


 **Gilles MANCEAU**

 Service de Chirurgie Digestive et Oncologique,
Hôpital Européen Georges Pompidou AP-HP Centre,
Université de Paris, 20 rue Leblanc - 75908 PARIS Cedex 15
(France)

 gilles.manceau@aphp.fr

OBJECTIF PÉDAGOGIQUE

- Connaître les indications actuelles de la radiothérapie dans les cancers du rectum

LIEN D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec sa présentation.

MOTS-CLÉS

Cancer rectum ; Radiothérapie ; Chimioradiothérapie.

ABRÉVIATIONS

Non communiquées.

Introduction

Le cancer du rectum représente environ 15 000 nouveaux cas par an en France, soit près du tiers de l'ensemble des cancers colorectaux. Sa prise en charge repose sur une stratégie multimodale intégrant la radiothérapie, la chimiothérapie et la chirurgie, dont la séquence et l'intensité sont désormais adaptées au stade tumoral et à l'état général du patient. La radiothérapie occupe une place centrale dans la prise en charge des formes localisées ou localement avancées du cancer du rectum : dans les stratégies de conservation d'organe, où elle vise à obtenir une réponse complète ou sub-complète afin d'éviter une chirurgie radicale avec exérèse totale du mésorectum (ETM) ; en situation néoadjuvante, pour induire un downstaging/downsizing, permettre une résection R0 et réduire le risque de récurrence locale ; et, plus exceptionnellement, à visée palliative, pour le contrôle symptomatique chez des patients inopérables.

Les deux schémas de radiothérapie validés

Deux schémas de radiothérapie préopératoire sont aujourd'hui validés : la radiothérapie courte (Short-Course Radiotherapy, SCRT) et la chimioradiothérapie longue (Long-Course Chemoradiotherapy, LCRT). Leur choix dépend du stade tumoral et du profil du patient.

Radiothérapie courte

La SCRT consiste en l'administration de 25 Gy en 5 fractions sur 5 jours, suivie soit d'une chirurgie immédiate dans la semaine, soit d'une chirurgie différée de plusieurs semaines selon la stratégie retenue.

Historiquement, la SCRT a démontré, à la fin des années 1990 avec l'essai suédois, une réduction de plus de moitié du risque de rechute locale (11 % vs. 27 %) et une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (58 % vs. 48 %) par rapport à la chirurgie seule. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse regroupant 14 essais randomisés et plus de 6 400 patients, qui a montré que la radiothérapie préopératoire diminuait la mortalité globale (OR= 0,84 ; IC95 % 0,72-0,98), la mortalité spécifique au cancer (OR= 0,71 ; IC95 % 0,61-0,82) et le risque de récurrence locale (OR= 0,49 ; IC95 % 0,38-0,62), sans effet sur la survenue de métastases à distance (1).

L'efficacité de la SCRT a ensuite été réévaluée à l'ère de la chirurgie avec ETM, confirmant la réduction du risque de récurrence locale.

L'essai Stockholm III a montré que différer la chirurgie de 4-8 semaines après la SCRT réduisait les complications postopératoires sans compromettre le contrôle local (2).

Ainsi, un schéma 25 Gy/5 fractions suivi d'une chirurgie différée de 4-8 semaines est aujourd'hui reconnu comme l'un des standards internationaux.

Chimioradiothérapie longue

La LCRT associe une irradiation pelvienne délivrant 45 à 50,4 Gy en 25-28 fractions sur 5 semaines, concomitante à une chimiothérapie radiosensibilisante à base de fluoropyrimidine (5-FU en perfusion continue ou capécitabine orale).

L'essai allemand CAO/ARO/AIO-94 a montré la supériorité de la LCRT préopératoire sur la radiothérapie post-opératoire, avec un taux de récurrence locale à 5 ans de 6 % vs. 13 % et une meilleure tolérance (3).

Comparée à la SCRT, la LCRT induit des taux plus élevés de réponse histologique complète pathologique (ypT0N0, pCR), notamment grâce au délai prolongé entre irradiation et chirurgie (jusqu'à 6-8 semaines) (4). Cependant, elle n'améliore pas la survie globale des patients.

Concernant la chimiothérapie concomitante, la capécitabine s'est imposée comme alternative équivalente au 5-FU continu (5). En revanche, l'ajout d'oxaliplatine n'a pas amélioré la survie mais a accru la toxicité dans six essais de phase III (STAR-01, ACCORD 12, CAO/ARO/AIO-04, PETACC 6, FOWARC et NSABP-R04). Il n'est donc pas recommandé en pratique.

Enfin, l'essai GRECCAR-6 a montré qu'un délai supérieur à 11 semaines entre LCRT et chirurgie augmentait la morbidité sans bénéfice significatif en termes de pCR. Le délai optimal reste donc de 6-8 semaines.

Radiothérapie et stratégies conservatrices dans les petits cancers du rectum

Les petits cancers du rectum (cT1-T3 ≤ 4 cm, cN0-N+ limité à trois ganglions ≤ 8 mm, sans invasion vasculaire extramurale (EMVI)) du moyen-bas rectum soulèvent la question d'un traitement moins invasif, fondé sur une stratégie sélective de préservation d'organe. Chez les patients bons répondeurs à une SCRT ou à une LCRT, plusieurs essais ont montré qu'une résection locale transanale (TEM) pouvait offrir des résultats oncologiques équivalents à une chirurgie radicale avec ETM, tout en réduisant la morbidité et les séquelles fonctionnelles.

L'essai de phase III GRECCAR 2 a comparé une résection locale transanale à une chirurgie radicale avec ETM, réalisée 7-11 semaines après une LCRT (45 Gy + 5-FU ou capécitabine), chez des patients bons répondeurs présentant une lésion résiduelle ≤ 2 cm (6). L'étude, conçue comme un essai de supériorité, visait à démontrer un bénéfice global (critère composite : décès, récurrence, morbidité majeure ou effets secondaires sévères à 2 ans) de la résection locale sur l'ETM. Ce critère principal n'a pas été atteint (56 % d'événements dans le bras résection locale vs. 48 % dans le bras ETM, p= 0,43), en raison notamment d'un taux élevé de chirurgies de rattrapage (35 %). À cinq ans, les résultats oncologiques étaient comparables entre les deux groupes : taux de récurrence locale 7 %, survie sans récurrence 70 % vs. 72 %, survie globale 84 % vs. 82 %, mortalité spécifique 7 % vs. 10 %. Ces données confirment l'équivalence oncologique des deux approches et la sécurité d'une stratégie conservatrice chez des patients soigneusement sélectionnés sur la base de la réponse tumorale.

Dans la continuité, l'essai britannique TREC a évalué une approche de préservation d'organe basée sur une SCRT suivie, après 8-10 semaines, d'une résection locale par TEM (7). Chez 55 patients avec des tumeurs cT1-T2 ≤ 30 mm, la préservation d'organe a été possible chez 70 % des patients, avec 30 % de réponses complètes et un taux de récurrence locale de 11 % à 3 ans, le plus souvent accessible à une chirurgie de rattrapage. La morbidité sévère était moindre (15 % vs. 39 %, p= 0,04) et la qualité de vie significativement meilleure à long terme, notamment sur les fonctions sociales et l'image corporelle.

L'essai néerlandais CARTS a confirmé la faisabilité d'une stratégie de LCRT (50 Gy + capécitabine) suivie de TEM chez des patients cT1-3N0M0 du bas rectum (8). Parmi les 55 patients inclus, 64 % ont pu conserver leur rectum, avec une réponse histologique complète ou quasi-complète (ypT0-1) dans 55 % des cas. Après un suivi médian de 53 mois, le taux de récurrence locale à 5 ans était de 7,7 %, la survie sans récurrence de 81,6 % et la survie globale de 82,8 %. Malgré une toxicité notable de la LCRT (complications ≥ grade 3 : 42 %, dont 2 décès) et un LARS sévère observé dans 50 % des cas, la qualité de vie globale restait satisfaisante.

Plus récemment, l'essai de phase III espagnol TAUTEM a comparé, chez des patients avec un cancer cT2-T3abN0M0, une LCRT suivie de TEM à la chirurgie radicale avec ETM (9). Après un suivi médian de 63 mois, les taux de récurrence

locale (7,4 % vs. 6,2 %), de survie sans récurrence (88,9 %) et de survie globale (82,7 % vs. 85,2 %) étaient similaires entre les groupes, démontrant la non-infériorité oncologique de la stratégie conservatrice, associée à une morbidité postopératoire significativement réduite (21 % vs. 51 %, $p < 0,001$).

D'autres études récentes, comme les essais PKUCH-R01 et TORCH-E, ont cherché à intensifier le traitement néoadjuvant par des protocoles de thérapie néoadjuvante totale (TNT), combinant SCRT ou LCRT et chimiothérapie systémique d'induction ou de consolidation, afin d'augmenter les taux de réponse complète et de préservation rectale. L'essai français GRECCAR 12, dont la publication des résultats est attendue, explore également cette approche de TNT dans les petits cancers du rectum, comparant une LCRT standard à un TNT incluant une chimiothérapie d'induction avec 4 cycles de FOLFIRINOX.

Enfin, il convient de souligner que presque tous les protocoles de préservation d'organe dans les petits cancers du rectum reposent sur l'utilisation d'une radiothérapie, qu'elle soit courte ou longue, comme traitement de base de la désescalade chirurgicale. La seule exception notable est l'essai de phase II canadien NEO (CCTG CO.28), qui a évalué une chimiothérapie néoadjuvante exclusive (FOLFOX ou CAPOX) chez des tumeurs classées cT1-T3abN0M0 (10). Parmi les 58 patients inclus, 57 % ont présenté un downstaging pathologique ypT0-T1N0, conduisant à une préservation rectale dans 79 % des cas. Après un suivi médian de 15 mois, la survie sans récurrence locorégionale était de 98 % à 1 an et 90 % à 2 ans, sans métastase ni décès. La tolérance fonctionnelle était excellente, sans altération significative de la qualité de vie ni de la continence.

Cancers localement avancés : la place de la radiothérapie dans le traitement néoadjuvant total (TNT)

Pour les tumeurs localement avancées (cT3Nx avec marge de résection circonférentielle (CRM) ≤ 1 mm, cT4Nx ou les lésions envahissant le sphincter externe), la radiothérapie constitue le pilier historique du traitement néoadjuvant. Les protocoles récents de TNT associent chimiothérapie systémique et radio(chimio)thérapie préopératoire avant chirurgie avec ETM, avec pour objectif d'améliorer le contrôle métastatique à distance et d'augmenter les taux de réponse histologique complète (pCR).

Deux essais de phase III de supériorité ont comparé le TNT à la LCRT. L'essai PRODIGE 23 a montré que l'ajout de 6 cycles de FOLFIRINOX en induction avant la LCRT améliorait significativement la survie sans maladie à 3 ans (76 % vs. 69 %) et le taux de réponse histologique complète (27 % vs. 12 %) (11). Le suivi prolongé a confirmé ces résultats, avec un gain absolu de 4,4 mois de survie globale à 7 ans et une réduction durable du risque de récurrence métastatique, consolidant l'impact majeur de cette stratégie. Ces données ont profondément modifié les pratiques en France, où la séquence FOLFIRINOX suivi de LCRT s'est imposée comme le schéma de référence pour la prise en charge de ces tumeurs.

L'essai RAPIDO a quant à lui évalué un schéma de SCRT suivie de 18 semaines de chimiothérapie à base d'oxaliplatine (CAPOX ou FOLFOX), avant une chirurgie réalisée 2 à 4 semaines après la fin du traitement. Ce protocole a permis une réduction significative du taux d'échec lié à la maladie à 3 ans (23,7 % vs. 30,4 %), principalement par une diminution du risque métastatique, ainsi qu'une augmentation du taux de réponse histologique complète (28 % vs. 14 %). Cependant, l'analyse à 5 ans a mis en évidence une augmentation significative du taux de récurrences locales (10 % vs. 6 %), suggérant un compromis défavorable entre contrôle systémique et contrôle local (12). De ce fait, cette approche ne doit pas être considérée comme un standard, où la priorité reste donnée au TNT avec chimiothérapie d'induction avant LCRT.

Cancers intermédiaires : vers une désescalade thérapeutique

Entre les petites tumeurs et les formes localement avancées, certains cancers dits « intermédiaires » (cT2-T3Nx de plus de 4 cm, avec une CRM supérieure à 2 mm) pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique visant à limiter l'intensité du traitement sans compromettre le contrôle local. Cette approche repose sur une non-administration de la radiothérapie qui est associée à une fibrose tissulaire et une augmentation des difficultés de dissection, ainsi qu'à un risque plus important de complications anastomotiques, digestives et génito-urinaires à long terme.

L'essai PROSPECT a comparé une chimiothérapie néoadjuvante seule (6 cycles de FOLFOX) (avec chimioradiothérapie de rattrapage en cas de réponse insuffisante, réalisée dans 9 % des cas), à la LCRT standard (13). Les résultats ont démontré la non-infériorité du bras chimiothérapie seule en termes de contrôle local, survie sans récurrence et survie globale, avec une toxicité aiguë significativement réduite et moins de dysfonctions sexuelles.

Ces résultats, associés à ceux de l'essai CONVERT et des données à 10 ans de l'essai FOWARC, renforcent la faisabilité d'une omission sélective de la radiothérapie chez des patients à risque intermédiaire bien sélectionnés. Toutefois, le protocole PRODIGE 23 demeure aujourd'hui le traitement de référence pour ces tumeurs, et il reste nécessaire de démontrer, dans un essai comparatif, si une personnalisation du traitement sans radiothérapie peut offrir une efficacité oncologique équivalente à celle d'une approche de type TNT. En France, cette stratégie est actuellement évaluée dans l'essai de phase III GRECCAR 16/ NORAD01, qui compare une chimiothérapie néoadjuvante exclusive (6 cycles de FOLFIRINOX) à un TNT classique avec LCRT, chez des patients présentant des tumeurs cT3N0 ou cT1-3N+ avec un CRM > 2 mm.

Particularités chez le sujet âgé

La prise en charge des patients âgés ou fragiles représente un enjeu croissant, associant évaluation gériatrique personnalisée et adaptation thérapeutique.

Les essais GERICO 12/ PRODIGE 42 (NACRE) et Polish II ont étudié des schémas adaptés de radiothérapie (14,15). Dans l'essai GERICO 12/ PRODIGE 42 (NACRE), la SCRT était comparée à la LCRT chez des patients ≥ 75 ans avec une tumeur cT3-T4. Bien que l'essai n'ait pas atteint ses critères d'évaluation co-primaires (qui étaient l'absence de non-infériorité du taux de résection R0 et la supériorité de l'autonomie préservée selon le score IADL pour la SCRT), la SCRT a montré une meilleure observance, une réduction significative des événements indésirables graves, ainsi qu'une autonomie postopératoire plus rapidement restaurée (scores IADL à 3 mois), sans compromettre le taux de résection R0 ni le contrôle local. Les analyses de qualité de vie ont également favorisé la SCRT, avec une amélioration notable des scores de fatigue, d'appétit et de récupération cognitive, soutenant son intérêt dans cette population fragile.

L'étude Polish II a confirmé ces résultats dans les formes localement avancées avec des tumeurs fixées cT3-T4, en montrant que la SCRT suivie d'une chimiothérapie de consolidation par 3 cycles de FOLFOX permettait des taux de résection R0 et de survie sans récurrence équivalents à ceux d'une LCRT, avec une meilleure tolérance globale (15).

Radiothérapie palliative

En situation métastatique non résectable ou chez les patients trop fragiles pour une chirurgie ou un traitement systémique intensif, la radiothérapie conserve une place importante pour le contrôle local des symptômes au niveau de la tumeur primitive (douleurs, saignements, ténésme). Les doses totales rapportées varient de 6 à 65 Gy, le schéma court hypofractionné (25 Gy/5 fractions sur 5 jours) étant le plus fréquemment utilisé (16). Les protocoles courts apparaissent aussi efficaces que les schémas longs, tout en réduisant la charge thérapeutique et les contraintes logistiques. Le taux de réponse symptomatique globale atteint environ 70 %, avec une efficacité particulièrement marquée sur les douleurs (90 %), les saignements (85 %) et les troubles pelviens (84 %). La tolérance est excellente, les toxicités de grade ≥ 3 restant rares (< 5 %), faisant de la radiothérapie palliative une option simple, rapide et bien tolérée pour améliorer la qualité de vie des patients symptomatiques.

Conclusion

La radiothérapie demeure un pilier incontournable du traitement du cancer du rectum, mais sa place évolue avec la personnalisation des stratégies thérapeutiques. Les essais récents ont redéfini les indications selon trois axes : conservation d'organe sélective pour les petites tumeurs, optimisation séquentielle en association avec la chimiothérapie dans les formes localement avancées, et désescalade raisonnée dans les stades intermédiaires ou chez les sujets jugés fragiles. L'enjeu actuel n'est plus seulement le contrôle tumoral, mais l'équilibre entre efficacité et préservation fonctionnelle.

Références

1. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015.
2. Erlandsson J, Lörin E, Ahlberg M, Pettersson D, Holm T, Glimelius B, *et al.* Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer: Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol* 2019; 135: 178-186.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
4. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Chen LX, Xia J, Hu ZD, *et al.* Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2014 Dec;23(4):211-21. doi: 10.1016/j.suronc.2014.10.003. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25466851.
5. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, *et al.* Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-588.
6. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, *et al.* Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): A prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 469-479.
7. Bach SP, Gilbert A, Brock K, Korsgen S, Geh I, Hill J, *et al.* Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): A randomised, open-label feasibility study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 92-105.
8. Stijns RCH, de Graaf EJR, Punt CJA, *et al.* Long-term oncological and functional outcomes of chemoradiotherapy followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery for distal rectal cancer: The CARTS study. *JAMA Surg* 2019; 154: 47-54.
9. Serra-Aracil X, Pericay C, Cidoncha A, *et al.* Chemoradiotherapy and local excision vs total mesorectal excision in T2-T3ab, N0, M0 rectal cancer: The TAUTEM randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2025; 160: 783-793.
10. Kennecke HF, O'Callaghan CJ, Loree JM, Moloo H, Auer R, Jonker DJ, *et al.* Neoadjuvant Chemotherapy, Excision, and Observation for Early Rectal Cancer: The Phase II NEO Trial (CCTG CO.28) Primary End Point Results. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):233-242. doi: 10.1200/JCO.22.00184. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35981270; PMCID: PMC9839227.
11. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): A multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 702-715.
12. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, Bahadoer RR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Roodvoets AGH, *et al.* Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023; 278: e766-e772.
13. Schrag D, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, *et al.* Preoperative treatment of locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2023; 389: 322-334.
14. François E, Magné N, Boulahssas R, Ronchin P, Huguenet V, De Lavigerie B, *et al.* Short-course radiotherapy versus radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly (UNICANCER PRODIGE 42/GERICO 12 study): Quality of life and comprehensive geriatric assessment. *Radiother Oncol* 2024; 193: 110144.