

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 5

Cancer du rectum

Date de cette version :

01/07/2013

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.**

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



Responsable du chapitre :

J.P. Gérard, Radiothérapeute, Centre Antoine Lacassagne, 33 Avenue Valombrose 06189 Nice.

Groupe de travail :

Membres actifs :

T. André, Oncologue, Hôpital St Antoine, Paris - **F. Bibeau**, CRLCC Val d'Aurelle, Montpellier – **T. Conroy**, Oncologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandoeuvre-les-Nancy - **J.L. Legoux**, Gastroentérologue Hôpital de la Source, Orléans – **G. Portier**, Chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse.

Groupe de relecture :

Membres actifs :

Y. Becouarn, Gastroentérologue, Institut Bergonie, Bordeaux - **L. Bedenne**, Gastroentérologue, CHU Le Bocage, Dijon - **J.F. Bosset**, Radiothérapeute, Hôpital Jean Minjot, Besançon - **E. Dorval**, Gastroentérologue, Hôpital Trousseau, Tours, **P. Maingon**, Radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon

5.1. Introduction

Ce texte est consacré aux adénocarcinomes du rectum, cancers primitifs du rectum de loin les plus fréquents. Les tumeurs endocrines et les lymphomes digestifs sont l'objet d'autres chapitres de ce thésaurus. L'incidence des cancers du rectum est de 15 000 nouveaux cas par an en France. Tous stades confondus, la probabilité de survie à 5 ans est d'environ 55% (Bossard N, 2007). Ce cancer expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire surtout), mais aussi à des récidives locales très pénibles et généralement non résécables (devenues rares avec les traitements actuels). Son traitement repose sur la résection chirurgicale avec entre autre exérèse totale du mésorectum, souvent associée à une chimioradiothérapie (CRT) préopératoire. Les traitements associés à la chirurgie pouvant exposer le patient à un surcroît de séquelles fonctionnelles et à des complications, la décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan préthérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien avant tout traitement, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) associant gastroentérologues, chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes. La qualité de l'exérèse chirurgicale, la qualité de l'anatomo-pathologie et la qualité de la radiothérapie sont des facteurs primordiaux de la réussite thérapeutique, sur le plan vital et sur le plan fonctionnel.

5.2. Classifications

5.2.1. Classification anatomique

Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages du rectum sont le toucher rectal, la rectoscopie rigide, l'échographie endorectale et l'IRM. L'examen TDM est moins performant que l'IRM pour visualiser la tumeur. Les distances sont étalonnées par rapport à la marge anale, mesure la plus reproductible, ou par rapport au bord supérieur du sphincter ; elle est importante pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne, la longueur du canal anal étant variable d'un individu à l'autre (2 à 4 cm).

- bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter
- moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de >2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter

- haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter
- jonction rectum-sigmoïde > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée

5.2.2. Classification anatomo-pathologique

La classification actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 7^{ème} édition 2009).

Classification UICC. TNM - Septième Edition 2009

Rectum (C20)

Les ganglions régionaux du rectum sont :

- ganglion rectal (hémorroïdal) supérieur – moyen et inférieur
- ganglion iliaque interne (hypogastrique) (*qui est en continuité avec le ganglion de l'artère rectale moyenne*)
- ganglion du mésorectum (*synonyme de ganglion rectal*)
- ganglion sacré latéral – présacré et promontoire (Gerota)
- ganglion mésentérique inférieur (en fait très à distance du rectum et jamais inclus dans les champs d'irradiation mais toujours enlevé lors du curage chirurgical et ayant une forte valeur pronostique)
- les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (*ganglion obturateur ou iliaque externe*). Le curage hypogastrique n'est pas recommandé car il augmente les séquelles et n'améliore pas la survie après traitement néoadjuvant (Nagawa H. Dis Colon Rectum 2001)

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures ²⁻³

Notes. (Nagtegaal I., 2011)

¹ Tis inclut les cas de cellules cancéreuses localisées dans la membrane basale glandulaire (intraépithéliales) ou dans la lamina propria (intra-muqueuses) sans extension à travers la musculature muqueuse à la sous-muqueuse.

² L'invasion directe du T4b comprend l'invasion des autres segments du colorectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique ou comprend, pour les tumeurs survenant sur une localisation rétro ou sous-péritonéale, l'invasion directe des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà de la musculuse.

³ Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée

cT4b. Toutefois, si microscopiquement aucune tumeur n'est présente dans la zone d'adhésion elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'invasion pariétale.	
NX	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1a	Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodule(s) tumoral, satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non-péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2	Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
N2a	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
Notes.	
*Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal de la zone de drainage lymphatique de la tumeur primitive sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule peuvent correspondre à une extension tumorale discontinue, une invasion veineuse avec extension extra-vasculaire (V1/2) ou un ganglion lymphatique totalement tumoral (N1/2). Si de tels nodules sont observés avec des tumeurs qui auraient été classées T1 ou T2, alors la classification T reste inchangée et le nodule est enregistré N1c. Si le nodule est considéré par le pathologiste comme un ganglion lymphatique totalement détruit par le processus tumoral (généralement de contour régulier), il doit être enregistré comme un ganglion lymphatique positif et non comme un nodule satellite, et chacun d'entre eux devra être compté séparément pour établir la classification pN finale.	
<ul style="list-style-type: none"> • M0 : pas de métastase • M1 : présence de métastase(s) à distance <ul style="list-style-type: none"> M1a Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional) M1b Métastases dans plusieurs organes ou dans le péritoine 	
Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.	

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être ré-examinée par l'anatomo-pathologiste. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, l'UICC (2002) et l'AJCC recommandent de classer N0 et non Nx les patients sans ganglion envahi.

Remarques : le nombre de ganglions est souvent diminué après traitement néoadjuvant. Par conséquent le nombre de 12 ganglions habituellement requis malgré une recherche minutieuse peut ne pas être atteint.

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0

Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	tous T	tous N	M1a
Stade IVB	tous T	tous N	M1b

Les données récentes du registre SEER aux USA montrent une relation complexe entre degré d'extension dans la paroi et envahissement ganglionnaire. Les lésions pT2N1 ayant une meilleure survie générale à 5 ans (72 %) que les pT3N0 (64 %) (Gunderson LL, 2010).

L'examen anatomo-pathologique doit préciser l'état de la marge distale et de la marge circonférentielle (clairance) de la résection, ainsi que l'intégrité macroscopique ou non du mésorectum. Une marge distale ou circonférentielle ≤ 1 mm est considérée comme envahie (résection R1). Une marge circonférentielle < 2 mm est également prédictive de rechute locale (Nagtegaal ID, 2002).

En cas de traitement préopératoire, le stade TNM sur la pièce opératoire sera donné en ypTNM.

5.2.3. Réponse histologique

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne correspond à celle de Dworak. Ces classifications comportent 3 à 5 grades et s'étendent des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et chimiosensibilité de la tumeur. Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au niveau du site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice. Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic (Maas M, 2010), bien que ce critère soit débattu en tant que « critère de substitution » par certains (Bonnetain F, 2012).

Il est recommandé de fournir en plus de la marge circonférentielle et du stade ypTNM, le degré de réponse histologique. Dans l'essai ACCORD 12, le score de DWORAK modifié utilisé comprenait 4 grades dont les deux grades les plus reproductibles, soit grade 4 : aucune cellule viable décelable ; grade 3 : quelques rares cellules viables décelables (pouvant siéger dans le mésorectum : ypT3 ou la paroi rectale : ypT1 ou 2) (Dworak O, 1997), (Gérard JP, 2010).

Les classifications actuelles ne prennent pas en considération les phénomènes de régression pouvant concerner des ganglions initialement métastatiques qui peuvent présenter des régressions partielles ou totales (stérilisation). Ceci pourrait refléter l'impact des traitements d'induction mais reste à valider.

Des réponses particulières au traitement d'induction telles que la réponse colloïde peuvent s'observer dans les adénocarcinomes du rectum (Shia J, 2011). Il s'agit de plaques de mucine contenant des cellules adénocarcinomeuses ou acellulaires. Ce type de réponse est observé dans environ 30% des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant. Selon le collège des pathologistes américains une réponse colloïde acellulaire devrait être considérée comme une réponse histologique complète ; cette réponse colloïde peut s'objectiver dans les ganglions lymphatiques. Les publications les plus récentes s'accordent également pour

considérer les plages de mucine acellulaires comme des réponses histologiques complètes, associées à un bon pronostic (Shia J, 2011).

5.2.4. Test moléculaire

Statut MSI

La recherche d'une instabilité microsatellitaire peut s'effectuer aussi bien par biologie moléculaire que par immunohistochimie (détection des protéines hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2), les deux méthodes étant à la fois complémentaires et très bien corrélées (Bibeau 2011). La régression tumorale (observée dans les cancers du rectum après traitement néoadjuvant) peut gêner la détermination du statut MSI par biologie moléculaire. Par ailleurs une extinction de la protéine MSH6 en immunohistochimie peut être observée après traitement néoadjuvant, sans qu'aucune instabilité microsatellitaire ne soit présente en biologie moléculaire.

L'ensemble de ces arguments incite à réaliser dès le bilan initial des biopsies fixées et incluses en paraffine, dédiées à la pathologie moléculaire bien qu'en pratique une instabilité des microsatellites (MSI ou dMMR) dans les cancers du rectum soit beaucoup plus rare (1 à 3%) que dans les cancers du côlon. L'étude des mutations de K-Ras sera utile en cas de maladie métastatique (Allegra CJ, 2009). En cas de réponse histologique complète ou majeure, ce statut pourra être déterminé sur biopsie pré-thérapeutique afin d'éviter des faux négatifs.

5.3. Explorations pré-thérapeutiques

RÉFÉRENCES

Il faut, par **l'interrogatoire**, chercher des antécédents familiaux pouvant évoquer un syndrome de Lynch (Bibeau F, 2011).

Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique. Il est réalisé sur un rectum vide, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche ou en position genu-pectorale. Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale, la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique polypoïde sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant, purement infiltrant. Le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale (parois pelviennes ou organes pelviens antérieurs) évoquant un risque de résection R2, l'extension circonférentielle, les tumeurs circonférentielles ayant un pronostic plus défavorable. Le TR peut également détecter l'existence de nodules indurés secondaires dans le mésorectum classés cN1.

Les examens complémentaires du bilan locorégional sont la rectoscopie, l'IRM, l'écho-endoscopie rectale (EER), et le TEP Scan en fonction de sa disponibilité sans preuve actuelle de son intérêt:

- **la rectoscopie au tube rigide**, qui permet la réalisation de biopsies multiples, est réalisée en position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide. Elle apprécie l'extension circonférentielle, la taille et l'aspect de la lésion, et mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale

- **P'IRM pelvienne** est faite dans pratiquement tous les cas. Elle est réalisée en séquence T2 et T1 en saturation de graisse, injection de gadolinium, coupe dans les 3 plans de l'espace et notamment coupe axiale perpendiculaire à l'axe du rectum et de la tumeur, éventuellement séquence de diffusion axiale centrée sur la tumeur (calcul du coefficient apparent de diffusion). C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4. Cette IRM :

- détermine le stade cT (ou mrT),
- précise la marge latérale : distance la plus courte entre tumeur et *fascia recti*,
- précise la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal,
- visualise souvent la ligne de réflexion péritonéale,
- permet de distinguer une infiltration de la graisse péri-rectale sur plus ou moins de 5 mm de profondeur.

Sa fiabilité est, en revanche très imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens (Patel U 2011). Enfin, après traitement néo-adjuvant, elle pourrait permettre d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation aujourd'hui imparfaite avec la réponse histologique (Patel U, 2011).

- **P'EEER** permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs encore limitées à la paroi rectale. Elle utilise une classification uTN dérivée du TNM (uT1 : muqueuse et sous muqueuse, uT2 : musculuse, uT3 : graisse péirectale, uT4 : organe de voisinage). Sa précision diagnostique est évaluée à 87,5% pour l'extension pariétale. Les sondes de hautes fréquences (15, 20, voire 30 Mhz), permettent de distinguer les tumeurs intra-muqueuses (m) des cancers envahissant la sous-muqueuse (sm), et parmi celles-ci d'établir une subdivision en 3 degrés selon la profondeur de l'atteinte (sm1, 2, 3). (Harewood GC, 2004).

En pratique aucun examen d'imagerie n'est totalement fiable pour détecter les adénopathies péirectales (Roman S, 2004 ; Hermanek P, 2010 ; Patel, 2011).

Le bilan à distance comporte la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires par une TDM thoraco-abdominale.

La recherche de lésions coliques associées sus-jacentes est faite par la coloscopie.

Le poids et la taille sont renseignés ainsi que l'état général OMS.

OPTIONS

- L'utilisation de la chromoendoscopie, particulièrement en cas de suspicion de syndrome de Lynch, peut être utile pour diagnostiquer des adénomes plans. La coloscopie est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.
- Echographie abdominale et radiographie de thorax.
- IRM et TEP Scan : en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion.

- L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut, lorsqu'il est élevé avant traitement, attirer l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume. Son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance. Le CA 19-9 est sans intérêt.
- TEP Scan avec fusions d'images avec l'IRM pour faciliter le contournage de la tumeur (GTV) lors de la préparation de la radiothérapie conformationnelle.

5.4. Critères d'opérabilité et de résécabilité

5.4.1. Opérabilité

- L'âge : l'âge physiologique est à considérer, plus que l'âge chronologique. La prise en charge de patients de plus en plus âgés conduit à adapter les stratégies thérapeutiques à cette population particulière. Au-delà de 85 ans, le traumatisme chirurgical doit être limité au maximum (Rutten HJ, 2008).
- Le sexe et la morphologie du patient : l'abord chirurgical du rectum peut être difficile chez l'homme en raison de l'étroitesse du pelvis. Une surcharge pondérale peut également être source de difficultés opératoires.
- Les co-morbidités : elles sont appréciées en collaboration avec le médecin anesthésiste-réanimateur et l'oncogériatre pour les patients âgés. En ce qui concerne le bilan pré-anesthésique il est recommandé d'utiliser la classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA) :
 1. patient en bonne santé
 2. atteinte modérée d'une grande fonction
 3. atteinte sévère d'une grande fonction
 4. atteinte sévère de plusieurs grandes fonctions
 5. patient moribond ayant une espérance de vie inférieure à 24 heures

Les fonctionnalités : le bilan clinique évalue la fonction sphinctérienne ano-rectale et la sexualité notamment les dysfonctions érectiles chez l'homme.

5.4.2. Résécabilité

En préopératoire : en cas de lésion accessible au doigt (tumeurs des tiers inférieur et moyen du rectum), le toucher rectal réalisé par un clinicien entraîné (éventuellement sous anesthésie), renseigne sur les possibilités de résection de la lésion. Il est à combiner au toucher vaginal chez la femme. **Une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM.** La non résécabilité de type R1 (résidu microscopique probable) ou R2 (résidu macroscopique probable) est temporaire ou définitive en fonction de la réponse au traitement néo-adjuvant et du chirurgien. Il est important que le chirurgien examine le patient avant le début du traitement néo-adjuvant pour pouvoir évaluer la réponse tumorale, généralement 5 à 6 semaines après la fin de la RT. Il peut ainsi juger au mieux de la résécabilité de la

tumeur. Il est important de mesurer le degré de la réponse clinique. Dans l'essai ACCORD12 (Gérard JP, 2010-2012), une réponse clinique complète était définie au TR et en rectoscopie rigide comme : aucune tumeur visible, paroi rectale souple ou discrète cicatrice résiduelle. Cette réponse clinique complète est corrélée avec la stérilisation de la pièce opératoire, la rechute locale et la survie sans événement (Gérard JP, 2012). Elle pourrait être utilisée et permettre d'envisager des stratégies de surveillance sans chirurgie (Habr Gama A, 2009) ou avec exérèse locale transanale (Lezoche E, 2012 et Garcia-Aguilar J, 2012) en cas de réponse clinique complète notamment chez des personnes âgées ou fragiles ou refusant une amputation abdomino périnéale. L'IRM est en cours d'évaluation pour l'évaluation de cette réponse tumorale (essai GRECCAR 4).

En per-opératoire : l'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection de la tumeur. Si le patient n'a pas eu de traitement préopératoire, il est conseillé d'interrompre le traitement chirurgical en vue d'un traitement néo-adjuvant, éventuellement sous couvert d'une colostomie. En cas d'extension sacrée ou vasculaire, chez un patient ayant bénéficié d'un traitement préopératoire, il est parfois réalisé une exérèse de type R1 (reliquat microscopique). Il est important de repérer par des clips métalliques une zone d'exérèse peut-être incomplète. En cas de tumeur volumineuse, et/ou développée vers les uretères, la vessie et/ou la prostate chez l'homme, l'utérus et/ou le vagin chez la femme, les conditions doivent être réunies pour qu'un geste d'exérèse élargie à visée curative (exérèse monobloc) puisse être réalisé. Ces conditions comprennent une information au patient, la préparation de l'équipe chirurgicale à ce type de geste, le repérage d'un site de stomie urinaire et digestive éventuelle.

5.5. Traitements

5.5.1. Méthodes

5.5.1.1. Chirurgie

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur essentiel du pronostic du cancer du rectum. Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur, de son extension éventuelle aux organes de voisinage, du terrain du patient, de son souhait de conservation et de l'état du sphincter anal. Les petites tumeurs du rectum T1N0 < 3cm peuvent, sous réserve d'une sélection rigoureuse, être enlevées par voie trans-anale ou sous endoscopie.

5.5.1.1.1. Règles d'exérèse carcinologique du cancer du rectum

RÉFÉRENCES

L'exérèse du rectum (proctectomie) est entreprise après un bilan complet de la cavité abdominale. La biopsie de toute lésion suspecte est recommandée pour guider la prise en charge ultérieure.

Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est justifié sans toutefois lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats carcinologiques comparables et épargne les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent à ce niveau. La réalisation de curages ganglionnaires iliaques n'est pas recommandée (Nagawa H, 2001). En cas de ganglion suspect dans ces territoires, un prélèvement sera fait pour examen extemporané et un clip posé en vue d'un repérage ultérieur.

L'exérèse du mésorectum (Heald RJ, 1986) réduit significativement les récurrences locorégionales et le respect de l'innervation pelvienne limite les séquelles urinaires et sexuelles des résections

rectales. Il est recommandé de réséquer la totalité du mésorectum des tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur. Dans le cas des tumeurs du tiers supérieur, la section du mésorectum doit passer 5 cm sous la limite inférieure de la tumeur. Le caractère complet et sans effraction de l'exérèse du méso-rectum doit être mentionné dans le compte-rendu opératoire et anatomopathologique (Quirke P, 2009). L'exérèse du rectum et du mésorectum permet d'identifier des marges de sécurité circonférentielles. Leur mesure est indispensable pour définir le caractère complet de la résection et a un rôle pronostique. La marge de sécurité distale (distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la recoupe distale du rectum) doit être égale ou supérieure à 1 cm, distance mesurée sur une pièce non fixée et sans traction (Moore H, 2003). Une marge inférieure à 1 cm pouvant être compatible parfois avec un bon contrôle local (Pahlman L.2013).

En cas d'amputation abdomino-périnéale, l'exérèse tant pelvienne que périnéale doit éviter une "dissection en cône" se rapprochant du canal anal. En effet, l'essai hollandais a montré que le risque de perforation rectale et de marge circonférentielle envahie était trois fois plus élevé après amputation qu'après chirurgie conservatrice sphinctérienne ce qui justifie une exérèse extra élévatrice (West NP, 2008). La fermeture première du périnée avec drainage est controversée. Le comblement du pelvis par le grand épiploon est réalisé par certains. Le patient doit être prévenu et préparé à une colostomie définitive dont le site aura été localisé en préopératoire. Le concours d'une stomathérapeute est essentiel.

OPTIONS

La réalisation d'une échographie hépatique peropératoire systématique ne fait pas l'objet d'un consensus, mais peut être recommandée en cas de doute ou de lésion repérée en préopératoire.

5.5.1.1.2. Indications des types d'exérèse

RÉFÉRENCES

Les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension loco-régionale du cancer, le morphotype du patient et l'expérience du chirurgien. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire.

- **Cancer du haut rectum** : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colo-rectale mécanique *a priori* non protégée.
- **Cancer du moyen rectum** : exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anales protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée (*niveau de la recommandation : grade A*) lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs. Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose directe est recommandée (Fazio V, 2007).
- **Cancer du bas rectum** : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins (*niveau de la recommandation : grade B*) est obtenue d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo-anales protégée avec réservoir colique (*niveau de la recommandation : grade B*). Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter ou releveur) ou en cas de raison particulière (incontinence préopératoire ancienne) : amputation abdomino-périnéale.

5.5.1.1.3. Résection du rectum avec rétablissement de continuité

RÉFÉRENCES

Le moignon rectal doit être clampé sous la tumeur avant l'agrafage mécanique et irrigué avant d'être sectionné (niveau de la recommandation : grade C). Le rétablissement de continuité peut être réalisé par une anastomose colo-rectale manuelle ou mécanique faite par voie abdominale, par une anastomose colo-rectale mécanique circulaire trans-suturale par voie trans-anales, ou par une anastomose colo-anales manuelle réalisée par voie trans-anales après mucoséctomie du moignon rectal restant.

Une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée en cas d'anastomose colo-anales et d'anastomose colo-rectale basse. La fermeture de la stomie par voie élective se fait au 2^{ème}-3^{ème} mois postopératoire, après contrôle radiologique de l'anastomose.

OPTIONS

- Dérivation temporaire du flux fécal par une iléostomie latérale terminalisée.
- En cas d'incompétence sphinctérienne avec incontinence anale préopératoire ne semblant pas liée à la taille de la tumeur, notamment chez les personnes âgées, une anastomose colorectale basse n'est pas recommandée. L'opération de Hartmann, respectant les règles carcinologiques précédemment décrites, peut être une alternative à l'amputation abdomino-périnéale.
- Chirurgie laparoscopique : la faisabilité technique et carcinologique de la résection des cancers du rectum par laparoscopie semble validée par une majorité d'essais randomisés. Elle doit cependant être réservée à des centres experts. (Agha A, 2008)
- Proctectomie avec anastomose colo-anales différée au 4^{ème} jour évitant la dérivation temporaire mais ne permettant pas la confection d'un réservoir. (Baulieux J, 2004)

5.5.1.1.4. Exérèse locale par voie trans-anales

RÉFÉRENCES

L'exérèse chirurgicale selon la technique du parachute ou du lambeau tracteur (écarteur de Parks ou Lonestar) ou par voie endoscopique vidéo assistée est à préférer aux techniques de destruction tumorale (électrocoagulation ou laser). En effet, elle permet un examen histologique de la lésion en totalité, indispensable pour s'assurer du caractère adapté du traitement. L'exérèse doit comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale en regard de la tumeur, avec une marge de sécurité périphérique si possible de 1 cm. Ces techniques sont réalisées de façon relativement rare par des chirurgiens entraînés (Lezoche E, 2012). Elles sont réservées aux tumeurs T1N0 bien différenciées de moins de 3 cm de diamètre.

L'exérèse endoscopique par mucoséctomie est possible (niveau de la recommandation : grade C) en cas de tumeur très superficielle classée uT1m ou uT1sm1 (Tung SY, 2003) après exploration par minisonde d'échoendoscopie, si elle est uN0, bien différenciée et si l'exérèse est possible en un bloc non fragmenté. Elle devra être adressée épinglée et orientée au laboratoire d'anatomo-pathologie. Les lésions uT1sm3 sont traitées comme des T2. Les uT1sm2 sont traités, en fonction du terrain et du contexte, comme des sm1 ou sm3. Comme l'exérèse locale chirurgicale, la mucoséctomie ne permet pas l'étude histologique des ganglions.

5.5.1.2. Radiothérapie (RT) et chimioradiothérapie (RCT)

Les adénocarcinomes rectaux sont des tumeurs modérément radiosensibles. L'ensemble des études portant sur l'escalade des doses de radiothérapie au delà de 35 puis 45 Gy montre clairement deux phénomènes : l'escalade de dose (dans un petit volume < 1 000 cm³) augmente régulièrement la réponse tumorale clinique et histo-pathologique et améliore le contrôle local (Appelt AL, 2013). L'irradiation de grands volumes pelviens (> 1 500 cm³) augmente fortement la toxicité radique précoce et tardive. Les progrès à venir reposent sur des irradiations plus précises, dans des volumes réduits et à des doses plus fortes (Thariat 2012).

La radiosensibilité est dépendante de la dose de radiothérapie et de l'association à une chimiothérapie concomitante. La RT préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local (Sauer R, 2004, 2012). La radiothérapie préopératoire diminue de moitié la fréquence des récurrences locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum (Kapiteijn E, 2001 ; Sebag-Montefiore 2007 ; van Gijn W, 2011). Jusqu'en 2005 était recommandée une radiothérapie préopératoire seule, soit longue délivrant 45 Gy en fractions de 1,8 Gy et 5 semaines, soit courte délivrant 25 Gy en fractions de 5 Gy et 5 jours. L'efficacité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire a été démontrée par deux essais multicentriques de phase III (Gérard JP, 2006 ; Bosset JF, 2006). L'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie longue augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une légère sur-toxicité dans ces 2 études ou l'exérèse du méso-rectum n'était pas systématique. **L'association d'une irradiation et d'une chimiothérapie concomitante est donc recommandée.** L'essai allemand CAO/ARO (Sauer R, 2004 ; Sauer R, 2012) a démontré en 2004 que la chimioradiothérapie préopératoire était plus efficace que la chimioradiothérapie postopératoire. Cela a été confirmé par l'essai CRO7 (Sebag-Montefiore D, 2009) qui montre que le schéma court 25 Gy/5 fractions (25/5) en préopératoire est plus efficace qu'une chimioradiothérapie postopératoire de nécessité en cas de marge envahie et réduit le taux de rechute locale, même pour les tumeurs T2 et celles du haut rectum. Avec les techniques de radiothérapie moderne, la CRT postopératoire présente une toxicité acceptable (Park, 2011).

5.5.1.2.1. Efficacité sur la survie globale

La radiothérapie est efficace sur le contrôle local mais n'influence pas la survie. Les seuls gains de survie avaient été observés dans des études où le taux de récurrence locale était prohibitif (O'Connell MJ, 1994 ; Folkesson J, 2005). Depuis l'amélioration de l'exérèse chirurgicale et la diminution du taux de récurrence locale au voisinage de 5%, aucun essai effectué au cours de ces six dernières années n'a montré une amélioration de la survie liée au traitement néo-adjuvant.

5.5.1.2.2 Tolérance de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie

La radiothérapie a un impact négatif sur les fonctions sexuelle et digestive (Stephens RJ, 2010), le risque d'impuissance, de dyspareunie et d'incontinence anale étant plus élevé en cas de radiothérapie associée à la chirurgie. Ce risque de toxicité accrue est cependant modéré si l'on utilise de petits champs d'irradiation (Marsh P, 1994) ne dépassant pas vers le haut l'interligne S2- S3 (Nijkamp J, 2011). Dans l'essai hollandais les récurrences au dessus de S3 sont exceptionnelles. Dans l'essai ACCORD12 les toxicités \geq grade 3 sont inférieures à 2% à 3 ans (Gérard JP, 2012).

5.5.1.2.3 Indication de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie préopératoire

L'essai hollandais qui comportait une chirurgie de type TME a inclus des cancers des trois tiers du rectum et de stade I à III. L'analyse rétrospective de ces sous-groupes a suggéré l'inutilité de la radiothérapie pour les tumeurs du haut rectum (Kapiteijn E, 2001). A l'inverse l'essai CR07 montre une diminution significative des rechutes locales après radiothérapie préopératoire (25/5) pour les tous cancers du rectum, y compris ceux situés dans le haut rectum (Sebag-Montefiore D, 2009). La chimioradiothérapie est recommandée en cas de tumeur non résécable du haut rectum. Elle peut rendre

résécables des tumeurs initialement non résécables (Braendengen M, 2008) (*niveau de la recommandation : grade B*).

Une chimioradiothérapie préopératoire est recommandée pour les cancers T3-T4 du moyen et bas rectum. Elle peut être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire pour les tumeurs du haut rectum sous péritonéales de stade II et III.

5.5.1.2.4. Choix du type de radiothérapie ou de chimioradiothérapie préopératoire

- Quelle chimioradiothérapie ?

Les essais randomisés publiés depuis 5 ans permettent les constatations suivantes :

- L'oxaliplatine associée à la capécitabine ou au 5 FU (et concomitant d'une radiothérapie étalée) augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore pas le taux de pièces opératoires stérilisées ni le contrôle local (Aschele C, 2011 ; Gérard JP, 2010, 2012 ; Hofheinz R, 2012 ; Roh MS, ASCO 2012 ; Rodel C, 2012 ; Schmoll HJ, PETACC-6 ASCO 2013). L'oxaliplatine ne doit pas être utilisé en même temps que les rayons.
- La capécitabine donne des résultats équivalents à ceux du 5 FU (Roh MS, ASCO 2012 ; Hofheinz R, 2012 ; Gérard JP, 2010 ; Schmoll HJ, ASCO 2013).
- La dose de 45 Gy (1,8 Gy par fraction) donne des taux de ypCR inférieurs à la dose de 50 Gy (2 Gy par fraction) avec 11,3% de ypCR dans l'essai PETACC-6 (CAPOX 45) vs 19,2 % dans l'essai ACCORD 12 (CAPOX 50). La dose de 50 Gy (2 Gy par fraction) est bien tolérée si elle est distribuée dans un volume limité ne dépassant pas S2 ou S1 vers le haut et si après 44 Gy les volumes sont réduits pour n'inclure que la (les) tumeur(s) macroscopique(s). Après 75 ans la dose de radiothérapie peut éventuellement être réduite à 45 Gy (1,8 Gy/F), bien que la relative radiorésistance de l'adénocarcinome rectal justifie une dose de 50 Gy voir plus (Wiltshire KL, 2006 ; Appelt AL, 2013).

- Chimioradiothérapie ou radiothérapie seule accélérée ?

Le choix entre chimioradiothérapie longue (type CAP 50) ou radiothérapie courte 25/5 n'est pas tranché de façon nette. L'essai polonais (Bujko K, 2004) ne montrait pas de différence mais rapportait un taux inhabituel de récurrence locale de 16% avec la chimioradiothérapie longue. L'essai australien, qui a inclus seulement 326 patients (Ngan S, 2012,) ne montre pas de différence en terme de tolérance immédiate et un taux de rechute locale à 3 ans de 7,5 % avec 25 /5 et 4,4 % avec chimioradiothérapie (50,4 Gy /25 fr) et 5-FU. Toutefois, pour les tumeurs distales, le taux de rechute locale a été de 12,5 % pour les tumeurs traitées par 25/5 versus 0% pour celles traitées par radiochimiothérapie préopératoire. Avec de petits volumes irradiés le protocole court 25/5 présente une tolérance acceptable à 3 ans (Sebag 2009). Il est possible que le taux de contrôle local soit meilleur avec la chimioradiothérapie.

5.5.1.2.5. Conservation sphinctérienne après radio-chimiothérapie

La radiothérapie ou la radiochimiothérapie préopératoire n'ont pas démontré la possibilité d'augmenter la conservation sphinctérienne, mais le manque de standardisation de la chirurgie est un défaut dans ces études (Gérard JP, Crit Rev 2012). L'essai Lyon R96-02 sur 88 patients avec un recul de 10 ans montre qu'une escalade de dose par une radiothérapie de contact augmente la conservation sphinctérienne et la conservation du rectum pour les cancers T2-T3a du bas rectum (Gerard JP, 2004 ;

Ortholan, 2012). Dans le même esprit de conservation Habr Gama propose une chimioradiothérapie de 54 Gy avec capecitabine suivie d'une chimiothérapie de « consolidation » pendant 6 semaines. Une stratégie de « Watch and Wait » en cas de réponse clinique complète lui permet d'obtenir dans 40 à 50% des cas une conservation de l'ensemble de l'organe et non seulement du sphincter (Habr Gama 2009)

RÉFÉRENCES

Le schéma FUFOL 45 conserve une référence de *niveau de recommandation A*.

Le schéma actuel des bras contrôles dans les essais randomisés est le protocole « CAP 50 » (*niveau de recommandation : accord d'expert*) :

- **50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction),**
- **dans un petit volume irradié ne dépassant que rarement vers le haut la jonction S2/S3 et épargnant le canal anal pour les lésions du rectum moyen, avec réduction des volumes après 44 Gy,** Pour ce schéma, la chimiothérapie concomitante utilise la capécitabine per os (1 600 mg/m² réparties en 2 doses matin et soir de 800 mg/m² uniquement les jours de séances de radiothérapie) et le délai de la résection chirurgicale est de 5 à 7 semaines après la fin de la RT.

OPTIONS

D'autres options peuvent être discutées en RCP :

- CAP 45
- 5FU continu,
- Dose par fraction de 1,8 Gy (au lieu de 2 Gy) avec des doses totales de 45 à 54 Gy,
- CAP50 avec une dose de capécitabine de 825 mg/m²

- Le délai de la chirurgie après RCT peut être allongé à 8 semaines.
- Radiothérapie préopératoire seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie notamment chez les patients âgés et fragiles. Le schéma court 25/5 (dans un volume limité) est bien adapté à cette population âgée et permet d'éviter des déplacements nombreux.
- Chimioradiothérapie postopératoire (à base de 5FU continu ou de capécitabine) en cas de chirurgie sans traitement préopératoire et de tumeur de stade III ou R1. La technique d'irradiation est voisine de celle en préopératoire. Elle englobe largement l'anastomose en cas de résection antérieure et la cicatrice périnéale en cas d'AAP (Park JH, 2011).
- Les autres schémas (fluoropyrimidines avec irinotécan) et les associations avec des biothérapies (anti VEGF ou anti EGFR) ne doivent être utilisées que dans le cadre d'études contrôlées.

Qu'elle soit utilisée en préopératoire ou en postopératoire, la RT doit être pratiquée avec les normes de qualité suivantes :

- utilisation de photons de très haute énergie (>6 Mv),
- avec 3 ou 4 faisceaux, en décubitus ventral (ou dorsal),

- technique de RT conformationnelle après acquisition d'images par scanner et/ou IRM et/ou Tepsan avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, canal anal, os sacré et bassin). La RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) n'a pas démontré de bénéfice avéré mais peut-être intéressante en cas de surimpression intégrée simultanée pour des T4 ou « gros » T3. Il est exceptionnel d'inclure dans les volumes traités les ganglions iliaques externes ou obturateurs.

- Radiothérapie de contact endocavitaire (50 Kv) dont le service médical rendu est reconnu par la HAS (2008) pour les lésions T1-2-3. Cette radiothérapie de contact peut être utilisée seule pour les lésions T1N0 bien différenciées, elle est toujours associée à la (chimio) radiothérapie en cas de lésion T2-3.

- Une étude montre avec un long recul que la radiothérapie endocavitaire associée à la radiothérapie externe augmente les réponses cliniques complètes, augmente significativement (70 % vs 40 %) le taux de conservation sphinctérienne et permet parfois de conserver le rectum soit après exérèse locale soit dans le cadre d'une simple surveillance minutieuse après réponse clinique complète (Ortholan, 2012).

- La curiethérapie à l'Iridium, soit interstitielle soit endocavitaire, peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire (Vuong T, 2007).

5.5.1.3. Chimiothérapie (CT)

5.5.1.3.1. Chimiothérapie adjuvante

- Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 % à 60 % en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques récents (Sauer R, 2004 ; Kapiteijn E, 2001 ; Gérard JP, 2006 ; Bosset JF, 2006 ; Sebag-Montefiore D, 2009 ; Gérard JP, 2012), ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 est de l'ordre de 32 à 38 %. Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum, plus par le petit nombre d'études évaluant cette question que par des résultats négatifs.
- Ces 5 dernières années, aucune étude n'a démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU et acide folinique (AF) dans le cancer du rectum. Il existe des arguments dans la littérature en faveur de la chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines mais, en raison de l'étalement des études sur de nombreuses années, de l'hétérogénéité des patients inclus, de la chirurgie réalisée (exérèse ou non du mésorectum) et des protocoles de chimioradiothérapie et de chimiothérapie adjuvante utilisés, toute conclusion avec des niveaux de preuve élevés est impossible. Les données des « essais historiques » publiés avant 1990 de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum (Bachet JB, 2010), les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum (Petersen SH 2012) et surtout l'étude QUASAR (QUASAR Collaborative Group, 2007) suggèrent qu'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines (par voie intraveineuse ou per os), diminue le risque de récurrence métastatique et améliore la survie après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de

stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Ce bénéfice semble similaire à ce qui est observé dans le cancer du côlon. L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant 4 cures de chimiothérapie adjuvante par 5FU et AF, mais 43% des patients ont reçu la totalité de la chimiothérapie prévue par le protocole et 28% des patients n'ont jamais débuté la chimiothérapie adjuvante (Bosset JF, 2006).

- La localisation au niveau du rectum doit également être prise en considération dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Les tumeurs du haut rectum (siégeant au-dessus de la ligne de réflexion du péritoine) ont un risque de rechute locale faible, et ont un pronostic assimilable à celui du cancer du côlon. Les essais MOSAIC et C07 du NASBP ayant établi les standards de chimiothérapie pour le cancer du côlon autorisaient l'inclusion des cancers du haut rectum (définition : tumeur débutant à 12 ou 15 cm de la marge anale, pas de radiothérapie préopératoire). Aucun essai publié n'a évalué l'intérêt sur la survie sans rechute de l'oxaliplatine associée à une fluoropyrimidine en situation adjuvante dans le cancer du rectum. Les résultats en terme de survie sans rechute à 3 ans de l'essai CAO/ARO/AIO 04 (Rodel C, 2012) qui a évalué cette association et les résultats de l'essai PETACC 6, évaluant l'ajout de l'oxaliplatine pendant la phase de chimio-radiothérapie et de chimiothérapie adjuvante avec fluoropyrimidines, ne sont pas encore disponibles. Les anticorps anti-EGFR ou le bevacizumab en association avec la radiothérapie et/ou la radio-chimiothérapie n'ont pas démontré leur intérêt et ne doivent pas être utilisés en dehors d'essais. Le bevacizumab ou le cetuximab n'ont pas leur place dans le traitement adjuvant du cancer du rectum, en raison de l'absence de données (pas d'essai randomisé évaluant la SSM à trois ans) et en raison de l'absence d'efficacité en adjuvant dans le cancer du côlon (de Gramont A, 2012 ; Taieb J, 2012).

RÉFÉRENCE

Pas de référence.

Dans tous les cas, le dossier d'un patient ayant eu l'exérèse d'un cancer du rectum doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en pré puis en postopératoire.

OPTIONS

Pour le cancer du rectum sus-péritonéal (haut rectum) : mêmes indications que le cancer du côlon en cas de résection R0 dans le cas où il n'y a pas eu de radiothérapie ou de radio-chimiothérapie préopératoire (cf. chapitre cancer du côlon non métastatique). (*niveau de la recommandation : avis d'experts*)

Pour les cancers du moyen et du bas rectum : discussion en RCP d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une simple surveillance pour tout stade II ou stade III en fonction des facteurs de risque (stade ypTNM, nombre de ganglions analysés, rapport nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés, différenciation tumorale, marge circonférentielle, état du mésorectum, embolies vasculaires et envahissement péri-nerveux). En l'absence d'essai contrôlé positif en faveur d'une CT adjuvante, une option est l'abstention. Cependant, malgré l'absence d'essai ayant évalué une chimiothérapie adjuvante combinant fluoropyrimidines et oxaliplatine dans le cancer du rectum et par analogie au cancer du côlon, les protocoles FOLFOX4 simplifié (FOLFOX6 modifié), ou XELOX, LV5FU2 simplifié ou les fluoropyrimidines orales sont des options (*niveau de la recommandation : avis d'experts*) pour les stades III. En l'absence de ganglion envahi sur la pièce opératoire, on ne sait pas si une chimiothérapie adjuvante est utile aux patients. Dans ce cas on peut discuter et proposer une chimiothérapie par fluoropyrimidines (capécitabine ou LV5FU2 simplifié) (*niveau de la recommandation : avis d'experts*) pour éviter la neurotoxicité de l'oxaliplatine, qui n'a pas démontré son intérêt en adjuvant pour les cancers du côlon de stade II (Tournigand C, 2012). La réponse

tumorale souvent importante voire complète (yp T0 N0) après chimioradiothérapie entraîne une incertitude supplémentaire dans le processus de décision. Le très bon pronostic (SSR 3 ans de 90 %) associé à une pièce opératoire stérilisée incite à ne pas faire de chimiothérapie adjuvante dans un tel cas (Gérard JP, 2012, Maas M, 2010). Celle-ci est également discutable chez les patients yp T1 T2 N0 malgré l'analyse en sous-groupe de l'essai EORTC22921 (Collette L, 2007).

5.5.1.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX ou XELOX) peut être discutée pour les tumeurs non résécables, ce d'autant que les premiers résultats des phases II randomisées de chimiothérapie d'induction sont encourageants en termes de toxicité et d'observance (Chua YJ, 2010).

Une chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité d'une radiochimiothérapie secondaire (Fernandez-Martos, 2010). De même, dans les résultats préliminaires de l'étude INOVA (Bosset JF, ESMO 2012, abstr. 607P), le taux de downstaging et de réponse complète histologique est supérieur avec une chimiothérapie d'induction qu'avec une radiochimiothérapie d'emblée.

5.5.2. Stratégie

La stratégie thérapeutique dépend du classement de la tumeur par l'échoendoscopie (tumeurs T1 et T2) et ou par l'IRM (tumeurs T3 et T4) et du bilan d'extension préthérapeutique. Elle repose aussi sur l'opérabilité du patient et son souhait plus ou moins affirmé d'éviter une chirurgie mutilante. Elle est systématiquement décidée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) après que le chirurgien référent ait examiné le patient pour apprécier les différentes possibilités de techniques chirurgicales. Une évaluation de la réponse tumorale clinique par le chirurgien après traitement néoadjuvant est recommandée. Elle peut aboutir à une modification du geste chirurgical initialement envisagé.

5.5.2.1. Tumeurs T1, N0, M0

RÉFÉRENCES

La résection du rectum avec conservation sphinctérienne réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard (niveau de recommandation : grade B).

OPTIONS

- Amputation abdomino-périnéale : elle doit être exceptionnelle.
- Exérèse locale chirurgicale : les lésions T1N0 (EER) siégeant de préférence sur les faces latérales ou postérieure du tiers inférieur ou moyen du rectum, de moins de 3 cm de diamètre, histologiquement bien ou moyennement différenciées, peuvent faire l'objet d'une exérèse locale par voie trans-anale. Il serait souhaitable de réserver ce type de résection aux tumeurs classées uT1m ou uT1sm1 voire uT1sm2 sélectionnées après exploration par minisonde d'échoendoscopie. En cas d'exérèse incomplète (marge < 1 mm) ou d'extension tumorale en profondeur supérieure à celle attendue (pT1sm3 à pT3), la résection du rectum est nécessaire selon les modalités précédentes, sans délai (niveau de la recommandation : grade B). En cas de risque opératoire élevé notamment chez des personnes âgées et fragiles (ou refus d'amputation abdomino-périnéale) une radiothérapie post-exérèse locale peut être discutée (RT externe +/- chimiothérapie concomitante +/- RT contact).

- Radiothérapie de contact (+/- RT externe si T1 sm3) chez des patients pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas retenue (Gérard JP, 2003).

5.5.2.2. Tumeurs T2, N0, M0

RÉFÉRENCES

La résection du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard.

En cas de classement pTNM > pT2 ou pN+, traitement postopératoire cf. ci-dessous.

OPTIONS

- L'amputation abdomino-périnéale doit être exceptionnelle.
- Si la lésion T2 est située sur le rectum distal et antérieur, une RT-CT de type CAP 50 peut être proposée en préopératoire (cf essai ACCORD 12).

Après une CRT préopératoire, une évaluation clinique minutieuse avec toucher rectal et rectoscopie rigide permet d'évaluer la réponse tumorale. Une réponse clinique complète (pas de tumeur visible, paroi rectale souple, cf ACCORD12) peut inciter le chirurgien à réaliser un geste plus conservateur éventuellement de type exérèse local transanale avec analyse minutieuse de la pièce opératoire et reprise chirurgicale si constatation péjorative (*accord d'expert*).

ESSAIS CLINIQUES

- Essai français GRECCAR 2 de phase III (inclusion terminée) : tumorectomie versus exérèse rectale chez les bons répondeurs après chimioradiothérapie (CAP 50) pour cancer T2T3 du bas rectum. Coordonnateur : Pr E. Rullier (eric.rullier@chu-bordeaux.fr).
- Etude franco européenne CONTEM 2 phase I-II : T2 ≤ 3 cm ou moins traité par CAP50 + RX contact. Si réponse clinique complète, surveillance ou exérèse locale sinon exérèse radicale (TME). Coordonnateur : Pr J.P. Gérard (jean-pierre.gerard@nice.unicancer.fr).

5.5.2.3. Tumeurs T3 ou Tumeurs T4 jugées résécables

5.5.2.3.1. Traitement préopératoire et chirurgie

RÉFÉRENCES

Moyen et bas rectum : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une chimioradiothérapie selon les schémas décrits en 5.5.1.2.4.

Haut rectum (tumeur inaccessible au TR) : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Chimioradiothérapie néoadjuvante recommandée si T4 (*niveau de la recommandation : grade B*).

Le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire.

OPTIONS

- Moyen rectum : en cas d'envahissement limité du mésorectum, avec marge circonférentielle avec le fascia recti > 1mm en IRM, la toxicité de l'association CRT (en fait modérée avec les techniques conformationnelles 3D et de petits volumes) et le moindre risque de résection R1 peuvent faire discuter la radiothérapie seule (éventuellement selon le schéma court 25 Gy en 5 séances). La chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est du domaine de la recherche clinique (cf plus bas GRECCAR 4) et discutée en RCP seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire majeur et manifeste, N0 localisée en région postérieure et sans aucun signe péjoratif suivant : EMS (extension extra murale) < 5 mm et CRM (marge de résection circonférentielle) ≥ 2 mm en IRM (*accord d'experts*).
- Haut rectum : traitement préopératoire par chimioradiothérapie ou RT seule de type 25/5 (essai CRO7) (*niveau de la recommandation : grade B*).
- Chez des personnes âgées ou fragiles une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible.

5.5.2.3.2. Traitement postopératoire

1) Si le patient a reçu une RCT ou une RT préopératoire

RÉFÉRENCES

Si les ganglions ne sont pas envahis (tumeur ypT1-3, N0 soit stade I ou II), un traitement postopératoire n'a pas démontré son intérêt (*accord d'experts*).

En cas d'envahissement ganglionnaire (tous ypN1-2 soit stade III) une CT postopératoire est à discuter en RCP en fonction des comorbidités et des autres facteurs de mauvais pronostic : ypT4, nombre de ganglions envahis, résection R1, embolies vasculaires, engainement péri-nerveux, absence d'exérèse totale du mésorectum, absence de chimiothérapie associée à la RT préopératoire. La CT proposée sera une association 5FU-acide folinique, la référence étant le schéma LV5FU2 simplifié ou capécitabine. Par analogie avec le cancer du côlon, on peut proposer les protocoles Folfox4 simplifié (=Folfox 6 modifié) ou Xelox (*accord d'experts*).

OPTIONS

- Si les ganglions ne sont pas envahis (tumeur ypT1-3, N0 soit stade I ou II), une CT postopératoire par fluoropyrimidines (FU/FOL, LV5FU2 simplifié ou capecitabine) peut se discuter en RCP en cas de tumeur sans instabilité microsatellitaire (MSS) en fonction des facteurs de pronostic défavorable : ypT4, résection R1, embolies vasculaires, engainement péri-nerveux, absence d'exérèse totale du mésorectum (*accord d'experts*).
- Si la pièce opératoire est totalement stérilisée, une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine est discutable en raison du bon pronostic (survie sans événement 90 % à 3 ans). En raison de l'absence de preuve de son efficacité dans cette situation et de sa neurotoxicité, l'oxaliplatine ne doit pas être utilisé.

2) Si le patient n'a pas reçu de RCT ou de RT préopératoire

RÉFÉRENCES

En l'absence d'envahissement ganglionnaire (pT1-3 N0) et de marge positive (R0) soit stades I ou II, un traitement postopératoire n'a pas démontré son intérêt (niveau de la recommandation : grade A).

En cas d'envahissement ganglionnaire (tous pTx N1-2 soit stade III), de tumeur pT4 ou d'exérèse R1, une CRT postopératoire avec FU continu ou capecitabine est recommandée (O'Connell, 1994) et doit être discutée en RCP (niveau de la recommandation : grade B).

OPTIONS

- Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (LV5FU2 simplifié, FUFOL), capecitabine (*avis d'experts*) puis après l'association radio-chimiothérapie en cas de stade III, peut se discuter (RCP) par analogie avec le cancer du côlon une chimiothérapie par LV5FU2 simplifié ou capecitabine ou Folfox 4 simplifié (=Folfox 6 modifié) ou Xelox (*accord d'experts*).
- En cas de contre-indication à la chimioradiothérapie postopératoire, chimiothérapie postopératoire par analogie avec le cancer du côlon par LV5FU2 simplifié ou capecitabine ou Folfox 4 simplifié (=Folfox 6 modifié) ou Xelox (*accord d'experts*) ou radiothérapie post-opératoire seule (*accord d'expert*).

ESSAIS CLINIQUES

- Essai PRODIGE 23/Accord 23 de phase III : CAP 50 néo adjuvant, intervalle 6 semaines et chirurgie versus 6 cycles de mfolfirinox puis CAP 50 et chirurgie pour les T3-4 résecables avant 76 ans. Coordonnateur : T. Conroy (t.conroy@nancy.unicancer.fr)
- Essai GRECCAR 4 : Phase II randomisée. T3 « B » sélectionné par IRM. Folfirinox 4 cycles. Evaluation de la réponse tumorale à l'IRM 1) Bon répondeur : CAP 50 et chirurgie versus chirurgie immédiate 2) Mauvais répondeur : CAP 50 versus CAP 60 (RT : 60 Gy/30 fractions/6semaines et chirurgie. Coordonnateur : P. Rouanet (prouanet@valdorel.fnclcc.fr).
- Essai GRECCAR 6 : Phase III comparant un délai de 7 semaines vs délai 11 semaines après la CRT. Coordonnateur : J. Lefebvre (jeremie.lefebvre@sat.aphp.fr).

5.5.2.4. Tumeurs T4 M0 fixées à risque de résection R2

Elles correspondent à des tumeurs T4 fixées au TR à la paroi pelvienne et adhérentes aux organes de voisinage à l'IRM.

RÉFÉRENCES

Chimioradiothérapie selon les schémas décrits en 5.5.1.2.4.

En cas d'extension régionale chez un sujet jeune, en l'absence d'adénopathie à distance, une exérèse élargie mutilante (organes génito-urinaires ou sacrum) doit être discutée au cas par cas si une résection R0 peut être espérée (niveau de la recommandation : grade C).

Si l'exérèse s'avère impossible, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques (prothèse ou hémostase) ou à une colostomie d'amont si nécessaire.

Traitement postopératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 : en l'absence de traitement préopératoire, une CRT est recommandée (*accord d'experts*). Si un traitement néo-adjuvant a été reçu, une CT associant 5FU-infusionnel et oxaliplatine pendant 6 mois est recommandée (*accord d'experts*).

OPTIONS

- CRT à la dose de 60 Gy (Braendengen M, 2008).
- Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), 5FU en perfusion continue, 5FU oral, par exemple capécitabine 1600 mg/m²/j 5j/7 (avis d'experts).
- RT per-opératoire en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) si technique disponible.
- Pour des patients inopérables pour raison médicale, la CRT ou la RT exclusive peuvent être proposées dans un esprit palliatif.
- En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en préopératoire et n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, une RCT est recommandée (accord d'experts). En cas de contre-indication à la chimioradiothérapie postopératoire, une simple radiothérapie ou chimiothérapie postopératoire, voire une abstention thérapeutique peuvent être retenues (*accord d'experts*).

ESSAIS CLINIQUES

- Essai GRECCAR 4 : chimiothérapie première (FOLFIRINOX) évaluation de la réponse par IRM. Bonne réponse : randomisation CAP50 versus résection avec ETM immédiate. Mauvaise réponse : randomisation CAP50 versus CAP60. Coordonnateur : Pr P. Rouanet (prouanet@valdorel.fnclcc.fr).

5.5.2.5 Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée

RÉFÉRENCES

Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

Le traitement de ces formes avec métastases résécables d'emblée est volontiers voisin des formes M0 et est individualisé en fonction du stade TN, du siège des métastases et du contexte général du patient. L'objectif est double : traiter au mieux la tumeur rectale et aux mieux la ou les métastases.

OPTIONS :

Plusieurs options stratégiques sont possibles :

- Traitement en un temps après CRT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) métastase(s)

- Traitement séquentiel après CRT avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive

- Peuvent également se discuter :

- une chimiothérapie néoadjuvante 4 cycles
- une radiothérapie courte (25/5) avant la chirurgie rectale.
- une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur rectale.

5.5.2.6 Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résecable(s) d'emblée

RÉFÉRENCES

Certaines extensions métastatiques limitées peuvent devenir résecables après chimiothérapie et les dossiers devront être discutés, initialement et après chimiothérapie, en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie hépatique.

Dans l'ensemble, pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante (Conférence de Consensus sur le cancer du rectum 1994).

Aucune étude prospective randomisée ne permet de guider les choix thérapeutiques, qui ne peuvent être faits qu'après discussion de chaque cas en RCP, initialement et au cours de la chimiothérapie. Le pronostic repose le plus souvent sur l'évolutivité des métastases et la CT systémique prime sur le traitement du primitif rectal. Mais la résection et ou la radiothérapie de ce dernier peuvent être proposées après traitement médical notamment si les métastases deviennent résecables ou si la tumeur rectale reste symptomatique. Si après chimiothérapie la (les) métastase(s) deviennent résecable(s), une chimiothérapie péri-opératoire peut-être proposée et suivie, notamment si les métastases sont contrôlées, d'une chirurgie sur la tumeur rectale éventuellement précédée d'une radiothérapie préopératoire selon un schéma court (25/5).

5.6. Surveillance post-thérapeutique

5.6.1. Les moyens diagnostiques disponibles sont :

- L'examen clinique, en particulier les touchers pelviens et la rectoscopie rigide en cas de traitement ayant conservé le sphincter (ou le rectum).
- L'examen biologique hépatique. Le dosage des phosphatases alcalines peu spécifique n'est pas recommandé (conférence consensus 1998).
- L'ACE est le principal marqueur biologique utilisable. Sa sensibilité pour la détection des récidives est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récidives locorégionales. Sa spécificité est mauvaise et l'impact sur la survie de son dosage répété n'est pas démontré.
- L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85% peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère isoéchogène,

taille < 10 mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95%. Elle peut également montrer des adénopathies ou une carcinose péritonéale.

- La radiographie de thorax est un examen peu sensible mais peu coûteux pour la recherche des métastases pulmonaires. La TDM est plus sensible pour détecter les métastases pulmonaires.
- La coloscopie dépiste les lésions rectocoliques métachrones, mais elle n'a pas d'intérêt pour le diagnostic précoce des récidives locales qui sont extraluminales dans la majorité des cas.
- L'EER avec éventuelle cytoponction écho-guidée est utile pour confirmer une récidive locorégionale suspectée. Elle permet également la détection d'adénopathies, ou de récidives précoces à un stade encore asymptomatique. En cas de radiothérapie préalable, l'interprétation des images est parfois difficile. Après amputation du rectum chez la femme, l'échographie endo-vaginale remplace l'EER.
- Les autres examens morphologiques (TDM, IRM) peuvent être utilisés en cas de diagnostic difficile.
- Le TEP scan peut permettre de différencier, devant une masse pelvienne, une fibrose d'une récidive postopératoire.

5.6.2. Stratégie de surveillance

La surveillance n'a d'intérêt que pour les malades capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie. Selon les recommandations de la FNCLCC, et de l'HAS (conférence de consensus sur la prise en charge des cancers du colon, 1998, recommandations de pratique clinique sur la coloscopie, 2004), on peut proposer les schémas ci-dessous.

5.6.2.1 Dans les 5 premières années

RÉFÉRENCES

Examen clinique tous les 3-4 mois.

Echographie abdominale tous les 3-4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

Radio de thorax tous les ans pendant 5 ans.

Coloscopie à 3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

OPTIONS

Dosage d'ACE trimestriel.

Scanner thoraco-abdominal en alternance avec l'échographie.

EER répétées en l'absence d'amputation (écho transvaginale possible chez la femme).

IRM pelvienne si AAP.

ESSAI CLINIQUE :

PRODIGE 13 Surveillance : surveillance du cancer colique ou rectal stade II ou III opéré à visée curative. Double randomisation : R1 suivi ou non de l'ACE et R2 suivi avec ou sans scanner TAP. Objectif principal : survie globale. Etude translationnelle sur les facteurs pronostiques et prédictifs de reprise évolutive. Coordonnateur : Pr C LEPAGE (come.lepage@u-bourgogne.fr)

5.6.2.2. Après 5 ans

RÉFÉRENCES

Pas de référence.

On peut proposer un examen clinique, une échographie, une radio de poumon et une coloscopie dont la fréquence sera fonction de la découverte éventuelle d'adénomes.

5.7. Traitement des récurrences loco-régionales

RÉFÉRENCES

Les récurrences loco-régionales des cancers du rectum peuvent être accessibles à une exérèse curative surtout après exérèse locale ou résection antérieure. Il s'agit de la seule chance d'assurer une survie prolongée : lorsqu'une exérèse curative est réalisée, elle peut offrir une survie à 5 ans de l'ordre de 20%.

La douleur, problème majeur au cours de l'évolution des récurrences loco-régionales des cancers du rectum, doit être efficacement combattue par l'utilisation adaptée des traitements antalgiques. En cas de difficulté à contrôler les douleurs, le recours à des spécialistes algologues est recommandé.

OPTIONS

- Les résections palliatives, laissant de la tumeur en place contre les parois du pelvis ou le sacrum sont discutables. Dans ces circonstances, la survie globale est inférieure à 3 ans avec une survie médiane de 12 mois. Elles sont cependant indiquées lorsqu'elles sont susceptibles d'améliorer le confort du patient en cas d'invasion vésicale symptomatique ou de fistules surinfectées. Les traitements combinés peuvent améliorer le pronostic de ces exérèses palliatives.
- La colostomie peut être rendue nécessaire en raison de l'obstruction intestinale ou de l'importance du syndrome rectal.
- Les traitements palliatifs endocavitaires (laser, radiothérapie, électrocoagulation) et les prothèses expansives mises par voie endoscopique peuvent éviter la colostomie dans les cas favorables ou en retarder l'échéance.
- La radio +/- chimiothérapie peut être le seul traitement palliatif des récurrences loco-régionales ou être indiquée avant une réintervention si le patient n'a pas été irradié lors du traitement initial.
- La chimiothérapie par oxaliplatine ou irinotécan associés au 5FU en perfusion continue peut avoir un impact sur les symptômes. Son influence sur la survie n'a pas été étudiée.
- Chirurgie d'exérèse et CHIP (chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale) en cas de récurrence péritonéale.

Références bibliographiques

Agha A, Furst A, Hierl J, Iesalnieks I, Glockzin C, Anthuber M et al. Laparoscopic surgery for rectal cancer : results and clinical outcome of 225 patients. *Surg Endosc* 2008;22:2229-2237.

Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2091-6.

Appelt AL, Pløen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):74-80.

Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G et al. 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*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80.

Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions? *Bull Cancer*. 2010;97:107-22.

Baulieux J, Mabrut JY, Adham M, de La Roche E, Olagne E, Ducerf C et al. Excision of low rectal carcinomas with sphincter preservation. Multimodal strategy using neoadjuvant radiotherapy and "delayed" coloanal anastomosis. *Bull Acad Natl Med* 2004 ;188 :1509-1524.

Bibeau F, Boissiere F, Laurent-Puig P. Formes familiales des cancers colorectaux : techniques diagnostiques. *Colon Rectum* 2011 ;5 :179-184.

Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, Guizard AV, Tretarre B, Launoy G, Colonna M, Danzon A, Molinie F, Troussard X, Bourdon-Raverdy N, Carli PM, Jaffré A, Bessaguet C, Sauleau E, Schvartz C, Arveux P, Maynadié M, Grosclaude P, Estève J, Faivre J. Survival of cancer patients in France : a population-based study from The Association of the French Cancer Registry (FRANCIM). *Eur J Cancer* 2007;43:149-60.

Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radošević-Jelić L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114-1123.

Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3687-3694.

Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.

Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, Tait D, Massey A, Tebbutt NC, Chau I. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):241-8.

Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. 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.* 2007 ;25 (28):4379-86.

de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Taberero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, André T, Hoff PM. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1225-33.

Dewdney A, Cunningham D, Taberero J, Capdevila J, Glimelius B, Cervantes A, Tait D, Brown G, Wotherspoon A, Gonzalez de Castro D, Chua YJ, Wong R, Barbachano Y, Oates J, Chau I. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol.* 2012 May 10;30(14):1620-7.

Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.

Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, Celebrezze J Jr, Galanduik S, Orangio G, Hyman N, Bokey L, Tiret E, Kirchdorfer B, Medich D, Tietze M, Hull T, Hammel J. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):481-8; discussion 488-90.

Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23 (24):5644-50.

Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J, Medich D, Pigazzi A, Oommen S, Posner MC. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):384-91.

Gerard JP, Romestaing P, Chapet O. Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma. *Lancet Oncol* 2003;4:158-66.

Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R, Barbet N, Maingon P, Mahe M, Baulieux J, Partensky C, Papillon M, Glehen O, Crozet B, Grandjean JP, Adeleine P. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22 (12):2404-9.

Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. 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.* 2010;28(10):1638-44.

Gérard JP, Gourgou-Bourgade S, Azria D, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P et al. ACCORD12/0405-Prodige 2 Phase III trial neoadjuvant treatment rectal cancer : results after 3 years of follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81 (2) Supp Abstract 3.

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz JF, Bedenne L, Juzyna B, Conroy T. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65.

Gerard JP, Rostom Y, Gal J, Benchimol D, Ortholan C, Aschele C, Levi JM. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jan;81(1):21-8

Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol*. 2010 ;28 (2):256-63.

Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(9):638-46.

Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1927-34.

Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:623-627.

Heald RJ, Ryall D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-82.

Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:359-368.

Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):579-88.

Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-70.

Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1211-8.

Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11:835-44.

Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.

Moore HG, Riedel E, Minsky B, Saltz L, Paty P, Wong D et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2003;10:80-85.

Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2001 Sep;44(9):1274-80.

Nagtegaal I, Tot T, Jayne D, McShane P, Nihlberg A, Marshall H et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM : are we getting better ? *J Clin Oncol* 2011;29:2487-2492.

Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalberg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3827-33.

Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, Martijn H, Beets GL, van de Velde CJ, Marijnen CA. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80 (1):103-10.

O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.

Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jun 1;83(2):e165-71.

Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of less than 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis* 2013;15(4):e166-74.

Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer.* 2011 Aug 15;117(16):3703-12

Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-60.

Petersen SH et al. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2012; 3 : CD0040078

QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.

Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.

Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R; German Rectal Cancer Study Group. 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.* 2012 Jul;13(7):679-87.

Roh MS. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum : NSABP R-04. *J Clin Oncol*, 2011;29, 15s abst3503.

Roman S, Cenni JC, Roy P, Pujol B, Napoleon B, Kerriven-Souquet O et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 2004;47(9):1323-1330.

Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008 ;9 (5):494-501.

Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.

Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. 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.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33.

Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer : first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;321 abstract 23 pp 3531.

Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 ;373 (9666):811-20.

Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(1):127-34.

Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steel R, Grieve R, Couture J et al. 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* 2010;28:4233-4239.

Taieb J, Taberno J, Mini E, et al. Adjuvant FOLFOX-4 with and without cetuximab in KRAS wildtype patients with resected stage III colon cancer. Results from PETACC8 Intergroup trial. *Ann Oncol* 2012;23 (Sup 4) : IV17.

Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Dec 11;10(1):52-60.

Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Taberero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3353-60.

Tung SY, Wu CS. Clinical outcome of endoscopically removed early colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1175-9.

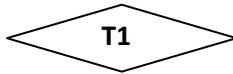
van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jun;12(6):575-82.

Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol* 2007;19:701-705.

West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3517-22.

Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer : effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;3:709-16.

T1-T2 N0



Référence

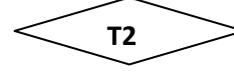
Résection antérieure

Options

- Exérèse locale
- Radiothérapie post-exérèse ou résection antérieure si facteur péjoratif sur pièce opératoire

-Radiothérapie de contact +/- radiothérapie externe

-Amputation abdomino-périnéale exceptionnelle



Référence

Résection antérieure
Si facteur péjoratif sur pièce opératoire chimio-radiothérapie post-opératoire

Options

- Lésion inférieure (distale) et antérieure : chimioradiothérapie préopératoire (Cap 50)

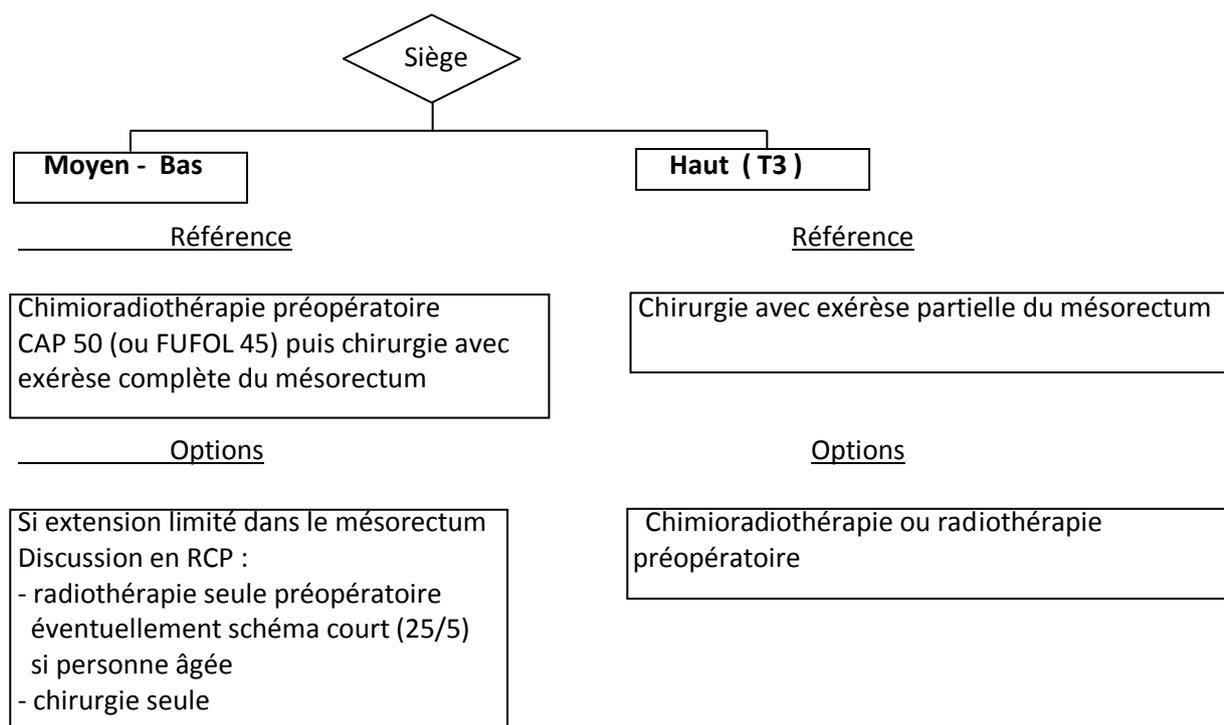
- Si réponse clinique complète : discuter une exérèse locale

Amputation -périnéale exceptionnelle

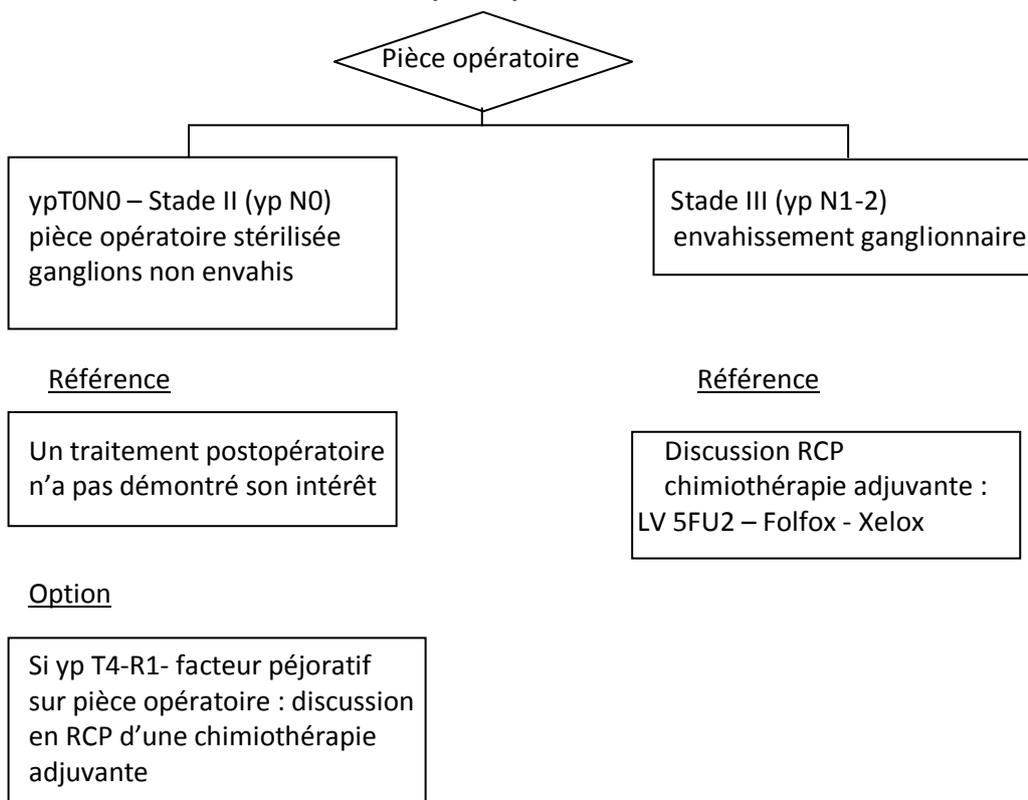
Essai clinique

Tester la possibilité d'une conservation du rectum
-Greccar 2 (phase III)
- Contem 2 (phase

T3 – T4 résécable



Traitement post-opératoire



Essais Cliniques

<p>Prodige 23 Phase III – critère : survie sans événement à 3 ans Greccar 4 Phase III - critère : marge circonférentielle négative Greccar 6 Phase III – critère : pièce opératoire stérilisée</p>
--

T4 non résécable d'emblée - risque R2

Référence

- CAP 50 (ou FUFOL 45) puis tentative d'exérèse en bloc (élargie)
- Si exérèse impossible : radiothérapie 60 Gy
+/- colostomie ; endoprothèse
- Chimiothérapie 6 mois

Options

- Radiothérapie 60 Gy

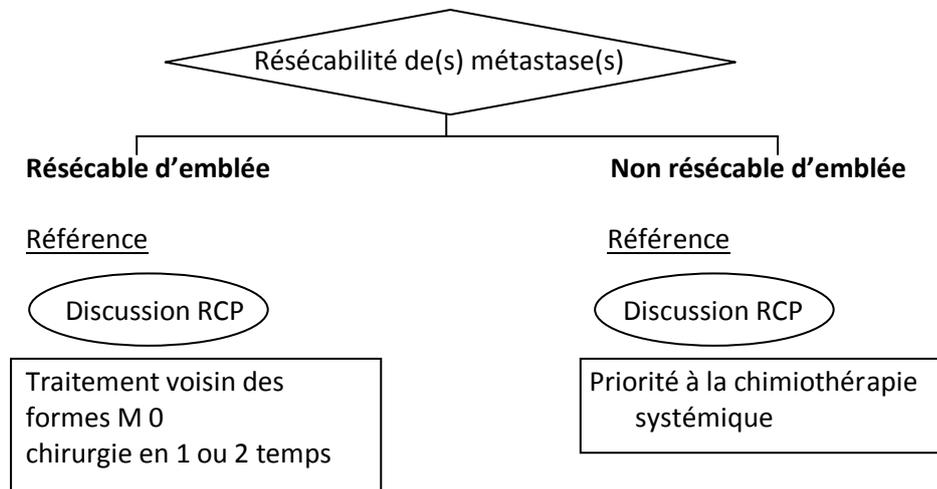
- Radiothérapie per opératoire

- Radiothérapie palliative

Essai clinique

Greccar 4 phase III : CAP 50 vs CAP 60

T x N x M 1



Surveillance après traitement

Référence

- examen cliniques tous les 3-4 mois
- radio thorax- échographie abdomino-pelvienne
- coloscopie à 3 ans

Options

- Dosage ACE
- Scanner- echoendoscopie- IRM

Essai Clinique

Prodige 13 – Phase III : rôle de l'ACE et du scanner