | | |
| 1 | 152 | 62.6 |
| >1 | 91 | 37.4 |
| Localisation métastatique | | |
| Absence d'atteinte hépatique | 49 | 20.2 |
| Métastase hépatique | 194 | 79.8 |
| Métastase ganglionnaire | 35 | 14.4 |
| Métastase péritonéale | 18 | 7.4 |
| Métastase pulmonaire | 88 | 36.2 |
| Métastase osseuse | 17 | 7 |
| Métastase cérébrale | 2 | 0.8 |
| Mutations | | |
| KRAS muté (nombre / %) | 89 sur 189 | 47.1 |
| NRAS muté (nombre / %) | 9 sur 116 | 7.8 |
| BRAF muté (nombre / %) | 7 sur 154 | 4.6 |
| Statut MSI + | 0 sur 73 | 0 |
| Résécabilité des métastases au diagnostic | | |
| Oui | 35 | 14.6 |
| Potentiellement | 91 | 38.1 |
| Définitivement non résécables | 113 | 47.3 |
| Résection de la tumeur primitive | | |
| Nombre (%) | 126 | 53 |

| | | |
|---|-----|------|
| R0 | 89 | 84.8 |
| R1 | 15 | 14.3 |
| R2 | 1 | 0.9 |
| N+ | 74 | 68.5 |
| Traitement à visée curative des métastases | 66 | 31 |
| Tri-chimiothérapie | 15 | 6.9 |
| Patients recevant une L1 : nombre (%) | 217 | 89.3 |
| Patients recevant une L2 : nombre (%) | 147 | 60.5 |
| Patients recevant une L3 : nombre (%) | 87 | 35.8 |

Figure 1. Distribution des sites métastatiques

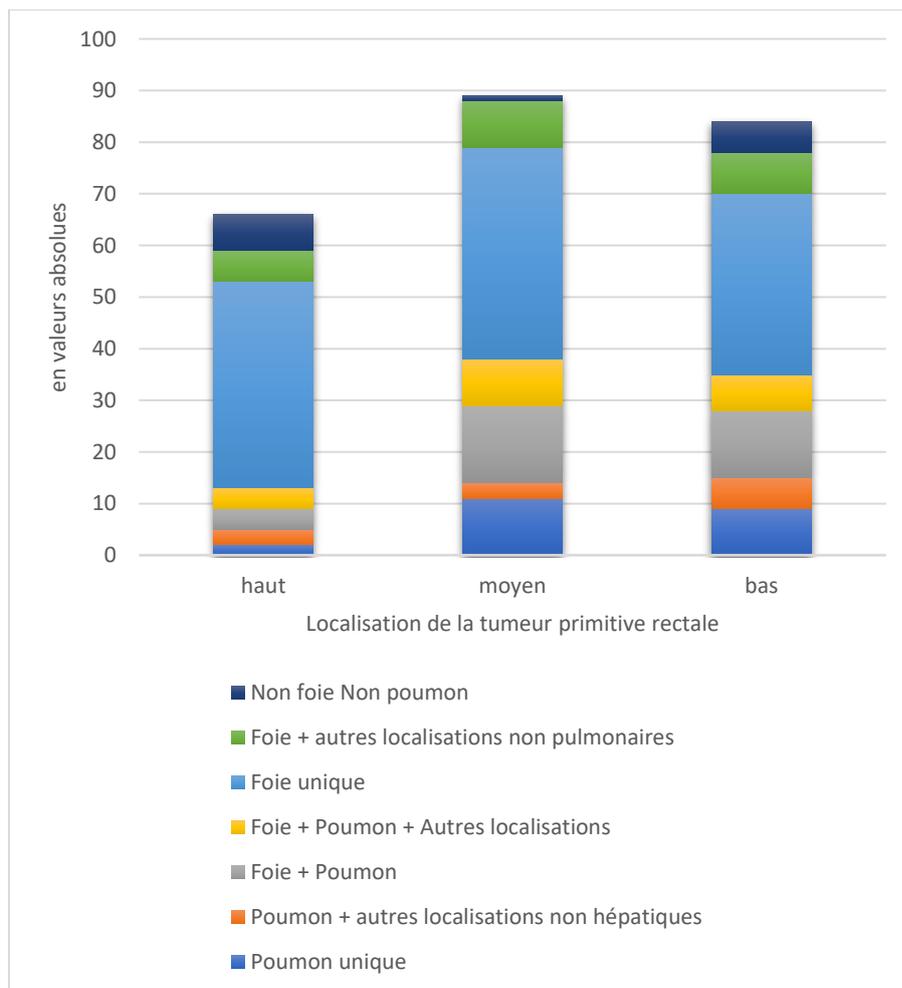


Tableau II. Comparaison des populations selon leur statut de résection de la tumeur primitive, parmi les patients en bon état général (PS 0-1)

| | Résection tumeur primitive | | p |
|--|----------------------------|-----|-------|
| | Non | Oui | |
| Nombre | 77 | 121 | |
| Âge médian | | | |
| âge ≥ 75 ans | 21 | 14 | 0.007 |
| âge <75 ans | 55 | 106 | |
| Sexe | | | |
| M | 55 | 83 | 0.752 |
| F | 22 | 38 | |
| Localisation de la tumeur primitive | | | |
| Bas rectum | 30 | 35 | 0.321 |
| Moyen rectum | 29 | 51 | |
| Haut rectum | 17 | 34 | |
| Tumeur primitive symptomatique | | | |
| Non | 12 | 12 | 0.269 |
| Oui | 65 | 108 | |
| Score pronostique de Köhne | | | |
| Bas risque | 43 | 86 | 0.022 |
| Intermédiaire | 18 | 17 | |
| Haut risque | 4 | 1 | |
| Score pronostique de Gercor | | | |
| 0 | 7 | 18 | 0.024 |
| 1-2 | 10 | 14 | |
| 3-4 | 12 | 5 | |
| Nombre de sites métastatiques | | | |
| 1 | 45 | 89 | 0.031 |
| >1 | 32 | 32 | |
| Localisation des métastases | | | |
| Absence d'atteinte hépatique | 8 | 27 | 0.036 |
| Métastase hépatique | 69 | 94 | |

| | | | |
|--|-----------|-------------|---------|
| Métastase ganglionnaire Oui/Non | 10/67 | 14/107 | 0.825 |
| Métastase péritonéale Oui/Non | 4/73 | 7/114 | 0.999 |
| Métastase pulmonaire Oui/Non | 30/47 | 37/84 | 0.281 |
| Métastase osseuse Oui/Non | 4/73 | 3/118 | 0.434 |
| Métastase cérébrale Oui/Non | 0/77 | 1/120 | 0.999 |
| Mutations Oui/Non | | | |
| KRAS muté | 30/32 | 50/53 | 0.999 |
| NRAS muté | 2/37 | 6/58 | 0.707 |
| BRAF muté | 4/46 | 3/82 | 0.423 |
| Résécabilité | | | |
| D'emblée | 3 | 29 | |
| Potentiellement | 21 | 68 | |
| Définitivement non résécables | 52 | 22 | < 0.001 |
| Radiothérapie de la tumeur primitive | | | |
| Non | 32 | 36 | |
| Oui | 40 | 82 | 0.062 |
| Toute chimiothérapie avant résection de la tumeur primitive | | | |
| Non = chirurgie première | | 22 | |
| Oui = chimiothérapie première | | 74 | |
| Toute chirurgie à visée curative des métastases | | | |
| Non | 61 | 58 | |
| Oui | 7 | 58 | < 0.001 |
| Tri-chimiothérapie | | | |
| Non | 65 | 108 | |
| Oui | 6 | 8 | 0.777 |
| Patients recevant une L1 Oui/Non | 70/7 | 102/19 | 0.202 |
| Patients recevant une L2 Oui/Non | 51/26 | 75/46 | 0.651 |
| Patients recevant une L3 Oui/Non | 27/50 | 52/69 | 0.299 |
| Taux de réponse complète en L1 : N (%) | 1 (1.49%) | 18 (16.98%) | 0.001 |

2. Survie globale

Dans l'ensemble de la population, la médiane de SG était de 24.4 mois, IC95% [19.4-27.2]. La médiane de suivi était de 34.7 mois, IC95% [31.4-38.9] (minimum 1, maximum 159).

3. Facteurs pronostiques sur la survie globale en analyse univariée

Les facteurs pronostiques péjoratifs statistiquement significatifs en analyse univariée étaient la localisation de la tumeur primitive au bas rectum, un performance status > 1, un score pronostique de Köhne de haut risque, un score pronostique du Gercor élevé, plus d'un site métastatique, un taux de leucocytes, de PAL, de LDH supérieur à la normale, un statut BRAF muté, l'absence de chirurgie de la tumeur primitive, des métastases jugées définitivement non résecables au diagnostic et l'absence de prise en charge à visée curative des métastases (**tableau III**).

Tableau III. Analyse univariée : survie globale médiane selon les caractéristiques de la population

| | Survie globale médiane en mois | HR [IC 95%] | p |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Population globale | 24.4 | | |
| Âge médian | | | |
| âge ≥ 75 ans | 17.5 | 1 | |
| âge <75 ans | 24.9 | 1.47 [1.00-2.17] | 0.05 |
| Sexe | | | |
| M | 24.5 | 1 | |
| F | 23.3 | 1.10 [0.78-1.56] | 0.576 |
| PS | | | |
| 0-1 | 27.2 | 1 | |
| 2-3-4 | 6.7 | 4.57 [3.05-6.84] | < 10 ⁻⁴ |

| | | | |
|---|------|--------------------------------------|--------------------|
| Localisation tumeur primitive | | | |
| Bas rectum | 17.9 | | |
| Moyen rectum | 30.8 | bas vs autre | |
| Haut rectum | 24.9 | 1.50 [1.08-2.09] | 0.017 |
| Symptomatique par la tumeur primitive | | Oui vs Non | |
| | | 0.83 [0.55-1.28] | 0.404 |
| Score pronostique de Köhne | | | |
| Bas risque | 32.3 | 1 | |
| Intermédiaire | 24.4 | 1.57 [1.01-2.44] | 0.047 |
| Haut risque | 5.6 | 5.17 [3.18-8.39] | < 10 ⁻⁴ |
| Score pronostique de Gercor | | | |
| 0 | 36.2 | 1 | |
| 1-2 | 20.4 | 2.10 [1.05-4.22] | 0.037 |
| 3-4 | 13.8 | 3.31 [1.61-6.79] | 0.001 |
| Score non simplifié du Gercor | | | |
| Faible (F0) | 39.3 | 1 | |
| Intermédiaire (I1+2+3) | 25.4 | 2.42 [0.95-6.17] | 0.065 |
| Elevé (E4+E5) | 11.1 | 6.44 [2.23-18.61] | 0.001 |
| ACE | | | |
| N=normale | 27.1 | 1 | |
| < 15N | 24.9 | 1.54 [0.92-2.59] | 0.103 |
| ≥ 15N | 20.5 | 1.56 [0.93-2.59] | 0.091 |
| Leucocytes | | | |
| Taux normal | 27.3 | 1 | |
| Taux > normal | 11.9 | 2.04 [1.37-3.05] | < 0.001 |
| PAL (n = 161 patients) > normale N vs N | | 1.85 [1.25-2.73] | 0.002 |
| LDH (n = 80) > N vs N | | 2.14 [1.24-3.69] | 0.006 |
| Nombre de sites métastatiques | | | |
| 1 | 27.9 | 1 | |
| >1 | 14.8 | 1.76 [1.28-2.43] | 0.001 |
| Localisation métastatique | | (localisations souvent associées) | |
| Absence d'atteinte hépatique | 26.6 | | |

| | | | |
|--|---------------|------------------|---------|
| Métastase hépatique | 21.9 | 1.18 [0.77-1.80] | 0.445 |
| Métastase ganglionnaire | 15.3 | 1.09 [0.70-1.69] | 0.701 |
| Métastase péritonéale | 14.3 | 1.82 [1.03-3.24] | 0.040 |
| Métastase pulmonaire | 19.4 | 1.37 [0.98-1.89] | 0.062 |
| Métastase osseuse | 11.7 | 2.05 [1.18-3.55] | 0.011 |
| Métastase cérébrale | 3.6 | non significatif | |
| Localisation uniquement pulmonaire | 36.2 | 0.42 [0.19-0.89] | 0.024 |
| Localisation uniquement hépatique | 23.3 | 0.71 [0.51-0.98] | 0.035 |
| Mutations | Oui vs Non | | |
| KRAS muté (n = 189) | 25.5 vs 24.9 | 1.02 [0.71-1.46] | 0.912 |
| NRAS muté (n = 116) | 25.5 vs 27.2 | 0.92 [0.40-2.15] | 0.864 |
| BRAF muté (n = 154) | 12.4 vs 26.1 | 3.11 [1.33-7.28] | 0.009 |
| Résécabilité | | | |
| Emblée | 51.5 | 1 | |
| Potentiellement | 30.8 | 1.80 [0.96-3.38] | 0.069 |
| Définitivement non résécables | 14.1 | 5.18 [2.80-9.59] | <0.0001 |
| Résection de la tumeur primitive | Oui vs Non | | |
| | 34.9 vs 12.4 | 0.28 [0.20-0.39] | <0.0001 |
| R0 | 35.1 | 1 | |
| R1 + R2 | 27.3 | 1.50 [0.73-3.09] | 0.271 |
| N+ | 31.6 vs 42.3 | 1.73 [0.94-3.19] | 0.081 |
| Tout traitement à visée curative des métastases | | | |
| | 51.5 vs 18.4 | 0.28 [0.18-0.44] | <0.0001 |
| Tri-chimiothérapie | 24.6 vs 25.7 | 1.18 [0.62-2.24] | 0.623 |
| Taux de réponse complète en L1 | 159.9 vs 24.6 | 0.17 [0.07-0.42] | 0.001 |

4. Facteurs pronostiques en analyse multivariée

L'ensemble des variables pronostiques sur la survie globale avec une significativité inférieure à 10% a été intégré dans une analyse multivariée.

Sur 203 patients pour lesquels les données étaient disponibles, sans prendre en compte les mutations RAS et BRAF du fait d'un nombre de données manquantes important, cinq

paramètres pronostiques indépendants et significatifs sur la survie globale ont été mis en évidence (**tableau IV**).

Tableau IV. Analyse multivariée dans l'ensemble de la population (n = 203 patients)

| | HR | IC 95% | p |
|---|------|-------------|---------|
| Localisation métastatique uniquement pulmonaire | 0.37 | [0.15-0.91] | 0.031 |
| Localisation tumorale primitive basse | 1.38 | [0.96-2.00] | 0.085 |
| Traitement des métastases à visée curative | 0.35 | [0.21-0.58] | < 0.001 |
| Chirurgie de la tumeur primitive | 0.56 | [0.36-0.86] | 0.008 |
| PS > 1 | 1.94 | [1.18-3.20] | 0.009 |

Sur les 139 patients pour lesquels les mutations RAS et BRAF étaient disponibles, cinq facteurs pronostiques indépendants ont été mis en évidence (**tableau V**).

Tableau V. Analyse multivariée tenant compte des mutations RAS et BRAF (n = 139 patients)

| | HR | IC 95% | p |
|--|------|-------------|-------|
| Mutation BRAF | 2.67 | [1.02-6.96] | 0.045 |
| Localisation tumorale primitive basse | 1.49 | [0.94-2.34] | 0.087 |
| Traitement des métastases à visée curative | 0.54 | [0.31-0.93] | 0.027 |
| Chirurgie de la tumeur primitive | 0.45 | [0.28-0.72] | 0.001 |
| PS > 1 | 1.75 | [0.91-3.37] | 0.093 |

5. Analyse du sous-groupe des patients non traités à visée curative des lésions métastatiques

5.1. Analyse univariée

Dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des lésions métastatiques (n = 141 patients), les facteurs pronostiques mis en évidence en analyse univariée sont présentés dans le **tableau VI**.

Tableau VI. Analyse univariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des lésions métastatiques

| | HR | IC 95% | p |
|--|-----------|---------------|------------------|
| Patient | | | |
| Sexe H vs F | 1.20 | 0.79-1.81 | 0.39 |
| Age ≥ 75 vs < 75 | 0.98 | 0.61-1.56 | 0.92 |
| PS ≥ 2 vs 0 ou 1 | 3.12 | 1.82-5.35 | <0.001 |
| Maladie | | | |
| Localisation primitive basse vs autre | 1.50 | 0.99-2.25 | 0.05 |
| Basse vs moyenne | 1.56 | 0.99-2.48 | 0.06 |
| Haute vs moyenne | 1.10 | 0.68-1.79 | 0.69 |
| Poumon unique oui vs non | 0.25 | 0.10-0.60 | 0.002 |
| Foie unique oui vs non | 0.98 | 0.66-1.45 | 0.91 |
| Pas de localisation hépatique vs oui | 0.63 | 0.40-1.01 | 0.055 |
| Métastase cérébrale oui vs non | 0.46 | 0.06-3.32 | 0.44 |
| Métastase osseuse oui vs non | 1.80 | 1.00-3.23 | 0.049 |
| Nombre de sites métastatiques > 1 vs 1 | 1.48 | 1.01-2.16 | 0.043 |

| | | | |
|---|------|-----------|------------------|
| Mutation KRAS vs non (n = 122) | 0.72 | 0.47-1.09 | 0.12 |
| Mutation NRAS vs non (n = 74) | 1.98 | 0.70-5.54 | 0.20 |
| Mutation BRAF vs non (n = 101) | 2.25 | 0.87-5.70 | 0.09 |
| PAL (n = 98) > N vs N | 1.61 | 0.98-2.62 | 0.058 |
| LDH (n = 61) > N vs N | 1.88 | 1.02-3.45 | 0.04 |
| Traitement | | | |
| Chirurgie de la tumeur primitive oui vs non | 0.45 | 0.30-0.68 | <0.001 |

5.2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a compris l'âge, le sexe et les variables significatives ou les variables dont le p était inférieur à 0.1 en analyse univariée. Les taux de LDH et de PAL n'ont pas été pris en compte du fait d'un nombre de valeurs insuffisant (n < 100).

Chez ces 141 patients, 4 facteurs pronostiques indépendants sur la survie globale ont été mis en évidence (**tableau VII**).

Tableau VII. Facteurs protecteurs en analyse multivariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques

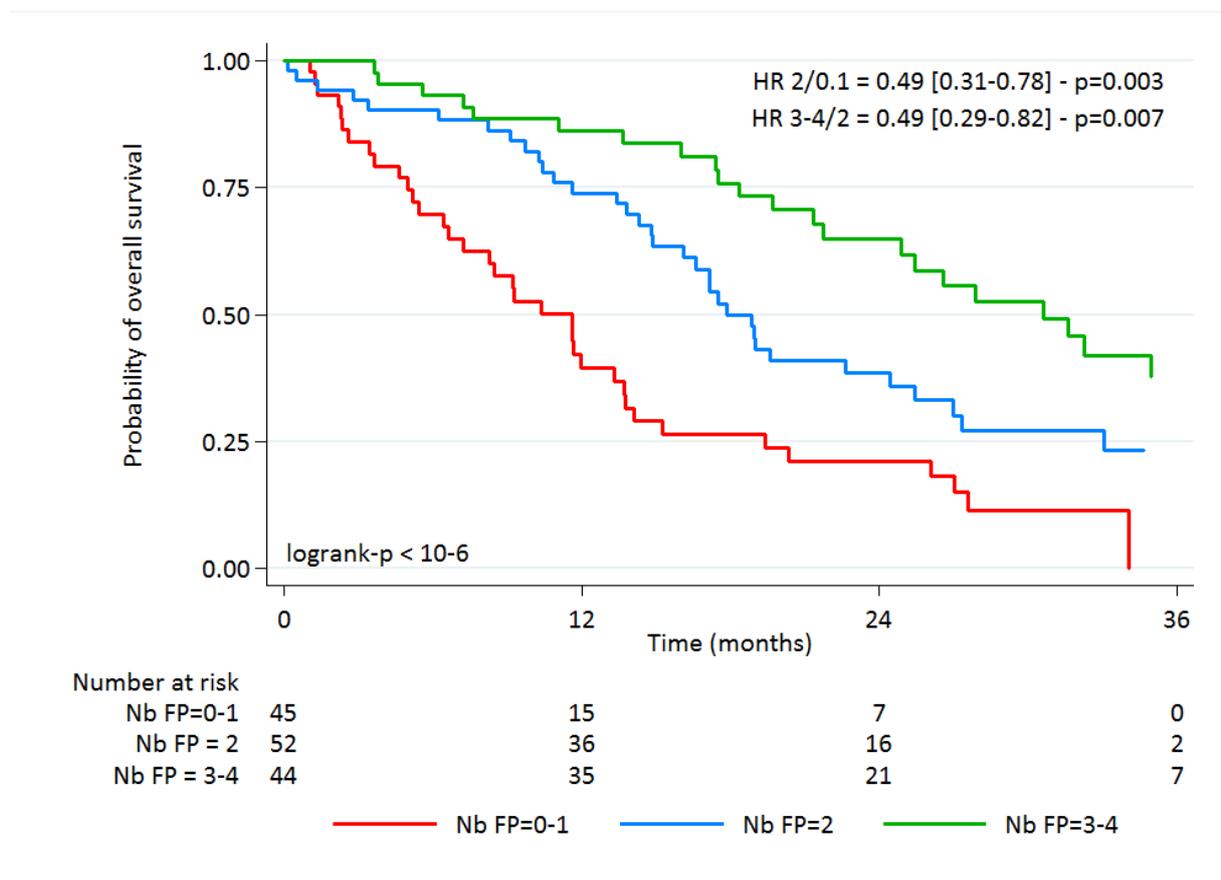
| | HR | IC 95% | p |
|---|-----------|---------------|----------|
| Localisation métastatique uniquement pulmonaire | 0.29 | 0.10-0.80 | 0.016 |
| Chirurgie de la tumeur primitive | 0.67 | 0.42-1.04 | 0.074 |
| PS 0-1 vs ≥ 2 | 0.46 | 0.27-0.77 | 0.003 |
| Localisation rectale non basse | 0.66 | 0.43-1.00 | 0.050 |

La variable chirurgie de la tumeur primitive a été conservée puisqu'il existe une bonne tendance statistique en analyse multivariée ($p < 0.10$).

5.3.Score combiné

Un score combinant ces quatre variables a distingué trois groupes de patients, de pronostics statistiquement différents (**figure 2**) : le groupe à haut risque soit les patients présentant 0 ou 1 facteur protecteur (45% de cette population), le groupe à risque intermédiaire : 2 facteurs protecteurs (52%) et le groupe à bas risque : 3 ou 4 facteurs protecteurs (44%) avec des SG médianes respectivement de 11.6 mois, IC95% [6.63-13.7] ; 17.9 mois, IC 95% [14.9-24.4] et 30.6 mois [21.7-35.7].

Figure 2. Courbes de survie globale des trois groupes de patients de risque élevé, intermédiaire et bas selon le score combiné dans la population des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques



5.4. Modèle de score avec prise en compte de la mutation BRAF

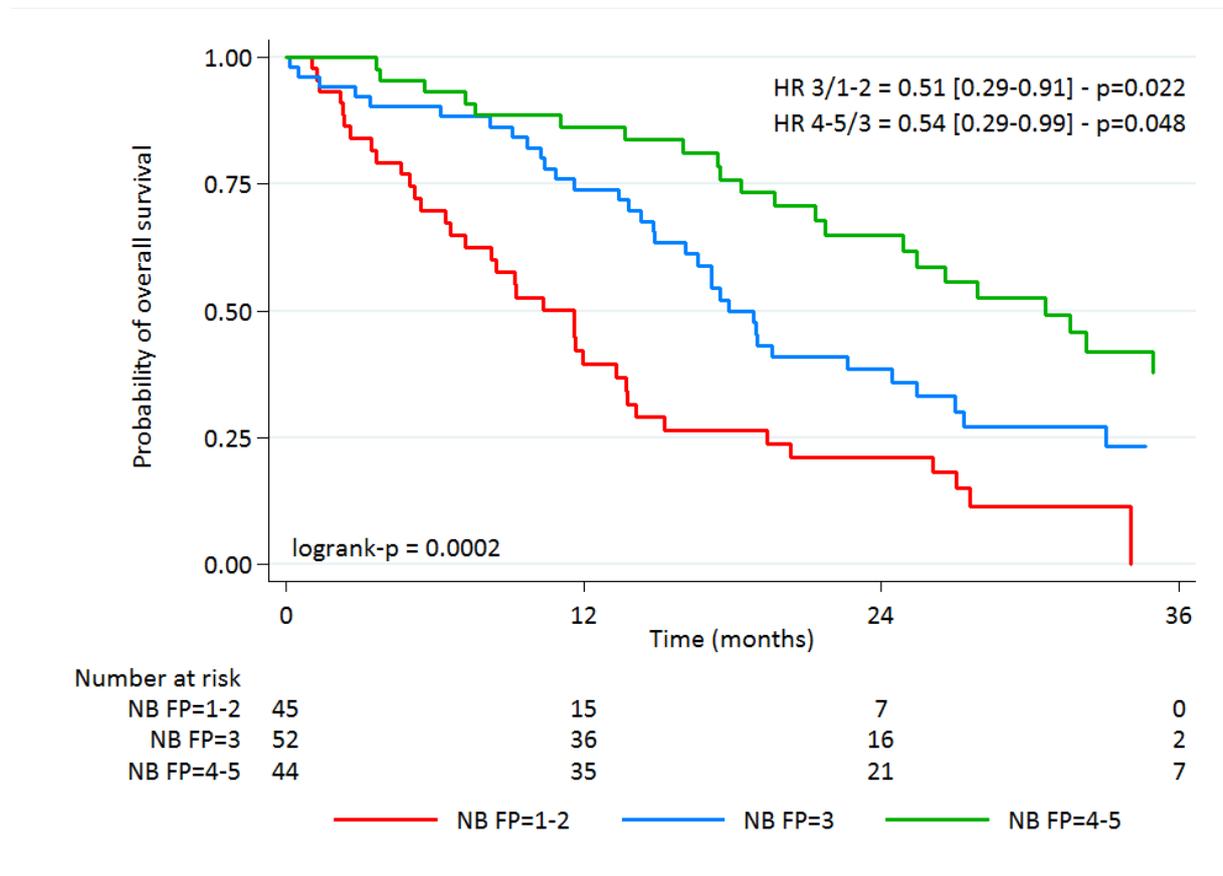
L'analyse multivariée, réalisée dans la population des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques et pour laquelle l'analyse du gène BRAF était disponible (n=95 patients), a mis en évidence 5 facteurs pronostiques protecteurs indépendants sur la survie globale (**tableau VIII**). Les courbes de survie des patients à haut risque (1 ou 2 facteurs protecteurs soit 29% des patients de cette population), à risque intermédiaire (3 facteurs protecteurs soit 36%) ou à bas risque (4 ou 5 facteurs protecteurs soit 30%) sont présentées dans la **figure 3**. Leurs SG médianes ont été respectivement de 11.7 mois, IC95% [6.64-15.3], 19.0 mois [16.6-27] et de 31.6 mois [19.7-35.1].

Tableau VIII. Facteurs protecteurs en analyse multivariée dans le sous-groupe des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques, pour lesquels la donnée mutation BRAF est disponible

| | HR | IC 95% | p |
|---|-----------|---------------|----------|
| Chirurgie de la tumeur primitive | 0.58 | 0.34-0.99 | 0.050 |
| Pas de mutation BRAF | 0.43 | 0.16-1.13 | 0.085 |
| PS0-1 vs ≥ 2 | 0.49 | 0.25-0.97 | 0.041 |
| Localisation rectale non basse | 0.60 | 0.35-1.03 | 0.062 |
| Localisation métastatique uniquement pulmonaire | 0.35 | 0.11-1.17 | 0.089 |

Les variables mutation BRAF, localisation rectale non basse et localisation métastatique uniquement pulmonaire ont été conservées pour l'établissement du score combiné puisqu'il existe une bonne tendance statistique en analyse multivariée ($p < 0.10$).

Figure 3. Courbes de survie globale des trois groupes de patients de risque élevé, intermédiaire et bas selon le score combiné dans la population des patients non traités à visée curative des localisations métastatiques, pour lesquels la donnée mutation BRAF est disponible



IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective, la médiane de SG des carcinomes rectaux métastatiques synchrones est de 24.4 mois, inférieure à celle décrite actuellement dans la littérature pour les cancers colorectaux métastatiques qui est de l'ordre de 30 mois dans des essais thérapeutiques et des essais rétrospectifs (29,36,37). Ce chiffre est cependant superposable voire supérieur à celui de certaines études dédiées au rectum : la SG médiane est de 24.3 mois dans l'étude de symptomatologie pelvienne de Tougeron et al., de 21.6 mois dans l'étude chirurgicale de Chu et al et de 10.7 mois dans une étude de cohorte suédoise sur 2 758 patients (38–40). Les travaux ayant comparé les pronostics des cancers coliques et rectaux sont discordants. Pour les stades localisés ou localement avancés, Li et al. mettent en évidence une meilleure survie sans progression des cancers coliques en comparaison aux cancers rectaux, plus particulièrement pour les stades III avec une survie sans progression à 64 mois versus 24 mois ($p=0.0059$) (41). Cette différence en faveur d'une meilleure survie des cancers coliques est retrouvée dans certaines études en situation métastatique (12,42). Deux facteurs peuvent expliquer le faible chiffre de SG observé : l'inclusion de patients n'ayant pas reçu de traitement spécifique (10.7% des patients n'ont pas reçu de première ligne de chimiothérapie) et l'exclusion des maladies métastatiques métachrones qui bénéficient de meilleures SG (43).

Les facteurs pronostiques habituels (nombre de site métastatique, PAL, taux de leucocytes, LDH) inclus dans les scores pronostiques de Köhne et du Gercor et reflétant notamment l'importance de l'extension métastatique ne sont pas significativement pronostiques sur la survie globale dans notre analyse multivariée. Dans cette étude spécifique au cancer rectal métastatique synchrone, il semble que les caractéristiques initiales de la maladie (localisation de la tumeur primitive et localisation métastatique), l'état général du patient et la prise en charge chirurgicale prédominent sur le pronostic.

Pour l'élaboration des scores pronostiques, les patients traités par résection ou thermoablation de leurs métastases ont été exclus puisqu'ils bénéficient d'une prise en charge spécifique avec un impact majeur sur la survie déjà bien reconnu. L'établissement de scores pronostiques n'intéressant que les patients non réséqués de leurs métastases est donc plus pertinent pour la pratique clinique.

Plusieurs études de cohortes ont mis en évidence le caractère péjoratif des localisations tumorales au bas rectum dans la population des cancers du rectum localisés, avec des incidences de décès et de rechute locale significativement supérieures aux autres localisations (14,30,44). Dans notre étude, le statut métastatique uniquement pulmonaire est un facteur pronostique sur la SG en analyse multivariée et diminue le risque instantané de décès de 63% en comparaison à toute autre configuration métastatique. Cette donnée n'est, à notre connaissance, pas retrouvée dans la littérature actuelle. Un essai rétrospectif sur 146 patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique pulmonaire a montré que l'association d'une autre localisation métastatique à la localisation pulmonaire grève le pronostic du patient (HR = 2.00, IC 95% [1.31-3.05], p = 0.004) (12).

Dans notre étude, n'incluant que les cancers du rectum, il a été mis en évidence une différence significative pour la SG selon la résection de la tumeur primitive, notamment chez les patients en bon état général (PS 0 et 1), et indifféremment de la symptomatologie pelvienne. Aucune étude randomisée et prospective n'a évalué la question de l'impact de la chirurgie de la tumeur rectale primitive sur le pronostic. De plus, les études rétrospectives publiées ont inclus des cancers coliques et des cancers rectaux. En 2005, Cook et al. ont publié une étude évaluant l'impact de cette chirurgie sur la SG chez 26 754 patients avec un cancer colorectal métastatique au diagnostic à partir du registre SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (45). Les tumeurs primitives rectales étaient opérées dans 45.6% des cas (1 898 patients sur 4 163) avec un bénéfice sur la SG (16 mois versus 6 mois, p < 0.001). Les auteurs soulignent cependant un probable meilleur état général des patients opérés, contribuant à une SG supérieure. Deux méta-analyses portant sur des populations de cancers colorectaux métastatiques non résécables et asymptomatiques de leur tumeur primitive, ont montré des résultats contradictoires quant à l'impact de la résection de la tumeur primitive en survie globale. Il n'existe pas de données pour le sous-groupe des cancers rectaux dans ces deux méta-analyses. La première, publiée en 2010 (8 essais rétrospectifs et 1 062 patients), a observé une différence en survie globale de 6 mois (p < 0.001) en faveur de la résection de la tumeur primitive (46). A l'inverse, une deuxième méta-analyse publiée en 2012, d'études toujours rétrospectives, ne montre de différence significative, ni en survie globale, ni en prévention d'une chirurgie locale urgente, entre les stratégies de prise en charge de la tumeur primitive (47). La qualité de vie semble être un argument en faveur de la résection de la tumeur primitive : Tougeron et al. ont comparé rétrospectivement chez 96 patients la survie relative sans symptômes pelviens rapportée à la

survie globale selon les modalités de prise en charge locale (chirurgie, radiothérapie suivie de chirurgie, radiochimiothérapie, chimiothérapie seule) et ont conclu à la supériorité de la chirurgie sur ce critère : 93%, 83.1%, 53% et 53.2% respectivement (38). Une étude prospective et randomisée, l'étude GRECCAR 8, dont l'objectif est d'évaluer l'impact sur la survie globale de la résection de la tumeur primitive dans les cancers du rectum métastatiques synchrones non résécables est en cours. Ces résultats permettront de situer l'intérêt de cette chirurgie.

La réalisation d'un traitement par tri-chimiothérapie n'a pas montré dans notre étude d'impact sur la SG. Son intérêt a cependant été récemment mis en évidence chez les patients porteurs d'un cancer du rectum métastatique synchrone non résécable d'emblée dans une étude de phase II prospective sur 65 patients. Les patients avec des symptômes pelviens majeurs étaient exclus. La trithérapie seule en première ligne par FOLFIRINOX est une option forte pour les patients en bon état général (PS 0 ou 1) avec un contrôle tumoral à quatre mois estimé à 94% (48).

Les données disponibles sur le profil moléculaire spécifique des tumeurs rectales sont rares. Deux études rétrospectives portant respectivement sur 232 et 990 patients avec une tumeur rectale tous stades confondus mettent en évidence un statut MSI+ dans seulement 1.6% et 2.2% des cas. Une analyse génomique, menée sur 276 biopsies de tumeurs colorectales, a confirmé le très faible taux de tumeurs hyperméthylées au niveau rectal. La mutation BRAF est retrouvée dans 1.6% à 4.5% des cas (contre environ 7-10% des tumeurs coliques), la mutation KRAS dans 32% des cas et toute mutation RAS dans 54.5% (24,49-51). Le mauvais pronostic du statut mutationnel BRAF est maintenant bien documenté dans les cancers colorectaux avancés (HR = 1.82, IC95 [1.36-2.43], p = 0.0002) et notre étude confirme ces données (31).

La limite principale de ce travail repose sur son caractère rétrospectif. L'importance de l'extension métastatique au sein de chaque organe n'a pas été précisée alors que son caractère pronostique, notamment dans la localisation hépatique et pulmonaire, a été montré dans plusieurs études (42,52,53). Les éléments anatomopathologiques tels que le caractère indifférencié de la tumeur et le caractère colloïde n'ont pas été inclus dans les analyses statistiques et pourraient bénéficier d'une analyse ultérieure. Les recueils de données ont été incomplets notamment pour les données de biologie moléculaire. Les points forts de ce travail, mené spécifiquement chez les patients porteurs de cancers rectaux métastatiques synchrones, reposent sur son caractère multicentrique et le nombre de patients inclus.

V. Conclusion

Il existe une grande variabilité des caractéristiques clinico-biologiques des tumeurs du rectum métastatiques synchrones. La localisation métastatique uniquement pulmonaire semble être de meilleur pronostic, à l'inverse de la localisation primitive rectale basse. La place de la chirurgie de la tumeur rectale primitive en situation métastatique reste difficile à définir mais il est ici clairement démontré un avantage en survie globale.

Dans la population des patients non traités à visée curative des métastases, un score combiné mettant en évidence 3 groupes de patients de risques statistiquement distincts sur la SG a été établi à partir de cinq facteurs pronostiques identifiés : la réalisation d'une chirurgie de la tumeur primitive, l'absence de mutation BRAF, un PS à 0 ou 1, une localisation tumorale rectale haute ou moyenne et une localisation métastatique uniquement pulmonaire. Ce score pourrait être un outil à la décision thérapeutique pour la prise en charge des tumeurs rectales métastatiques synchrones.

VI. Bibliographie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. [cité 27 oct 2018];0(0). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492>
2. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 [Internet]. [cité 13 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.gate2.inist.fr/science/article/pii/S0959804913000075>
3. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P, et al. Rapport technique. 2015 [cité 13 janv 2017]; Disponible sur: http://www.chu-besancon.fr/registretumeursdoub/rapport_projection_incidence_mortalite_cancer_france_2015.pdf
4. Knai C, Suhreke M, Lobstein T. Obesity in Eastern Europe: An overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol.* déc 2007;5(3):392-408.
5. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Choice Rev Online.* 1 mai 2008;45(09):45-5024-45-5024.
6. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* avr 2017;66(4):683-91.
7. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 1 nov 2009;59(6):366-78.
8. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, et al. COMPARISON OF RISK FACTORS FOR COLON AND RECTAL CANCER. *Int J Cancer J Int Cancer.* 20 janv 2004;108(3):433-42.
9. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* janv 2012;21(1):15-23.
10. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut.* août 2002;51(2):191-4.
11. 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.* avr 2006;93(4):465-74.
12. Mitry E, Guiu B, Coscinea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study. *Gut.* 1 oct 2010;59(10):1383-8.
13. Suthanathan AE, Bhandari M, Platell C. Influence of primary site on metastatic distribution and survival in stage IV colorectal cancer. *ANZ J Surg.* 88(5):445-9.

14. Augestad KM, Keller DS, Bakaki PM, Rose J, Koroukian SM, Øresland T, et al. The impact of rectal cancer tumor height on recurrence rates and metastatic location: A competing risk analysis of a national database. *Cancer Epidemiol.* 1 avr 2018;53:56-64.
15. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: Clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol.* 1 déc 2006;15(4):243-55.
16. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Krieken V, H J, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 1 août 2016;27(8):1386-422.
17. Adam R, Gramont A de, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 1 nov 2015;41(9):729-41.
18. Maeda Y, Shinohara T, Nagatsu A, Futakawa N, Hamada T. Long-Term Outcomes of Conversion Hepatectomy for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 1 févr 2016;23(2):242-8.
19. 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.
20. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* juill 2018;16(7):874-901.
21. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* avr 2018;16(4):359-69.
22. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Radice P, Presciuttini S, et al. Survival of patients with hereditary colorectal cancer: comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer.* 18 janv 1999;80(2):183-7.
23. Hugen N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mars 2014;25(3):651-7.
24. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut.* juin 2012;61(6):847-54.
25. Tamas K, Walenkamp AME, de Vries EGE, van Vugt MATM, Beets-Tan RG, van Etten B, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site. *Cancer Treat Rev.* sept 2015;41(8):671-9.
26. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L, Michalski W, Olszyna-Serementa M, Palucki J, et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol.* 1 nov 2013;24(11):2829-34.

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 3825 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* févr 2002;13(2):308-17.
28. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, Bengrine-Lefevre L, Teixeira L, Artru P, et al. Simplified Prognostic Model in Patients with Oxaliplatin-Based or Irinotecan-Based First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A GERCOR Study. *The Oncologist.* sept 2011;16(9):1228-38.
29. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF Mutation and Microsatellite Instability on the Pattern of Metastatic Spread and Prognosis in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer.* 15 oct 2011;117(20):4623.
30. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. *Ann Chir.* févr 2006;131(2):104-11.
31. Richman SD, Seymour MT, Chambers P, Elliott F, Daly CL, Meade AM, et al. *KRAS* and *BRAF* Mutations in Advanced Colorectal Cancer Are Associated With Poor Prognosis but Do Not Preclude Benefit From Oxaliplatin or Irinotecan: Results From the MRC FOCUS Trial. *J Clin Oncol.* 10 déc 2009;27(35):5931-7.
32. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ, et al. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl.* janv 1994;76(1):59-64.
33. Bosset JF, Arbez-Gindre F, Pelissier E, Manton G, Camelot G, Gillet M, et al. [Anatomo-pathological factors in the prognosis of rectal cancers. A mono- and multifactorial study]. *Gastroenterol Clin Biol.* nov 1986;10(11):728-35.
34. Hermanek P, Guggenmoos-Holzmann I, Gall FP. Prognostic factors in rectal carcinoma: A contribution to the further development of tumor classification. *Dis Colon Rectum.* juill 1989;32(7):593-9.
35. Yaeger R, Cercek A, Chou JF, Sylvester BE, Kemeny NE, Hechtman JF, et al. BRAF Mutation Predicts for Poor Outcomes After Metastasectomy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer.* 1 août 2014;120(15):2316.
36. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol.* août 2009;27(22):3677-83.
37. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 23 oct 2014;371(17):1609-18.
38. Tougeron D, Di Fiore F, Lefebure B, Hamidou H, Tuech J-J, Michot F, et al. Control of pelvic symptoms in patients with rectal cancer and synchronous metastases. *Gastroentérologie Clin Biol.* déc 2009;33(12):1106-13.

39. 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.* sept 2002;81(1):3-7.
40. Hosseinali Khani M, Pählman L, Smedh K. Treatment strategies for patients with stage IV rectal cancer: A report from the Swedish Rectal Cancer Registry. *Eur J Cancer.* juill 2012;48(11):1616-23.
41. Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal Cancer or Colon and Rectal Cancer? *Oncology.* 2007;73(1-2):52-7.
42. Sponholz S, Bölükbas S, Schirren M, Oguzhan S, Kudelin N, Schirren J. [Liver and lung metastases of colorectal cancer. Long-term survival and prognostic factors]. *Chir Z Alle Geb Oper Medizen.* févr 2016;87(2):151-6.
43. Tsai M-S, Su Y-H, Ho M-C, Liang J-T, Chen T-P, Lai H-S, et al. Clinicopathological Features and Prognosis in Resectable Synchronous and Metachronous Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):786-94.
44. Jörgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G. Risk factors of rectal cancer local recurrence: population-based survey and validation of the Swedish rectal cancer registry: Risk factors of rectal cancer local recurrence. *Colorectal Dis.* oct 2010;12(10):977-86.
45. 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.* août 2005;12(8):637-45.
46. Stillwell AP, Buettner PG, Ho Y-H. Meta-Analysis of Survival of Patients with Stage IV Colorectal Cancer Managed with Surgical Resection Versus Chemotherapy Alone. *World J Surg.* avr 2010;34(4):797-807.
47. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Colorectal Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 15 août 2012 [cité 25 août 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008997.pub2>
48. Bachet JB, Lucidarme O, Taïeb J, Maillard E, Levache C-B, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases (RCSM): Results of the FFCD 1102 phase II trial. *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):3513-3513.
49. Samowitz WS, Curtin K, Wolff RK, Tripp SR, Caan BJ, Slattery ML. Microsatellite instability and survival in rectal cancer. *Cancer Causes Control CCC.* nov 2009;20(9):1763-8.
50. Peeters M, Kafatos G, Taylor A, Gastanaga VM, Oliner KS, Hechmati G, et al. Prevalence of RAS mutations and individual variation patterns among patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 1 sept 2015;51(13):1704-13.

51. Network TCGA. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. juill 2012;487(7407):330-7.
52. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Imperatore V, Pinto M, et al. First-line chemotherapy vs bowel tumor resection plus chemotherapy for patients with unresectable synchronous colorectal hepatic metastases. *Arch Surg Chic Ill 1960*. avr 2008;143(4):352-8; discussion 358.
53. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg*. mai 2003;196(5):722-8.
54. Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, Christou N, Desolneux G, Dupré A, Léonard D, Michel P, Penna C, Rousseaux B, Tougeron D, Tournigand C. «Cancer colorectal métastatique». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Février 2018, [En ligne] [<http://www.tncd.org>] [Internet]. [cité 21 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

VII. Annexes

| | |
|---|-----------|
| <i>Annexe 1. Listes des variables étudiées</i> | <i>38</i> |
| <i>Annexe 2. Evaluation du Performance Status</i> | <i>40</i> |
| <i>Annexe 3. Score de Köhne : facteurs pronostiques de survie en cas de maladie métastatique traitée par 5FU définissant 3 groupes de risque distincts : faible risque, risque intermédiaire et haut risque (27,54)</i> | <i>41</i> |
| <i>Annexe 4. Score du Gercor simplifié (28)</i> | <i>42</i> |
| <i>Annexe 5. Classification pN issue de la 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC : envahissement ganglionnaire</i> | <i>43</i> |
| <i>Annexe 6. Statut R : évaluation du résidu tumoral post-opératoire selon la classification UICC</i> | <i>43</i> |

Annexe 1. Listes des variables étudiées

| Patient |
|---|
| Code identifiant du patient |
| Centre |
| Date de naissance |
| Sexe |
| Diagnostic |
| Date de diagnostic |
| PS au diagnostic |
| Pathologie colorectale préexistante (polype / adénome / Crohn / RCH / CCR) |
| Autre cancer |
| Symptomatique (tumeur / métastase / biologie / thrombose) / Asymptomatique |
| Localisation tumeur primitive (haut / moyen / bas) |
| Première preuve histologique |
| Type histologique |
| Statut MSI |
| Mutations Kras / Nras / Braf |
| ACE / Ca 19.9 / LDH / PAL (valeurs rapportées à la limite supérieure de la normale) |
| Score de Köhne |
| Score du Gercor non simplifié |
| Score du Gercor |
| usTNM |
| Nombre de sites métastatiques |
| Localisation métastatique |
| Le traitement |
| Objectif : curatif / non curatif |
| Chirurgie : lésion primitive (date de chirurgie, technique chirurgicale / statut R / statut N), chirurgie des lésions métastatiques (avant / concomitante / après chirurgie rectale, date de chirurgie) |
| Chimiothérapie (protocole de chimiothérapie en 1 ^{ère} , 2 ^{ème} , 3 ^{ème} , 4 ^{ème} , 5 ^{ème} ligne métastatique / dates de 1 ^{ères} cures / inclusion dans un essai thérapeutique) |

Radiothérapie (tumeur primitive / +/- concomitante de la chimiothérapie / initiale des métastases)

Autres thérapeutiques (radiofréquence / radio-embolisation)

Evaluation du traitement

Réponse en L1 (meilleure réponse à la 1^{ère} ligne thérapeutique : rémission complète, réponse partielle, stabilité, progression, non renseignée)

Dates de progression à chaque ligne thérapeutique

Localisation de la récurrence (locale, régionale, métastatique, non renseignée)

Date des dernières nouvelles

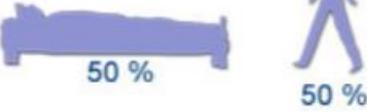
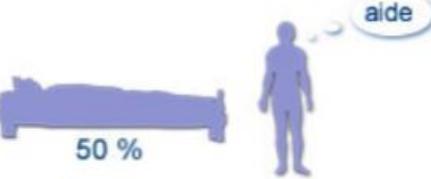
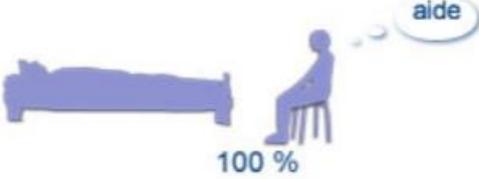
Statut aux dernières nouvelles : vivant en rémission / vivant avec cancer traité / vivant avec cancer non traité / décédé / perdu de vue.

Date du décès

Décès en lien avec le cancer rectal

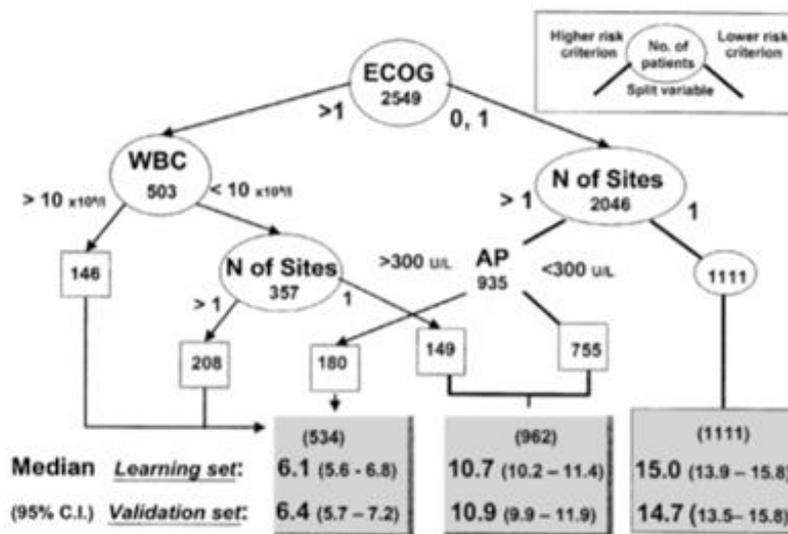
Commentaires éventuels

Annexe 2. Evaluation du Performance Status

| | | |
|--|--|---|
| Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction. |  | 0 |
| Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail. |  | 1 |
| Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps. |  | 2 |
| Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps. |  | 3 |
| Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence. |  | 4 |
| Décès |  | 5 |

Annexe 3. Score de Köhne : facteurs pronostiques de survie en cas de maladie métastatique traitée par 5FU définissant 3 groupes de risque distincts : faible risque, risque intermédiaire et haut risque (27,54)

| Risque | Fréquence | Définition | Médiane de survie |
|---------------|-----------|--|-------------------|
| Faible | 44% | PS 0-1, un site envahi | 14.7 mois |
| Intermédiaire | 35% | PS 0-1, plus d'un site et PAL < 300 U/L ou PS > 1, leucocytes < 10 G/L, un seul site envahi | 10.9 mois |
| Haut | 21% | PS 0-1, plus d'un site, et PAL > 300 U/L ou PS > 1, plus d'un site envahi ou leucocytes > 10 G/L | 6.4 mois |



General prediction model for three risk groups. Numbers in circles are number of patients. Split to the left denotes higher risk criterion. Numbers in boxes are median survival in months (upper number) and number of patients at end node (bottom number). Numbers in shaded boxes are number of patients in parentheses, median survival of learning sample and median survival of validation sample in months, 95% CI of median in parentheses.

Annexe 4. Score du Gercor simplifié (28)

| | | Points | Performance Status | | |
|-----|--------|--------|--------------------|------|------|
| | | | PS 0 | PS 1 | PS 2 |
| LDH | ≤1xULN | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | >1xULN | 2 | 2 | 3 | 4 |

| | 0 point Low-risk | 1-2 points Intermediate-risk | 3-4 points High-risk |
|------------------------------|-----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Learning sample (n = 535) | | | |
| N (%) | 184 (34) | 223 (42) | 128 (24) |
| Median OS [95% CI] | 29.8 months [26.4-34.7] | 19.5 months [16.5-21.1] | 13.9 months [11.1-14.8] |
| Validation sample (n = 268) | | | |
| N (%) | 84 (31) | 112 (42) | 72 (27) |
| Median OS [95% CI] | 26.9 months [22.0-36.5] | 21.2 months [18.1-24.3] | 14.0 months [11.4-16.5] |

GERCOR prognostic model.

Abbreviations: CI, confidence interval; LDH, lactate dehydrogenase; OS, overall survival; PS performance status; ULN, upper limit of normal.

Annexe 5. Classification pN issue de la 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC : envahissement ganglionnaire

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques

N2a : métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

Annexe 6. Statut R : évaluation du résidu tumoral post-opératoire selon la classification UICC

Rx = présence de tumeur résiduelle non évaluable

R0 = pas de tumeur résiduelle

R1 = tumeur résiduelle microscopique

R2 = tumeur résiduelle macroscopique

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Jaafar BENNOUNA

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Yann TOUCHEFEU

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU RECTUM
METASTATIQUE SYNCHRONE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 243 PATIENTS**

RESUME

La stratégie de traitement du cancer colorectal métastatique est définie en fonction de l'âge du patient, de ses comorbidités, des facteurs pronostiques liés à la tumeur et de l'évaluation des possibilités de traitement local des métastases. L'objectif de cette étude était de rechercher les facteurs pronostiques cliniques et biologiques de survie globale (SG) dans une population de patients avec un cancer rectal métastatique synchrone. Nous avons analysé rétrospectivement les données cliniques, biologiques et thérapeutiques de 243 patients porteurs d'un cancer rectal métastatique synchrone, traités dans 18 centres français entre janvier 2012 et janvier 2015. La médiane de SG était de 24.4 mois, IC95% [19.4-27.2]. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques sur la SG étaient la résection de la tumeur primitive (HR = 0.56 ; IC95% [0.36-0.87], p = 0.008), la réalisation de tout traitement à visée curative des métastases (HR = 0.35 ; IC95% [0.21-0.58], p < 0.001), une localisation primitive rectale basse (HR = 1.38 ; IC95% [0.96-2.01], p = 0.085) et une localisation métastatique uniquement pulmonaire (HR = 0.37 ; IC95% [0.15-0.92], p = 0.031). Parmi les patients non traités à visée curative des lésions métastatiques, un score comprenant 5 facteurs protecteurs : la chirurgie de la tumeur primitive, l'absence de mutation BRAF, un PS à 0 ou 1, une localisation primitive rectale moyenne ou haute et une localisation métastatique uniquement pulmonaire a permis de distinguer une population à haut risque, à risque intermédiaire et à bas risque.

MOTS-CLES

Cancer du rectum métastatique - Facteurs pronostiques - Localisation primitive - Localisation métastatique - Chirurgie tumeur primitive - Biologie moléculaire.