

Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum

Question 1

Comment choisir les thérapeutiques néo-adjuvantes ?

J.H. Lefevre · P. Afchain · J. Cazejust · R. Coriat · F. Huguet · C. Lemanski

© Lavoisier SAS 2015

Liste des abréviations

AAP : Amputation abdomino-périnéale
CT : Chimiothérapie
CTRT : Chimio-radiothérapie
EER : Échographie endorectale
NP : Niveau de Preuve
RCMI : Irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité
RT : Radiothérapie
SG : Survie Globale
SSR : Survie sans récurrence
TME : Exérèse totale du Mésorectum

Les cinq références essentielles

- van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision

for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575-82

- Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al (2011) Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone: A Prospective, Multicenter, European Study That Recruited Consecutive Patients With Rectal Cancer. *Ann Surg* 253:711-9
- Pettersson D, Cedermarck B, Holm T, et al (2010) Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 97:580-7
- Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al (2010) Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 28:1638-44
- Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al (2013) Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 20:4169-82

J.H. Lefevre (✉)

Service de chirurgie générale et digestive,
Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris
e-mail : jeremie.lefevre@aphp.fr

P. Afchain

Service d'oncologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

J. Cazejust

Service de radiologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

R. Coriat

Service de radiothérapie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

F. Huguet

Service de gastro-entérologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

C. Lemanski

Service de radiothérapie, Institut du Cancer de Montpellier,
Montpellier

Résumé Les dernières RPC sur le traitement néoadjuvant du cancer du rectum dataient de 2005. Elles ont été mises à jour en intégrant les dernières publications. Pour les tumeurs T3 ou T4, une IRM est recommandée pour préciser la marge circonférentielle. Aucun des examens d'imagerie ne peut prédire avec précision le statut ganglionnaire.

La RT préopératoire diminue le taux de récurrence locale mais altère le résultat fonctionnel digestif et la fonction sexuelle après chirurgie conservatrice.

Les cancers du haut rectum résécables d'emblée ne doivent pas bénéficier d'un traitement néoadjuvant.

Pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur du rectum, l'indication dépend de l'évaluation en imagerie. Certaines tumeurs avec une bonne marge circonférentielle peuvent être traitées par chirurgie d'emblée. Les tumeurs mT3d et T4 doivent bénéficier d'une radiochimiothérapie.

La CT associée à la RT repose sur le 5FU oral (capécitabine). L'utilisation du FU IV est une alternative possible.

Il n'y a pas d'intérêt à ajouter une autre molécule de chimiothérapie. Après RT courte, la chirurgie doit être réalisée au maximum 7 jours suivants l'irradiation. Après CTRT, il ne semble pas nécessaire de prolonger le délai d'attente au delà de 6-8 semaines.

Mots clés Cancer du rectum · Traitement néo-adjuvant · Radiothérapie · Radiochimiothérapie · Récidive locale

Abstract The previous guidelines for the neoadjuvant treatment of rectal cancer have been published in 2005. The present updates have taken into account all last scientific publications. For T4, T3 tumours, an MRI is mandatory to assess the circumferential margin. No radiological exam can predict with accuracy the nodal status.

Neoadjuvant radiotherapy reduces the rate of local recurrence but alter the functional results as the sexual function after anterior resection. Resectable upper third rectal cancers don't benefit from neoadjuvant treatment. For mid and lower third rectal cancers, indication for neoadjuvant treatment depends on the radiological explorations. Some tumours with a sufficient circumferential margin can be treated by immediate surgery. mrT3d or T4 tumours require neoadjuvant radiochemotherapy.

Concomitant chemotherapy should be based only on oral 5-FU (Capecitabine). Intravenous 5-FU is an alternative. Other chemotherapy regimens are not indicated. After short course radiotherapy, the waiting period should not exceed 7 days. After radiochemotherapy, it seems not useful to extend the waiting period longer than 6-8 weeks.

Keywords Rectal cancer · Neoadjuvant treatment · Radiotherapy · Radiochemotherapy · Local recurrence

Introduction

Cette mise à jour des RPC de 2005 publiées en 2007 porte sur les données disponibles depuis 2005 concernant l'intérêt et les indications des traitements néoadjuvants pour la prise en charge des cancers du rectum à l'exception des cas avec métastases synchrones.

Explorations indispensables au choix des thérapeutiques néo-adjuvantes

Les examens étudiés dans cette indication sont l'échographie endorectale (EER), la tomographie par émission de positons (TEP) avec injection de produit de contraste (TDM) et l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Des recommandations récentes de l'ESGAR sur les modalités de réalisation de l'IRM dans

la prise en charge des cancers du rectum ont été publiées en 2013 [1].

Il n'y a à l'heure actuelle pas d'argument scientifique suffisant pour imposer la réalisation d'un PET-scanner systématique pour le bilan d'un cancer du rectum non métastatique [2] (NP 3).

L'IRM rectale est réalisée en décubitus dorsal, après opacification rectale à l'aide de 50 à 100 mL de gel échographique. Une antenne de surface doit être utilisée, car elle est mieux tolérée par le patient et permet un champ d'exploration plus large qu'une antenne endorectale.

La marge circonférentielle est la plus petite distance entre une zone tumorale (tumeur primitive, adénopathie, embole vasculaire, etc.) et le fascia mésorectal (et/ou les muscles releveurs pour les tumeurs du bas rectum).

La concordance entre la marge histologique et celle prédite par l'IRM est comprise entre 90% et 95% [3].

On considère que la marge est positive si cette distance est inférieure ou égale à 1mm. Une classification sur l'infiltration tumorale au sein du mésorectum a été décrite [2] :

- mrT3a : Tumeur envahissant < 1mm au-delà de la musculature
- mrT3b : Extension au delà de la musculature entre 1 et 5 mm
- mrT3c : Extension au delà de la musculature > 6-15 mm
- mtT3d : Extension au delà de la musculature > 15 mm

Plusieurs revues systématiques ont été publiées [4,5] :

- L'EER est l'examen de choix pour les tumeurs T1/T2.
- L'EER et l'IRM ne sont pas assez sensibles ni spécifiques pour le statut ganglionnaire.

Les cancers du tiers supérieur du rectum relèvent-ils d'une prise en charge spécifique ?

La prise en charge des adénocarcinomes du haut rectum (définis par un pôle inférieur tumoral situé à 10 cm ou plus de la marge anale) doit être distinguée de celle des adénocarcinomes du moyen et bas rectum. L'IRM permet de préciser la localisation du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la réflexion du cul-de-sac péritonéal.

Les recommandations de la société américaine de chirurgie colorectale (ASCRS) et le consensus européen EURECCA stipulent que les tumeurs rectales intrapéritonéales doivent être considérées et traitées comme des tumeurs coliques, donc sans radiothérapie préopératoire [6,7].

Les tumeurs du haut rectum avec un envahissement régional (vessie, utérus...) peuvent bénéficier d'un traitement néo-adjuvant par CTRT mais sans niveau de preuve élevé, ces patients étaient souvent exclus des études randomisées. La conférence de consensus européenne propose ce

traitement pour les lésions qui ne sont pas facilement résécables d'emblée [2].

Réalisations des traitements néoadjuvants

L'ensemble des arguments détaillés par la suite ne concernent que la RT néoadjuvante. La radiothérapie doit toujours être proposée, de manière privilégiée, en préopératoire, où elle est beaucoup moins toxique et plus efficace [8-10].

Le tableau 1 rapporte les données sur les principaux essais ayant évalués un traitement néoadjuvant pour cancer du rectum.

Taux de récurrences et survie globale

Depuis la publication des RPC de 2005, les résultats du TME-trial à long terme (6 puis 10 ans) ont été publiés [11,12]. Ils confirment l'impact significatif de la RT 25 Gy sur la réduction des récurrences tumorales locales (5% vs 11%, $p < 0,0001$), sans amélioration de la survie globale (SG).

Une étude de phase III randomisée entre CTRT préopératoire versus CTRT post-opératoire dans les adénocarcinomes du rectum localement avancés (cT3-4, N+) a montré une meilleure survie sans récurrence locale (taux de rechute à 5 ans de 6% vs 13%; $p=0,006$) et une moindre toxicité du traitement préopératoire [9]. De plus, le taux de rechute à 10 ans était significativement ($p=0,048$) plus faible dans le groupe ayant reçu un traitement préopératoire avec une incidence cumulée de rechute locale de 7,1% vs 10,1% dans le bras de patients traités par de CTRT postopératoire [10]. En revanche, en terme de diminution de l'incidence des métastases à distance ou de SG (critère d'évaluation principal de l'étude), il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes.

Les études ultérieures ont mis en évidence l'importance de la marge circonférentielle sur le taux de récurrence locale. L'analyse du sous groupe opéré d'emblée du Dutch Trial a montré qu'avec une marge circonférentielle de 5-10 mm ou de plus de 10 mm, les taux de récurrences locales étaient de 6% et 2,4% respectivement [13]. Les auteurs concluaient qu'une marge de 2 mm était suffisante pour ne pas réaliser de traitement néo-adjuvant. (NP 2) Dans une étude rétrospective de 190 cancers du rectum cT3 ou cT2N+ avec une marge estimée à l'IRM d'au moins 2 mm opérés sans traitement néo-adjuvant, l'équipe de Frasson a observé un taux de récurrence locale de 5,4% [14] (NP 3). Une étude prospective, multicentrique a évalué entre 2002 et 2003 une prise en charge sans RT pour des cancers du rectum cT3 avec au moins 1 mm de marge circonférentielle, mrT3a ou b, sans envahissement du plan intersphinctérien quelque soit le statut ganglionnaire [15]. Le taux de récurrence locale était le 1,7% à 5 ans (NP 2).

Aucune étude n'a montré d'effet de la RT préopératoire sur le risque d'apparition de métastases à distance (NP 1).

Type de radiothérapie

Deux modalités principales de RT préopératoire ont été utilisées : une RT courte hypofractionnée (schéma dit « suédois ») et une RT longue avec un fractionnement conventionnel. Pour cette dernière, une chimiothérapie potentialisant la RT a été ajoutée.

Quel type de chimiothérapie intraveineuse ?

Depuis les RPC de 2005, plusieurs grands essais de phase III ont évalué le bénéfice escompté de l'addition de l'Oxaliplatine au 5FU (ou à la capecitabine) : ACCORD 12 [16], STAR-01 [17], NSABP R-04 [18], CAO/ARO/AIO-O4 [19] et PETACC 6 [20]. Hormis une majoration très nette des toxicités apportées par l'addition de l'oxaliplatine, ces 4 essais ont tous apporté des résultats décevants.

Au vu de ces résultats, l'addition de l'oxaliplatine à une CTRT par 5FU ou capecitabine n'est pas recommandée (NP 1).

Le CPT-11 a été également étudié [21] sans démontrer d'intérêt par rapport au 5-FU. (Niveau 1)

Le 5-FU est donc la chimiothérapie indiquée pour l'association CTRT préopératoire (NP 1).

L'utilisation de la capecitabine est associée à une simplicité liée à l'absence d'accès veineux nécessaire. En 2012, les équipes allemandes ont publié les résultats d'un large essai randomisé de phase III comparant 5FU IV et capecitabine en situation neo-adjuvante pour des patients porteurs d'adénocarcinomes rectaux de stade II/III. [22]. Sur le plan carcinologique, l'essai a démontré la non-infériorité de la capecitabine sur le 5FU bolus, avec une survie globale (SG) à 5 ans de 76% [95% IC=67-82] vs 67% [58-74]; $p=0,0004$, à la limite même de la supériorité ($p=0,53$) sur la SG. La capecitabine était, par ailleurs, significativement supérieure au 5FU pour la SSR à 3 ans : 75,2% vs 66,6% ($p=0,034$), avec une réduction significative des métastases par rapport au 5FU (19% versus 28%) une diminution significative du risque de décès (19,3% vs 28,2%) et une augmentation non significative ($P=0,06$) des régressions tumorales de stade T3 T4 à ypT0-2 de 55,4% à 39,2% (NP 1).

Les recommandations américaines (NCCN) et européennes considèrent que la capecitabine est une alternative raisonnable au 5FU pour les patients capables d'en gérer la prise orale et les effets secondaires propres. (NP 1) [2,23].

Les thérapies ciblées n'ont pas leur place en association à la RCT au vu des résultats négatifs de plusieurs essais.

Tableau 1 Etudes randomisées étudiant les traitements néoadjuvants du cancer du rectum.									
Ref	Année	n	Protocole	T3/T4 (%)	N0 (%)	Bas rectum	RL	SG	ypT0
Ngan	2012	326	NA 25 Gy-7j	100%/0%	56%	30%	7,5%	74% 5ans	1%
			NA 50 Gy+5FU-5 sem	100%/0%	56%	19%	5 ans	70%	15%*
Rodel	2012	1265	NA 50 Gy+5FU-5 sem	84%/8%	25%	35%			14%
			NA 50 Gy+5FU/OX-5 sem	89%/7%	24%	40%			19%
Sauer	2012	799	NA 50 Gy+5FU-5 sem			29%	7,1%	59,6%	9%
			A 4sem -50Gy+5FU			24%	10,1%*	59,9%	0%
Latkauskast	2012	83	NA 50 Gy+5FU-6 sem			38%	10 ans	10 ans	13%
			NA 25Gy – 6 sem			49%			3%*
Aschele	2011	733	NA 50 Gy+5-FU-7 sem	81%	35%	23%			
			NA 50 Gy+5FU/OX-7 sem	82%	33%	19%			
Gerard	2010	598	NA 45 Gy+5FU-6 sem	87%/5%	29%	70%			14%
			NA 50 Gy+5FU/OX-6 sem	87%/7%	27%	63%			20%
Pettersson	2010	303	NA 25 Gy-7j		66%	35%			2%
			NA 25 Gy-4-8 sem		60%	38%			12%*
			NA 50 Gy-4-8 sem		60%	25%			
Roh	2009	267	NA 50 Gy+5FU-8 sem				10,7%	75%	15%
			A 4 sem-50 Gy+5FU				10,7%	66% 5 ans	0%
Sebag	2009	1350	NA 25 Gy-7 j			34%	4,7%	70%	
			Select A 45 Gy+5FU			33%	11,5%*	68% 5 ans	
Peeters	2007	1861	NA 25 Gy-7 jours		34%	43%	5,6%	64,2%	
			TME seule		36%	40%	10,9%*	63,5%	
Gerard	2006	733	NA 45 Gy-3/10 sem	86%/11%	25%	50%	16,5%	68%	4%
			NA 45 Gy+5FU-3/10 sem	89%/10%	25%	51%	8,1%*	67% 5 ans	12%*
Bosset	2006	1011	NA 45 Gy-3/10 sem	90%/10%		49%	14%	64,8%	
			NA 45 Gy+5FU-3/10 sem	90%/10%		49%	8,2%*	65,8%	
Bujko	2006	312	NA 25 Gy-7 j				10,6%	67,2%	0,7%
			NA 50 Gy+5FU-5 sem				15,6%	66,2%	16,1%*
Glehen	2003	201	NA 39 Gy-2 sem				4 ans	4 ans	
			NA 39 Gy-7 sem				13%	71%	
Swedish	1997	1168	NA 25 Gy-7 jours				10% 5 ans	66% 5 ans	
			Chirurgie seule				11%	58%	
							27%*	48%	
								*5 ans	

* différence significative ; NA : traitement néoadjuvant ; A : traitement adjuvant ; TME : exérèse totale du mésorectum ; OX :oxaliplatine ; RL : récurrence locale ; SG : survie globale.

Quel délai avant chirurgie ?

• Délai après CTRT

Plusieurs études rétrospectives et deux méta-analyses de ces essais ont mis en évidence une augmentation du taux de réponse tumorale pathologique complète (ypT0 ou ypT0N0) en augmentant le délai d'attente après CTRT néo-adjuvante. [24,25] (Niveau 3). Ces différentes publications malgré de nombreux biais ne semblent pas montrer d'augmentation de la morbidité opératoire après attente supérieure à 8 semaines. L'essai randomisé multicentrique GRECCAR 6 comparant 7 à 11 semaines d'attente n'a pas retrouvé de bénéfice sur le taux de stérilisation tumorale et une augmentation de la morbidité globale dans le groupe 11 semaines.

Le délai préconisé après RCT est donc de 6-8 semaines en attendant les résultats sur la survie de l'étude GRECCAR 6.

• Délai après radiothérapie courte

L'étude suédoise (Stockholm III) actuellement en cours devrait permettre de choisir le protocole le plus efficace. Il s'agit d'un essai randomisé comprenant trois bras: RT préopératoire courte 5x5 Gy avec deux délais avant chirurgie (J7 ou 4 à 8 semaines) vs schéma conventionnel de 50 Gy en 25 fractions et chirurgie 4 à 8 semaines après [26]. Les résultats intermédiaires publiés en 2010 ne mettaient pas en évidence de surmorbidity entre un délai d'attente d'une semaine ou de 4-8 semaines [27]. Cependant parmi les patients devant théoriquement être opérés une semaine après la fin de la RT, il existait une surmorbidity médicale et chirurgicale pour ceux opérés plus de 10 jours après (60% vs 37%, p=0,036) (NP 1).

Dans l'attente des résultats de l'essai sur la SG et la SSR, le délai d'attente préconisé après une radiothérapie courte reste d'une semaine.

Apport de la technique d'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité

De rares séries, pour la plupart monocentriques, ont évalué la place de l'irradiation conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) dans les cancers du rectum. Elles décrivent, avant tout, une réduction de l'irradiation des organes à risques pelviennes (en particulier l'intestin grêle et le bassin osseux), avec une couverture homogène et optimale des volumes à traiter [28-30].

Une dizaine d'essais sont ouverts pour essayer de répondre à cette question. L'essai du RTOG-0822 (5FU et Oxaliplatine + RCMI) est clos aux inclusions mais n'a pas été publié.

Aucune étude randomisée n'a donc, à ce jour, été publiée pour apprécier le bénéfice réel de cette technique (NP 3).

De ce fait, hormis dans certaines situations anatomocliniques particulières (envahissements antérieurs – vaginal

ou urinaire, avec couverture des ganglions iliaques externes) il n'est pas possible à ce jour, de justifier l'usage systématique de cette technique dans cette indication.

Toxicité du traitement néoadjuvant

Toxicité tardive

Plusieurs études rétrospectives ont confirmé l'impact délétère de la CTRT néoadjuvante sur le résultat fonctionnel digestif (augmentation des épisodes de diarrhée et du nombre de selles nocturnes) (NP 3).

L'analyse tardive des patients de l'essai hollandais et de l'essai CRO7 a montré une augmentation des séquelles digestives et sexuelles, chez les patients irradiés en préopératoire par un schéma court (NP 1) [31,32].

Sur le plan urinaire, la toxicité tardive (difficulté de vidange vésicale et incontinence urinaire) ne semble pas augmentée par l'addition d'une irradiation pré-opératoire et semble principalement liée à la chirurgie [33].

Comment choisir entre radiothérapie courte ou longue ?

Une métaanalyse récente a inclus deux essais randomisés et 3 autres comparant RT et CTRT avec 2393 patients au total [34]. La toxicité du traitement (grade 3-4) était plus fréquente après CTRT (OR=4,1, p=0,002) sans impact sur la mortalité (OR=1,5, p=0,19) ni le taux de fistule anastomotique (OR=1,1, p=0,81). Il n'y avait pas d'impact sur la SG (OR=0,8, p=0,19). La CTRT avait en revanche un effet bénéfique sur le taux de récurrence locale y compris en limitant l'analyse aux études où la technique chirurgicale de TME était appliquée (OR=0,55, p=0,002) (NP 3).

Intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante ?

La CT peut être proposée comme seul traitement néoadjuvant, en induction avant la réalisation de la RT ou de la CTRT et/ou pendant le délai d'attente avant la résection (chimiothérapie d'intensification). Les avantages théoriques de la CT néoadjuvante sont une couverture plus précoce du risque métastatique, une prise en charge oncologique plus rapide (délais de la RT dans certains centres) avec sédation rapide des symptômes, et une amélioration de l'observance en comparaison avec la CT adjuvante postopératoire (entre 50 et 70% d'observance dans les essais randomisés). Les données sont pour le moment insuffisantes pour la recommander.

En pratique, deux situations peuvent faire discuter une CT néoadjuvante seule :

- par contrainte médicale :
 - lorsque la lésion du moyen et/ou bas rectum est étendue sur une hauteur difficilement intégrable dans un volume

de RT classique, et/ou pour laquelle il y a un doute sur la résecabilité ultérieure (accord d'expert)

- pour un cancer du haut rectum non résecable pour réduire l'irradiation des organes intra-péritonéaux (accord d'expert)
- lorsqu'il y a une contre-indication à la RT (irradiation gynécologique ou prostatique préalable) même si la chimiothérapie est peut être moins efficace dans les zones préalablement irradiées.

Un traitement par CT néo-adjuvante de type 5-fluorouracile plus oxaliplatine peut s'envisager. Cette recommandation prend en compte les données de l'étude ACCORD 12 [16,35] qui n'a pas mis en évidence de supériorité de l'ajout de l'oxaliplatine en association à la radiothérapie. En revanche, dans cet essai l'ajout d'oxaliplatine augmente la toxicité sans améliorer le down-staging, mais diminuait le risque métastatique.

La place de la CT d'induction ou d'intensification pendant le délai d'attente est à préciser.

Conclusions du groupe de travail

Explorations indispensables

Le toucher rectal permet d'avoir accès aux tumeurs du bas et du moyen rectum et doit être toujours réalisé en premier (**Grade C**).

L'échoendoscopie rectale (EER) est l'examen le plus efficace 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 débutant du rectum, stade T1T2 (**Grade B**).

Pour les tumeurs T3 ou T4, une IRM est recommandée pour préciser la marge circonférentielle (**Grade B**).

Aucun de ces examens ne peut cependant prédire avec précision le statut ganglionnaire (**Grade B**).

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique il est recommandé de faire une coloscopie à la recherche de lésions primitives synchrones et un bilan morphologique (TDM thoraco-abdominal) à la recherche de lésions secondaires dont la constatation modifie la prise en charge thérapeutique et le pronostic. (**Grade C**).

Indications et réalisations des traitements néoadjuvants

L'indication d'une RT préopératoire doit être discutée pour tout cancer du rectum en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La RT préopératoire diminue le taux de récurrence locale (**grade A pour les stades II et III**).

Elle altère le résultat fonctionnel digestif et la fonction sexuelle après chirurgie conservatrice (**Grade A**).

Les cancers du haut rectum résecables d'emblée ne doivent pas bénéficier d'un traitement néoadjuvant (**Grade A**).

Certains cancers du haut rectum non résecables d'emblée peuvent bénéficier d'une CRTT néoadjuvante ou d'une CT néoadjuvante (**accord d'experts**).

Pour les tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur du rectum (pôle inférieur à moins de 10 cm de la marge anale), l'attitude dépend des caractéristiques de la tumeur.

La RT préopératoire n'est pas recommandée pour les tumeurs T1 ou T2 N0. (**Grade A**)

- Les tumeurs T1-T2 supposées N+, avec une exérèse permettant des marges saines, peuvent être traités :
 - Par une RT courte 25 Gy préopératoire (**Grade A**)
 - Par une CRTT longue 45-50 Gy pré-opératoire (**Grade B**)
 - Par une chirurgie d'emblée (**accord d'experts**)
- Les tumeurs T3 avec marge circonférentielle suffisante (mrT3a et quelques mrT3b) estimée par l'IRM à au moins 2 mm peuvent être traités :
 - Par une RT courte 25 Gy pré-opératoire (**Grade A**)
 - Par une chirurgie d'emblée (**Grade B**)
 - Par une CRTT longue 45-50 Gy pré-opératoire (**Grade B**)
- Les tumeurs T3 avec une marge circonférentielle insuffisante (moins de 2 mm) et les tumeurs T4 doivent bénéficier d'un traitement néoadjuvant :
 - Par une CRTT longue 45-50 Gy+5FU préopératoire (**Grade B**)

Chez les patients âgés et fragiles, une RT courte 25 Gy préopératoire peut être proposée à la place d'une CRTT (**Accord d'experts**).

Quel que soit le protocole d'irradiation, celui-ci doit être réalisé à l'aide des rayons X d'un accélérateur linéaire > 6 MV. Le volume traité comprend le volume tumoral macroscopique, le mésorectum et les aires ganglionnaires iliaques internes en technique 3D (**Accord d'experts**).

Il n'existe pas aujourd'hui d'argument pour justifier l'usage de la RT conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) en pratique routinière (**Accord d'experts**).

La CT associée à la RT repose sur le 5FU oral (capécitabine) (**Grade A**). L'utilisation du FU IV est une alternative possible (**Grade A**).

Il n'y a pas d'intérêt à ajouter une autre molécule de chimiothérapie (irinotecan, bevacizumab, cetuximab ou panitumumab) au 5-FU en cas de CRTT préopératoire pour un cancer du rectum non métastatique (**Grade A**).

Après RT courte, la chirurgie doit être réalisée au maximum 7 jours suivants l'irradiation (**Grade A**).

Après CRTT, il ne paraît pas nécessaire de prolonger le délai d'attente au delà de 6-8 semaines (**Grade A**).

La CT seule en situation néo-adjuvante ne peut être recommandée lors la prise en charge des adénocarcinomes du bas et moyen rectum résécable d'emblée et sans métastase synchrone (**Grade C**).

En cas de contre-indication à la RT (antécédent de radiothérapie pelvienne), une chimiothérapie de type FOLFOX ou XELOX peut être proposée pour les tumeurs nécessitant un traitement néo-adjuvant (**Accord d'expert**).

Lorsque la lésion du moyen et/ou bas rectum est étendue sur une hauteur difficilement intégrable dans un volume de RT classique, et/ou pour laquelle il y a un doute sur la résécabilité ultérieure, une CT de type FOLFOX ou XELOX peut être proposée (**Accord d'expert**).

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

Références

1. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M, et al (2013) Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 23:2522–31
2. van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, et al (2014) EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer* 50:1 e1-1 e34
3. Brown G, Davies S, Williams GT, et al (2004) Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging? *Br J Cancer* 91:23–9
4. Beets-Tan R, Beets G (2004) Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. *Radiology* 232:335–46
5. Samdani T, Garcia-Aguilar J (2014) Imaging in rectal cancer: magnetic resonance imaging versus endorectal ultrasonography. *Surg Oncol Clin N Am* 23:59-77, 6. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al: Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* 56:535-50, 2013
7. van de Velde CJ, Aristei C, Boelens PG, et al (2013) EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer* 49:2784–90,
8. Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al (2014) EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: the radiation oncologist's expert review. *Radiother Oncol* 110:195–8
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351:1731–40
10. 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
11. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al (2007) 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* 246:693–701
12. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al (2011) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 12:575–82
13. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al (2002) 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* 26:350–7
14. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, et al (2011) Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer* 117:3118–25
15. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al (2011) Preoperative High-resolution Magnetic Resonance Imaging Can Identify Good Prognosis Stage I, II, and III Rectal Cancer Best Managed by Surgery Alone: A Prospective, Multicenter, European Study That Recruited Consecutive Patients With Rectal Cancer. *Ann Surg* 253:711–9
16. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al (2012) Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 30:4558–65
17. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al (2011) Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29:2773–80
18. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al (2014) Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 32:1927–34
19. 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 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:679–87
20. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al (2014) 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* 32:3501
21. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al (2006) Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 24:650–5
22. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al (2012) Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:579–88
23. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al (2013) Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6:vi81–8
24. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al (2009) Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 250:582–9
25. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, et al (2013) Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies. *Ann Surg* (in press)
26. Kapiteijn E, van De Velde CJ (2000) European trials with total mesorectal excision. *Semin Surg Oncol* 19:350–7
27. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al (2010) Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 97:580–7
28. Arbea L, Ramos LI, Martinez-Monge R, et al (2010) Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* 5:17
29. Mok H, Crane CH, Palmer MB, et al (2011) Intensity modulated radiation therapy (IMRT): differences in target volumes and

- improvement in clinically relevant doses to small bowel in rectal carcinoma. *Radiat Oncol* 6:63
30. Zhu J, Liu F, Gu W, et al (2014) Concomitant boost IMRT-based neoadjuvant chemoradiotherapy for clinical stage II/III rectal adenocarcinoma: results of a phase II study. *Radiat Oncol* 9:70
 31. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al (2005) 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* 23:1847–58
 32. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al (2010) Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 28:4233–9
 33. Lange MM, Maas CP, Marijnen CA, et al (2008) Urinary dysfunction after rectal cancer treatment is mainly caused by surgery. *Br J Surg* 95:1020–8
 34. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al (2013) Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 20:4169–82
 35. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al (2010) Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 28:1638–44