Colon Rectum (2016) 10:55-61
DOI 10.1007/s11725-015-0621-3

DOSSIER THÉMATIQUE / *THEMATIC FILE*

Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum

Question 7
Quelle est la place des traitements adjuvants après chirurgie ?

G. Manceau · T. André · J. Taieb · L. Quero

© Lavoisier SAS 2015

Les cinq références essentielles

• Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al. (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370: 2020-9
• Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. (2015) Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 16: 200-7
• Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al. (2014) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 15: 1245-53
• Tilly C, Lefevre JH, Svrcek M, et al. (2014) R1 rectal resection: look up and don't look down. Ann Surg 260: 794-9; discussion 799-800
• Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 30: 1926-33

Résumé Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante a été depuis longtemps prouvé dans le cancer du côlon avec envahissement ganglionnaire. Dans le cancer du rectum, l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante fait toujours l'objet de controverses. Mais l'absence de preuve irréfutable pour cette localisation tumorale est plus liée au faible nombre d'études ayant évalué correctement cette question qu'aux résultats des essais publiés. Le but de ce travail était de proposer une actualisation des recommandations concernant les indications de traitement adjuvant après chirurgie pour cancer du rectum non métastatique. Les données les plus récentes de la littérature semblent indiquer que les indications de chimiothérapie ne diffèrent plus selon qu'un traitement néoadjuvant a été réalisé ou non. Celles-ci tendent à rejoindre celles du cancer du côlon, avec notamment des études positives concernant le FOLFOX6 modifié. Les indications de radiochimiothérapie adjuvante sont maintenant très limitées.

Mots clés Cancer du rectum · Chimiothérapie · Radiochimiothérapie · Traitement adjuvant · Oxaliplatine

Abstract The benefit of adjuvant chemotherapy has been well established in patients with stage III colon cancer. In rectal cancer, the benefit of adjuvant chemotherapy is still the subject of controversy. But the absence of irrefutable evidence for this tumor location is more related to the small number of studies that have properly assessed this issue than the results of published trials. The aim of this work was to propose an update of recommendations for adjuvant treatment after surgery for nonmetastatic rectal cancer. The most recent data from the literature suggest that the indications for chemotherapy do not differ whether a neoadjuvant treatment was performed or not. These indications tend to be the same as for colon cancer, with positive studies regarding the modified FOLFOX6 regimen. Indications for adjuvant chemoradiotherapy are now very limited.

Keywords Rectal cancer · Chemotherapy · Chemoradiotherapy · Adjuvant treatment · Oxaliplatin

G. Manceau (✉) · T. André · J. Taieb · L. Quero
Service de chirurgie digestive et hépato-bilio-pancréatique,
Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière,
Institut Universitaire de Cancérologie,
Université Pierre et Marie Curie (Paris VI),
47-83 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
e-mail : gilles.manceau@aphp.fr

Introduction

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (CA) a été depuis longtemps prouvé dans le cancer du côlon après résection curative d'une tumeur de stade III, tout d'abord avec le 5-fluoro-uracile (5-FU) puis avec une chimiothérapie combinant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine [1-3]. Dans le cancer du rectum, l'intérêt d'une CA fait toujours l'objet de controverses. Cependant, grâce à l'amélioration de la technique chirurgicale et de la prise en charge préopératoire avec la radiochimiothérapie (RCT) néoadjuvante, le risque de récidive locorégionale est devenu très inférieur au risque de développer des métastases à distance. Ainsi, l'utilité de la CA pour le cancer du rectum semble évidente lorsque l'on analyse les résultats oncologiques à long terme. Après RCT néoadjuvante, le taux de récidive métastatique à 5 ans des patients présentant initialement une tumeur localement avancée (cT3 ou T4) est de l'ordre de 35% [4]. Par ailleurs, après analyse de la pièce opératoire, la survie sans récidive à distance à 5 ans pour les tumeurs de stade III est de l'ordre de 45-50% [5].

L'objectif de ce travail était de proposer une synthèse des principaux résultats disponibles dans la littérature sur la place des traitements adjuvants après chirurgie dans le cancer du rectum non métastatique depuis la publication en 2007 des recommandations pour la pratique clinique (RPC) de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les choix thérapeutiques dans le cancer du rectum [6]. Ces nouvelles recommandations ne porteront que sur les cancers du moyen et du bas rectum. En effet, les essais MOSAIC, XELOXA et NSABP C-07 ont inclus des tumeurs rectales intrapéritonéales.

Principaux facteurs histologiques associés au risque de rechute après chirurgie

Après RCT néoadjuvante, les patients avec une tumeur en réponse histologique complète (ypT0N0, pCR) ont un excellent pronostic. Dans une étude incluant 3105 patients avec un cancer du rectum non métastatique, le taux de pCR était de 16% [7]. Les résultats en terme de survie à 5 ans était à chaque fois en faveur des patients avec pCR, que ce soit pour la survie sans récidive (SSR) (83,3% vs 65,6%, p<0,0001), le taux de récidive locale (2,8% vs 9,7%, p<0,0001), la SSR à distance (88,8% vs 74,9%, p<0,0001) et la survie globale (SG) (87,6% vs 76,4%, p<0,0001).

Un nombre important d'études a mis en évidence des caractéristiques anatomopathologiques associées au risque de récidive après examen de la pièce opératoire. Celles-ci incluaient : l'intégrité du mésorectum [8], la réponse tumorale (TRG ou *tumour regression grading*) [9-12], l'absence de T-downstaging [13], les stades ypT [5,14], ypN [5,13-15] et ypTNM [12,14], les tumeurs du bas rectum [5, 12] et la présence d'emboles vasculaires [15-17], d'emboles lymphatiques [18,19] ou d'une infiltration péri-nerveuse [20]. Une étude de 2795 patients inclus dans 5 essais randomisés a permis d'élaborer des nomogrammes afin de prédire le risque de récidive à 5 ans des patients avec un cancer non métastatique et opérés après RCT néoadjuvante [5]. Le nomogramme pour le risque de récidive locale comprenait : le stade ypT, le stade cT, l'âge, le stade ypN, l'administration d'une chimiothérapie pendant la radiothérapie néoadjuvante et la CA. Celui pour le risque de récidive à distance incluait : le stade ypN, le stade ypT, le type de chirurgie (résection antérieure basse ou amputation abdomino-périnéale (AAP)) et la CA. Celui pour le risque de décès utilisait : le stade ypT, le stade ypN, le stade cT, l'âge, la CA, le type de chirurgie, la dose de radiothérapie néoadjuvante et le sexe. Il est à noter dans cette étude que le statut ganglionnaire initial (stade cN) n'était retenu dans aucun des nomogrammes. Le cas particulier des résections de type R1 est détaillé dans un paragraphe dédié.

Place de la chimiothérapie adjuvante

Essais de chimiothérapie versus observation chez les patients opérés d'emblée

Ce cas de figure est actuellement de plus en plus rare en pratique clinique, du fait de l'utilisation privilégiée des traitements néoadjuvants [21].

Une étude a repris les données de 3791 patients inclus dans 5 essais randomisés et ayant reçu les traitements adjuvants suivants : aucun (n=179, 5%), radiothérapie (n=281, 7%), CA (n=532, 14%) et radiothérapie associée à une chimiothérapie (n=2799, 74%) [22]. Les patients étaient divisés en 3 groupes selon le stade pTNM d'après le risque de récidive : risque intermédiaire (T1-T2N1 et T3N0), modérément élevé (T1-T2N2, T3N1 et T4N0) et très élevé (T3N2, T4N+). Pour le groupe du risque intermédiaire, la SG à 5 ans des patients ayant reçu une CA (84-85%) était similaire à celle des patients ayant eu une radiothérapie avec chimiothérapie (74-83%). Une équivalence était également retrouvée concernant la SSR à 5 ans (69-78% et 63-78% respectivement) et le taux de récidive à distance (16-18% et 13-20% respectivement). En revanche, dans ce même groupe, les patients n'ayant pas eu de traitement adjuvant avaient des résultats inférieurs pour la SG (41-65%), la SSR (29-51%) et le taux de récidive à distance (34-41%). Au total, ces données semblent indiquer que les patients avec une tumeur pT1-T2N1 ou pT3N0 opérés sans traitement néoadjuvant semblent bénéficier d'un traitement adjuvant et que dans ces cas-là une chimiothérapie seule est suffisante.

Depuis les dernières RPC, deux méta-analyses japonaises et une revue de la Cochrane ont étudié l'intérêt d'une CA systémique [23-25]. Les deux méta-analyses ont retrouvé

un bénéfice de l'administration d'une CA comportant une fluoropyrimidine [23,24]. La revue de la Cochrane a analysé 21 essais randomisés avec un total de 16215 CCR dont 9785 cancers du rectum [25]. Tous comprenaient dans le bras traitement adjuvant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Dans 20 de ces essais, les patients n'avaient pas reçu de traitement néoadjuvant. En terme de SG, la CA permettait de diminuer de façon significative le risque de décès de 17% par rapport à une surveillance simple (HR=0,83 ; IC95% : 0,76-0,91), mais avec une hétérogénéité entre les études. Le risque de récidive était diminué de 25% (HR=0,75 ; IC95% : 0,68-0,83) mais avec également une hétérogénéité entre les études.

Cette revue de la Cochrane a inclus notamment l'essai QUASAR (QUick And Simple And Reliable) avec 2291 cancers du côlon (71%) et 948 cancers du rectum (29%). Il s'agissait d'un essai de phase III de supériorité ayant comparé, chez des patients opérés d'un CCR non métastatique dits de bon pronostique (essentiellement des stades II) avec résection R0, une CA comportant du 5-FU en bolus associé à de l'acide folinique à une surveillance simple [26, 27]. L'objectif principal était la SG.[27] Seuls 21% des tumeurs rectales avaient reçu une radiothérapie néoadjuvante et aucun patient n'avait eu de RCT. Après une médiane de suivi de 5,5 ans, le risque relatif de décès était inférieur chez les patients avec un cancer du rectum ayant reçu une CA (RR=0,77 ; IC95% : 0,54-1,00 ; p=0,05). Le risque relatif de récidive était également plus faible après chimiothérapie (RR=0,68 ; IC95% : 0,52-0,88 ; p=0,004).

Au total, l'étude QUASAR montre globalement un bénéfice d'une CA par 5-FU avec un gain absolu de survie à 5 ans de 3,6% pour les CCR de stade II. Ce bénéfice était à la limite de la significativité dans le sous-groupe des cancers rectaux.

Essais de chimiothérapie adjuvante après traitement néoadjuvant par radiothérapie +/- chimiothérapie

Chimiothérapie à base de fluoropyrimidine

Trois essais de phase III européens randomisés contrôlés ont comparé une surveillance simple à une CA à base de 5-FU après radiothérapie néoadjuvante éventuellement associée à une chimiothérapie chez des patients opérés d'un cancer du rectum non métastatique [28-30]. L'essai 22921 de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a inclus 1011 patients avec une tumeur cT3-T4M0 et comportait une double randomisation, avec comme critère principal de jugement la SG [28,31,32]. Quatre bras étaient étudiés : 1. RT néoadjuvante seule ; 2. RCT néoadjuvante avec FUFOL ; 3. RT néoadjuvante puis FUFOL et 4. RCT néoadjuvante avec FUFOL puis FUFOL. Les chiffres de survie et de récidive à 10 ans ont été récemment rapportés [32]. La CA par FUFOL ne permettait d'améliorer ni la SG ni la SSR. Les auteurs de cet essai avaient suggéré dans une analyse exploratoire publiée en 2007 que seuls les patients bons répondeurs au traitement néoadjuvant (ypT0-T2) tiraient un bénéfice de la CA [31]. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par les résultats à long terme. Le risque de récidive et de décès chez les patients ypT0-T2 étaient similaires, qu'ils aient reçu ou non une CA [32]. L'essai italien I-CNR-RT comprenait 634 patients opérés d'un cancer du rectum cT3-T4Nx après RCT néoadjuvante (45 Gy + 5-FU) [29]. La CA consistait en 6 cycles de 5-FU + acide folinique. Après une médiane de suivi de 63,7 mois, la SG et la SSR à 5 ans étaient similaires entre le groupe sans et celui avec CA. L'essai hollandais et suédois PROCTOR-SCRIPT, arrêté de façon prématuré pour recrutement insuffisant, a inclus 437 patients opérés d'un cancer de stade II-III [30]. Le traitement néoadjuvant pouvait être une radiothérapie courte 5 x 5 Gy ou une RCT avec du 5-FU. La CA pouvait comprendre du 5-FU en bolus (essai PROCTOR) ou de la capécitabine (essai SCRIPT). Après une médiane de suivi de 5 ans, il n'existait aucune différence significative entre le groupe observation et le groupe chimiothérapie. Ces trois essais ont été repris dans une méta-analyse récente [33]. Elle regroupait au total 1196 patients avec une tumeur de stade II-III en postopératoire et opérée avec résection R0, avec ou sans CA en postopératoire. Avec un suivi médian de 7 ans, la CA ne permettait d'augmenter ni la SG (HR=0,97 ; IC95% : 0,81-1,17 ; p=0,775) ni la SSR (HR=0,91 ; IC95% : 0,77-1,07 ; p=0,230).

Au total, ces données suggèrent une absence d'efficacité d'une CA par fluoropyrimidine chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant comprenant une radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie.

Chimiothérapie à base d'oxaliplatine

Quatre essais randomisés ont étudié l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à la CA [34-37]. L'essai de phase II ADORE (ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer) a comparé une CA par 5-FU + acide folinique à un traitement par FOLFOX6 modifié chez 321 patients opérés après RCT et présentant à l'histologie une tumeur de stade II-III avec résection R0 [34]. Après une médiane de suivi de 38,2 mois, la SSR et la SG à 3 ans étaient significativement plus importantes dans le bras FOLFOX6 modifié (71,6% vs 62,9%, p=0,047 et 95,0% vs 85,7%, p=0,036 respectivement). En analyse de sous-groupe, le bénéfice relatif du FOLFOX pour la SSR était plus important pour les tumeurs de stade III (66,6% vs 57,3% ; HR=0,602 ; IC95% : 0,371-0,977 ; p=0,04) que pour les tumeurs de stade II (81,6% vs 71,3% ; HR : 0,744 ; IC95% : 0,334-1,657 ; p=0,47). L'essai de phase III CHRONICLE a randomisé, après chirurgie R0 d'une tumeur ypT0-T4N0-2 traitée par RCT néoadjuvante, une surveillance simple ou une CA par capécitabine + oxaliplatine (XELOX) [35]. Entre 2004 et 2008, seuls 113 patients

ont été inclus et l'étude a été fermée prématurément. Après une médiane de suivi de 44,8 mois, la SSM à 3 ans n'était pas différente entre le groupe surveillance et le groupe XELOX (71,3% vs 77,5%, p=0,56). La SG à 3 ans était également équivalente entre les deux groupes (87,8% vs 88,8%, p=0,75). Par ailleurs, les résultats de deux essais de phase III (CAO/ARO/AIO-04 et PETACC-6) ayant évalué l'ajout de l'oxaliplatine à la RCT néoadjuvante et à la CA chez des patients avec une tumeur cT3-T4 ou cN+M0 ont été présentés en communication orale à l'ASCO en 2014, avec des conclusions non concordantes [36, 37]. L'étude CAO/ARO/AIO-04 a inclus 1265 patients entre 2006 et 2010 et a évalué le 5-FU en bolus vs le schéma FOLFOX6 modifié [38]. Après un suivi médian de 50 mois, les patients inclus dans le bras FOLFOX6 modifié avaient une SSR à 3 ans significativement plus importante que les patients inclus dans le bras 5-FU (75,9% vs 71,2%, p=0,03) [36]. L'étude PETACC-6 (Pan European Trial Adjuvant Colon Cancer) a inclus 1094 et a utilisé la capécitabine seule ou associé à l'oxaliplatine (XELOX) [37]. A l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 31 mois, les patients inclus dans le bras capécitabine avaient une SSR à 3 ans similaire à celle des patients du bras XELOX.

Au total, les essais ADORE et CAO/ARO/AIO-04 semblent montrer un bénéfice d'une CA de type FOLFOX6 chez les patient ayant reçu une RCT néoadjuvante.

Intérêt de la chimiothérapie adjuvante en cas de résection de type R1

Plusieurs études se sont intéressées aux résultats oncologiques des résections de type R1 (définie comme un résidu microscopique avec une marge circonférentielle inférieure ou égale à 1 mm par rapport à la tumeur ou à un ganglion métastatique) chez les patients opérés d'un cancer du rectum. La plupart ont été regroupées dans une méta-analyse en 2008 [39]. Celle-ci avait inclus 48 études avec environ 17500 patients. Le risque de récidive à distance était plus important chez les patients avec une marge circonférentielle positive par rapport aux patients avec une résection R0 (HR=2,8 ; IC95% : 1,9-4,3). De la même manière, le risque de récidive locale était plus important chez les patients R1, que ce soit après traitement néoadjuvant (HR=0,37, IC95% : 0,23-0,58) ou non (HR=0,49 ; IC95% : 0,34-0,72).

Cependant, ces résultats sont en contradiction avec les études les plus récentes, avec notamment deux travaux rétrospectifs monocentriques français [40,41], qui ont montré que le risque de récidive dans cette situation était surtout à distance et non locorégionale. L'étude de Tilly et al. [40] comprenait 472 cancers du rectum avec 40 tumeurs (8%) classées R1. Il existait dans ce groupe quatre R1 distaux, définis comme une marge pariétale distale envahie. Après un suivi moyen de 44 mois, 22 patients (55%) avaient présenté une récidive métastatique avec une majorité de récidive au niveau pulmonaire (77%). Le taux de récidive à 3 ans était significativement inférieur chez les patients R1 ayant reçu une CA par rapport à ceux ayant eu une surveillance simple (25% vs 50%, p=0,0288). Après un appariement cas-témoin, le groupe des patients avec une résection R1 avaient une SSR à 5 ans significativement inférieure par rapport au groupe R0 (41% vs 65%, p=0,0267). Ceci s'expliquait par l'importance des récidives à distance (56% vs 26%, p=0,004). Le taux de récidive locale était quant à lui identique entre les 2 groupes (12% vs 13%, p=0,9177). De façon intéressante dans cette étude, dans le groupe des quatre patients avec un R1 distal, trois d'entre eux ont eu une AAP de rattrapage mais seulement un patient présentait des cellules tumorales résiduelles sur la pièce d'AAP.

Au total, les données les plus récentes de la littérature indiquent qu'après chirurgie pour cancer du rectum avec résection de type R1, le risque de récidive se situe essentiellement à distance et non au niveau locorégionale.

Place de la radiothérapie adjuvante

Les résultats à long terme de l'essai multicentrique allemand CAO/ARO/AIO-94 ont été rapportés en 2012 [42]. Cette étude de 823 patients avec une tumeur cT3-T4 +/- N+ avait comparé une RCT néoadjuvante (50,4 Gy + 5-FU) à une RCT adjuvante (même protocole mais avec un complément d'irradiation de 5,4 Gy au niveau du lit tumoral). En intention de traiter, le taux de récidive locale à 10 ans était significativement inférieur chez les patients avec une résection macroscopiquement complète de la tumeur et ayant eu une RCT néoadjuvante par rapport à ceux traités en adjuvant (7,1% vs 10,1%, HR=0,60 ; IC95% : 0,4-1,0 ; p=0,048). En revanche, il n'existait pas de différence entre les 2 groupes à 10 ans concernant la SG (59,6% vs. 59,9%, p=0,85), la SSR (68,1% vs 67,8%, p=0,65) et le taux de récidive à distance (29,8% vs 29,6%, p=0,9). En analyse de sous-groupe, il existait 2 facteurs associés à un sur-risque de développer une récidive locale en analyse multivariée : une résection de type R1 et les patients n'ayant pas reçu de RCT que ce soit en néoadjuvant ou en adjuvant.

Au total, cet essai montre que la RCT adjuvante permet de rattraper en partie le mauvais pronostic des patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant, notamment pour les tumeurs R1.

Recommandations retenues par le groupe de travail

Après l'intervention chirurgicale, le dossier du patient doit être représenté en réunion de concertation pluridisciplinaire

avec les données des compte-rendus opératoire et anatomopathologique (Fig. 1).

Les cancers du haut rectum (situées au-dessus de la ligne de réflexion péritonéale, à plus de 10 cm de la marge ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter) doivent être considérés comme des cancers du côlon et pris en charge de la même manière pour l'indication d'une CA (grade A).

Pour les patients avec cancers du moyen et du bas rectum, les options thérapeutiques se discuteront en fonction du stade pTNM, de la présence d'une résection R1 et de l'administration ou non d'une radiothérapie ou RCT néoadjuvante :

- Après traitement néoadjuvant, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante repose sur le statut ganglionnaire définitif après analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, et non sur le statut ganglionnaire préthérapeutique (grade A).
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé pour les patients avec tumeur (y)pT1-T2N0 et les tumeurs en réponse histologique complète (grade B).
- Pour les patients avec tumeurs de stade (y)pT3-T4N0 avec résection R0, une CA par 5-FU et acide folinique (ou capécitabine) +/- oxaliplatine peut se discuter en cas de facteur de mauvais pronostic sur la pièce opératoire (stade (y)pT4, mésorectum incomplet, tumeur perforée, présence d'emboles vasculaires, d'emboles lymphatiques, d'engainements périnerveux, faible réponse tumorale selon la classification TRG). Cette chimiothérapie est à discuter au cas par cas, après évaluation du rapport bénéfice/risque. En cas d'utilisation d'oxaliplatine, celui-ci devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (avis d'experts). En cas d'instabilité des microsatellites, il n'est pas recommandé de faire une CA (avis d'experts).
- Pour les tumeurs pN+ n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant ou ayant reçu une radiothérapie courte (5 x 5 Gy avec le schéma suédois), une CA de type FOLFOX6 modifié ou XELOX est recommandée pour les patients âgés de moins de 70 ans (avis d'expert). Pour les patients de plus de 70 ans, l'indication à une chimiothérapie et son type devront être discutés au cas par cas après une évaluation oncogériatrique (avis d'expert).
- Pour les tumeurs ypN+ ayant reçu une RCT néoadjuvante, aucun consensus formel ne peut être obtenu après analyse de la littérature, même s'il existe des arguments en faveur d'une CA par FOLFOX d'après les résultats des essais ADORE et CAO/ARO/AIO-04. Une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule (5-FU et acide folinique ou capécitabine) ne peut être une option au vu des résultats de la méta-analyse publiée par Breugom et al.[33]. Une chimiothérapie de type FOLFOX6 modifié est recommandée chez les patients âgés de moins de 70 ans (avis d'expert). Pour les patients de plus de 70 ans, l'indication à une chimiothérapie de type FOLFOX6 modifié devra être discutée au cas par cas après une évaluation oncogériatrique (avis d'expert).
- Pour les tumeurs avec une résection R1 après RCT néoadjuvante, une chimiothérapie adjuvante de type FOLFOX6 modifié est recommandée chez les patients de moins de 70 ans (grade C). Pour les patients de plus de 70 ans, l'indication à une chimiothérapie de type FOLFOX6 modifié devra être discutée au cas par cas après une évaluation oncogériatrique (avis d'expert).
- Pour les tumeurs avec une résection R1 et n'ayant pas reçu de radiothérapie en néoadjuvant, une RCT (50,4 Gy associé à une fluoropyrimidine) adjuvante est recommandée (avis d'expert). Cette attitude doit prendre en compte le risque de récidive locale mais aussi les toxicités retardées et l'impact fonctionnel de la radiothérapie administrée en

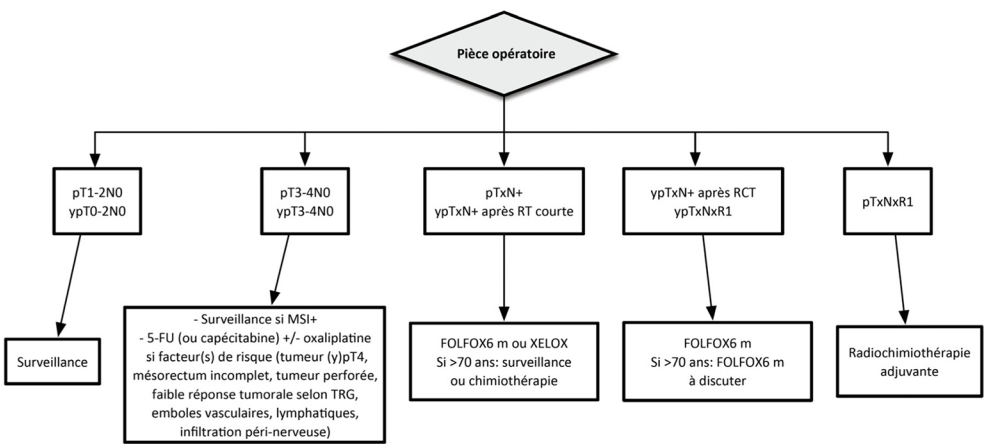

Fig. 1 Synthèse concernant la place des traitements adjuvants après chirurgie dans le cancer du rectum FOLFOX6m : FOLFOX6 modifié ; MSI+ : instabilité des microsatellites ; RT : radiothérapie ; RCT : radiochimiothérapie

postopératoire. Une CA peut être une alternative (avis d'expert).

- En cas de résection R1 avec une marge distale envahie, une chirurgie de rattrapage n'est pas recommandée (avis d'expert).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

References

1. Andre T, Boni C, Navarro M, et al (2009) Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 27: 3109–16
2. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al (2011) Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. J Clin Oncol 29: 1465–71
3. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al (2011) Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 29: 3768–74
4. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 351: 1731–40
5. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, et al (2011) Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. J Clin Oncol 29: 3163–72
6. Artru P. (2007) Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What role should adjuvant treatment play after oncological surgery for rectal cancer?. Gastroenterol Clin Biol 31 Spec No 1: 1S81-88, S102-3
7. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al (2010) Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol 11: 835–44
8. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, et al (2002) Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol 20: 1729–34
9. Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, et al (2005) Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. J Clin Oncol 23: 8688–96
10. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. (1997) Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int J Colorectal Dis 12: 19–23
11. Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al (2002) Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. Ann Surg 236: 75–81
12. Arredondo J, Baixauli J, Beorlegui C, et al (2013) Prognosis factors for recurrence in patients with locally advanced rectal cancer preoperatively treated with chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy. Dis Colon Rectum 56: 416–21
13. Liersch T, Langer C, Ghadimi BM, et al (2006) Lymph node status and TS gene expression are prognostic markers in stage II/III rectal cancer after neoadjuvant fluorouracil-based chemoradiotherapy. J Clin Oncol 24: 4062–8
14. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, et al (2007) Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? Ann Surg Oncol 14: 2766–72
15. Hohenberger W, Bittorf B, Papadopoulos T, Merkel S. (2005) Survival after surgical treatment of cancer of the rectum. Langenbecks Arch Surg 390: 363–372.
16. Chand M, Bhangu A, Wotherspoon A, et al (2014) EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. Ann Oncol 25: 858–63
17. Chand M, Evans J, Swift RI, et al (2015) The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. Ann Surg 261: 473–9
18. Hogan J, Chang KH, Duff G, et al (2015) Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 58: 547–55
19. Lee JH, Jang HS, Kim JG, et al (2012) Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. Ann Surg Oncol 19: 1213–21
20. Cienfuegos JA, Rotellar F, Baixauli J, et al (2015) Impact of perineural and lymphovascular invasion on oncological outcomes in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. Ann Surg Oncol 22: 916–23
21. Reyngold M, Niland J, ter Veer A, et al (2014) Neoadjuvant radiotherapy use in locally advanced rectal cancer at NCCN member institutions. J Natl Compr Canc Netw 12: 235–43
22. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al (2004) Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. J Clin Oncol 22: 1785–96
23. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al (2004) Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol 22: 484–92
24. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, et al (2007) An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. Br J Cancer 96: 1170–7
25. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al (2012) Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. Cochrane Database Syst Rev 3: CD004078
26. 2000) Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 355: 1588–96
27. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al (2007) Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 370: 2020–9
28. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al (2006) Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 355: 1114–23
29. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, et al (2014) No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother Oncol 113: 223–9
30. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, et al (2015) Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trialdagger. Ann Oncol 26: 696–701
31. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al (2007) Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European

Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. J Clin Oncol 25: 4379–86
32. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al (2014) Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. Lancet Oncol 15: 184–90
33. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al (2015) Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 16: 200–7
34. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al (2014) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 15: 1245–53
35. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al (2014) Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. Ann Oncol 25: 1356–62
36. Rodel C, Liersch T, Fietkau R, et al (2014 (suppl; abstr 3500)) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. J Clin Oncol 32
37. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al (2014 (suppl; abstr 3501)) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: Disease-free survival results at interim analysis. J Clin Oncol 32.
38. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al (2012) Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13: 679–87
39. Nagtegaal ID, Quirke P. (2008) What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 26: 303–12
40. Tilly C, Lefevre JH, Svrcek M, et al (2014) R1 rectal resection: look up and don't look down. Ann Surg 260: 794–9; discussion 799-800
41. Debove C, Maggiori L, Chau A, et al (2015) What happens after R1 resection in patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer? A study in 333 consecutive patients. Colorectal Dis 17: 197–204
42. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al (2012) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol 30: 1926–33