

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **MÉMOIRE DE RECHERCHE CLINIQUE**

Résultats oncologiques des cancers  
colorectaux réséqués par voie de  
laparoscopie à trocart unique comparé à la  
laparoscopie classique

Auteur :

**Paul-Loup Platteau**

Promoteur:

**Professeur A. Kartheuser**

Co-promoteur :

**Professeur D. Léonard**

Année académique 2019-2020

Master [180] en médecine, à finalité spécialisée

## Remerciements

*Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Kartheuser pour les cours magistraux dispensés qui ont attisé ma curiosité scientifique et qui m'ont guidé dans mes recherches tout au long de ce mémoire.*

*Mes sincères remerciements vont aussi à toute l'équipe de chirurgie colorectale des Cliniques Universitaires Saint-Luc pour m'avoir permis d'approfondir mes connaissances dans le domaine de la chirurgie et pour m'avoir offert l'opportunité de participer aux soins prodigués aux patients au mieux de mes capacités.*

*Enfin, je tiens à particulièrement remercier Monsieur le Professeur Léonard pour son accompagnement assidu au cours de ces trois années successives. Ce mémoire n'aurait pas pu voir le jour sans son aide précieuse.*

## **0. Table des matières**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>0. Table des matières .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>1. Résumé.....</b>  | <b>3</b>  |
| Introduction .....   | 3         |
| Méthodes.....  | 3         |
| Résultats.....   | 3         |
| Conclusion.....  | 3         |
| <b>2. Summary .....</b>  | <b>4</b>  |
| Introduction .....   | 4         |
| Methods.....   | 4         |
| Results.....   | 4         |
| Conclusion.....  | 4         |
| Abréviations .....   | 5         |
| <b>3. Introduction .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>3.1 Cancer colorectal .....</b>   | <b>6</b>  |
| 3.1.1 Incidence du cancer colorectal.....  | 6         |
| 3.1.2 Développement du cancer colorectal .....   | 6         |
| 3.1.3 Stadification du cancer colorectal .....   | 7         |
| Figure 1 : Classification TNM (UICC révision 2002) des tumeurs colorectales.....                               | 7         |
| 3.1.4 Dépistage organisé du cancer colorectal .....  | 7         |
| 3.1.5 Survie du cancer colorectal .....  | 8         |
| Figure 2 : Taux de survie à 5 ans pour le cancer du côlon au sein de l'Union Européenne (étude CONCORD).....   | 8         |
| 3.1.6 Traitement du cancer du côlon .....  | 9         |
| <b>3.2 La laparoscopie.....</b>  | <b>10</b> |
| 3.2.1 Historique de la technique .....   | 10        |
| Photo 1 : mise en place d'un dispositif SILS au début d'une opération.....                                     | 12        |
| 3.2.2 Avantages et inconvénients de la technique.....  | 13        |
| Figure 3 : Illustration du concept de triangulation tissulaire .....   | 13        |
| Figure 4 : Illustration des difficultés techniques d'une SILS (single-incision-laparoscopic-surgery)...        | 14        |
| 3.2.3 Les nouveaux moyens mis en place : chirurgie robot-assistée.....   | 14        |
| 3.2.4 SILS en chirurgie colorectale - oncologique.....   | 15        |
| <b>3.3 Objectifs de notre étude.....</b>   | <b>15</b> |
| <b>4. Méthodes .....</b>   | <b>16</b> |
| <b>5. Résultats .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>5.1 Patients.....</b>   | <b>18</b> |
| <b>5.2 Variables démographiques .....</b>  | <b>18</b> |
| Tableau 1 : Comparaison démographique entre l'approche par SILS et la laparoscopie classique....               | 19        |
| <b>5.3 Variables oncologiques.....</b>   | <b>19</b> |
| Tableau 2 : Comparaison des variables oncologiques entre l'approche par SILS et la laparoscopie classique..... | 20        |
| <b>5.4 Variables chirurgicales .....</b>   | <b>20</b> |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
|             | Tableau 3 : Comparaison des variables ayant attiré à la prise en charge chirurgicale entre les deux groupes..... | 21        |
| <b>5.5</b>  | <b>Variables post-opératoire.....</b>  | <b>21</b> |
|             | Tableau 4 : Comparaison du suivi post-opératoire entre les deux groupes.....                                     | 22        |
| <b>5.6</b>  | <b>Variables propres au suivi oncologique .....</b>  | <b>22</b> |
|             | Tableau 5 : Comparaison du suivi oncologique entre les deux groupes.....   | 22        |
| <b>5.7</b>  | <b>Qualité chirurgicale oncologique : variables, analyse uni- et multi-variée .....</b>                          | <b>22</b> |
| <b>5.8</b>  | <b>Qualité chirurgicale : variables, analyse uni- et multi-variée .....</b>                                      | <b>23</b> |
| <b>5.9</b>  | <b>Survie globale : courbes de survie.....</b>   | <b>25</b> |
|             | Figure 5 : Courbe de survie globale : cohorte Laparoscopie classique.....  | 25        |
|             | Figure 6 : Courbe de survie globale : cohorte SILS.....  | 25        |
| <b>5.10</b> | <b>Survie jusqu'à récurrence : courbes de survie .....</b>   | <b>26</b> |
|             | Figure 7 : Courbe de survie jusqu'à récurrence : cohorte laparoscopie classique.....                             | 26        |
|             | Figure 8 : Courbe de survie jusqu'à récurrence : cohorte SILS.....   | 26        |
| <b>5.11</b> | <b>Survie globale : log-rank test et pourcentages de survie.....</b>   | <b>27</b> |
|             | Figure 9 : Analyse univariée pour la survie globale.....   | 27        |
| <b>5.12</b> | <b>Survie globale : analyse multivariée par risque proportionnels de Cox.....</b>                                | <b>27</b> |
| <b>5.13</b> | <b>Survie sans récurrence : log-rank test et pourcentage de survie .....</b>                                     | <b>28</b> |
|             | Figure 10 : Analyse univariée pour la survie sans récurrence .....   | 28        |
| <b>5.14</b> | <b>Survie sans récurrence : analyse multivariée par risque proportionnels de Cox .....</b>                       | <b>28</b> |
| <b>6.</b>   | <b>Discussion.....</b>   | <b>29</b> |
| <b>7.</b>   | <b>Conclusion.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>8.</b>   | <b>Bibliographie.....</b>  | <b>33</b> |

## **1. Résumé**

### **Introduction :**

La « Single Incision Laparoscopic Surgery » (SILS) ou chirurgie laparoscopique à incision unique est une technique chirurgicale récente qui fait partie des procédures de type « Minimal Invasive Surgery » ou chirurgie mini-invasive. Elle présente de nombreux avantages potentiels comme la réduction de la douleur post-opératoire ainsi qu'un meilleur respect de l'intégrité corporelle qui permet de minimiser les cicatrices de l'intervention. Ses désavantages sont liés à sa nouveauté ainsi qu'à la restriction des mouvements et une perte de triangulation des instruments de laparoscopie. La littérature scientifique actuelle comprend encore trop peu d'études à long terme sur les résultats oncologiques. Ce sera précisément l'objet de ce mémoire.

### **Méthodes :**

Il s'agit d'une étude « cas-témoin » d'approche rétrospective comparant deux cohortes de patients adultes atteints de cancer du côlon ou du rectum opérés au sein de l'Unité de Chirurgie Colorectale des Cliniques Universitaires Saint-Luc. La première cohorte reprend des patients opérés par la technique SILS entre Août 2011 et Février 2015 tandis que ceux de la seconde ont été opérés par voie coelioscopique classique entre Février 2011 et Novembre 2015. Cette étude se base sur la revue des dossiers médicaux des patients concernés. Les données statistiques présentées sont calculées sur base d'une méthode en analyse de survie. Pour les calculs de survie, un log-rank test et une analyse multivariée par risque proportionnels de Cox ont été employés.

### **Résultats :**

Les deux groupes sont similaires en termes de démographie âge ( $p=0,89$ ), ASA ( $p=0,153$ ) et sexe ( $p=0,83$ ). Toutefois, on retrouve plusieurs différences significatives : au niveau du BMI ( $p<0,0001$ ), qui est plus important au sein de la cohorte coelioscopie classique, au niveau du stade ( $p<0,0001$ ) qui est plus avancé au sein de la cohorte coelioscopie classique et, enfin, au niveau du taux de conversion en mini-laparotomie ( $p=0,0025$ ), qui est plus important au sein de la cohorte SILS. Cependant, malgré ces disparités, les courbes de survie globale ( $p=0,777$ ) et de survie sans récurrence ( $p=0,773$ ) sont similaires en univariée. Par ailleurs, le nombre total de ganglions extraits ( $p=0,849$ ), le score Dindo-Clavien  $>2$  ( $p=0,29$ ), la survenue de complication post-opératoire ( $p=0,417$ ), d'événement ( $p=0,854$ ), de récurrence ( $p=0,354$ ) et de mortalité ( $p=0,647$ ) sont semblables.

### **Conclusion :**

La méthode SILS a sa place parmi les procédures chirurgicales adaptées à un contexte oncologique. Cette technique donne des résultats comparables à la laparoscopie classique que ce soit en matière de qualité du curage ganglionnaire, qu'en termes de survie, avec ou sans récurrence.

## **2. Summary**

### **Introduction :**

Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS) is a recent surgical technique that is part of Minimal Invasive Surgery procedures. It has many potential benefits including the reduction of postoperative pain, the reduction of hospital stay and a greater respect for body integrity to minimize the scars of the intervention. Its disadvantages are related to its novelty with the problem of learning curve. Another disadvantage is related to restriction of movement and loss of triangulation of laparoscopic instruments. There are still no long-term studies on postoperative morbidity nor in an oncological setting. This will be precisely the purpose of this CRM.

### **Methods :**

This is a retrospective case-control study comparing a cohort of adult colon and rectum cancer patients operated on by colorectal surgery using the SILS technique in the Colorectal Surgery Unit of the Saint-Luc University Clinics between October 2011 and February 2015 with a cohort regarding the same settings operated using the coelioscopic technique in the same surgery unit between February 2011 and November 2015. The statistical data presented are calculated on the basis of a survival analysis method. The study is based on a review of the medical records of patients in the cohort as well as a review of the medical literature.

### **Results :**

These two cohorts are similar in terms of demography (age ( $p=0,89$ ), ASA-score ( $p=0,153$ ) and sex ( $p=0,83$ )) but we found some significant difference regarding the BMI ( $p<0,0001$ ), which is more important among the coelioscopic cohort, regarding the stage of the disease ( $p<0,0001$ ), which is also more important among the coelioscopic cohort, and also regarding the conversion rate in favor of the SILS cohort ( $p=0,0025$ ). Whereas, the mean survival curve ( $p=0,777$ ) and the mean survival curve without recurrence ( $p=0,773$ ) are similar. Nonetheless, the total number of ganglions extracted ( $p=0,849$ ), the Dindo-Clavien score  $>2$  ( $p=0,29$ ), the rate of post-operative complication ( $p=0,417$ ), of eventration ( $p=0,854$ ), of recurrence ( $p=0,354$ ) and of mortality ( $p=0,647$ ) are similar.

### **Conclusion :**

The SILS method has its place amongst surgical procedure in oncology. This procedure has similar results than classic laparoscopic surgery regarding the quality of the lymph node excision as of survival, with or without recurrence.

**Abbreviations :**

**MMR** : MisMatchRepair ou réparation des mésappariements

**TNM** : La classification TNM est un système qui enregistre le site primaire ainsi que l'extension régionale de la tumeur ainsi que l'absence ou la présence de métastases.

**FOBT** : Faecal Occult Blood Test ou Dépistage de Sang Occulte dans les Selles.

**SILS** : Single incision Laparoscopy Surgery ou Chirurgie Laparoscopique à Incision Unique.

**LESS** : Laparo-Endoscopic Single-site Surgery ou Chirurgie Laparo-endoscopique à Incision Unique.

**UICC** : Union for International Cancer Control ou l'Union International de Contrôle des Cancers.

**CPT** : Colo-protectomie totale

**PME** : Partial Mesorectal Excision ou résection partielle du mésorectum

**TME** : Total Mesorectal Excision ou résection totale du mésorectum

### **3. Introduction**

#### **3.1 Cancer colorectal**

##### **3.1.1 Incidence du cancer colorectal**

L'incidence du cancer colorectal est en augmentation dans le monde. Il se classe second parmi les types de cancer les plus fréquents en Europe, pour l'homme et la femme confondus (1). En Belgique, son incidence est de 3/1000 habitants par année. Son incidence est majorée en Europe ce qui illustre son lien avec les habitudes de vie européennes (2). Il est considéré comme la seconde cause de mortalité en Belgique parmi les deux sexes confondus.

Le principal facteur de risque est lié aux antécédents de cancers colorectaux parmi les membres de la famille au premier degré (3). On retrouve de nombreux facteurs de risques liés au régime diététique. Une corrélation significative a été établie avec la consommation importante de viande rouge, de repas trop riche en matière grasse et du manque de consommation de légumes, etc (2,3). A contrario, les hormones féminines sont un facteur protecteur qui explique la disparité entre les deux sexes.

##### **3.1.2 Développement du cancer colorectal**

C'est généralement un développement insidieux, on peut remarquer une altération de l'état général du patient, de la fatigue, une perte de poids, un changement dans les habitudes de selles ou de la qualité de celles-ci. Selon la localisation de la tumeur, à droite on remarque une tendance plus marquée à l'anémie microcytaire ferriprive. Tandis qu'à gauche, il y a une tendance plus marquée à des symptômes plus occlusifs du fait de sa proximité avec le colon sigmoïde. Le cancer colorectal va se développer dans 80% des cas à partir d'un polype adénomateux en fonction notamment du pourcentage villosité, de la taille du polype mais surtout de la présence ou non de dysplasie. La polypectomie systématique permet une réduction de la mortalité liée au cancer colorectal de 53% ( $p=0,008$ ) (7). Cette technique a donc un impact significatif sur l'incidence de ce cancer notamment en Belgique.

On considère que la carcinogenèse de ce cancer est toujours génétique. Toutefois, l'apparition est considérée comme sporadique dans 80% des cas (6). Par exemple, la mutation du gène APC est retrouvée dans 60-80% des formes sporadiques de cancers colo-rectaux (2).

Parmi les causes génétiques des tumeurs colorectales, le syndrome de Lynch est le syndrome génétique le plus souvent retrouvé (2-4% des cancers colo-rectaux). Il est induit par des mutations au sein des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) qui sont impliqués dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. La fréquence de ce syndrome justifie l'analyse de toutes les pièces opératoires oncologiques d'origine colorectale afin de réaliser une analyse soit par immuno-

histochimie soit l'instabilité des microsatellites (11). Par ailleurs, son mode de transmission autosomique dominant justifie une prise en charge familiale par consultation oncogénétique et dépistage prédictif chez tous les membres majeurs de la famille où une mutation causale est identifiée.

Le second syndrome génétique le plus fréquent (1%) est la polypose adénomateuse familiale. Ce syndrome est induit par une mutation pathogène du gène APC. C'est une maladie à transmission autosomique dominante pour laquelle le dépistage génétique est légalement autorisé chez les individus mineurs en Belgique. Parmi les parents au premier degré du cas référent, un dépistage génétique est indiqué chez les enfants de 10-12 ans afin, le cas échéant, de mettre en place une surveillance endoscopique annuelle par sigmoïdoscopie dès l'âge de 12 ans (11).

### 3.1.3 Stadification du cancer colorectal

| Eléments de la classification TNM en fonction de la profondeur de l'atteinte de la tumeur | Stades résultants   |
|---|---|
| Tis : intra-épithéliale ou chorion  | Stade I = pT1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire  |
| T1 : sous-muqueuse  |   |
| T2 : musculéuse   | Stade II A = pT3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire   |
| T3 : sous-séreuse   | Stade II B = pT4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire |
| T4 : tumeur envahissant la séreuse ou un organe de voisinage                              |   |
| N0 : pas de métastase ganglionnaire   | Stade III A = pT1, T2, N1 M0 = envahissement ganglionnaire  |
| Nx : ganglions non évalués  |   |
| N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux  | Stade III B = pT3, T4, N1 M0"   |
| N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus  |   |
| M0 : pas de métastase   | Stade III C = tous T, N2 M0"  |
| M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-daviculaires)                              |   |
|   | Stade IV = tous T, tous N, M1 = métastases à distance   |

Figure 1 : Classification TNM (UICC révision 2002) des tumeurs colorectales.

La classification TNM de l'UICC (27) se base sur 3 critères : Profondeur d'infiltration – Atteinte de ganglions lymphatiques – Présence de métastases (12) . Les différents stades sont décrits dans le tableau ci-contre.

### 3.1.4 Dépistage organisé du cancer colorectal

Dans le cadre du dépistage en région Wallonie-Bruxelles, les patients asymptomatiques et sans antécédents personnels et familiaux entre l'âge de 50 ans et 74 ans bénéficient d'un test de sang occulte (FOBT) tous les 2 ans. Un test négatif (97%) se conclut par une invitation à renouveler le test après 2 ans. Un test positif (3%) est à confirmer par une coloscopie totale. Pour ce dernier examen, en cas de résultat positif, le patient est redirigé vers un gastro-entérologue. Si le test s'avère négatif, il doit être renouvelé tous les 5 ans. Si le patient est symptomatique ou associé à un risque familial, il est d'emblée invité à subir une coloscopie totale (6) . On peut estimer sur base

d'une méta-analyse réalisée à partir de 4 essais cliniques randomisés que la réduction de la mortalité due au cancer colorectal est de l'ordre de 16% via le test FOBT (risque relatif moyen de décès par cancer colorectal : 0,84 [IC95% = 0,78-0,90],  $p < 0,00005$ ) (9).

### 3.1.5 Survie du cancer colorectal

En Belgique, les courbes de survie entre 1995-1999 et 2000-2014 ont démontré que la survie à 5 ans est de 67,9% (Figure 2).

La survie va dépendre du stade d'évolution du cancer colorectal (TNM). En comparaison, la survie à 5 ans après traitement chirurgical est de 83% pour un stade 1, de 64% pour un stade 2, de 38% pour un stade 3 et de seulement 3% pour un stade 4 (8) . En contraste avec l'augmentation de l'incidence du cancer colorectal en Europe, la mortalité liée à ce cancer en Europe a globalement diminué pour les deux sexes depuis les années 1990 (4) . La récente étude CONCORD permet d'établir que le taux de survie à 5 ans post-diagnostic d'un patient atteint du cancer du côlon en Belgique est le plus élevé de l'Union Européenne (hors Hongrie, Chypre et Luxembourg). En Belgique, cette baisse est notable depuis les années 1955. Cette baisse favorable de la mortalité serait imputable à la fois à l'adoption de régimes alimentaires plus diversifiés en Europe, à de meilleures techniques diagnostiques, notamment le test de sang occulte (5), mais également aux avancées belges dans le domaine de la chirurgie colorectale (10) .

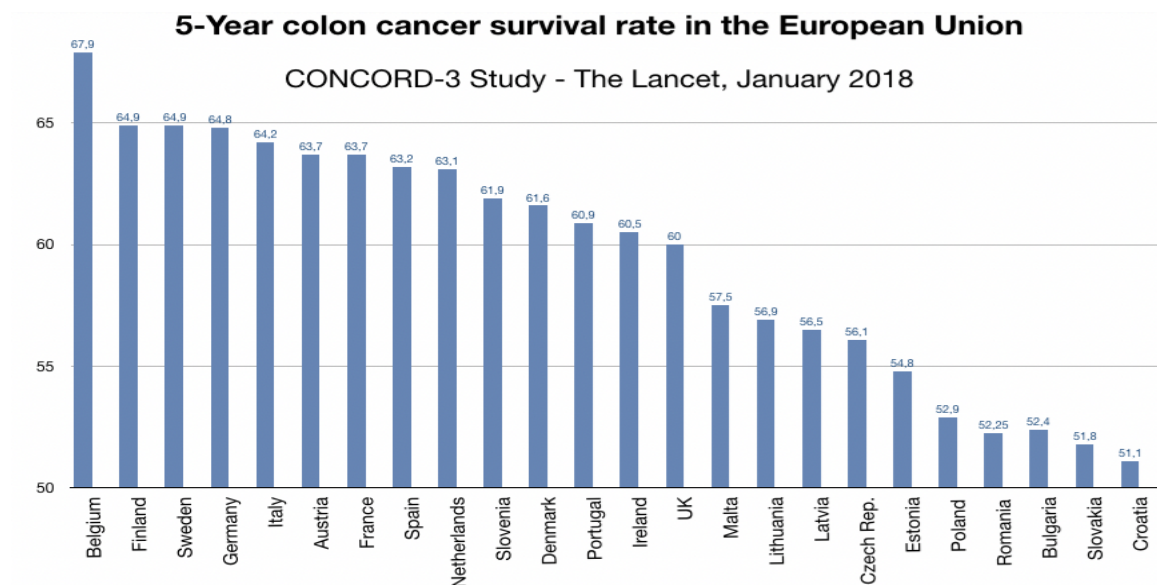


Figure 2 : Taux de survie à 5 ans pour le cancer du côlon au sein de l'Union Européenne (étude CONCORD)

### **3.1.6 Traitement du cancer du côlon**

Le traitement du cancer du côlon évolue en fonction des différents stades de la pathologie, ces stades sont repris par l'UICC et sont présentés sous la forme du TNM qui a été précédemment illustré (cfr. 3.1.3). La chirurgie est la pierre angulaire du traitement mais ce geste chirurgical s'inscrit dans une approche multi-disciplinaire. La chirurgie à visée curative, sans nécessité d'un traitement adjuvant, peut être envisagée jusqu'au stade 2 en accord avec l'équipe multidisciplinaire et à la condition qu'un curage ganglionnaire dénombrant au moins 12 ganglions soit réalisé. Pour que la résection du tissu tumoral soit considérée comme totale, une analyse est effectuée par un anatomo-pathologiste qui permet alors de garantir que la qualité des marges de résection de la pièce est soit : microscopiquement saine (dénomination R 0), macroscopiquement saine (dénomination R 1) ou envahie par des cellules tumorales (dénomination R 2).

Au stade 0, on a généralement recours à une chirurgie locale sous la forme d'une polypectomie endoscopique réalisée au cours d'une recto- ou d'une coloscopie. Une résection en bloc est nécessaire afin d'évaluer les marges de résection (une distance inférieure à 1mm est considérée comme une marge positive) et les éventuels envahissements lymphatiques. On évalue ensuite la nécessité d'un geste complémentaire pour les tumeurs T1 sur base des 4 principaux critères déterminants de l'invasion ganglionnaire : l'invasion sous-muqueuse  $\geq 1\text{mm}$ , l'invasion lymphatique, tumor budding ou une tumeur faiblement différenciée (34). En cas de haut risque d'invasion ganglionnaire, on réalise une chirurgie radicale complémentaire. Indépendamment du stade et en fonction de l'emplacement, le geste peut s'accompagner de la réalisation d'une iléostomie ou d'une colostomie temporaire pour permettre la cicatrisation des tissus avant le retour du passage des selles.

Au stade 1, le geste chirurgical est systématiquement accompagné d'un curage ganglionnaire. Aux stades 2 et 3, le geste chirurgical est systématiquement accompagné d'un curage ganglionnaire en raison de l'envahissement des nœuds lymphatiques. Le geste chirurgical peut éventuellement être accompagné d'une chimiothérapie adjuvante afin de diminuer le risque de récurrence. La chimiothérapie adjuvante intervient après l'opération chirurgicale pour, en moyenne, une durée de 6 mois. Les options principales pour la composition de la chimiothérapie sont Folfox (5-FU, leucovorin et oxaliplatine) ou CapeOx (capecitabine et oxaliplatine). On note toutefois l'absence de métastases ou de carcinomatose qui apparaissent dans le dernier stade de classification.

Au stade 4, le cancer d'origine colorectal s'est propagé au niveau d'organes à distance via des embolies de cellules malignes que nous dénommons « métastases ». La localisation préférentielle de ces métastases est le foie mais elles peuvent également se retrouver au niveau des poumons, du péritoine ou encore du cerveau. La chirurgie seule n'est alors plus considérée comme curative sauf exceptions très précises avec, par exemple, une éventuelle atteinte métastatique circonscrite au niveau du foie qui permettrait de réaliser une ablation totale des métastases (32). Lorsque l'atteinte est propagée et empêche le geste chirurgical d'être complet, une chimiothérapie néo adjuvante peut être proposée afin de rendre opérable le site de l'atteinte métastatique (32).

En cas d'atteinte trop étendue du cancer, la chimiothérapie est considérée comme le traitement principal de l'atteinte. La chirurgie occupe alors un rôle palliatif et peut s'avérer nécessaire pour soulager, par exemple, une obstruction intestinale provoquée par l'augmentation de volume de la tumeur. La réalisation d'une colostomie terminale peut également être envisagée pour soulager les derniers mois de vie du patient.

## **3.2 La laparoscopie**

### **3.2.1 Historique de la technique**

La laparoscopie est une voie d'abord chirurgicale qui a révolutionné le monde de la chirurgie. Elle fut tout d'abord décrite comme une technique permettant d'explorer les cavités séreuses du corps humain sans les exposer aux effets secondaires associés à une laparotomie exploratrice. Cette technique fut tout d'abord développée en 1910 par un pionnier du domaine, Christian Jacobaeus, (28) dans un but diagnostique pour des patients présentant des plaintes abdominales non spécifiques associées à de l'ascite (29) . Dès 1910, les pionniers de la technique comprennent le potentiel de la technique et identifient déjà les premières indications thérapeutiques dans un traité publié la même année (29) .

Les premiers consensus, établis suite à des conférences réunissant Jacobaeus ainsi que des confrères internationaux, tiennent compte de l'efficacité démontrée de la laparotomie tout en retenant un intérêt potentiel à la nouvelle technique. Une identification sommaire des différents organes accessibles par laparoscopie est alors réalisée ; par exemple, le foie ainsi que la vésicule biliaire sont considérés comme aisément accessibles tandis que l'estomac est alors considéré comme inaccessible. Ils s'entendent sur une démarche binaire selon laquelle, en cas de plaintes abdominales aspécifiques, un chirurgien devrait systématiquement préférer une laparotomie exploratrice tandis qu'un interniste expérimenté à l'exercice devrait préférer une endoscopie chirurgicale complétée qu'une chirurgie complémentaire le cas échéant. Suite à cela, un textbook

sur la laparoscopie exploratrice est rédigé en 1924. Par la suite, la technique ne connaît que peu de progrès pendant les cinq décennies suivantes.

Il faut attendre les années septante avant de voir l'usage de la laparoscopie chirurgicale se développer notamment à l'initiative d'une équipe de recherche de l'université de Kiel, en Allemagne, sous l'initiative de Kurt Semm qui travaille entre autres au développement d'instruments adaptés et à l'établissement de guidelines pour des indications opératoires notamment dans le domaine de la gynécologie (ovariectomie, myomectomie, etc.) (15). Il réalise d'ailleurs la première appendicectomie par laparoscopie en 1982 (31) .

Le concept de la laparoscopie connaît un essor particulièrement important à partir du début des années 1990 ; son utilisation pour l'exploration via des orifices naturels (cystoscopie, proctoscopie, gastroscopie, laryngoscopie) est alors considérée comme une procédure à exécuter en première intention par les praticiens.

La première cholécystectomie par laparoscopie fut réalisée en 1985 par Mühe en Allemagne (16). Concernant le système colorectal, au début des années 1990 la colectomie par voie laparoscopique était considérée comme une technique innovante ; en effet, à l'époque la laparoscopie avait déjà fait ses preuves dans de nombreux domaines de chirurgie. Toutefois, elle est alors toujours sujette à de nombreuses interrogations. Notamment, le devenir à long terme des tumeurs colorectales opérées par voie laparoscopique qui reste incertain faute d'études comparatives à long terme. La principale préoccupation historique en chirurgie colorectale concernait l'éventualité d'un risque supplémentaire de dissémination des cellules cancéreuses en post-opératoire pour une laparoscopie en comparaison à une laparotomie exploratrice (31) . Cette supposition était basée sur un rapport établissant un taux de rechutes de 21% pour la laparoscopie en comparaison à 0,6% pour la laparotomie. Il fallut attendre que plusieurs études prospectives mettent chacune en évidence une similarité des résultats oncologiques à long terme (environ 1% de rechutes dues à des métastases) entre les 2 techniques avant que la technique ne soit finalement acceptée comme une solution fiable dans le traitement du cancer colorectal. Il faudra attendre un rapport du Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group trial en 2004 avant que la technique ne soit définitivement considérée comme aussi efficace et fiable que la laparotomie dans le traitement des cancers colorectaux. L'une des principales percées fut donc l'obtention de résultats oncologiques favorables à long terme pour la laparoscopie interventionnelle (30).

C'est dans la continuité de la démarche mini-invasive que la laparoscopie à trocart unique ou « Single-Incision-Laparoscopic-Surgery (SILS) » a été développée. La SILS est une technique chirurgicale qui nécessite une incision unique, contrairement à la laparoscopie classique, où plusieurs incisions sont réalisées, au travers de laquelle un ou plusieurs trocarts sont placés afin que le chirurgien puisse manœuvrer avec ses instruments (13,24). Elle constitue une évolution logique dans la « Minimal Invasive Surgery ».

La technique SILS fut d'abord décrite en 1997, dans le cadre d'une cholécystectomie trans-ombilicale, par Navarra (17) . La motivation initiale pour ce nouveau procédé était de réaliser une opération chirurgicale sans cicatrice opératoire. La manipulation, étant novatrice, va souffrir du manque d'appareillages nécessaires et donc ne connaîtra pas un attrait immédiat.

Depuis, l'intérêt des chirurgiens vers la technique a été motivé par la mise en place de produits adaptés sur le marché (dispositif SILS) ainsi que par le développement de configurations spécifiques, notamment l'introduction de techniques conventionnelles comme la configuration type « Mickey Mouse » avec trois trocarts (1 optique et 2 instrumentaux) (18) apparue vers 2005.

En substance, une intervention SILS se prépare comme suit :

- a. On procède tout d'abord à une incision abdominale courte (3-4cm) ;
- b. On place un dispositif SILS, dispositif en plastique bombé qui permet le passage des trocarts à travers sa structure et qui garantit l'étanchéité de la voie d'abord, au niveau de l'incision pratiquée ;
- c. On insuffle du CO<sub>2</sub> à travers le dispositif dans la cavité abdominale afin d'induire un pneumopéritoine ce qui permet de distancer les différentes structures;

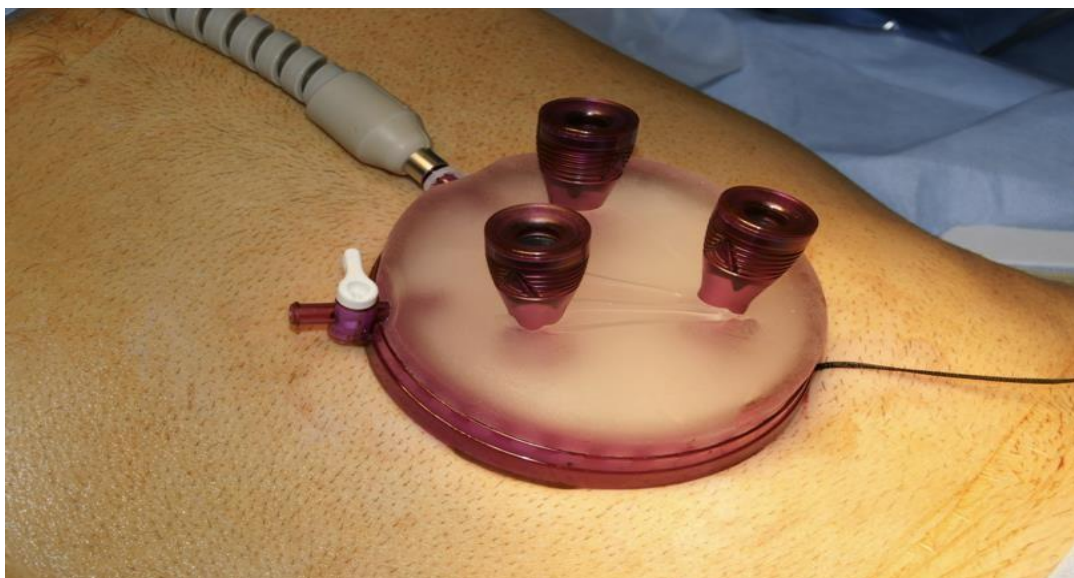


Photo 1 : mise en place d'un dispositif SILS au début d'une opération

### 3.2.2 Avantages et inconvénients de la technique

Toutes les études initiales tendent à démontrer que le SILS s'avère être un mode opératoire réalisable, qui permet un meilleur respect de l'intégrité corporelle (13) . En comparaison à une technique multiport, la morbidité de la technique SILS se révèle équivalente (14) . La méthode permet également une diminution des cicatrices ainsi que des douleurs post-opératoires (21). La gêne occasionnée par la perte de triangulation tissulaire lors de la manipulation reste l'inconvénient principal de la technique alors-même qu'elle est garantie par la technique en multiport conventionnelle (13) . Il y a également une perte de la vision binoculaire ainsi qu'une perte de proprioception qui lui est associée (25) .

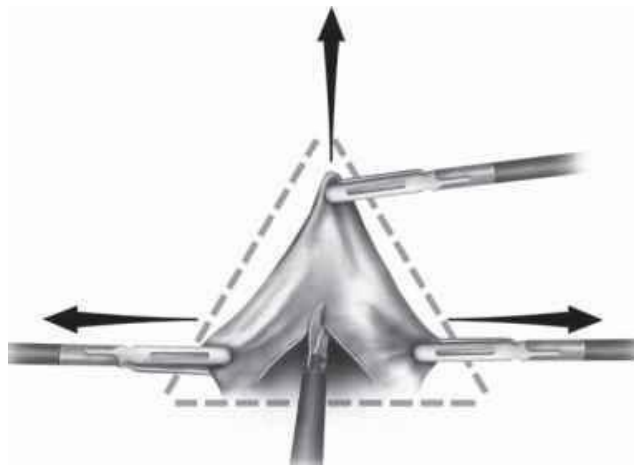


Figure 3 : Illustration du concept de triangulation tissulaire

Pour compenser ces déficits intrinsèques au SILS, le chirurgien peut opter pour différentes approches :

- a. Le croisement des instruments à l'intérieur de la cavité abdominale du patient via des instruments articulés de manière à ce que la main droite du chirurgien manipule l'instrument situé dans son champ visuel gauche. Cette disposition permet de rétablir la triangulation mais induit de la confusion. Elle nécessite une formation particulière du chirurgien pour y remédier ;
- b. Le maintien parallèle des instruments. Cela limite également le champ de manœuvre du chirurgien notamment lors de section chirurgicale intra-cavitaire à cause de la perte de triangulation ;
- c. La technique robotisée qui permet une retransmission en deux dimensions des images adaptée à la vision classique du chirurgien. Elle présente de nombreux avantages mais elle a un coût substantiel.

- Single Incision Laparoscopic Surgery (SILS)

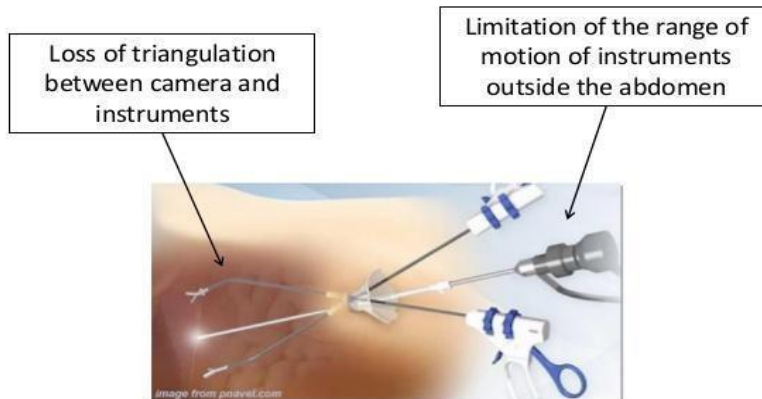


Figure 4 : Illustration des difficultés techniques d'une SILS (single-incision-laparoscopic-surgery)

L'absence de conventions internationales semble également faire partie des freins actuels à l'adoption courante de la technique. Le peu de littérature scientifique sur les résultats à long terme des patients opérés avec cette méthode en est aussi une caractéristique pénalisante (14, 19). Depuis lors, de nouveaux systèmes ont été mis en place pour permettre un contrôle plus intuitif et prévenir les problèmes de croisement des instruments comme la chirurgie robot-assistée.

### 3.2.3 Les nouveaux moyens mis en place : chirurgie robot-assistée

La première série de cas clinique via chirurgie robot-assistée pour une opération de type LESS a été publiée en 2009 (26). Le programme Da Vinci permet de compenser la perte de triangulation tissulaire en associant un croisement des instruments sans conséquence pour la vision du chirurgien (25). La machine prend simplement l'instrument dévolu à la main gauche dans la main robotique droite et inversement. Elle garantit également une vision en trois dimensions ainsi qu'un degré de mobilité inatteignable pour le chirurgien autorisant ainsi des gestes non-réalisables en temps normal. Elle permet aussi de mettre tous les chirurgiens sur le même pied d'égalité quant à la précision du geste chirurgical par exemple en démultipliant le geste du chirurgien par un facteur inférieur à 1. De nouveaux programmes sont encore attendus avant de pouvoir garantir une pratique généralisée dans le domaine chirurgical (26).

La chirurgie robot-assistée a ainsi le potentiel de répandre la pratique du SILS de manière nettement plus efficace (25) .

### **3.2.4 SILS en chirurgie colorectale - oncologique**

Dans le cadre du traitement pour le cancer colorectal, la voie d'approche dite laparoscopique est devenue progressivement prévalente à partir des années 1990 (14,19) . De nombreuses études cliniques ont démontré la faisabilité de la technique ainsi que l'absence d'augmentation des comorbidités oncologiques post-opératoires comme indiqué précédemment. La première hémicolectomie laparoscopique est publiée par Jacobs et al. en 1991 (21,25). La technique est alors vue comme un potentiel remplacement de la laparotomie, référence absolue à l'époque pour les pathologies oncologiques. La chirurgie laparoscopique se révéla aussi efficace à long terme que la colectomie ouverte pour les pathologies tumorales (cfr. 3.2.1).

Actuellement, la SILS est une procédure qui est employée par de nombreux auteurs pour le cancer colorectal. Elle présente quantité d'avantages repris plus haut mais elle nécessite également des conditions particulières.

De nombreuses études, basées sur de larges échantillons de patients opérés sous SILS, ont été réalisées (21, 22). Elles ont permis d'établir que la technique permettait de conserver les avantages garantis par la SILS dans le cadre de pathologie non-tumorales tout en respectant les « outcomes opératoires » à court-terme propres à l'oncologie. Bien qu'initialement développée pour des lésions bénignes, la question se pose désormais, vu son succès croissant, d'étendre son utilisation aux cancers plus invasifs (14) . La classification T4 de la tumeur fait notamment partie des critères d'exclusion de nombreuses études portant sur les morbidités post-opératoires à court-terme via SILS (7). Il est à noter que ce constat est aujourd'hui remis en cause par différentes publications. Le croisement des résultats des études réalisées par Kim et al. (20) et par Famiglietti, D. Léonard et A. Kartheuser (19) suggère en effet que les critères d'inclusion des patients pour cette technique chirurgicale devraient être les mêmes que pour la laparoscopie. Dès lors, la véritable limite du SILS ne serait pas le stade de la tumeur comme proposé initialement mais plutôt l'expérience du chirurgien. Le stade T4 ne peut donc pas prévenir un patient de bénéficier d'un traitement de type « Minimal Invasive Surgery » ce qui constitue un pas en avant dans le domaine chirurgical. Il est toutefois important de noter que la nouveauté de la technique implique un manque de connaissance sur l'évolution à long terme et ce, essentiellement pour les patients opérés pour des cancers colorectaux (13, 14, 19) .

### **3.3 Objectifs de notre étude**

Sur base d'une lecture de la littérature scientifique, nous avons pu constater le manque d'informations concernant les résultats oncologiques à long terme des patients atteints de cancers

d'origine colorectale opérés avec la voie d'abord selon SILS en comparaison aux voies d'abord plus traditionnelles (i.e laparoscopie, laparotomie).

L'objectif de ce mémoire consiste en une étude de non-infériorité établie sur base des résultats oncologiques à long terme des patients opérés par voie SILS en comparaison avec les patients opérés par voie coelioscopique.

Nous avons ainsi comparé ces deux cohortes sur base du taux de récurrence (locale ou à distance), de la survie sans rémission et de la survie avec rémission.

#### **4. Méthodes**

Il s'agit d'une étude d'approche rétrospective cas-témoin comparant une première cohorte de 100 patients adultes atteints de cancer du côlon ou du rectum opérés en chirurgie colorectale par la technique SILS, dont le geste a été accompagné d'un curage ganglionnaire, au sein de l'Unité de Chirurgie Colorectale des Cliniques universitaires Saint-Luc, entre août 2011 et février 2015 avec une seconde cohorte de 55 patients concernant une atteinte de même nature opérée par voie coelioscopique classique, accompagnée également d'un curage, entre janvier 2011 et novembre 2015. L'étude se base sur la revue des dossiers médicaux des patients de chacune des deux cohortes répartis en fonction de la voie d'abord employée. Nous avons constitué les cohortes en ajoutant les patients de manière consécutive au cours des périodes pré-citées afin d'obtenir un suivi suffisamment important. Les données statistiques présentées sont calculées sur base d'une méthode en analyse de survie. Selon le type de variables, l'analyse statistique comporte des tests non-paramétriques de Wilcoxon ou des tests de Student pour les variables continues, ainsi que des tests de Fischer ou de chi-carré pour les variables discrètes. Par la suite, nous avons réalisé des analyses univariées entre les différentes variables avant de réaliser des analyses multi-variées en modèle linéaire. Dans le cadre des analyses univariées, nous avons considéré un seuil de  $p=0,05$  pour pouvoir considérer un résultat comme significatif. Dans le cadre des analyses multi-variées, nous avons conservé le même seuil de significativité. Nous avons également déterminé un seuil pour déterminer si une variable pouvant être considérée dans l'analyse comme étant  $p=0,1$ . Un log-rank test a été employé afin de comparer les différentes courbes de survie des deux cohortes, à savoir la survie sans récurrence et la survie globale. Pour tenir compte des éventuelles variables confondantes, nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée par risques proportionnels selon Cox des courbes de survie pour chacune des deux cohortes. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP, ©2014 SAS Institute Inc., Cary, NC 27513, USA.

Nos critères d'exclusions sont les suivants : un examen anatomo-pathologique post-opératoire non-concluant pour un adénocarcinome d'origine colorectale ainsi que les patients présentant

deux lésions oncologiques primaires révélées au bilan pré-opératoire. Ceux dont le curage ganglionnaire a ramené moins de 12 ganglions ont fait l'objet d'une indication pour un traitement adjuvant ou bien un geste complémentaire. Les patients dont le geste chirurgical n'a pas été accompagné d'un curage ganglionnaire ont d'emblée été rejetés.

Pour chaque patient, nous avons récolté différentes variables que nous avons regroupées par classes :

- Les variables démographiques
  - Le sexe
  - L'âge
  - Le BMI
  - Le score ASA
  - Les antécédents chirurgicaux (abdomino-pelvien)
- Les variables oncologiques
  - La stadification TNM
  - La présence de métastases et leurs localisations
  - L'évaluation du curage ganglionnaire réalisé
- Les variables chirurgicales
  - La voie d'abord employée
  - Le site de l'incision SILS
  - La conversion éventuelle en mini-laparotomie et la cause
  - La procédure employée
  - Les éventuels gestes associés
  - La durée opératoire
  - La survenue de complications intra-opératoires
- Les variables post-opératoires
  - La durée d'hospitalisation post-opératoire
  - Le suivi post-opératoire selon le protocole « Fast-Track » ou non
  - La survenue de complications post-opératoires
  - Le score Dindo-Clavien qui est un score permettant d'évaluer les complications post-opératoires sur une échelle allant de I à V correspondant à des niveaux de gravité croissante (20)
  - Les transfusions réalisées

- La survenue d'une éventration
- Les variables propres au suivi oncologique
  - Suivi moyen de manière globale
  - Suivi moyen sans récurrence

Les données sont présentées selon le type de variable : soit sous forme de pourcentages et de dénombrement absolu, soit de moyennes et déviations standards.

Les données statistiques présentées sont calculées sur base d'une méthode en analyse de survie.

## **5. Résultats**

### **5.1 Patients**

Entre Décembre 2009 et Novembre 2015, nous avons sélectionné 155 patients de manière rétrospective afin d'évaluer les résultats oncologiques à long terme en comparant la voie d'abord coelioscopique classique et la voie d'abord SILS.

Pour chaque patient, nous avons récolté différentes variables que nous avons regroupées par classes comme précité.

### **5.2 Variables démographiques**

Nous retrouvons 155 patients qui constituent la cohorte globale avec, respectivement, 75 femmes (48,4%) et 80 hommes (51,6%). L'âge moyen est de 66,6 ans  $\pm$  13,7 ans avec un BMI moyen de 25.9  $\pm$  4.4kg/m<sup>2</sup>. Une majorité des participants présentaient d'emblée un risque opératoire modéré avec un score de l'American Society of Anesthesiologist (ASA) d'au moins 2/4 dans 74% des cas (Tableau 1).

Retenons également que 46% des participants avaient des antécédents chirurgicaux à localisation, soit abdominale, tel qu'une appendicectomie, soit pelvienne, tel qu'une hystérectomie. Les opérations endoscopiques par les voies naturelles, telles que les TURP, n'ont pas été comptabilisées parmi les antécédents opératoires.

On retrouve une différence significative entre les deux échantillons au niveau du BMI ( $p < 0,0001$ ), les patients au sein de la cohorte laparoscopie classique ont tendance à avoir un BMI plus important qu'au sein de la cohorte SILS.

Il n'y a pas de différence significative entre nos deux échantillons concernant des variables telles que le sexe ( $p = 0,836$ ), l'âge ( $p = 0,890$ ), le score ASA ( $p = 0,153$ ) ou encore les antécédents chirurgicaux à localisation abdomino-périnéale ( $p = 0,8356$ ).

| Variabes                      | Cohorte globale | Cohorte SILS | Laparoscopie classique | p       |
|-------------------------------|-----------------|--------------|------------------------|---------|
| N                             | 155             | 100          | 55                     |         |
| Sexe                          |                 |              |                        | 0,8369  |
| Homme                         | 80 (52%)        | 51 (51%)     | 29 (53%)               |         |
| Femme                         | 75 (48%)        | 49 (49%)     | 26 (47%)               |         |
| Age<br>(Moyenne ± Ecart-type) | 66,6 ± 13,7     | 66,7 ± 14,3  | 66,4 ± 12,7            | 0,8900  |
| BMI                           | 25,9 ± 4,4      | 24,5 ± 3,5   | 28,4 ± 4,8             | <0.0001 |
| ASA                           |                 |              |                        | 0,1533  |
| 1                             | 15 (9,4%)       | 13 (13%)     | 2 (3,6%)               |         |
| 2                             | 101 (65%)       | 63 (63%)     | 38 (69%)               |         |
| 3                             | 38 (24%)        | 24 (24%)     | 14 (25%)               |         |
| 4                             | 1 (0,6%)        | 0            | 1 (1,8%)               |         |
| Antcnds chir                  | 93 (46,4%)      | 47 (47%)     | 25 (45,5%)             | 0,8536  |

Tableau 1 : Comparaison démographique entre l'approche par SILS et la laparoscopie classique

### 5.3 Variables oncologiques

On retrouve une différence significative entre deux échantillons étudiés au niveau du stade de la maladie ( $p < 0,0001$ ). En effet, on retrouve 67% des patients avec un stade supérieur à 2 au sein du groupe laparoscopie et 39% des patients avec un stade supérieur à 2 au sein du groupe SILS (Tableau 2). Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre nos deux échantillons concernant des variables telles que le statut métastatique pré-opératoire ( $p = 0,2842$ ) ou la localisation de l'éventuelle métastase ( $p = 0,423$ ).

Pour étudier les résultats oncologiques à court terme, nous avons déterminé, comme variable, le nombre total des ganglions qui n'est pas dépendant de la technique opératoire employée ( $p = 0,894$ ).

| Variabes                  | Cohorte globale | Cohorte SILS | Cohorte laparoscopie classique | p       |
|---------------------------|-----------------|--------------|--------------------------------|---------|
| Stade                     |                 |              |                                | <0,0001 |
| 0                         | 10 (6%)         | 4 (4%)       | 6 (11%)                        |         |
| 1                         | 23 (14%)        | 18 (18%)     | 6 (11%)                        |         |
| 2                         | 45 (29%)        | 39 (39%)     | 6 (11%)                        |         |
| 3                         | 49 (32%)        | 21 (21%)     | 28 (51%)                       |         |
| 4                         | 27 (17%)        | 18 (18%)     | 9 (16%)                        |         |
| Présence de métastase     | 27 (17%)        | 18 (18%)     | 9 (22%)                        | 0,2842  |
| Localisation métastatique |                 |              |                                | 0,4232  |

|                           |             |             |             |        |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Carcinomatose             | 3 (11%)     | 2 (11%)     | 1 (11%)     |        |
| Carcinomatose - hépatique | 1 (3%)      | 1 (5%)      | /           |        |
| Hépatique                 |             |             |             |        |
| Hépatique - pulmonaire    | 20 (74%)    | 14 (77%)    | 6 (66%)     |        |
| Pulmonaire                | 1 (3%)      | /           | 1 (11%)     |        |
|                           | 2 (7%)      | 1 (5%)      | 1 (11%)     |        |
| Ganglions +               | 1,4 ± 2,9   | 1,5 ± 3,3   | 1,1 ± 2,3   | 0,4306 |
| Ganglions totaux          | 19,6 ± 12,5 | 19,8 ± 14,1 | 19,4 ± 8,9  | 0,8496 |
| Ratio des ganglions + (%) | 0,07 ± 0,13 | 0,17 ± 0,14 | 0,07 ± 0,13 | 0,5081 |

Tableau 2 : Comparaison des variables oncologiques entre l'approche par SILS et la laparoscopie classique

#### 5.4 Variables chirurgicales

On retrouve une différence significative entre les deux échantillons concernant le risque de réaliser une conversion par mini-laparotomie au cours de l'opération (p=0,02) (Tableau 3).

Par ailleurs, il n'y a pas de différence significative entre nos deux échantillons concernant des variables telles que la procédure chirurgicale réalisée (p=0,674), la réalisation d'un geste complémentaire (p=0,2491), la durée opératoire (p=0,2249) ou les complications per-opératoires (p=0,290). Quatre patients de la cohorte SILS ont subi une conversion en mini-laparotomie pour des motifs en lien avec leurs atteintes T4 ( une perforation de la tumeur, un saignement de la tumeur, une taille de tumeur trop importante et un envahissement de la paroi abdominale par la tumeur).

| Variables           | Cohorte globale | Cohorte SILS | Cohorte Laparoscopie classique | p      |
|---------------------|-----------------|--------------|--------------------------------|--------|
| Localisation SILS   |                 |              |                                |        |
| Pas de SILS         | 55 (35%)        | /            | 55 (100%)                      |        |
| Para-stomiale       | 2 (1%)          | 2 (2%)       | /                              |        |
| Péri-ombilic        | 97 (62%)        | 97 (97%)     | /                              |        |
| Sus-pubien          | 1 (0,6%)        | 1 (1%)       | /                              |        |
| Conversion en tomie | 15 (10%)        | 15 (15%)     | /                              | 0,0025 |
| Motif de conversion |                 |              |                                |        |
| Adhérences          | 3 (20%)         | 3 (20%)      | /                              |        |
| Obésité             | 3 (20%)         | 3 (20%)      | /                              |        |
| Localisation        | 2 (13%)         | 2 (13%)      | /                              |        |
| Taille              | 3 (20%)         | 3 (20%)      | /                              |        |
| Carcinose           | 1 (6,7%)        | 1 (6,7%)     | /                              |        |
| Perforation         | 2 (13%)         | 2 (13%)      | /                              |        |
| Saignement          | 1 (6,7%)        | 1 (6,7%)     | /                              |        |
| Envahissement paroi | 1 (6,7%)        | 1 (6,7%)     | /                              |        |
| Procédure           |                 |              |                                | 0,6749 |

|                            |            |              |              |        |
|----------------------------|------------|--------------|--------------|--------|
| CPT                        | 0          | 1 (1,8%)     | /            |        |
| Hémi-colectomie droite     | 40 (40%)   | 21 (38%)     | /            |        |
| Hémi-colectomie gauche     | 33 (33%)   | 21 (38%)     | /            |        |
| Résection antérieure PME   | 20 (20%)   | 11 (20%)     | /            |        |
| Résection iléo-caecale     | 1 (1%)     | 0            | /            |        |
| TME selon Heald            | 2 (2%)     | 1 (1,8%)     | /            |        |
| Colectomie totale          | 2 (2%)     | 0            | /            |        |
| Colectomie transverse      | 2 (2%)     | 0            | /            |        |
| Durée opératoire           | 225 ± 63,8 | 220,4 ± 62,0 | 233,4 ± 66,9 | 0,2249 |
| Complication perop         | 10 (6%)    | 8 (8%)       | 2 (4%)       | 0,2900 |
| Type de complication perop |            |              |              | 0,5502 |
| Plaie thermique            | 1 (10%)    | 1 (12,5%)    | /            |        |
| Ischémie colique           | 2 (20%)    | 1 (12,5%)    | 1 (50%)      |        |
| Malfonction agrafeuse      | 1 (10%)    | 1 (12,5%)    | /            |        |
| Perforation                | 1 (10%)    | 1 (12,5%)    | /            |        |
| Plaie splénique            | 1 (10%)    | 1 (12,5%)    | /            |        |
| Saignement                 | 3 (30%)    | 2 (25%)      | 1 (50%)      |        |
| Stase veineuse colon G     | 1 (10%)    | 1 (12,5%)    | /            |        |

Tableau 3 : Comparaison des variables ayant attrait à la prise en charge chirurgicale entre les deux groupes

### 5.5 Variables post-opératoire

Pour les variables relatives au suivi post-opératoire, on ne retrouve pas de différence significative entre nos deux échantillons : pour des variables telles que les complications post-opératoire ( $p=0,4714$ ), le score Dindo-Clavien associé à ces complications ( $p=0,287$ ), la perte de sang éventuelle ( $p=0,910$ ), la survenue d'éventration ( $p=0,8547$ ), la durée d'hospitalisation post-opératoire ( $p=0,2249$ ) et la réalisation du protocole Fast-track ( $p=0,8437$ ).

| Variables            | Cohorte globale | Cohorte SILS | Cohorte Laparoscopie classique | p      |
|----------------------|-----------------|--------------|--------------------------------|--------|
| Complication post-op | 50 (32,2%)      | 30 (30%)     | 20 (36%)                       | 0,4174 |
| Dindo-Clavien        |                 |              |                                | 0,2872 |
| 0                    | 104 (68%)       | 70 (70%)     | 34 (64,2%)                     |        |
| 1                    | 17 (11%)        | 8 (8%)       | 9 (16,9%)                      |        |
| 2                    | 20 (13%)        | 14 (14%)     | 6 (11,3%)                      |        |
| 2a                   | 1 (0,6%)        | /            | 1 (1,9%)                       |        |
| 3a                   | 2 (1,3%)        | 1 (1%)       | 1 (1,9%)                       |        |
| 3b                   | 6 (4%)          | 5 (5%)       | 1 (1,9%)                       |        |
| 4                    | 2 (1,3%)        | 2 (2%)       | /                              |        |
| 4a                   | 1 (0,6%)        | /            | 1 (1,9%)                       |        |
| Total                | 153 (100%)      | 100 (100%)   | 53 (100%)                      |        |
| Dindo-Clavien >2     | 10 (6,5%)       | 8 (8%)       | 2 (4%)                         | 0,29   |
| Transfusion          | 6 (4%)          | 4 (4%)       | 2 (4%)                         | 0,9106 |

|                                   |            |           |          |        |
|-----------------------------------|------------|-----------|----------|--------|
| Durée Hospitalisation post-op (j) | 6,5 ± 7    | 6,6 ± 7,6 | 6,4 ± 6  | 0,2249 |
| Eventration                       | 15 (9,7%)  | 10 (10%)  | 5 (91%)  | 0,8547 |
| Fast-Track                        | 89 (57,4%) | 58 (58%)  | 31 (56%) | 0,8437 |

Tableau 4 : Comparaison du suivi post-opératoire entre les deux groupes

### 5.6 Variables propres au suivi oncologique

Concernant les variables relatives au suivi oncologique, il n'y a pas de différence significative entre nos deux échantillons concernant des variables telles que : le suivi global ( $p=0,7297$ ), la suivi sans récurrence oncologique ( $p=0,8$ ), la survenue de mortalité ( $p=0,647$ ) et la survenue d'une récurrence ( $p=0,354$ ).

| Variable                           | Cohorte globale | Cohorte SILS | Cohorte Laparoscopie classique | p      |
|------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------------|--------|
| Suivi moyen global (mois)          | 55,6 ± 25,2     | 57,3 ± 24,4  | 55,8 ± 26,41                   | 0,7297 |
| Suivi moyen sans récurrence (mois) | 52 ± 27,1       | 52,3 ± 27,9  | 53,4 ± 26,7                    | 0,8009 |
| Mortalité                          | 40 (25,8%)      | 27 (27%)     | 13 (24%)                       | 0,6470 |
| Récurrence                         | 16 (10%)        | 12 (12%)     | 4 (7%)                         | 0,3547 |

Tableau 5 : Comparaison du suivi oncologique entre les deux groupes

### 5.7 Qualité chirurgicale oncologique : variables, analyse uni- et multi-variée

Nous avons pris en compte le nombre total de ganglions lymphatiques extraits comme indicateur de la qualité chirurgicale oncologique afin de déterminer les résultats oncologiques à court terme. Le but étant de prouver que l'on n'a pas retiré moins de ganglions en employant une technique plutôt qu'une autre. Dans le cadre d'une approche de non-infériorité, il est important de mettre en évidence des résultats égaux nonobstant la technique employée.

En réalisant des analyses univariées, nous mettons en évidence que l'âge ( $p=0,01$ ) et le stade ( $p=0,0009$ ) vont avoir une influence significative sur le nombre total de ganglions qui vont être

extraits lors de la chirurgie contrairement à la voie d'approche d'employée qui, elle, n'a pas une influence significative ( $p=0,8496$ ).

Nous avons également évalué, avec une approche univariée, les éventuelles influences des variables suivantes qui se sont révélées non-significatives : la localisation du site SILS ( $p=0,742$ ), le score ASA ( $p=0,6453$ ), les antécédents chirurgicaux abdomino-pelvien ( $p=0,6562$ ), le type de procédure ( $p=0,5148$ ), la conversion en tomie ( $p=0,4562$ ) et le BMI ( $p=0,08$ ).

Ensuite, la réalisation d'une analyse multivariée par modèle de régression linéaire avec les variables âge ( $p=0,01$ ), le stade ( $p=0,0009$ ) et le BMI ( $p=0,02$ ) a permis de déterminer que ces 3 variables ont une influence significative sur le nombre total de ganglions extraits au cours de l'opération.

Par exception, nous avons décidé de tenir compte du BMI dans l'analyse multi-variée afin de contrôler l'influence de cette variable en raison de sa relevance clinique, en dépit de l'absence d'influence significative ( $p>0,1$ ) lors de l'analyse univariée.

L'abord chirurgical ne s'est donc pas révélé comme un facteur déterminant la qualité du curage ganglionnaire.

#### **5.8 Qualité chirurgicale : variables, analyse uni- et multi-variée**

Afin d'évaluer la qualité du geste chirurgical, nous avons décidé de prendre en compte les complications classées comme étant supérieures à un score de 2 sur l'échelle de Dindo-Clavien. Lors de l'analyse univariée, nous n'avons pas mis en évidence d'influence significative concernant les différentes variables que nous avons sélectionnées : la voie d'approche employée ( $p=0,290$ ), le score  $ASA>2$  ( $p=0,185$ ), les antécédents chirurgicaux abdomino-pelviens ( $p=0,187$ ), le type de procédure ( $p=0,472$ ) ainsi que le stade de la maladie ( $p=0,148$ ).

Pour l'analyse multivariée, nous avons sélectionné certaines variables dont l'importance clinique était relevante dans le modèle multivarié malgré la non-significativité initiale.

Nous avons donc réalisé une analyse multivariée par modèle de régression linéaire en tenant compte de la voie d'approche employée ( $p=0,970$ ), du score  $ASA>2$  ( $p=0,580$ ), du stade de la maladie ( $p=0,0706$ ), des antécédents chirurgicaux abdomino-pelviens ( $p=0,452$ ) et de la procédure réalisée ( $p=0,311$ ).

Par exception, nous avons décidé de tenir compte de la voie d'approche employée et de la procédure réalisée dans l'analyse multi-variée afin de contrôler l'influence de ces deux variables en raison de leur relevance clinique, en dépit de l'absence d'influence significative ( $p>0,1$ ) lors de l'analyse univariée.

Nous retrouvons ainsi une influence significative du stade de la pathologie sur la survenue d'une complication importante classée Dindo >2.

Notons que l'abord chirurgical ne s'est donc pas révélé comme un facteur déterminant la morbidité post-opératoire.

### 5.9 Survie globale : courbes de survie

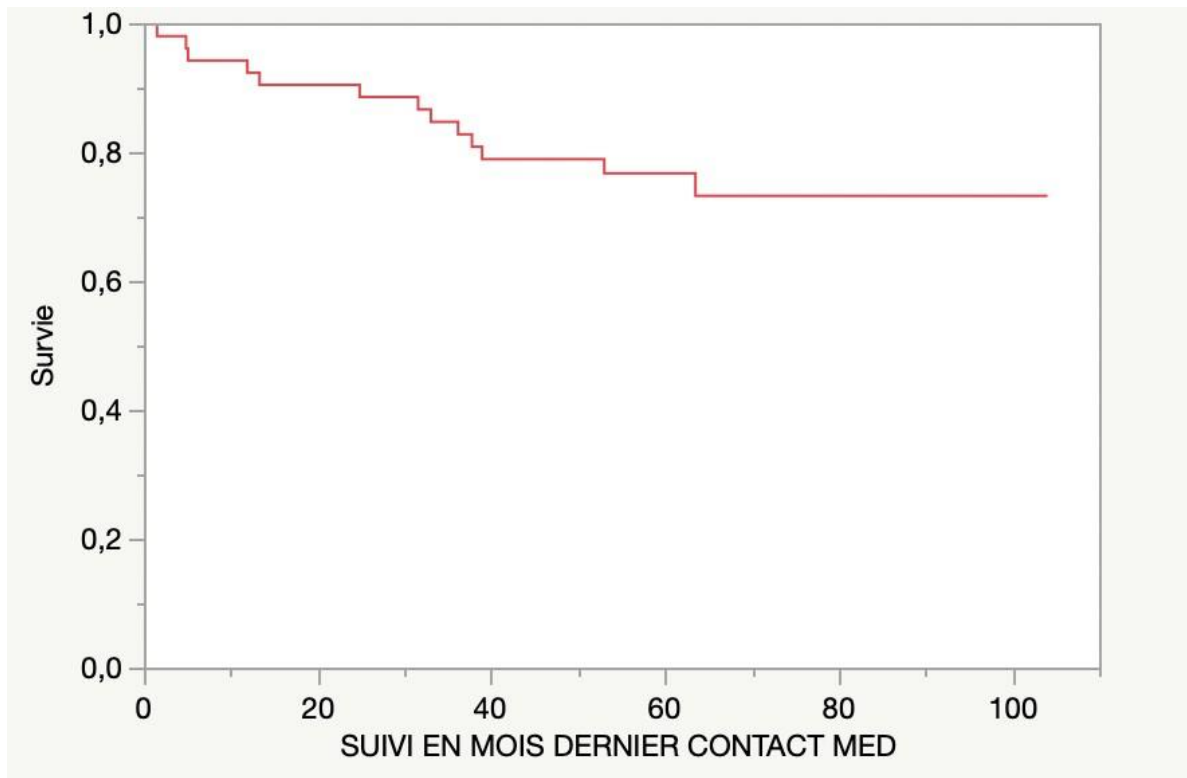


Figure 5 : Courbe de survie globale : cohorte Laparoscopie classique

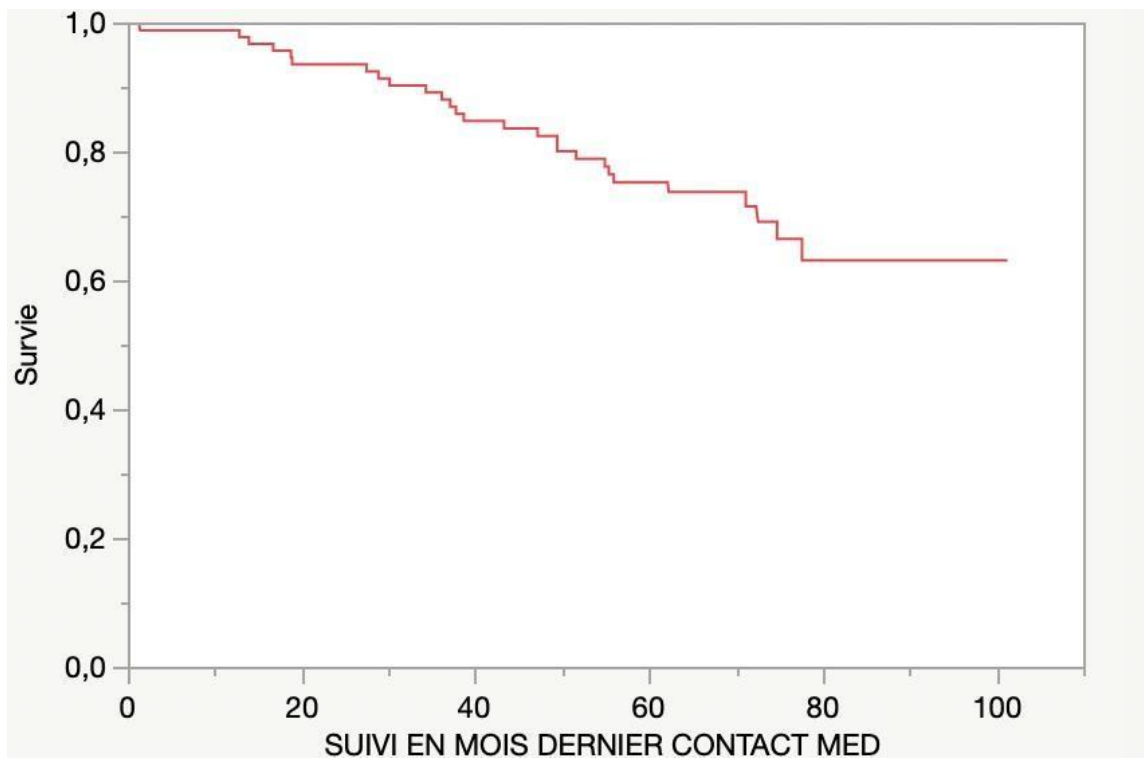


Figure 6 : Courbe de survie globale : cohorte SILS

### 5.10 Survie jusqu'à récurrence : courbes de survie

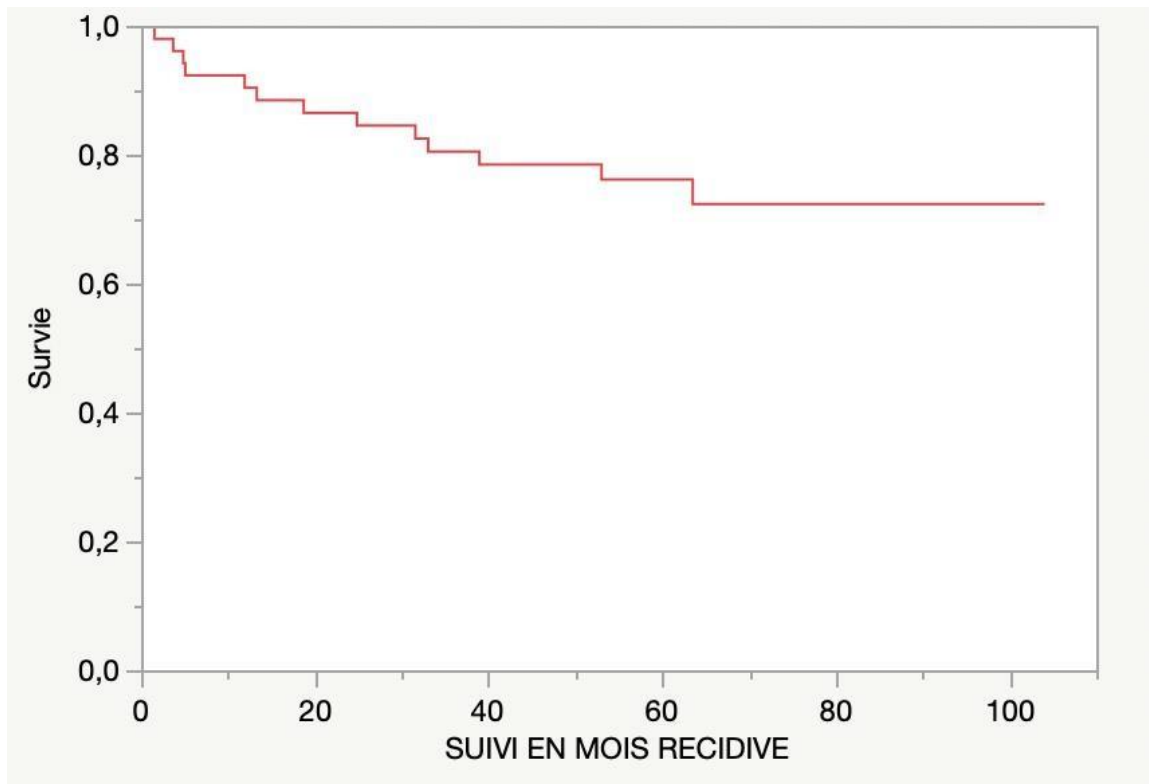


Figure 7 : Courbe de survie jusqu'à récurrence : cohorte laparoscopie classique

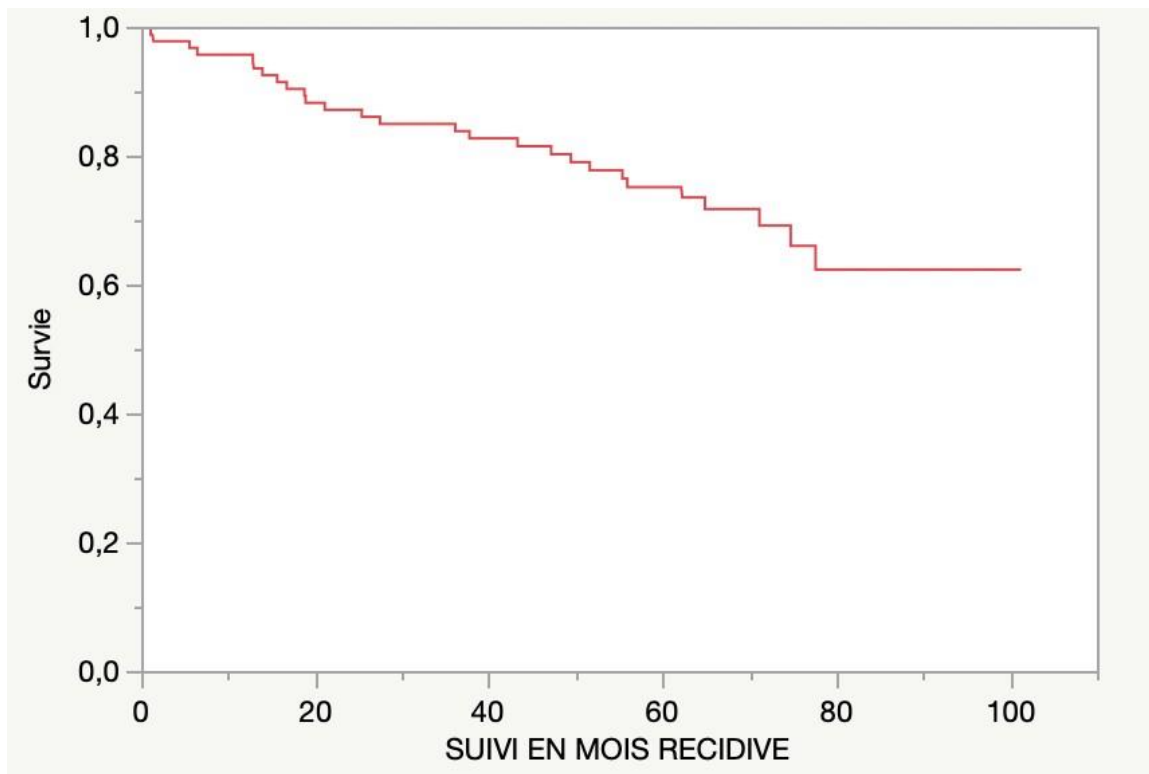


Figure 8 : Courbe de survie jusqu'à récurrence : cohorte SILS

### 5.11 Survie globale : log-rank test et pourcentages de survie

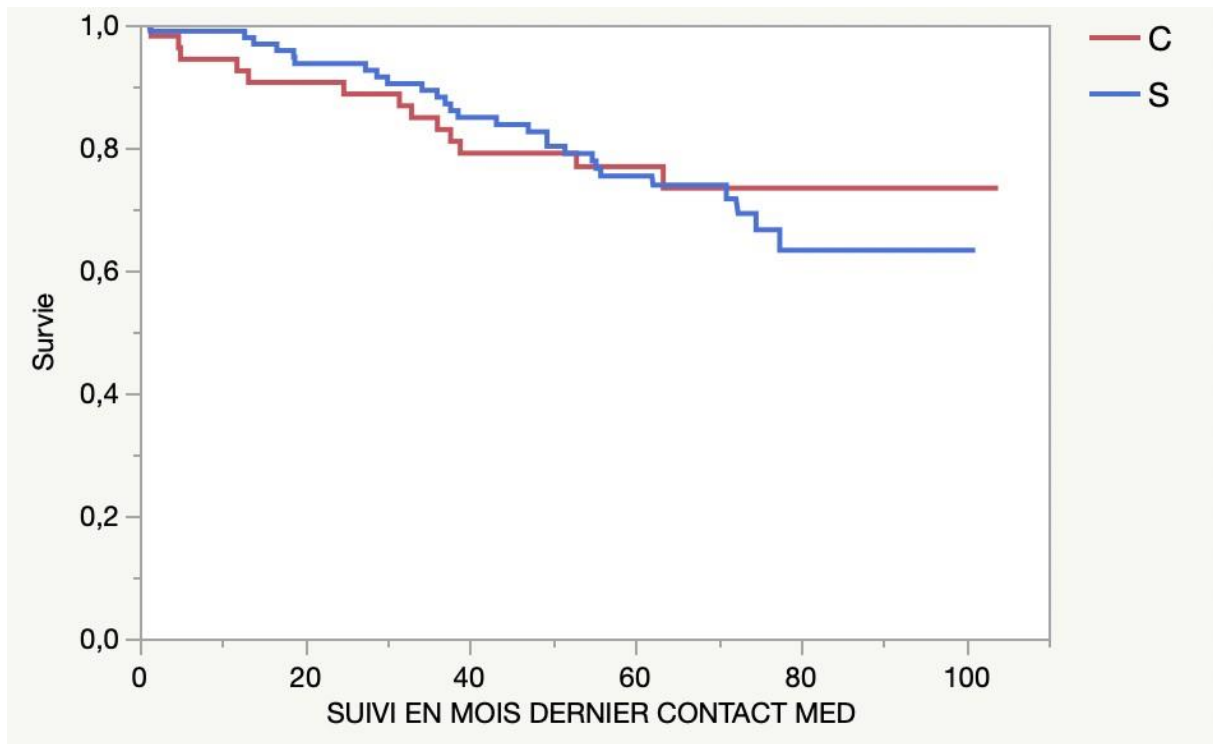


Figure 9 : Analyse univariée pour la survie globale

Log-rank Test comparant les 2 courbes de survie :  $p=0,7776$ .

Survie globale actuarielle exprimée en pourcentage :

| Durée de survie | Cohorte Laparoscopie | Cohorte SILS |
|-----------------|----------------------|--------------|
| 2 ans           | 88,7%                | 93,7%        |
| 5 ans           | 76,9%                | 75,37%       |

### 5.12 Survie globale : analyse multivariée par risque proportionnels de Cox

Nous avons réalisé une analyse multivariée par risque proportionnels de Cox afin d'évaluer l'influence des différentes variables que nous avons sélectionnées sur la survie globale.

Le résultat du modèle complet est valide ( $p=0,0001$ ) et permet l'interprétation de ces données. Le BMI ( $p=0,0001$ ), le stade ( $p=0,004$ ) et le score ASA supérieur à 2 ( $p=0,009$ ) ont une influence significative sur la survie globale. Toutefois, la voie d'approche employée, que ce soit par laparoscopie classique ou par SILS, n'a pas une influence significative sur la survie globale ( $p=0,946$ ), tout comme des variables démographiques telles que le sexe ( $p=0,952$ ) et l'âge ( $p=0,204$ ). En conclusion, la survie globale est significativement influencée par l'âge, le score ASA et le stade.

### 5.13 Survie sans récurrence : log-rank test et pourcentage de survie

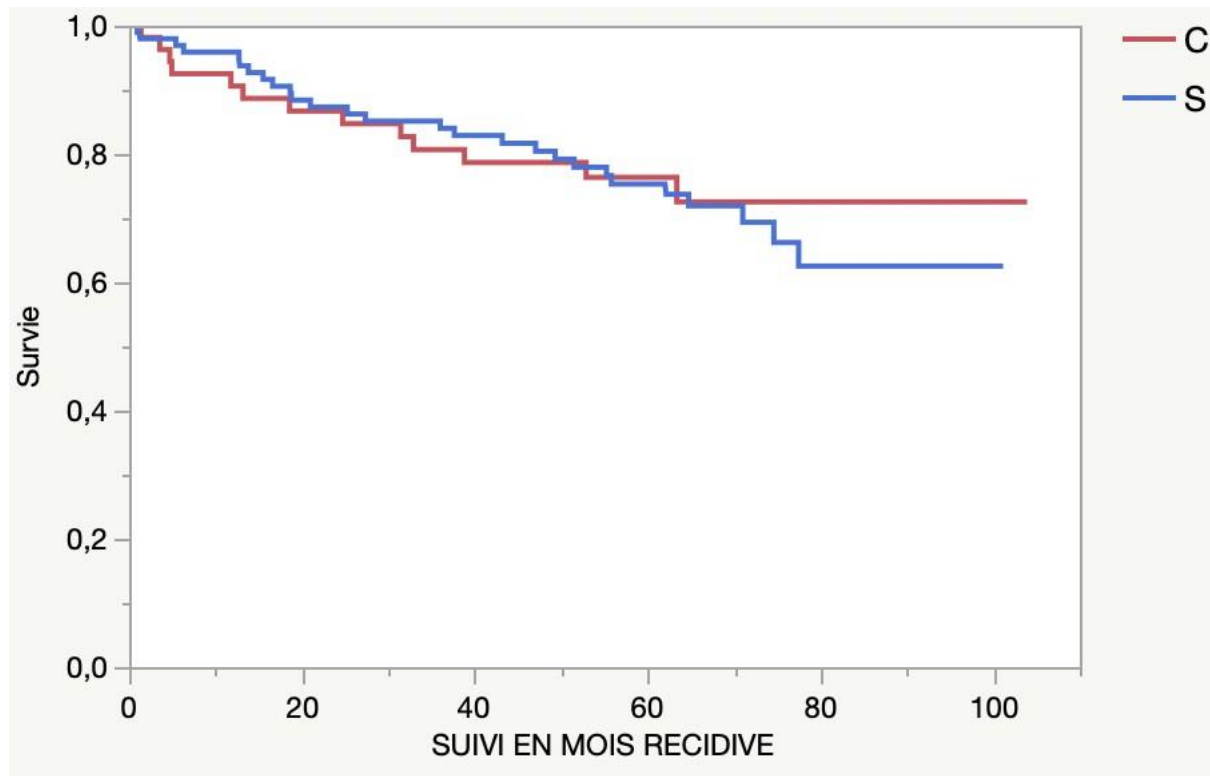


Figure 10 : Analyse univariée pour la survie sans récurrence

Log-rank Test comparant les 2 courbes de survie :  $p = 0,7736$ .

Survie sans récurrence actuarielle exprimée en pourcentage :

| Durée de survie | Cohorte laparoscopie | Cohorte SILS |
|-----------------|----------------------|--------------|
| 2 ans           | 84,7%                | 87,3%        |
| 5 ans           | 76,3%                | 75,3%        |

### 5.14 Survie sans récurrence : analyse multivariée par risque proportionnels de Cox

Nous avons réalisé une analyse multivariée par risques proportionnels de Cox afin d'évaluer l'influence de différentes variables que nous avons sélectionnées sur la survie sans récurrence.

Le résultat du modèle complet est valide ( $p = 0,0001$ ) et permet l'interprétation de ces données. Le BMI ( $p = 0,0007$ ), le stade ( $p = 0,01$ ) et le score ASA > 2 ( $p = 0,02$ ) ont une influence significative sur la survie sans récurrence. Toutefois, comme pour la survie globale, la voie d'abord employée n'a pas une influence significative sur la survie sans récurrence ( $p = 0,592$ ). Nous pouvons poser le même constat pour les variables démographiques qui sont l'âge ( $p = 0,387$ ) et le sexe ( $p = 0,781$ ). En

conclusion, la survie sans récurrence est significativement influencée par le score ASA, le BMI et le stade de la pathologie.

## **6. Discussion**

La technique SILS est une approche chirurgicale qui se démarque de la laparoscopie classique par la réalisation d'une incision abdominale unique permettant la mise en place d'un dispositif SILS traversé de plusieurs trocars permettant le passage des instruments. Elle apporte de nombreux avantages comme la réduction du séjour hospitalier, la réduction des douleurs post-opératoires ou encore un meilleur respect de l'intégrité physique des patients permettant une cicatrice plus esthétique (14,20). Cette approche de type « minimal invasive surgery » a révolutionné le monde de la chirurgie tant dans le domaine de l'urologie, de la gynécologie que celui de la chirurgie digestive notamment colorectale (16,17). Dès lors, on est en droit de se demander si elle a sa place au sein d'une démarche thérapeutique pour les cancers colorectaux par rapport à la laparoscopie, qui est l'actuel « gold-standard ». Pour ce faire, notre étude porte sur les résultats oncologiques à long terme en s'appuyant sur une comparaison de la survie avec ou sans récurrence entre la laparoscopie classique et le SILS.

Enfin, afin d'étoffer notre propos, nous avons voulu comparer nos résultats avec ceux de la littérature scientifique pour améliorer notre précision. Nous avons sélectionné en particulier quatre articles : 1) l'étude CONCORD (10), 2) l'étude de Takahiro Yamanashi, qui regroupe des patients atteints de lésions localement avancées T3-T4 opérées par laparoscopie classique (33), 3) l'étude COST qui est une étude prospective de la survie à 5 ans pour cancers colorectaux : comparaison entre la laparotomie et la laparoscopie (35), et, 4) une étude à court terme de non-infériorité entre SILS et laparoscopie en chirurgie colorectale dans un contexte oncologique (20).

Tout d'abord, cette étude a montré une moyenne de survie globale à 5 ans (laparoscopie classique 76,9% et SILS 75,37%,  $p=0,777$ ) supérieure aux meilleures moyennes présentées dans l'étude CONCORD (71,8%) pour des pays comme la Corée du Sud (10). Nous pouvons établir le même parallèle si l'on compare nos résultats au versant laparoscopique de l'étude COST (76,4%) (35). Ces résultats nous permettent de confirmer que les avantages inhérents à la méthode SILS (réduction douleur post-opératoire, respect intégrité physique) (20) ne se font pas au détriment

d'une prospective de survie inférieure à la laparoscopie classique, même lorsqu'elle est réalisée dans un contexte oncologique.

Ensuite, si l'on s'intéresse à la survie sans récurrence, nous avons obtenu une moyenne de survie à 5 ans (laparoscopie classique 76,3% et SILS 75,3%,  $p=0,773$ ) qui s'est révélée supérieure à l'étude de Takahori Yamanashi (63,5%) (33). Par ailleurs, si l'on compare nos résultats à la cohorte laparoscopique de l'étude COST, ils se sont révélés supérieurs tant en termes de survie sans récurrence (69,2%) qu'au regard du taux de récurrence (12% pour le SILS et 7% pour la laparoscopie classique versus 19,4% pour COST) (35). On peut donc en conclure que la survie sans récurrence et le taux de récurrence à 5 ans ne sont pas impactés par la préférence d'une technique par rapport à une autre. Le choix de la technique à réaliser doit donc dépendre des critères de sélection de la méthode SILS par rapport à la laparoscopie classique ainsi que de l'expertise du chirurgien.

Il est important de tenir compte de la qualité du curage ganglionnaire dans un contexte oncologique car il nous permet d'évaluer l'efficacité d'une technique chirurgicale à mettre en évidence une éventuelle dissémination tumorale. Il est à présent admis qu'il faut prélever au minimum douze ganglions lymphatiques pour pouvoir affirmer l'absence d'invasion des ganglions lymphatiques. Or la cohorte SILS retrouve une moyenne de  $19,8 \pm 14,1$  pour le total de ganglions prélevés. La cohorte laparoscopie classique ne retrouve pas de différence significative ( $p=0,849$ ). Ces résultats correspondent à ceux retrouvés communément dans la littérature scientifique (14, 19, 20). Par exemple, les moyennes retrouvées dans cette étude sont comparables à celles de l'étude de Maggiori et al. où le nombre de ganglions prélevés exprimé en médiane était de 12 (13-36) avec une forte dépendance en fonction de la procédure chirurgicale effectuée (14). Nous ne retrouvons pas cette dépendance au sein de cette étude ( $p=0,514$ ). Toutefois, nous avons pu constater une influence significative en fonction de l'âge des sujets ( $p=0,01$ ) ainsi que de leur stade ( $p=0,0009$ ). Il apparaît clairement que la voie d'approche SILS est tout aussi faisable et sûre que la laparoscopie en termes d'éradication de la tumeur. Cette technique peut donc être réalisée en toute sécurité aussi bien pour les atteintes bénignes du côlon que pour les pathologies malignes. Sur base de ces résultats, nous rejoignons les conclusions de l'étude Famiglietti (14) qui a démontré que le stade tumoral ne constitue pas une limitation à la méthode SILS (voir point 2.2.4). Dès lors, la méthode SILS peut être pratiquée pour des pathologies oncologiques au stade T4. Bien entendu, cette observation a ses limites qui relèvent du bon sens comme, par exemple, l'invasion d'autres organes ou de structures adjacentes révélées lors de l'investigation pré-opératoire (14). L'indication opératoire doit systématiquement être confirmée au cours d'une concertation

multidisciplinaire afin d'évaluer la nécessité de traitements néo-adjuvants. Remarquons qu'au cours d'une opération suivant la méthode SILS, nous pouvons réaliser une exploration abdominale complète à l'aide d'une mini-laparotomie sur la ligne médiane sans nécessité de rajouter des trocarts supplémentaires. Lors de la réalisation de ce geste, nous avons considéré qu'une conversion avait été réalisée.

Néanmoins, il est important d'adresser la différence significative que l'on retrouve au sein de notre étude concernant le taux de conversion opératoire qui est de 9% (15% de la cohorte SILS,  $p=0,0025$ ). En comparant ce taux à la littérature scientifique, on retrouve en moyenne  $\pm 10\%$  de conversion au sein d'une cohorte SILS avec des valeurs s'élevant jusqu'à 25% dans le cadre du traitement des cancers à localisation rectale (14,35). Il est important de souligner que les études précédemment réalisées, sur lesquelles s'appuie la méta-analyse de Maggiori, considéraient les tumeurs de stade T4, la présence de métastases, les antécédents de chirurgie abdominale ainsi que les BMI  $>35$  comme des critères d'exclusions pour la méthode SILS (14). Or, 26% des conversions réalisées au sein de cette étude l'ont été pour un motif de conversion en lien avec une pathologie de stade T4 (cfr point 5.4), comme la taille de la lésion ou l'envahissement de la paroi abdominale, sans que cette observation ne soit statistiquement significative ( $p=0,128$ ). Lorsqu'une étude prend en compte les pathologies de stade T4, comme c'est le cas ici, on peut retrouver un taux de conversion jusqu'à 25% (33). Dès lors, le fait d'avoir pris en charge des patients atteints de maladie oncologique au stade T4, ainsi que des pathologies à localisation rectale, pourrait expliquer ce taux de conversion plus élevé. Également, il est intéressant de remarquer que ce choix n'entraîne pas une augmentation significative de la durée opératoire ( $p=0,224$ ) au sein de la cohorte SILS.

Nous devons également relever les biais potentiels de sélection au regard du BMI et du stade entre nos deux cohortes. En effet, les cohortes sont similaires en termes de démographie (l'âge, le sexe, le score anesthésiologique ASA ainsi que les antécédents opératoires abdomino-pelviens) à l'exception du BMI ( $p=0,0001$ ) qui est significativement plus élevé au sein de la cohorte laparoscopie classique (Tableau 1). Toutefois, comme nous avons pu le constater, il n'existe pas de différence significative entre les courbes de survies des deux échantillons.

Notons que ce biais de sélection est fréquemment retrouvé dans des études comparant la méthode SILS à la laparoscopie classique et que cette moyenne de BMI est comparable à ce que l'on retrouve dans la littérature (14,19,22). Au regard du stade, on retrouve une répartition désavantageuse des stades supérieurs à 2 en faveur de la cohorte SILS : respectivement, 39% pour

la cohorte SILS et 67% pour la cohorte laparoscopie classique (Tableau 2). Toutefois, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les 2 courbes de survie.

## **7. Conclusion**

A la lumière de notre étude, la méthode SILS apparaît comme une alternative faisable et sûre pour les cancers colo-rectaux. Elle permet de démontrer la non-infériorité de la SILS en comparaison à la laparoscopie classique en termes de qualité du curage ganglionnaire, du taux de survenue de récurrences, de survie globale et de survie sans récurrence. On peut à présent affirmer que les patients opérés par cette voie d'abord n'ont pas été pénalisés en terme de survie, que ce soit avec ou sans récurrence.

Nous pensons qu'il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude comparative entre la technique SILS et la laparoscopie classique avec une démarche cette fois-ci prospective randomisée afin de confirmer nos résultats sur la survie avec ou sans récurrence à long terme.

## 8. Bibliographie :

1. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014; 25 (8) : 1650-6.
2. Witold K, Anna K, Maciej T, et al. Adenomas - Genetic factors in colorectal cancer prevention. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2018; 23 (2) : 75-83.
3. Fernandez E, La Vecchia C, Gonsalez JR, et al. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *European Journal of Cancer.* 2005; 41 (3) : 430–437.
4. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 1995–1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004 ; 111 (6) : 155–169.
5. La Vecchia C., et al. Fecal occult blood screening for colorectal cancer: open issues. *Ann Oncol* 2002, 13, 31–34.
6. Dépistage et prévention du cancer colorectal, HAS, Juillet 2013
7. Zauber A., Winawer S., O'Brien M. Colonoscopic polypectomy and long term prevention of colorectal cancer deaths, *N Engl J Med.* 2012; 366 : 687-96
8. Colorectal Cancer: The Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. NICE Clinical Guidelines, No. 131.
9. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1): CD001216.
10. Claudia Allemani, Tomohiro Matsuda, Veronica Di Carlo, Rhea Harewood, Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391 : 1023-1075.
11. Rapport du KCE 2015 : dépistage oncogénétique du syndrome de Lynch et de la polypose adénomateuse familiale
12. Institut National du Cancer, Stades du cancer colorectal
13. Rao PP, Bhagwat S. Single-incision laparoscopic surgery - current status and controversies. *J Min Access Surg* 2011 ;7 : 6-16.
14. Maggiori L, Gaujoux S, Tribillon E, et al., Single-incision laparoscopy for colorectal resection: a systematic review and meta-analysis of more than a thousand procedures. *Colorectal Dis.* 2012; 14(19) : e643-54.

15. Craig A Blum and David B Adams, Who did the first laparoscopic cholecystectomy?, *J Minim Access Surg.* 2011; 7(3): 165–168.
16. Reynolds Walker., Jr The first laparoscopic cholecystectomy. *JLS.* 2001; (5) : 89–94.
17. Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, et al., One-wound laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997; 84 : 695.
18. Raman JD, Bensalah K, Bagrodia A et al., Laboratory and clinical development of single keyhole umbilical nephrectomy, *Urology.* 2007;70(6) : 1039-42
19. F. Famiglietti, D. Leonard, A. Kartheuser et al., Single-incision laparoscopic surgery for locally advanced colorectal cancer: feasibility, short-term and oncologic outcomes *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 2018; 81 (1) : 23-28.
20. Kim S.J., Ryu G.O., Choi B.J. et al., The short-term outcomes of conventional and single-port laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann. Surg.*, 2011; 254 : 933-940.
21. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS, Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 144–50.
22. H. Mufty, S. Hillewaere, B. Appeltans, Single-incision right hemicolectomy for malignancy: a feasible technique with standard laparoscopic instrumentation. *Colorectal Dis.* 2012; 14 (11) : e764-70.
23. Zeltser IS and Cadeddu JA, A novel magnetic anchoring and guidance system to facilitate single trocar laparoscopic nephrectomy. *Curr Urol Rep* 2008; 9 (1) : 62–64.
24. Sara L. Best and Jeffery A. Cadeddu, Development of magnetic anchoring and guidance systems for minimally invasive surgery, *Indian J Urol.* 2010, 418–422.
25. Matthew Whealon, MD, Alessio Vinci, MD, and Alessio Pigazzi, MD, PhD, Future of Minimally Invasive Colorectal Surgery, *Clin Colon Rectal Surg.* 2016, 221–231.
26. Autorino R, Kaouk JH, Stolzenburg JU et al., Current status and future directions of robotic single-site surgery: a systematic Review, *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):266-80.
27. Site internet officiel de l'UICC : <https://www.uicc.org/resources/tnm>
28. Hatzinger M., Jacobaeus H. C. Inventor of Human Laparoscopy and Thoracoscopy, *JOURNAL OF ENDOUROLOGY* Volume 20, Number 11, 2006; 20 (11) : 848-50.
29. Jacobaeus HC. Über die Möglichkeit die Zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden. *Münch Med Wochenschr* 1910;57 : 2090–2092.
30. Andreas M Kaiser, Evolution and future of laparoscopic colorectal surgery, *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 7; 20(41) : 15119–15124.

31. James Yoo, MD, Laparoscopic Colorectal Surgery, Perm J.,2008 Winter; 12(1) : 27–31.
32. Site internet officiel de l’American Cancer Society : <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html>
33. Takahiro Yamanashi, Takatoshi Nakamura, Takeo Sato et al., Laparoscopic surgery for locally advanced T4 colon cancer: the long-term outcomes and prognostic factors Surg Today. 2018; 48 (5) : 534-544
34. Thibaud Koessler, Philippe Bichard, Vincent Lepilliez et al. Epidémiologie, prise en charge et suivi des polypes colorectaux, Rev Med Suisse 2016 ; (12) : 982-988
35. James Fleshman, Daniel J. Sargent et al., Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group Trial, Annals of Surgery, 2007; 246 (4) : 655-62

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | [www.uclouvain.be/mede](http://www.uclouvain.be/mede)