

Traitement des cancers du rectum : comment choisir les thérapeutiques néo-adjuvantes

Objectifs pédagogiques

- Connaître le bilan d'extension pré-thérapeutique
- Connaître les modalités optimales du traitement néo-adjuvant

Introduction

Le traitement des cancers du rectum est dit multimodal puisqu'il fait intervenir en plus de l'acte chirurgical, une radiothérapie préopératoire, et éventuellement une chimiothérapie.

L'ensemble de ces traitements combinés représente un programme long pour le patient, avec pour chaque élément thérapeutique, une morbidité spécifique. Il est donc indispensable de sélectionner correctement les indications de traitement néo-adjuvant, pour ne le proposer qu'aux patients pouvant en tirer bénéfice, en connaissant les objectifs : les traitements néo-adjuvants diminuent le risque de récurrences locales après chirurgie. Ils n'ont pas d'effet sur la survie globale. Ils ne modifient pas les indications chirurgicales et notamment le taux de conservation sphinctérienne.

Ce sujet a été traité dans le chapitre cancers du rectum du Thésaurus national de cancérologie digestive, qui a repris intégralement les RPC de 2007 [1], et qui sert actuellement de

base de réflexion au sein des réunions de cancérologie pluridisciplinaire. Le texte du TNCD requiert toutefois une mise à jour à la lumière des données récentes. Le texte proposé ici reprend donc les propositions du TCND, discutées en fonction des connaissances scientifiques actuelles. Les conclusions présentées ici n'ont pas toutes fait l'objet d'une validation par un groupe de lecture, ni de la validation par un groupe de travail multidisciplinaire selon la méthodologie de l'HAS, à l'exception des phrases suivies d'un grade de recommandation.

Explorations indispensables au choix des thérapeutiques néo-adjuvantes

Le bilan d'extension générale, à la recherche de métastases ne sera pas abordé dans ce chapitre. Toutefois, la découverte de métastases synchrones au cours du bilan général peut modifier la stratégie thérapeutique et donc le choix des traitements néo-adjuvants. Les examens complémentaires ont alors pour objectif la caractérisation la plus précise possible des localisations métastatiques afin d'évaluer leur résécabilité (cf. chapitre Cancer rectal avec métastases synchrones).

Dans le cadre du bilan préthérapeutique, il est recommandé de faire une coloscopie à la recherche de lésions

G. Portier

primitives synchrones et un bilan morphologique (TDM thoraco-abdominal ou cliché thoracique et échographie abdominale) à la recherche de lésions secondaires dont la constatation modifie la prise en charge thérapeutique et le pronostic (grade C).

Les buts des explorations loco-régionales préopératoires sont :

- déterminer la localisation tumorale par rapport à la marge anale et au sphincter externe de l'anus ;
- connaître le stade tumoral (T, N, marge circonférentielle de résection) afin de classer les groupes de patients selon leur risque de récurrence.

De ce bilan initial découlent d'une part l'indication d'un traitement néo-adjuvant, pour les patients pouvant en tirer un bénéfice, le corollaire étant de ne pas traiter inutilement les patients curables par la chirurgie seule, et de leur éviter une surmorbidité liée au traitement.

D'autre part, le geste chirurgical sera planifié en fonction de la situation et du stade tumoral : choix d'une conservation sphinctérienne ou non, d'une exérèse élargie ou au contraire d'une résection transanale, d'une résection intersphinctérienne, d'une anastomose manuelle ou mécanique, d'une laparoscopie ou laparotomie...

■ G. Portier (✉)

Service de chirurgie digestive, CHU Purpan, 31059 Toulouse
E-mail : portier.g@chu-toulouse.fr

Pour évaluer la situation tumorale, le toucher rectal permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum et doit être toujours réalisé en premier. Si la tumeur n'est pas accessible au toucher rectal, il est recommandé de mesurer par rectoscopie rigide ou rectographie de profil la distance du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale et la partie supérieure du sphincter. L'IRM rectale permet également de situer en hauteur la tumeur, et préciser ses rapports avec le sphincter [2].

Les examens complémentaires étudiés pour l'analyse du stade tumoral sont l'échographie endorectale (EER), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et la tomodensitométrie avec injection de produit de contraste (TDM), qui ne semble pas un examen fiable dans cette indication.

Deux revues systématiques ont été publiées [3, 4].

Une méta-analyse hollandaise (niveau 1) comparant les performances respectives de l'EER, et de l'IRM a été publiée [5] : méthode décrite, recherche sur Medline, Embase, Cochrane, Cancerlit de 1985 à 2002, 90 articles retenus avec au minimum 20 patients, avec comparaison au stade histologique, deux lecteurs indépendants avec grille d'analyse standardisée, analyse statistique décrite, avec construction de courbes ROC.

Résultats

- Sur le critère T (extension dans la paroi rectale) de la classification TNM :

L'EER et l'IRM ont une sensibilité équivalente (94 %) pour déterminer l'atteinte de la musculature (T1 vs T2), mais l'EER est plus spécifique (86 % vs 69 %). Cela signifie que l'IRM surclasse plus de tumeurs T1 en T2.

L'EER est supérieure à l'IRM et au scanner pour analyser l'atteinte de la graisse du mésorectum (T2 vs T3). L'IRM est moins sensible et

sous-classe plus de T3 débutants en T2.

L'EER et l'IRM sont équivalentes pour la détermination de l'envahissement des organes péirectaux (T3 vs T4) : sensibilité 70 vs 74 % et spécificité 97 vs 96 %.

- Sur le critère N (envahissement ganglionnaire) : aucun examen n'est supérieur aux autres avec des sensibilités de 67 % pour l'EER, 55 % pour le scanner, 66 % pour l'IRM. Les spécificités sont de 78 %, 76 % et 76 % respectivement. L'IRM avec injection de produit de contraste augmente la spécificité si l'on retient des critères morphologiques (ganglions arrondis, à prise de contraste hétérogène) en plus d'un seuil de taille d'un cm. Les résultats du registre d'Erlangen [4] montrent qu'aucun examen ne peut offrir une concordance diagnostique de l'envahissement ganglionnaire avec l'histologie de plus de 60 %. Cette concordance augmente si on augmente le seuil en sélectionnant les tumeurs avec plus de quatre ganglions suspects en imagerie.
- Sur le critère marge circonférentielle prévisible : l'EER ne voit pas le fascia recti. La méta-analyse de Bipat *et al.* n'a pas pris en compte les études récentes sur l'IRM. Dans l'étude de Beets-Tan *et al.*, l'IRM de 76 tumeurs rectales a montré une efficacité supérieure à 90 % pour la prédiction de la marge circonférentielle. Ce résultat était concordant entre deux observateurs indépendants. La concordance entre la marge histologique et celle prédite par l'IRM a été de 92 % dans l'étude de Brown *et al.* [6-8], et de 95 % dans l'étude de Bisset *et al.* [9].
- Après radiochimiothérapie préopératoire, ni l'EER, ni l'IRM ne sont capables d'analyser efficacement le stade tumoral résiduel.

Une étude comparant le stade histologique (pTN) aux constatations échographiques (usTN) post-radiochimio-

thérapie préopératoire chez 82 patients a montré une corrélation de 48 % pour le T, et 77 % pour le N [10].

Deux études IRM avant et après radiochimiothérapie préopératoire pour des tumeurs T3/T4 (au total 86 patients) ont montré une précision diagnostique de l'IRM de 47 à 52 % pour le T et 64 à 68 % pour le N [11, 12]. Des études récentes suggèrent qu'une diminution de volume tumoral de plus de 75 % est prédictive de réponse histologique quasi complète ou complète, mais la méthode de mesure du volume tumoral n'est pour l'instant pas standardisée et non reproductible en routine [13, 14]. La Société française de radiologie va diffuser sur son site internet une grille de lecture standardisée qui permettra d'harmoniser les analyses de volume, et donc valider cette hypothèse.

L'intérêt de la tomoscintigraphie au ¹⁸FDG (TEP) est en cours d'évaluation dans cette indication et semble supérieure à l'IRM [15]. Toutefois, le couplage des images IRM et TEP ne semble pas apporter de précision supplémentaire.

Synthèse

Avant tout traitement, l'échoendoscopie rectale (EER) est l'examen le plus précis pour apprécier le degré d'invasion de la tumeur dans la paroi rectale. Il est donc recommandé de faire une EER pour évaluer le degré d'infiltration pariétale d'un cancer du rectum (grade B), lorsque la tumeur est franchissable, et lorsqu'elle n'est pas d'emblée localement évoluée au toucher rectal.

L'IRM rectale est moins performante que l'EER pour l'analyse de l'extension tumorale dans la musculature. Elle surclasse les tumeurs T2 en T3 pour les petites tumeurs. L'IRM rectale est donc recommandée pour les tumeurs T3 ou T4, pour préciser la marge circonférentielle. La performance diagnostique de l'IRM pour prédire l'envahissement des marges chirurgicales, avant tout traitement, est de plus de 90 %.

Aucun de ces examens ne peut cependant prédire avec précision le statut ganglionnaire.

Après radiochimiothérapie préopératoire, ni l'EER, ni l'IRM ne sont actuellement capables d'analyser efficacement le stade tumoral résiduel.

Indications de la radiothérapie préopératoire

L'indication d'un traitement néo-adjuvant doit être discutée pour tout cancer du rectum en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le but des traitements néo-adjuvants est de diminuer le taux de récidives locales pelviennes, sans effet sur l'évolution métastatique, et donc sans bénéfice de survie globale.

Il est donc capital de connaître les facteurs prédictifs de récidive locale.

Groupes pronostiques

La classification TNM ne rend pas compte de manière linéaire de ce risque. Les analyses des registres américains, à partir de plus de 35 000 patients, ont permis de préciser les groupes pronostiques, en analysant particulièrement l'influence de l'extension tumorale dans la paroi rectale (T), et de l'atteinte ganglionnaire [16, 17].

Le résultat le plus notable de cette analyse est la confirmation que les tumeurs T2 N1 (stade IIIA) et T3 N0 (stade IIB) ont le même bon pronostic que les tumeurs T1Nx et T2N0. Pour ces tumeurs, le rapport bénéfice/risque d'un traitement néo-adjuvant est donc à discuter particulièrement (cf. infra).

Les travaux de Quircke, confirmés par de nombreuses analyses anatomopathologiques, ont démontré que, plus que le stade tumoral, le critère le plus prédictif de récidive locale et/ou métastatique est l'envahissement des marges chirurgicales, reflet d'une exérèse incomplète [18-20]. Pour cette raison, l'analyse de la pièce opératoire,

par le chirurgien, puis le pathologiste, doit préciser l'aspect du mésorectum, le caractère complet ou non de l'exérèse, et les marges circonférentielle et distale. Une fiche standardisée nationale doit être utilisée en ce sens.

C'est toute l'utilité de l'IRM préopératoire que de prédire l'envahissement de la marge circonférentielle, et donc de faire proposer un traitement néo-adjuvant dans le but d'induire une réponse tumorale avant la chirurgie, et stériliser les éventuels dépôts tumoraux non détectables du mésorectum.

Radiothérapie préopératoire seule : données disponibles

On sait depuis 2001 et la publication de l'essai hollandais de Kapiteijn que la radiothérapie préopératoire diminue le taux de récidives locales (grade A) pour les stades II et III en association avec une chirurgie optimale de type TME.

Cette étude multicentrique a inclus 1 805 patients. Elle a comporté un contrôle de qualité de l'exérèse, puis de l'analyse histologique [21].

Elle montre une réduction du taux de récidive locale à 2 ans de 8 % à 2 % après radiothérapie préopératoire, tous stades confondus.

L'analyse à long terme de cet essai a confirmé l'intérêt de la radiothérapie préopératoire pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire (stade III), du tiers moyen du rectum. Le risque de récidive locale, tous stades confondus, passait de 10,9 % à 5,6 % après radiothérapie. Il n'y avait pas d'effet sur la survie globale [22].

Quelques critiques de cet essai peuvent être soulignées. La proportion de tumeurs de stade I (T1/2-N0) a été de 30 %, ce qui abaisse le taux global de récidives. Les pertes sanguines peropératoires ont été en moyenne de 1 000 mL, ce qui paraît élevé pour une chirurgie de type TME correcte.

Sur les 1 759 pièces opératoires analysées, une perforation avec dissé-

mination tumorale peropératoire, ou une marge d'exérèse envahie, ont été observées dans 23 % des cas. Ceci reflète une exérèse imparfaite puisque seules des tumeurs non fixées, donc localement peu évoluées, ont été incluses. Le caractère incomplet, ou l'existence d'une brèche du fascia recti sont des facteurs reconnus de récidive locale [23]. L'analyse des survies de ces patients a été publiée séparément [24].

L'analyse du taux de récidives locales a été faite pour les résections curatives R0, et non en intention de traiter. Cependant, le taux d'exérèses incomplètes ou imparfaites a été similaire dans les deux groupes. En effet, le schéma d'irradiation utilisé et le délai d'attente avant l'exérèse n'a pas permis d'obtenir de réponse tumorale [25].

L'étude MRC CR07 a comparé la radiothérapie préopératoire courte 5 × 5 Gy à une radiochimiothérapie postopératoire sélective en cas de marge envahie, chez 1 350 patients, de manière randomisée. Le taux de récidives locales était significativement inférieur dans le groupe radiothérapie préopératoire de 4,4 % contre 10,6 % soit une réduction de 6,2 % en valeur absolue, ou 61 % en risque relatif ($p = 0,0001$). Une amélioration de la survie sans récidive à 3 ans était observée (77,5 % vs 71,5 % ; $p = 0,013$), mais pas de survie globale [26].

Dans ces deux études, les groupes pronostiques ont été définis *a posteriori* (sur l'histologie définitive), selon la classification TNM, sans tenir compte des sous-groupes pronostiques actuellement reconnus par l'AJCC. Notamment, les sous-groupes des tumeurs T2N+, ou T3N0, dont le pronostic semble meilleur sous réserve d'une exérèse optimale, n'ont pas été identifiés dans l'analyse. Les analyses de sous-groupes (théoriquement non licites) sont discordantes entre les études, avec notamment une incertitude quant au bénéfice pour les tumeurs du tiers supérieur du rectum.

Type de radiothérapie préopératoire

De multiples modalités de radiothérapie préopératoire ont été utilisées. Les paramètres suivants ont été étudiés : la dose délivrée, le fractionnement, le délai d'attente avant chirurgie, le stade tumoral, les toxicités aiguë et tardive.

Quelle dose ?

Les méta-analyses publiées (avant la TME) ont étudié les diverses modalités d'irradiations en fonction de la dose équivalente biologique délivrée (BED). Le schéma court 5 × 5 Gy correspond à une BED de 37,5 Gy, le schéma long 25 × 1,8 Gy à une BED de 44 à 53,1 Gy selon les modèles.

Un bénéfice n'est mis en évidence qu'à partir d'une BED supérieure ou égale à 30 Gy (niveau 1) [27-29].

Quel fractionnement ?

La radiothérapie seule, sans chimiothérapie, la plus utilisée dans les études de niveau 1 est un protocole court utilisant de grosses fractions de 5 Gy pendant 5 jours, puis chirurgie une semaine après la fin de l'irradiation.

Le protocole court a été choisi dans les grandes études pour sa simplicité de mise en œuvre, une bonne compliance, et son coût. Une étude économique à partir des 1861 patients de l'essai hollandais a montré que le rapport coût/efficacité de ce schéma d'irradiation était acceptable malgré une toxicité accrue [30].

Ce protocole a montré, avant l'utilisation de la chirurgie de type TME, une réduction du taux de récurrences locales d'environ 50 %, et une augmentation modérée de la survie globale (trois méta-analyses concordantes) [27-29].

Ce même protocole utilisé dans l'étude hollandaise [31] a confirmé une réduction du risque de récurrence locale à 2 ans de 8,2 % à 2,4 % tous stades confondus, après chirurgie de type TME (niveau 1). Cette réduction du risque était moindre comparativement

aux études précédentes puisque la chirurgie optimale permet d'obtenir un taux plus faible de récurrences locales (à 2 ans) dans le groupe chirurgie seule.

Le protocole court 5 × 5 Gy de radiothérapie seule est donc actuellement le seul à avoir montré une efficacité sur le risque de récurrence locale, avec un niveau de preuve scientifique 1.

Quel délai avant chirurgie ?

- Un délai court (1 semaine) entre la fin de l'irradiation et la chirurgie d'exérèse, ne permet pas d'obtenir de réponse tumorale (niveau 1) [25].
- Un délai long (> 10 jours) augmente le taux de réponse tumorale. (Une étude randomisée de niveau 1 [32] ; une analyse histologique des patients d'un essai suédois randomisé avec analyse multivariée ; niveau 1) [33].
- Le délai recommandé après radiochimiothérapie est de 4 à 8 semaines. Les données récentes suggèrent que plus le délai est long, plus intense est la réponse tumorale, ce qui pourrait favoriser les résections R0 des tumeurs localement évoluées [34, 35].

Synthèse

La radiothérapie préopératoire seule diminue le risque de récurrences locales des tumeurs de stade II et III résécables d'emblée.

Quand elle est faite conformément aux critères de qualité actuels, elle est peu toxique à court terme. Elle pourrait par contre induire une surmortalité chez les sujets âgés ou fragilisés. Elle altère le résultat fonctionnel après chirurgie conservatrice.

Apport de la radiochimiothérapie préopératoire

L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie préopératoire a été initialement proposée afin d'augmenter l'efficacité locale antitumorale afin de rendre résécable des tumeurs localement évoluées, initialement inextir-

pables, et d'augmenter le taux de conservation sphinctérienne pour les tumeurs basses [36].

Données publiées

- Pour les tumeurs initialement inextirpables, une étude randomisée à faibles effectifs [37] (niveau 2) a comparé une radiothérapie préopératoire de 46 Gy ($n = 36$) à une radiochimiothérapie préopératoire de 40 Gy + 5FU/leucovorine/méthotrexate ($n = 34$), avec chirurgie 3 à 4 semaines après. Les taux de résection curative ont été de 74 % (RT/CT) vs 64 % (RT seule) ; de récurrences locales 17 vs 44 % en intention de traiter ($p = 0,05$) et 4 vs 35 % après résection curative ($p = 0,02$). Les survies globales à 5 ans ont été similaires, (29 % vs 18 % (NS)). La toxicité était plus élevée dans le groupe radiochimiothérapie préopératoire avec 18 % d'arrêt du traitement.

L'étude randomisée de Braendengen pour 207 tumeurs initialement non résécables a confirmé la supériorité de la radiochimiothérapie préopératoire sur la radiothérapie seule en termes de résections R0, de contrôle local, de survie sans progression, et de survie spécifique liée au cancer [38].

- L'étude 22921 de l'EORTC a randomisé 1011 patients de moins de 75 ans, avec des tumeurs résécables d'emblée, T3 et T4, entre radiothérapie préopératoire et radiochimiothérapie préopératoire, avec ou sans chimiothérapie postopératoire [39]. Le critère principal était la survie globale. La radiochimiothérapie préopératoire a augmenté significativement le taux de réponses complètes (14 vs 5 %), de réponses partielles (58 vs 43 %).

Les taux d'envahissement veineux, nerveux, ganglionnaire étaient tous significativement diminués par l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie préopératoire (niveau 1).

Le taux d'amputation abdominopérinéale a été légèrement plus faible dans le groupe radiochimiothérapie bien que très élevé dans les 2 groupes (44,4 vs 47,6 % ; $p = 0,05$).

Il n'y a pas eu de différence significative en termes de résections incomplètes : 6,9 vs 6,1 %.

La survie globale à 5 ans était similaire dans tous les groupes (65,2 %). Les taux de récurrences locales étaient similaires pour les groupes ayant reçu de la chimiothérapie préopératoire, postopératoire, ou les deux (8,7 %, 9,6 %, et 7,6 % respectivement), mais significativement plus élevés dans le groupe radiothérapie préopératoire seule, sans chimiothérapie adjuvante. Un fait important était l'observance à la chimiothérapie de 82 % en préopératoire contre 42,9 % en postopératoire.

- L'étude randomisée FFCO 9203 a comparé les survies après radiothérapie préopératoire versus radiochimiothérapie préopératoire chez 733 patients de moins de 80 ans, inclus en 10 ans ; tumeurs T3-T4 Nx M0, accessibles au toucher rectal ; randomisées entre RT 45 Gy ± 5-FU/ acide folinique ; chirurgie 3 à 10 semaines après. Une chimiothérapie postopératoire par FUFOL a été effectuée.

Dans le groupe radiochimiothérapie préopératoire il y a eu :

- plus de toxicité de grade 3-4 (14,6 vs 2,7 % ; $p < 0,05$) ; mais pas de surmortalité postopératoire (1,5 vs 1 %) ;
- plus de réponses histologiques complètes (10 vs 3 %), mais pas plus de conservation sphinctérienne (51 %). Les taux de résection R0 étaient identiques (97 %).

La radiochimiothérapie préopératoire a diminué significativement le taux de récurrences locales (8 % vs 16,5 % ; $p < 0,05$), mais n'a pas modifié la survie globale à 5 ans (67 vs 66 %) [40].

À noter une durée d'inclusion de 10 ans, avec une diminution des

récidives locales entre deux périodes consécutives, témoignant d'une amélioration de la technique chirurgicale avec le temps.

- Dans l'étude randomisée de Bujko *et al.*, 312 patients ont été randomisés entre radiothérapie préopératoire courte (5 × 5 Gy en une semaine) versus radiochimiothérapie préopératoire (5-FU+ 50 Gy en 5 semaines).

Les taux actuariels à 4 ans de récurrences locales (9 vs 14,2 %), de survie sans maladie (58,4 vs 55,6 %), de survies globales (67,2 vs 66,2 %) n'étaient pas significativement différents. La toxicité aiguë était plus élevée dans le groupe radiochimiothérapie préopératoire (3,2 vs 18,2 % ; $p < 0,001$) [41].

- L'ensemble de ces essais randomisés a fait l'objet d'une méta-analyse publiée en 2009 par le groupe Cochrane [42]. Ses conclusions confirment le bénéfice de la radiochimiothérapie préopératoire sur le taux de récurrences locales, sans bénéfice de survie globale, et au prix d'une toxicité aiguë plus fréquente.

Un point soulevé par le groupe Cochrane est le taux élevé de récurrences locales, proche de 15 %, dans les études de radiochimiothérapie préopératoire publiées. L'explication probable est liée à la qualité du geste chirurgical, sans exérèse extrafasciale du mésorectum systématique. Le taux élevé d'amputations abdominopérinéales supérieur à 50 % en est le reflet. Dans les études hollandaise et anglaise utilisant une radiothérapie préopératoire seule, le geste chirurgical était contrôlé. Un taux de 9 % de récurrences locales dans les stades III et 1,9 % dans les stades II était rapporté.

Il est à noter que les essais cités ici n'ont en général inclus que des patients de moins de 75 ans, et sans comorbidité. L'extrapolation de leurs résultats aux sujets âgés est donc discutable.

Synthèse

La radiochimiothérapie préopératoire augmente le taux de réponses tumorales, et donc la possibilité d'exérèses R0 pour les tumeurs localement évoluées.

Le taux de récurrences locales pour des tumeurs de stade au moins T3 est diminué par rapport à une radiothérapie préopératoire seule.

La survie globale n'est pas améliorée.

Intensification de la radiochimiothérapie préopératoire

- L'association d'une bichimiothérapie à la radiothérapie préopératoire a été testée dans le but d'augmenter le taux de réponses histologiques complètes. Deux essais randomisés sont terminés, ont été communiqués en 2009 au congrès de l'ASCO, et sont en cours de publication.

- L'essai français ACCORD 12 a randomisé pour des tumeurs T3-4 rectales une radiochimiothérapie préopératoire avec 5-FU seul versus 5-FU/oxaliplatine. Cette étude est négative pour le critère principal qu'était le taux de réponses histologiques complètes. Il y avait en revanche plus de réponses majeures dans le bras intensifié. Les données de survie et les taux de récurrences locales ne sont pas disponibles.

- L'essai italien STAR, selon la même randomisation, a observé les mêmes résultats.

- Des combinaisons de chimiothérapies et biothérapies sont actuellement testées dans des essais de phases I et II, avec des taux de stérilisation tumorale de l'ordre de 8 %, donc non différents de ceux observés avec du 5-FU seul.

- Pour l'instant, une intensification de chimiothérapie concomitante ne fait donc pas mieux que le 5-FU seul, en ce qui concerne les réponses histologiques complètes. La toxicité aiguë est en revanche augmentée. Les données de survie ne sont pas encore disponibles. Un essai

similaire (PETACC6) est en cours d'inclusion avec comme objectif principal la survie sans récives.

Toxicité des traitements néo-adjuvants

Toxicité de la radiothérapie préopératoire

Toxicité aiguë

- Les effets aigus en cours de traitement sont l'asthénie, les nausées, la diarrhée (7 à 30 %), l'érythème cutané.
- La toxicité augmente avec le volume irradié, la dose par fractions, et est diminuée par l'utilisation de faisceaux multiples.
- Les complications chirurgicales induites sont : l'augmentation modérée des pertes sanguines peropératoires (1000 vs 900 mL dans l'essai hollandais [21]), l'augmentation du taux de désunions ou d'infections périnéales après AAP (de 10 à 20 % dans le Swedish rectal cancer trial [43], de 18 à 26 % dans l'essai hollandais [21]).
- Deux méta-analyses ont montré une augmentation de la morbidité postopératoire globale après radiothérapie préopératoire [27, 28].
- Il n'y a pas eu d'augmentation du taux de fistules anastomotiques, d'occlusions du grêle, ou d'abcès pariétaux, dans les études récentes [21, 43-46].
- Mortalité postopératoire : Quatre études randomisées ont montré une augmentation de la mortalité postopératoire pouvant aller de 4 à 9 %, principalement d'origine infectieuse (41 %) ou cardiovasculaire (42 %) [44, 47-49]. La mortalité a été plus fréquente chez les patients de plus de 75 ans inclus dans ces quatre études. Ces essais ont utilisé des techniques d'irradiation à deux faisceaux et de larges volumes.

La toxicité précoce observée dans les essais anciens a ensuite été réduite par l'utilisation de faisceaux multiples,

une meilleure définition des volumes, et les précautions spécifiées dans la conférence de consensus sur la thérapeutique des cancers du rectum de 1994 [50-52] (niveau 1).

Cette toxicité moindre liée à une meilleure technique d'irradiation a été confirmée depuis :

- par la méta-analyse de Ooi *et al.* [53] étudiant spécifiquement la toxicité des traitements adjuvants dans les essais randomisés : revue systématique (Medline + Ovid) de 36 essais randomisés entre 1966 et 1998 : les essais ayant mis en évidence une surmortalité liée à la radiothérapie ont tous utilisés une technique à deux faisceaux. Les essais utilisant trois faisceaux ou plus n'ont pas observé de surmortalité postopératoire ;
- par l'analyse de l'essai hollandais randomisé (1 414 patients analysables) avec une augmentation modérée des désunions périnéales en cas d'amputation abdomino-périnéale, des pertes sanguines augmentées d'en moyenne 100 mL, mais pas de surmortalité postopératoire [54] (niveau 1).

Toxicité tardive

- La radiothérapie préopératoire courte 5 × 5 Gy a entraîné une toxicité aiguë et tardive dans les essais randomisés suédois Stockholm I et II incluant 1027 patients (niveau 1) : augmentation des complications thrombo-emboliques ($p = 0,01$), des fractures osseuses (bassin et col fémoral ; $p = 0,03$), des occlusions digestives ($p = 0,02$) et de la mortalité non liée au cancer [48, 55]. Cette surmortalité induite a été confirmée dans deux méta-analyses [27, 28]. Celle du CCCG a montré que le risque était majoré après 75 ans, par l'utilisation de moins de trois faisceaux, et d'une BED supérieure à 30 Gy [27].
- Chez les patients du Swedish rectal cancer trial, malgré une technique d'irradiation à trois ou quatre faisceaux, un résultat fonctionnel

médiocre entraînant une altération de la qualité de vie à long terme a été observé chez 30 % des patients en cas de radiothérapie préopératoire contre 10 % dans le groupe chirurgie seule [56].

- Une étude prospective comparant les résultats fonctionnels après TME seule ou radiothérapie préopératoire (5 × 5 Gy) puis TME, avec étude manométrique, a montré une augmentation de la fréquence des selles et une diminution de la compliance rectale dans le groupe radiothérapie préopératoire. Le résultat fonctionnel était initialement mauvais dans les deux groupes, mais s'améliorait au bout d'un an uniquement dans le groupe non irradié (niveau 3) [57].
- L'analyse tardive des patients de l'essai hollandais a montré une augmentation des séquelles digestives, sexuelles, et une diminution des activités quotidiennes, chez les patients irradiés en préopératoire (niveau 1) [58]. Le taux d'incontinence fécale en cas de conservation sphinctérienne était de 61,5 % après radiothérapie préopératoire contre 38,8 % après chirurgie seule [59, 60].
- L'étude comparative de Dehni *et al.* a montré une augmentation des épisodes de diarrhée et du nombre de selles nocturnes chez les patients irradiés, un an après anastomose colo-anale et réservoir en J (niveau 3) [61].
- Comme pour toute irradiation, un risque de cancer pelvien radio-induit a été observé au cours du suivi à long terme de l'essai hollandais [62], bien que ce risque ne contrebalance pas le bénéfice lié à la réduction des récives locales.

Toxicité de la radiochimiothérapie

La chimiothérapie induit une toxicité propre et une surmorbidité aiguë et chronique.

- Une méta-analyse a été publiée en 1999 [53].
- La mortalité liée à la radiochimiothérapie préopératoire a été de

8,9 % vs 5 % (RT seule) dans l'essai randomisé de l'EORTC de 1984 [63]. La radiothérapie comportait deux faisceaux, des volumes irradiés importants, et des patients âgés ou à fort risque cardiovasculaire. Dans l'étude NSABP R03 comparant radiochimiothérapie pré- ou postopératoire, la mortalité a été de 4 % (préopératoire) vs 2,5 % (postopératoire) [64].

- La toxicité aiguë de la radiochimiothérapie préopératoire est dominée par la diarrhée dans près de 30 % des cas [53]. Le taux de toxicité de grades III et IV varie de 5 à 65 % selon les études. Dans l'essai randomisé suédois, 17 % des patients du groupe radiochimiothérapie préopératoire n'ont pas eu la totalité du traitement en raison de sa toxicité [37]. Dans l'étude de phase II Lyon R0-04 utilisant une radiochimiothérapie préopératoire avec oxaliplatine, 10 % des patients ont eu une complication postopératoire nécessitant une reprise chirurgicale [65]. Dans les deux essais randomisés similaires de l'EORTC et de la FFCD, les toxicités de grade III/IV étaient de 15 % [39, 40].

Horisberger a pu corrélérer l'intensité de la réponse tumorale au taux de complications anastomotiques [66].

- Toxicité tardive : l'étude comparative de Amman *et al.* [67] a comparé les données manométriques avant et après anastomose colo-anale sur réservoir, entre deux groupes : chirurgie seule ($n = 22$) vs radiochimiothérapie préopératoire puis chirurgie ($n = 28$). La radiochimiothérapie préopératoire a altéré les pressions de repos, et les volumes tolérables, à 1 an. Le résultat était plus mauvais pour les anastomoses colorectales avec moignon rectal résiduel irradié, que pour les anastomoses colo-anales (niveau 3). Dans l'étude comparative de Gervaz *et al.* [68], par rapport à un groupe chirurgie seule (anastomose colo-anale avec réservoir en J, $n = 28$), la radiochimiothérapie préopéra-

toire ($n = 17$) a entraîné à 2 ans plus d'incontinence, de fractionnement des selles, et de troubles de l'évacuation rectale (niveau 3). Dans la série de Rullier *et al.*, après radiochimiothérapie préopératoire et anastomose colo-anale pour des tumeurs à moins de 6 cm de la marge anale, 79 % des patients avaient une continence correcte à 2 ans (niveau 4) [69].

- La survie sans colostomie était significativement abaissée après radiochimiothérapie préopératoire dans l'étude de Hassan *et al.*, par rapport à la chirurgie d'emblée [70].

Influence des thérapeutiques néo-adjuvantes sur la marge d'exérèse périrectale et distale. Conséquences pratiques ?

Autrement dit, est-il carcinologiquement licite de modifier, en cas de réponse tumorale, un geste chirurgical prévu avant traitement néo-adjuvant ?

Taux de conservation sphinctérienne

La validité carcinologique de réaliser une conservation sphinctérienne au lieu d'une amputation abdominopérinéale en cas de très bonne réponse tumorale n'est pas prouvée.

Les taux actuels d'amputation abdominopérinéale dans les centres experts sont inférieurs à 10 %. Ce faible taux résulte de l'amélioration récente des techniques chirurgicales (TME, anastomose colo-anale, résection partielle du sphincter interne) et non pas des traitements néo-adjuvants. Les séries comparant le taux d'amputation abdominopérinéale sur deux périodes successives sont donc biaisées. Dans la plupart des séries anciennes analysant ce critère, le taux moyen d'amputation abdominopérinéale était élevé, proche de 40 %, témoin d'une technique chirurgicale imparfaite.

Une étude polonaise randomisée (316 patients) a comparé le standard (radiothérapie préopératoire courte

5×5 Gy et chirurgie à J7) à une radiochimiothérapie préopératoire (1,8 Gy \times 28/5-FU-LV concomitant semaines 1 et 5 puis chirurgie 4 à 6 semaines après) [71, 72]. Le critère principal était le taux de préservation sphinctérienne pour des tumeurs T3 et T4 du moyen et du bas rectum. Les taux de chirurgie conservatrice étaient similaires dans les deux groupes : 61 % vs 58 % (NS), malgré un taux supérieur de réponses tumorales dans le groupe radiochimiothérapie préopératoire. Le taux de marges latérales limites ou envahies était plus faible après radiochimiothérapie préopératoire (4 % vs 13 % ; $p = 0,017$) (niveau 1).

Il n'y donc pas pour l'instant de données factuelles permettant de valider une modification de technique chirurgicale en fonction de la réponse au traitement d'induction. Une étude posant cette question capitale serait toutefois difficile à réaliser puisqu'il faudrait, après réponse tumorale, tirer au sort entre amputation abdominopérinéale et conservation sphinctérienne, ce qui semble délicat à faire accepter aux patients.

Réponses majeures et conservation d'organe

L'augmentation des taux de réponses histologiques complètes ou presque complètes a fait émerger le concept de préservation d'organe, c'est-à-dire de conservation rectale après traitement médical seul. Cette approche est similaire à la stratégie utilisée dans le carcinome épidermoïde du canal anal.

Plusieurs séries de cas sont disponibles, principalement brésiliennes et italiennes.

Les travaux de Habr Gama *et al.* suggèrent qu'en cas de réponse complète clinique, après exérèse locale de la cicatrice résiduelle, et en l'absence de résidu tumoral envahissant la musculature (T2), une surveillance simple peut être proposée sans compromettre le résultat carcinologique [73].

Dans la série de Lezoche *et al.*, les taux de récidives locales et métastatiques n'étaient pas différents après réponse majeure, que l'on réalise une proctectomie totale avec TME, ou une exérèse transanale du résidu tumoral [74].

Le niveau de preuve de cette nouvelle stratégie est pour l'instant limité. C'est pour cette raison que l'essai GRECCAR2 est actuellement en cours, qui randomise, en cas de réponse clinique majeure après radiochimiothérapie préopératoire, entre exérèse locale et chirurgie radicale. Il n'est bien sûr pas licite actuellement de choisir cette stratégie en dehors du cadre d'une étude contrôlée.

Conclusion

Lorsque l'indication d'un traitement néo-adjuvant a été retenue et si la tumeur est d'emblée résécable, le standard actuel est une radiochimiothérapie concomitante, étalée sur 5 semaines, comportant une dose totale de 45 Grays, en association avec du 5-FU. La capécitabine, forme orale du 5-FU est équivalente au 5-FU intraveineux en termes d'efficacité, avec un profil de toxicité différent.

La radiochimiothérapie préopératoire augmente le taux de réponse tumorale. Elle diminue le taux de récidive locale par rapport à la radiothérapie seule pour les tumeurs T3-T4 (grade A). Elle augmente les chances d'exérèse curative pour les tumeurs évoluées, non résécables d'emblée (grade A). Elle n'a pas d'impact sur la survie globale à 5 ans. Elle majore la toxicité aiguë (grade A) et probablement tardive sur les fonctions digestive, urinaire et génitale.

Pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur du rectum (pôle inférieur à moins de 10 cm de la marge anale), une radiochimiothérapie préopératoire est recommandée pour les tumeurs T3-T4 et /ou présumées N+ (grade A). Toutefois, pour les tumeurs T1-T2 présumées N+ et pour les tumeurs T3N0 du moyen rectum avec un envahissement limité du mésorec-

tum sur l'IRM, certains experts du groupe de travail considèrent que l'option d'une chirurgie d'emblée peut être discutée en RCP si une exérèse optimale avec des marges saines peut être réalisée, car ces tumeurs comportent un faible risque de récidive locale. La radiothérapie préopératoire n'est pas recommandée pour les tumeurs T1 ou T2 N0.

Pour les tumeurs du tiers supérieur du rectum (pôle inférieur entre 10 et 15 cm de la marge anale), le groupe ne peut émettre de recommandations sur la réalisation d'une radiothérapie préopératoire en l'absence de données concluantes et cohérentes. Cependant, une radiochimiothérapie préopératoire doit être discutée pour les tumeurs localement évoluées.

Chez les patients de plus de 80 ans, fragilisés (OMS \geq 2), ou ayant une contraindication au 5-FU, une radiothérapie courte de 5 \times 5 Grays en une semaine peut être discutée, suivie de la chirurgie une semaine après. Dans cette situation, et en cas de tumeur localement évoluée, le délai entre l'irradiation et la chirurgie peut être prolongé afin d'obtenir une meilleure réponse tumorale et pouvoir réaliser une exérèse RO.

Dans tous les cas, des critères de qualité de la radiothérapie doivent être respectés :

- le protocole d'irradiation, doit être réalisé à l'aide des rayons X d'un accélérateur linéaire $>$ 10 MV. Le volume traité comprend le volume tumoral macroscopique, le mésorectum avec une marge de 5 mm, et ne dépasse pas l'interligne L5-S1 en haut et 3 cm sous le pôle inférieur de la tumeur en bas. Le traitement est réalisé le plus souvent par 3 ou 4 faisceaux. La préparation est réalisée si possible par simulation virtuelle par un scanner-simulateur ;
- la chirurgie rectale doit être programmée au minimum 4 semaines après la fin de l'irradiation. La réponse tumorale semble d'autant plus importante que le délai entre irradiation et chirurgie est long.

Pour conclure, il paraît utile d'insister sur le caractère pluridisciplinaire de la décision thérapeutique, après réalisation d'un bilan locorégional optimal permettant au mieux de classer la tumeur en fonction de son pronostic. La discussion devrait avoir lieu en présence d'un radiologue, d'un radiothérapeute, d'un oncologue, d'un chirurgien colorectal, voire d'un oncogériatre. La décision de proposer un traitement néo-adjuvant doit être prise non seulement en tenant compte du bénéfice statistiquement significatif démontré par les grands essais randomisés, mais également en ayant conscience des conséquences potentiellement néfastes d'un tel traitement dans le contexte individuel du patient.

Références

1. Portier G. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How should neoadjuvant therapies be chosen? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 Spec No 1:1S23-33, 1S89-91.
2. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E et al. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum. *Lancet Oncol* 2009;10: 1207-11.
3. Beets-Tan R, Beets G. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology*. 2004;232:335-46.
4. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rodel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TNM surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25:359-68.
5. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging-A Meta-Analysis. 2004 Jul 23 [cited; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15273331

6. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
7. Brown G, Davies S, Williams GT et al. Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer* 2004;91:23-9.
8. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-64.
9. Bisset I, Fernando C, Hough D et al. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:259-65.
10. Vanagunas A, Lin D, Stryker S. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):109-12.
11. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How Accurate is Magnetic Resonance Imaging in Restaging Rectal Cancer in Patients Receiving Preoperative Combined Chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005.
12. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:23-8.
13. Kang JH, Kim YC, Kim H et al. Tumor Volume Changes Assessed by Three-Dimensional Magnetic Resonance Volumetry in Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiation : The Impact of the Volume Reduction Ratio on the Prediction of Pathologic Complete Response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
14. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C et al. Locally advanced rectal cancer : MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009; 250:730-9.
15. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT et al. Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: Is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005.
16. Kozak KR, Moody JS. The impact of T and N stage on long-term survival of rectal cancer patients in the community. *J Surg Oncol* 2008;98:161-6.
17. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2009;28:256-63.
18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2: 996-9.
19. Quirke P, Steele R, Monson J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.
20. Wittekind C, Compton C, Quirke P et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009;115: 3483-8.
21. Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Steup WH et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. *Dutch ColoRectal Cancer Group. Eur J Surg* 1999;165:410-20.
22. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years : increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5): 693-701.
23. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van De Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential Margin Involvement Is Still an Important Predictor of Local Recurrence in Rectal Carcinoma: Not One Millimeter but Two Millimeters Is the Limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.
24. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1311-20.
25. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Klein Kranenbarg E et al. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:1976-84.
26. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-20.
27. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304.
28. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer : A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-15.
29. Figueredo A, Zuraw L, Wong R, Agboola O, Rumble R, Tandan V. The use of preoperative radiotherapy in the management of patients with clinically resectable rectal cancer. 2004 Jan [online update] Toronto: Cancer Care Ontario: http://www.cancercare.on.ca/access_PEBc.htm
30. Van Den Brink M, Van Den Hout WB, Stiggelbout AM et al. Cost-utility analysis of preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer undergoing total mesorectal excision: a study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2004;22:244-53.
31. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
32. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396.
33. Graf W, Dahlberg M, Osman MM, Holmberg L, Pahlman L, Glimelius B.

- Short-term preoperative radiotherapy results in down-staging of rectal cancer: a study of 1316 patients. *Radiation Oncol* 1997;43:133-7.
34. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181-8.
 35. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval > 7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2661-7.
 36. Grann A, Feng C, Wong D et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:987-95.
 37. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):427-34.
 38. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3687-94.
 39. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
 40. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
 41. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215-23.
 42. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006041.
 43. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
 44. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer* 1990;66:49-55.
 45. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988;208:606-14.
 46. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. *Lancet* 1996;348:1605-10.
 47. Duncan W. Adjuvant radiotherapy in rectal cancer: the MRC trials. *Br J Surg* 1985;72 Suppl :S59-62.
 48. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer* 1995;75:2269-75.
 49. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer* 1994;11:1602-6.
 50. Le choix des thérapeutiques des cancers du rectum. Conférence de Consensus ANDEM. Paris : Chambre de commerce et d'industrie; 1994.
 51. Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42:476-92.
 52. Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Cedermark B. Postoperative mortality in rectal cancer treated with or without preoperative radiotherapy: causes and risk factors. *Br J Surg* 1996;83:964-8.
 53. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: an overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42:403-18.
 54. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-25.
 55. Holm T, Singnomklo T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer* 1996;78:968-76.
 56. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:543-9; discussion 9-51.
 57. van Duijvendijk P, Slors FJ, Taat C et al. Prospective evaluation of anorectal function after total mesorectal excision for rectal carcinoma with or without preoperative radiotherapy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2282-9.
 58. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1847-58.
 59. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER et al. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg* 2007;94:1278-84.
 60. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-206.
 61. Dehni N, McNamara DA, Schlegel RD, Guiguet M, Turet E, Parc R. Clinical effects of preoperative radiation therapy on anorectal function after proctectomy and colonic J-pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1635-40.

62. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6126-31.
63. Boullis-Wassif S, Gerard A, Loygue J. Final results of a randomised trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer. Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Cancer*. 1984;53:1811-8.
64. Hyams D, Mamounas E, Petrelli N. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative modality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131-9.
65. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119-24.
66. Horisberger K, Hofheinz RD, Palma P et al. Tumor response to neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: predictor for surgical morbidity? *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:257-64.
67. Amman K, Kirchmayr W, Klaus A et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation on anal sphincter function in patients with carcinoma of the midrectum and lower rectum. *Arch Surg*. 2003;138:257-61.
68. Gervaz P, Rotholtz N, Wexner SD et al. Colonic j-pouch function in rectal cancer patients : impact of adjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1667-75.
69. Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-40.
70. Hassan I, Larson DW, Wolff BG et al. Impact of pelvic radiotherapy on morbidity and durability of sphincter preservation after coloanal anastomosis for rectal cancers. *Dis Colon Rectum* 2008;51:32-7.
71. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
72. Bujko K, Nowacki MP, Oledzki J, Sopylo R, Skoczylas J, Chwalinski M. Sphincter preservation after short-term preoperative radiotherapy for low rectal cancer – presentation of own data and a literature review. *Acta Oncol* 2001;40:593-601.
73. Habr-Gama A, Perez RO. Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 2009;96:125-7.
74. Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008;22:352-8.

Les 5 points forts

- ❶ L'objectif du bilan morphologique locorégional préthérapeutique des cancers du rectum est de prédire le risque d'envahissement des marges chirurgicales.
- ❷ De ce bilan, découle l'indication de traitement néo-adjuvant, et du type de chirurgie
- ❸ Deux examens sont pertinents : l'échographie endorectale pour les tumeurs débutantes (T1, T2), et l'IRM rectale pour les tumeurs évoluées (T3, T4), afin de mesurer la marge circonférentielle.
- ❹ Pour les tumeurs T3, T4, et/ou présumées N+, un traitement néo-adjuvant par radiochimiothérapie de type 45 Grays/5-FU en 5 semaines est recommandé, car il diminue le risque de récives locales, au prix d'une surmorbidity aiguë et tardive.
- ❺ Si une chirurgie optimale avec exérèse du mésorectum est réalisée, la radiochimiothérapie préopératoire n'augmente pas la survie globale et ne modifie pas le taux de conservation sphinctérienne.

Question à choix unique

Question 1

Le bilan morphologique d'un cancer débutant du moyen rectum comporte idéalement :

- A. Une échographie endorectale
- B. Une IRM pelvienne
- C. Un scanner pelvien
- D. Une échographie endorectale et une IRM pelvienne
- E. Une rectoscopie

Question 2

Une tumeur T3 Nx du tiers inférieur du rectum, postérieure, avec en IRM une marge circonférentielle de 5 mm doit être traitée par :

- A. Chirurgie d'emblée, anastomose colo-anale
- B. Radiothérapie 5 × 5 Gy puis anastomose colo-anale 1 semaine après
- C. Radiochimiothérapie 45 Gy/5-FU puis anastomose colo-anale 6 semaines après
- D. Anastomose colo-anale d'emblée puis radiochimiothérapie 45 Grays/5-FU
- E. Radiothérapie 45 Gy puis anastomose colo-anale puis chimiothérapie

Question 3

La possibilité de conserver le sphincter anal pour une tumeur du tiers inférieur du rectum dépend de :

- A. La distance entre la marge anale et le pôle inférieur de la tumeur
- B. L'extension latérale au sphincter externe en échographie endorectale
- C. La réponse tumorale après radiothérapie 5 × 5 Gy
- D. La réponse tumorale après radiochimiothérapie préopératoire 45 Gy/5-FU
- E. L'existence d'une incontinence anale en préopératoire