

Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum

Question 5

Quelle est la place du traitement local ou de la simple surveillance après radiochimiothérapie néoadjuvante ?

L. Maggiori · Q. Denost · C. Neuzillet · M. Palazzo · M. Zappa

© Lavoisier SAS 2015

Les cinq références essentielles

- Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. (2004) Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 240: 711-8
- Glynne-Jones R, Hughes R. (2012) Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 99: 897-909
- Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al (2012) Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus lapa-

roscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 99: 1211-8

- Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. (2015). Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:1537-46
- van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. (2013). Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 269:101-12

Résumé La réalisation d'une radiochimiothérapie néoadjuvante pour cancer du rectum va permettre une réponse clinique complète de la tumeur dans 10 à 20% des cas. Cette notion, associée à l'importance de la morbidité postopératoire et des séquelles fonctionnelles digestives et sexuelles de la

proctectomie avec exérèse du mésorectum a conduit certains auteurs à proposer des stratégies alternatives dont l'objectif est d'éviter cette chirurgie radicale chez les patients en réponse complète à la radiochimiothérapie. Ainsi l'équipe Brésilienne d'Habr-Gama a proposé une stratégie de surveillance simple en cas de réponse histologique complète. Malheureusement, les excellents résultats rapportés par cette équipe n'ont fait l'objet d'aucun essai randomisé à ce jour et ne sont pas toujours reproductibles. Ceci étant probablement dû à l'absence de stratégie diagnostique permettant à ce jour de prédire efficacement la réponse histologique tumorale à la radiochimiothérapie. La deuxième stratégie consiste en une exérèse locale de la cicatrice tumorale. Cette stratégie présente l'avantage d'obtenir un examen histologique permettant éventuellement de proposer une chirurgie de sauvetage en cas de critères de mauvais pronostic. Si la proctectomie avec exérèse totale du mésorectum reste aujourd'hui le standard quelle que soit la réponse tumorale à la radiochimiothérapie néoadjuvante, les résultats satisfaisant de plusieurs essais de phase II incitent à proposer la stratégie d'exérèse locale en cas de suspicion de réponse complète chez des malades très sélectionnés, inapte ou refusant un traitement radical.

L. Maggiori (✉)

Service de chirurgie colorectale,
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon –
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP),
Université Paris VII (Denis Diderot),
100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France
e-mail : leon.maggiori@bjn.aphp.fr

Q. Denost

Service de chirurgie digestive, Hôpital St André, CHU Bordeaux,
1, rue Jean Burguet, 33000 Bordeaux, France

C. Neuzillet

Service d'oncologie médicale, Hôpital Henri Mondor, APHP, 51,
avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

M. Palazzo

Service d'endoscopie, Hôpital Beaujon, APHP,
100, boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

M. Zappa

Service de radiologie, Hôpital Beaujon, APHP,
100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy, France

Mots clés Cancer du rectum · Radiochimiothérapie ·
Surveillance · Exérèse locale · TEM

Abstract Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer is associated with a 10 to 20 % rate of complete tumoral response. This, along with the high morbidity rate and long term digestive and sexual disorders associated with total mesorectal excision (TME), led some authors to propose some alternative strategies aimed to allow rectal preservation. Therefore, the Brazilian team of Habr-Gama proposed a strategy of “watch & wait” after complete clinical response. Unfortunately, their excellent reported results are not always reproducible and no randomized control trial is still available. This might be explained by the absence of clear diagnostic strategy to assess the tumoral response. The second strategy consists in a transanal excision of the tumoral scar, which allows a pathologic assessment of the tumoral residue, which might lead to a salvage surgery in cases of unfavorable prognosis criteria. If TME is still the gold standard, irrespective of the tumoral response to chemoradiotherapy, the satisfactory results of phase II studies might lead to propose this strategy in carefully selected patients, unfit or refusing radical surgery.

Keywords Rectal cancer · Chemoradiotherapy · Watch & wait · Transanal excision · TEM

Introduction

La réalisation d'une radiochimiothérapie néoadjuvante permet, dans certains cas, une réponse tumorale pouvant aboutir à une disparition complète de la lésion dans 10 à 20% des cas [1]. Il est maintenant bien démontré que les patients en réponse histologique complète (ypT0N0) ou quasi-complète (ypTis-1N0) ont un pronostic à long terme bien meilleur que les patients en réponse partielle ou nulle et ce, indépendamment du stade tumoral initial [2].

Cette notion, associée à l'importance de la morbidité post-opératoire et des séquelles fonctionnelles digestives et sexuelles de la proctectomie avec exérèse du mésorectum a conduit certains auteurs à proposer des stratégies alternatives dont l'objectif est d'éviter cette chirurgie radicale chez les patients en réponse complète à la radiochimiothérapie, dont le pronostic est présumé excellent. Cette stratégie novatrice est désignée sous le terme de « stratégies de préservation d'organe ». Sa description récente explique qu'elle n'était pas exposée dans les recommandations de 2005.

Réponse tumorale à la radiochimiothérapie néoadjuvante

Risque d'envahissement ganglionnaire

Après radiochimiothérapie néoadjuvante, le risque d'atteinte ganglionnaire (ypN) est intimement lié au niveau d'invasion

dans la paroi rectale (ypT). Read et al. ont rapporté une étude de population portant sur 644 patients après traitement néoadjuvant [3]. Dans ce travail, les taux d'invasion ganglionnaire étaient respectivement de 2%, 4%, 23%, 47%, et 48% pour des tumeurs classées ypT0, ypT1, ypT2, ypT3 et ypT4 [3]. Ces résultats impliquent que le taux d'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs en réponse complète ou quasi complète (T0-1) n'est pas nul mais plutôt de l'ordre de 3%.

Synthèse

- Après radiochimiothérapie néoadjuvante, le risque d'atteinte ganglionnaire est corrélé au stade histologique ypT. Ce risque d'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 3 à 9% chez les patients ypT0 (Niveau de preuve 2).

Comment évaluer la réponse tumorale à la radiochimiothérapie ?

Les stratégies de conservation d'organe reposent sur la notion de réponse tumorale et de son évaluation, seuls les patients bons ou très bons répondeurs à la radiochimiothérapie néoadjuvante pouvant bénéficier de telle stratégie. Dans ce contexte plusieurs examens complémentaires d'imagerie ont été proposés pour l'évaluation de la réponse tumorale.

Réponse clinique complète

La réponse clinique complète est définie par l'absence de tumeur résiduelle détectable après radiochimiothérapie, l'ensemble des critères de cette définition variant dans les différentes études sur le sujet, résultant en des taux variables de réponse clinique complète rapportés, de 11% dans la série de Maas et al. à des taux bien plus élevés, de l'ordre de 30% dans les séries de Habr-Gama et al. [4-8], une des dernières séries de cette équipe rapportant même un taux de 68% [9]. Le premier facteur de variabilité est le délai entre la fin de la radiochimiothérapie et l'évaluation de la réponse tumorale. Dans les séries de Habr-Gama et al., ce délai est de 6 semaines [8], alors qu'il est plus long, de l'ordre de 8 semaines, dans les séries de Dalton et al. [10] et de Maas et al. [11]. Le deuxième facteur est la définition même de la réponse clinique complète. Dans son étude princeps, Habr-Gama définissait cette réponse clinique complète par un toucher rectal normal et une disparition complète de la lésion en endoscopie [8]. Ces critères ont plus récemment été précisés pour inclure la présence d'une cicatrice blanchâtre et plane [12]. Une méta-analyse rapportait cependant que, en considérant cette définition, une réponse clinique complète était associée à une réponse histologique complète dans seulement 30% des cas [13]. Plus récemment, l'étude de Maas et al. utilisait les critères de Habr-Gama et al. pour y rajouter

des données de l'imagerie après radiochimiothérapie [11]. Cette définition pourrait permettre d'augmenter la corrélation entre réponse clinique complète et réponse histologique complète. Une étude récente a cependant rapporté des valeurs prédictives positive et négative insuffisantes de cette stratégie, respectivement de 82% et 91% [14]. A ce jour, aucune définition consensuelle n'a cependant été adoptée et plus de 70 combinaisons de facteurs ont été rapportées dans la littérature [15], reflétant la difficulté à juger d'une réponse tumorale satisfaisante après radiochimiothérapie.

Écho-endoscopie rectale

Les performances de l'écho-endoscopie rectale pour le restaging après radiochimiothérapie ont été évaluées dans 11 études. L'analyse de ces résultats montre que l'écho-endoscopie est associée à des performances globalement médiocres mais très variables en ce qui concerne l'évaluation du stade T après radiochimiothérapie, avec une précision diagnostique variant de 27% [16] à 86% [17]. Les performances de cet examen semblent meilleures en ce qui concerne l'évaluation du stade N, avec des performances rapportées variant de 57% [18] à 81% [19]. Enfin, peu d'études se sont intéressées au problème spécifique de l'évaluation de la réponse histologique complète ou quasi-complète. Dans l'étude de Pastor et al., la plus importante à ce jour, les performances diagnostiques de l'écho-endoscopie pour le diagnostic de tumeur ypN0 étaient seulement de 47% [20].

Scanner

- Les performances du scanner pour l'évaluation de la réponse tumorale à la radiochimiothérapie sont limitées. Une étude récente, rapportée par Pommeri et al., a analysé prospectivement les résultats de 90 patients après radiochimiothérapie pour cancer du rectum localement avancé [16]. Les performances diagnostiques du scanner étaient très faibles pour prédire le stade T histologique (37%) et médiocres pour prédire le stade N histologique (62%). Enfin, une étude de Huh et al. rapportaient une très mauvaise performance du scanner pour la prédiction spécifique de la réponse histologique complète puisque qu'aucun des malades classés ypT0 sur la pièce opératoire n'étaient considérés en réponse complète sur l'imagerie [21].

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les performances de l'IRM pour l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie ont fait l'objet de nombreuses études. Ces études, incluses dans une méta-analyse récente, regroupant ainsi plus de 1500 patients, confirmaient ces résultats contrastés en observant une sensibilité de 50% et une spéci-

ficité de 90% pour l'évaluation du stade tumoral après radiochimiothérapie [22]. Plus spécifiquement, cette méta-analyse mettait en évidence une sensibilité de seulement 19% et une spécificité de 94% dans les sous-groupes des patients en réponse histologique complète. Il apparaît donc que les performances de l'IRM conventionnelle sont insuffisantes pour prédire efficacement la réponse tumorale à la radiochimiothérapie. L'ajout de séquences fonctionnelles pourrait toutefois améliorer ces résultats, les données concernant ces séquences sont cependant très préliminaires et rapportés uniquement dans des séries de faible effectif dont les résultats sont discordants [23].

Tomodensitométrie par émission de positron

La tomodensitométrie par émission de positron (TEP), de part sa capacité à évaluer l'activité métabolique cellulaire tumorale, a été étudiée comme outil d'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie. Une revue systématique de 2009 a rapporté des résultats encourageants de cette technique, avec cependant de large variations des performances entre les études [24]. Ces variations soulignent l'importance de l'identification de critères de réponse fiables et reproductibles, dont la définition est, à ce jour, encore imparfaite. Enfin, et plus spécifiquement, plusieurs études ont évalué l'intérêt de la TEP pour mettre en évidence une réponse complète [25-28]. Leurs résultats sont cependant discordants et ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt de cet examen.

Synthèse et recommandations

Aucune stratégie diagnostique ne permet à ce jour de prédire efficacement la réponse histologique tumorale à la radiochimiothérapie (Grade B). Une réponse complète ne peut être suspectée que sur un faisceau d'argument associant les données de plusieurs examens (Grade C). L'IRM post-radiochimiothérapie est cependant à l'heure actuelle l'examen le plus performant pour évaluer la réponse à la radiochimiothérapie néoadjuvante. Celle-ci doit, au mieux, être réalisée le plus tard possible et donc juste avant l'intervention (Grade B). L'imagerie fonctionnelle (IRM avec séquences fonctionnelles et TEP) pourrait permettre d'améliorer ces résultats mais son intérêt reste encore à démontrer dans des études de plus grande ampleur. Ces examens ne sont donc pour l'instant pas recommandés (Grade C).

Surveillance simple après radiochimiothérapie néoadjuvante

L'équipe d'Habr-Gama est la première à avoir proposé et publié les résultats d'une stratégie de simple surveillance

en cas de réponse clinique complète après radiochimiothérapie [8]. Néanmoins, aucun essai randomisé rapportant les résultats de cette stratégie n'est disponible à ce jour.

Résultats de la stratégie de surveillance simple

Dans sa série, publiée en 2004, Habr-Gama et al. rapportait les résultats de 71 patients non opérés car considérés comme en réponse clinique complète parmi 265 malades traités par radiochimiothérapie pour un cancer du rectum [8]. Après un suivi moyen de 57 mois, seuls 5 malades (7%) ont développé une récurrence, aboutissant à des excellents résultats à long terme avec une survie globale et sans récurrence de respectivement 100% et 92%. Ces bons résultats ne sont cependant pas toujours reproductibles. Glynne-Jones et al. a publié en 2012 une revue systématique rassemblant les résultats de 8 études publiés par d'autres centres que celui de l'équipe d'Habr-Gama, soit un total de 289 patients [29]. Ces études rapportaient un taux global très élevé, de 33,8% de récurrence tumorale. Cette hétérogénéité de résultats peut être expliquée par la difficulté à identifier la réponse complète sur les examens clinique et d'imagerie, rendant difficile la reproductibilité des résultats rapportés par Habr-Gama et al.

Synthèse et recommandations

Les bons résultats rapportés par Habr-Gama concernant la stratégie de surveillance simple en cas de réponse clinique complète n'ont pas fait la preuve de leur reproductibilité. En l'absence d'essai randomisé validant cette attitude, cette stratégie ne peut donc pas être recommandée (grade B).

Exérèse locale après radiochimiothérapie néoadjuvante

L'exérèse locale après radiochimiothérapie présente l'avantage, par rapport à la stratégie de simple surveillance, d'obtenir une macro-biopsie de la tumeur résiduelle, permettant ainsi de proposer soit une surveillance chez les patients effectivement bon répondeurs après radiochimiothérapie, soit une stratégie de rattrapage en cas de critères histologiques de mauvais pronostic.

Résultats de la stratégie d'exérèse locale

De nombreuses études ont rapporté les résultats d'une telle stratégie. La plupart de ces travaux sont des études rétrospectives, incluant des patients très sélectionnés chez qui l'exérèse locale a été proposée après radiochimiothérapie devant :

- la présence d'importantes comorbidités, empêchant une chirurgie radicale plus lourde,

- un refus par le patient d'une chirurgie plus radicale,
- ou une excellente réponse à la radio-chimiothérapie pour des tumeurs très bas situées nécessitant initialement une amputation abdomino-périnéale. Ces études, très hétérogènes dans leurs critères d'inclusions, rapportent des taux de récurrence locale à long terme de l'ordre de 10-15%.

Plusieurs essais randomisés de phase 2 sont toutefois disponibles. Un premier essai, rapporté par Lezoche et al., a été publié en 2012 [30]. Il incluait 100 patients avec un cancer du bas rectum classés T2N0 à l'issue du bilan d'extension initial qui comportait un examen clinique, une IRM pelvienne, et une écho-endoscopie. Les patients recevaient alors une radiochimiothérapie néoadjuvante et étaient ensuite randomisés entre une exérèse locale par TEM ou une proctectomie avec exérèse totale du mesorectum. Dans le groupe proctectomie avec exérèse totale du mesorectum, aucun patient n'avait d'envahissement ganglionnaire. Après un suivi minimal de 5 ans, les taux de récurrence locale étaient de 8% après exérèse locale et de 6% après chirurgie radicale ($p=0,686$).

Un deuxième essai non randomisé, d'origine italienne, incluait 63 patients avec des cancers du rectum classés T3 N0-1 ou T2 très bas situés, nécessitant initialement une amputation abdomino-périnéale [31]. A 5 semaines de la fin de la radiochimiothérapie, une rectoscopie et une nouvelle IRM étaient réalisées. En cas de suspicion de réponse complète, une exérèse locale était réalisée. Enfin, une proctectomie complémentaire était proposée chez les patients dont l'analyse histologique de la pièce opératoire montrait une lésion classée T2, N+, R1, ou n'ayant pas répondu à la radiochimiothérapie. Un total de 43 patients (68%) répondait aux critères d'exérèse locale seule et parmi eux, aucune récurrence locale n'était observée, suggérant donc que cette stratégie d'exérèse locale en cas de réponse tumorale complète ou quasi-complète après radiochimiothérapie pouvait être appliquée chez des patients sélectionnés. Cependant, cette étude soulevait aussi une nouvelle problématique : 9 des 20 patients (45%) qui auraient du avoir une proctectomie complémentaire ont refusé la chirurgie et une récurrence locale était observée chez 2 d'entre eux (22%).

Un troisième essai, publié par Bujko et al. en 2013, randomisait 81 malades initialement T1-T2-T3 N0 entre un traitement néoadjuvant par radiothérapie courte (5X5 Gy avec boost de 4 Gy) ou radiochimiothérapie (55,8 Gy et 5FU-Leucovorine) [32]. Après ce traitement, une exérèse locale était réalisée pour l'ensemble des malades. Les malades yp T0-T1 (« bon répondeurs ») étaient alors surveillés et une chirurgie radicale était proposée chez tous les autres. Un total de 67,2% des patients était considéré comme bons répondeurs après analyse histologique de l'exérèse locale et n'avait donc pas d'autre traitement.

Après un suivi médian de 2 ans, le taux de récurrence locale chez ces malades était de 6,2% après radiochimiothérapie (contre 11,8% après radiothérapie courte). Les auteurs concluaient que la stratégie d'exérèse locale seule était acceptable chez les malades effectivement ypT0-T1 après analyse histologique [32].

Enfin, plusieurs essais sur le sujet ont publié leurs résultats récemment : un essai de phase 2 américain ACO-SOG Z6041 [33], un essai néerlandais, Dutch-CARTS [34], alors qu'un essai français de phase 3, GRECCAR 2, est en cours d'analyse [35]. Dans CARTS, 47 patients classés T1-T3N0 ont reçu une radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une exérèse transanale en cas de réponse satisfaisante (T2N0 ou moins après traitement). Parmi eux, 30 (64%) avaient une réponse complète ou quasi complète (ypT0-1N0) et étaient donc simplement surveillés alors qu'une proctectomie complémentaire était proposée pour les 17 autres patients (ypT2 ou plus, ou N1). Cette chirurgie de rattrapage n'était cependant réalisée que dans 8 cas, les autres patients refusant l'intervention. Après un suivi médian de 17 mois, 1 seul patient sur les 30 classés ypT0-1 après exérèse locale avait présenté une récurrence locorégionale [34]. Ce patient avait nécessité une amputation abdomino-périnéale. Dans ACOSOG Z6041, 72 patients initialement cT2N0 avec une tumeur de moins de 4 cm ont reçu une radiochimiothérapie néoadjuvante (comportant de la capécitabine et de l'oxaliplatine) suivie d'une exérèse locale. Les patients classés ypT2 ou moins étaient surveillés tandis que les patients ypT3 ou plus, R1, ou N+ devaient avoir un traitement complémentaire, choisi à la discrétion du médecin référent. Un des premiers points des résultats était qu'un taux élevé de patients, 29%, avait présenté une toxicité grave, de grade 3-4 au traitement néoadjuvant. Enfin, la survie sans récurrence à 3 ans était moins élevée que prévue et seulement de 87%. Les auteurs concluaient qu'une exérèse locale pouvait être proposée après radiochimiothérapie chez les patients nécessitant une amputation abdomino-périnéale ou refusant la proctectomie [33]. Dans GRECCAR 2, les bons répondeurs après radiochimiothérapie (définis comme les patients avec tumeur résiduelle n'excédant pas 2 cm) étaient randomisés en 2 bras : exérèse locale ou chirurgie radicale avec exérèse totale du mésorectum, permettant une évaluation histologique du risque d'envahissement ganglionnaire chez les bons répondeurs [35]. Les résultats préliminaires de cet essai montrent ainsi que, dans le groupe chirurgie radicale, aucun des patients avec réponse complète ypT0 ou sub-complète ypT1 ne présentaient d'envahissement ganglionnaire, confirmant ainsi la faisabilité oncologique de cette stratégie pour des tumeurs rectales sélectionnées : T2 ou « petits » T3 (inférieurs à 4 cm). Ces résultats doivent bien sûr être validés par les résultats oncologiques à long terme.

Synthèse et recommandations

La stratégie d'exérèse locale après réponse complète ou quasi-complète après radiochimiothérapie est toujours en cours d'évaluation. Les résultats encourageants des études de phase 2 suggèrent que cette stratégie est applicable chez des malades très sélectionnés, devant 1) la présence d'importantes comorbidités, empêchant une chirurgie radicale plus lourde, 2) un refus par le patient d'une chirurgie plus radicale, ou 3) une excellente réponse à la chimiothérapie pour des tumeurs très bas situées nécessitant initialement une amputation abdomino-périnéale. Ces critères, basés sur les critères d'inclusions des études disponibles, restent à confirmer par les essais randomisés en cours. Dans l'attente des résultats à long terme de ces essais randomisés, le traitement de référence reste la proctectomie avec exérèse totale du mésorectum quelle que soit la réponse à la radiochimiothérapie (Grade A).

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

Références

1. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al (2005). Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 23:5620-7
2. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC (2012). Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 99:918-28
3. Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, et al (2004). Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum* 47:825-31
4. Habr-Gama A (2006). Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy. *Colorectal Dis* 8 Suppl 3:21-4
5. Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U, Jr., et al (1998). Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 41:1087-96
6. Habr-Gama A, Perez RO (2009). Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Br J Surg* 96:125-7
7. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al (2005). Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 9:90-101
8. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al (2004). Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 240:711-8
9. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al (2013). Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum* 56:1109-17
10. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, et al (2012). A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? *Colorectal Dis* 14:567-71

11. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al (2011). Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 29:4633–40
12. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, et al (2010). Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 53:1692–8
13. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, et al (2008). Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a “wait and see” policy justified? *Dis Colon Rectum* 51:10–20
14. Moszkowicz D, Peschard F, El Hajjam M, et al (2014). Can we predict complete or major response after chemoradiotherapy for rectal cancer by noninvasive methods? Results of a prospective study on 61 patients. *Am Surg* 80:1136–45
15. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, et al (2010). Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists. *Colorectal Dis* 12:327–33
16. Pomerri F, Pucciarelli S, Maretto I, et al (2011). Prospective assessment of imaging after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surgery* 149:56–64
17. Maor Y, Nadler M, Barshack I, et al (2006). Endoscopic ultrasound staging of rectal cancer: diagnostic value before and following chemoradiation. *J Gastroenterol Hepatol* 21:454–8
18. Rau B, Hunerbein M, Barth C, et al (1999). Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 13:980–4
19. Peng HH, You KY, Wang CT, et al (2013). Value of transrectal ultrasonography for tumor node metastasis restaging in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 1:186–92
20. Pastor C, Subtil JC, Sola J, et al (2011). Accuracy of endoscopic ultrasound to assess tumor response after neoadjuvant treatment in rectal cancer: can we trust the findings? *Dis Colon Rectum* 54:1141–6
21. Huh JW, Park YA, Jung EJ, et al (2008). Accuracy of endorectal ultrasonography and computed tomography for restaging rectal cancer after preoperative chemoradiation. *J Am Coll Surg* 207:7–12
22. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al (2013). Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 269:101–12
23. Joye I, Deroose CM, Vandecaveye V, et al (2014). The role of diffusion-weighted MRI and (18)F-FDG PET/CT in the prediction of pathologic complete response after radiochemotherapy for rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 113:158–65
24. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, et al (2009). Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med* 50 Suppl 1:43S–54S
25. Perez RO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al (2012). Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 118:3501–11
26. Shanmugan S, Arrangoiz R, Nitzkorski JR, et al (2012). Predicting pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer using 18FDG-PET/CT. *Ann Surg Oncol* 19:2178–85
27. Cho YB, Chun HK, Kim MJ, et al (2009). Accuracy of MRI and 18F-FDG PET/CT for restaging after preoperative concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *World J Surg* 33:2688–94
28. Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al (2005). 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* 15:1658–66
29. Glynne-Jones R, Hughes R (2012). Critical appraisal of the ‘wait and see’ approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 99:897–909
30. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, et al (2012). Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 99:1211–8
31. Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, et al (2013). Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 56:1349–56
32. Bujko K, Richter P, Smith FM, et al (2013). Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol* 106:198–205
33. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Jr., et al (2012). A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol* 19:384–91
34. Verseveld M, de Graaf EJ, Verhoef C, et al (2015) Chemoradiation therapy for rectal cancer in the distal rectum followed by organ-sparing transanal endoscopic microsurgery (CARTS study). *Br J Surg* 102:853-60
35. Rullier E, Rouanet P, Michot F, et al (2013) Local versus rectal excision in downstaged low rectal cancer after radiochemotherapy: preliminary results of the randomized GRECCAR 2 trial. *Colorectal Dis* 15:4-12