

LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU RECTUM : quand, comment et pourquoi ?

P. MARTINIVE (1), D. VANDAELE (2), E. LENNERTS (3), M. POLUS (2), C. COIMBRA (4), L. KOHNEN (4),
J. VANDERICK (1), J. COLLIGNON (5), P. COUCKE (6)

RÉSUMÉ : Depuis plusieurs décades, la radiothérapie préopératoire ou postopératoire joue un rôle important dans le contrôle local de l'adénocarcinome du rectum. Cette dernière décennie, avec la systématisation de la chirurgie d'exérèse en totalité du mésorectum (TME), le profil de récurrence locale du cancer du rectum a été fortement modifié. Dans un tel contexte, la place de la radiothérapie doit être réévaluée en tenant compte de ces modifications. Dans cet article, nous proposons de faire la revue des différentes grandes études concernant les techniques et les indications d'un traitement de radiothérapie pré- ou post opératoire dans le contexte d'une chirurgie rectale TME.

MOTS-CLÉS : Radiothérapie - Tumeur rectale - Cancer colorectal - Chimiothérapie

RADIOTHERAPY IN RECTAL CANCER : WHEN, WHY AND HOW ?

SUMMARY : Since several decades, radiotherapy plays a crucial role in the management and local control of the rectal adenocarcinoma. The local recurrences pattern of the rectal tumor has completely changed with the systematic use of the Total Mesorectal Excision surgery (TME). In this context, the rate of radiotherapy needs to be reviewed. In this article we propose an overview of the main studies using radiotherapy in a pre- or post-operative setting in the context of TME surgery. This will help to better define the indications of radiotherapy in rectal cancer.

KEYWORDS : Radiotherapy - Rectal tumour - Colorectal cancer - Chemotherapy

INTRODUCTION

En Europe comme aux Etats-Unis, le cancer colorectal représente, respectivement, la troisième et la deuxième cause de cancer chez l'homme et chez la femme. Il est actuellement la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon. La prise en charge de la pathologie colorectale repose essentiellement sur la chirurgie. Le cancer du rectum représente un tiers de la pathologie colorectale et, bien que souvent associé à la pathologie colique, il doit être considéré comme une pathologie indépendante. Les particularités anatomiques du rectum, entouré par un espace cellulo-graisseux qui est lui-même limité par un fascia (le mésorectum) ainsi que sa localisation extra-péritonéale dans le pelvis, font que la prise en charge thérapeutique du cancer du rectum présente des différences majeures par rapport à celle du côlon. En effet, même si la chirurgie reste, aujourd'hui, la pierre angulaire du traitement du cancer du rectum, la radiothérapie y joue également un rôle majeur et ce, contrairement au côlon. L'introduction de

la chirurgie selon la technique d'exérèse en bloc du mésorectum, également appelée «Total Mesorectal Excision (TME)», a permis de faire d'énormes progrès en termes de contrôle local dans le traitement de l'adénocarcinome du rectum. Avec cette technique chirurgicale, le taux de récurrences locales est passé de 30% en moyenne, avec des extrêmes en fonction des institutions de 15 à 45 % (1-3), à 10-15% avec une TME correctement effectuée (2, 4, 5). Un tel niveau de contrôle local avec la chirurgie seule soulève la question de l'utilité d'un traitement complémentaire, adjuvant ou néoadjuvant de radiothérapie. Les études cliniques, avant l'ère de la TME, démontrent clairement que la radiothérapie diminue le taux de rechute locale de plus de 50% et qu'elle peut même avoir un impact positif sur la survie des patients, mais cela, aux dépens de la fonction sphinctérienne, de la fonction sexuelle et donc, *in fine*, de la qualité de vie des patients (1, 2, 6, 7). Peut-on encore améliorer le contrôle local tumoral, après une TME correctement effectuée, sachant que le taux de récurrence locale n'est que de 10-15% ? Quel est le bénéfice d'un traitement adjuvant ou néoadjuvant de radiothérapie sur le contrôle local tumoral à l'ère de la TME et quel en est le prix à payer en termes de toxicités ajoutées et de dégradation de la qualité de vie ?

Pour répondre à la question de la place de la radiothérapie dans la prise en charge du cancer du rectum, seules les études au cours desquelles la TME est recommandée ou datant d'après l'introduction de cette technique seront prises en compte dans cette analyse. Nous positionne-

(1) Chef de Clinique, (3) Chef de Clinique Adjoint, (6) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Digestive, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

rons la place de la radiothérapie, néoadjuvante et adjuvante, par rapport à la chirurgie seule. Ensuite, nous discuterons des différentes modalités de radio-(chimio-)thérapie qui sont disponibles et quelles en sont les spécificités.

TRAITEMENT NÉO- ET ADJUVANT *VERSUS* CHIRURGIE SEULE

La seule étude prospective qui s'est réellement intéressée à la question de l'utilité de la radiothérapie néoadjuvante, avec une chirurgie standardisée répondant aux critères d'une excrèse de type TME, fut conduite en Hollande de 1996 à 1999 et publiée en 2001 dans le *New England Journal of Medicine*. Elle est communément appelée la «Dutch Trial» ou étude Hollandaise (2) (tableau I). Pour cette étude, les chirurgiens des différents centres participants devaient suivre une formation afin que la chirurgie pratiquée réponde aux critères de qualité requis par les chirurgiens coordinateurs de l'étude. Les mises à jour et le suivi régulier (> 12 ans de suivi) de cette étude apportent de nombreuses informations en termes de contrôle local, récurrence à distance, survie spécifique liée au cancer, survie globale et, également, en termes de qualité de vie et de toxicité aiguë et tardive. Cette étude présente également la particularité de n'avoir instauré, ni limite d'âge, ni stade tumoral à l'inclusion des patients (2, 8, 9).

Lors de la publication de la «Dutch Trial», le taux de récurrence locale à 2 ans était de 5,6% *versus* 10,9% et ce, en faveur du traitement préopératoire. Ce bénéfice, en termes de contrôle local, était le plus marqué pour les tumeurs localisées entre 5 et 10 cm de la marge anale (MA), c'est-à-dire au niveau du moyen rectum, ainsi que pour les tumeurs de stade III (2, 8). L'actualisation de données à 6, et surtout à 12, ans confirme le bénéfice de la radiothérapie préopératoire en termes de contrôle local par rapport à la chirurgie seule (5% *versus* 11% de récurrences locales). De plus, cette actualisation démontre que ce bénéfice est présent quelle que soit la localisation tumorale (bas, moyen et haut rectum). Ce bénéfice est également observable quel que soit le stade tumoral, mais il semble maximal pour les tumeurs de stade III et minimal pour les tumeurs de stade I (8, 9). Le fait que le bénéfice en termes de contrôle local se maintienne dans le temps démontre que la radiothérapie diminue réellement l'incidence des récurrences locales et ne fait pas que retarder leur survenue, comme cela avait été supposé lors de la publication de l'étude en 2001. Le traitement

préopératoire n'a pas d'impact sur les récurrences à distance lorsque les données sont prises dans leur globalité. Le taux de récurrence à distance est identique dans les deux bras de l'étude. Deux autres études confirment les résultats de l'étude Hollandaise en termes de contrôle local et de localisation tumorale (tableau I) (4, 10).

Le taux de marges circonférentielles (CRM) envahies (<1 mm) est anormalement élevé (16%) dans la «Dutch Trial» et cela est d'autant plus marqué pour les patients qui ont bénéficié d'une amputation abdomino-périnéale pour une tumeur localisée dans le bas rectum. Ce taux anormalement élevé de CRM positive s'expliquerait par une sous-évaluation du risque d'envahissement de la marge circonférentielle lors du bilan préopératoire. A l'époque de la «Dutch Trial», le bilan initial se basait surtout sur l'examen clinique, la rectoscopie, ainsi que l'échoendoscopie et le scanner. La résonance magnétique nucléaire (RMN) pour évaluer le risque d'envahissement de la CRM était peu utilisée. On peut donc raisonnablement évoquer l'hypothèse que des patients chez qui, d'emblée, il y avait un risque élevé de CRM positive ont été inclus dans cette étude. Le bilan effectué, clinique, échographique et radiologique n'incluant pas la RMN, ne pouvait permettre aux cliniciens de les identifier comme étant à haut risque. Ces patients auraient dû bénéficier d'un traitement long de radio-(chimio)thérapie avec un long délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie afin d'obtenir une réduction du volume tumoral («downsizing»). Actuellement, l'utilisation systématique de la RMN lors du bilan initial fait chuter le taux de CRM positive de 16% à 6% (11). Mieux encore, lorsque le patient est discuté en concertation multidisciplinaire avec une RMN, le taux de CRM positive lors de l'analyse anatomopathologique descend à 1% (11). La systématisation des réunions multidisciplinaires et l'utilisation de la RMN dans le bilan préopératoire sont donc indispensables pour estimer correctement le devenir du patient. Dans une analyse de sous-groupe des patients de la «Dutch Trial» avec une CRM négative, le risque de récurrence locale est diminué de 63% avec radiothérapie préopératoire (5 x 5 Gy) par rapport à la chirurgie seule et ce, quelle que soit la localisation tumorale. Avec une CRM négative, le taux de récurrences à distance est de 19% pour le groupe radiothérapie et 24% pour le groupe TME seule ($p = 0,06$). Si on considère l'ensemble des récurrences, locales et à distance, la différence devient significative en faveur de la radiothé-

TABLEAU I. RÉCAPITULATIF DES ÉTUDES PHASES III DE (CHIMIO-) RADIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU RECTUM

	Groupes étudiés	Type de chirurgie	Dose de radiothérapie	Récidive locale
Dutch Trial (2)	Chirurgie vs RT néoadjuvante	TME avec un training spécifique	25 Gy / 5 Gy	11% vs 5%
M. Tiefenthal et al. (4)	Chirurgie vs RT néoadjuvante	TME avec un training spécifique	25 Gy / 5 Gy	12% vs 6%
FFCD 9203 (13)	RT schéma long vs RT-CT	TME recommandée sans training spécifique	45 Gy / 1,8 Gy	16,5% vs 8%
EORTC22921 (12)	RT schéma long vs RT-CT	TME recommandée sans training spécifique	45Gy / 1,8 Gy	17% vs 8%
Polish Study (19)	RT schéma court vs RT-CT	TME recommandé et training spécifique	25 Gy / 5 Gy vs 50,4 Gy / 1,8 Gy	9% vs 14%
Australian Study (26)	RT schéma court vs RT-CT	TME	25 Gy / 5 Gy vs 50,4 Gy / 1,8 Gy	7,5% vs 4,4%
Stockholm III (20)	RT schéma court opération immédiate vs RT schéma court opération dans les 8 semaines vs RT schéma long opération dans 8 semaines	TME	25 Gy / 5 Gy vs 45 ou 50,4 Gy / 1,8 Gy	en attente des résultats
German Study (33)	RT-CT néoadjuvant vs RT-CT adjuvant	TME	50,4 Gy / 1,8 Gy	6% vs 13%
MRC-CR07NCIC-CTG Co16 (10)	RT schéma court néoadjuvant vs RT-CT adjuvant	TME sans training spécifique	25 Gy / 5 Gy vs adjuvant 50,4 Gy / 1,8 Gy	4,4% vs 10,6%
RT: radiothérapie; RT-CT : radiochimiothérapie; TME : chirurgie d'exérèse en totalité du mésorectum				

rapie (20% radiothérapie *versus* 27% TME, $p = 0,01$) (8). Tous stades confondus, la survie globale des patients n'est pas améliorée par la radiothérapie car le bénéfice apporté par cette dernière est contre-balançé par un excès de décès non liés au cancer et ce, particulièrement pour les stades I et II. Néanmoins, en analyse de sous-groupe, pour les patients avec une CRM

négative, la mortalité spécifique liée au cancer est significativement diminuée par le traitement néoadjuvant (17 *versus* 22%). Ce bénéfice se traduit par un gain en survie globale pour les stades III (50% *versus* 40%, $p = 0,032$) (8). Les résultats de cette étude sont confirmés par deux autres études indépendantes qui démontrent également un bénéfice en termes de contrôle

local tumoral par rapport à la chirurgie seule ainsi qu'en termes de survie spécifique liée au cancer pour les patients qui ont bénéficié d'une radiothérapie 5 x 5 Gy (4, 10) (tableau I). Avec leur étude basée sur la population Suédoise (plus de 6.800 patients), Marit Tiefenthal et al. apportent une information de première importance sur la prise en charge des patients atteints d'un cancer du rectum (4). Ils montrent qu'en Suède, le taux de récurrence locale à 5 ans est de 12% pour les patients qui ont bénéficié d'une TME seule et est de 6% pour ceux qui ont bénéficié d'une radiothérapie préopératoire. Soulignons que le standard de traitement en Suède est la radiothérapie selon le schéma court (5 x 5 Gy) et que moins de 10% de la population est traité par un schéma de radio-(chimio)-thérapie de type long (4). Pour la première fois, des résultats observés dans une étude randomisée, comme la «Dutch Trial», sont confirmés par une étude épidémiologique sur une population non sélectionnée. Cette analyse se base sur un enregistrement prospectif des patients traités en Suède. L'intérêt d'une telle étude réside dans le fait qu'elle reflète plus fidèlement une pratique clinique quotidienne qu'une étude randomisée effectuée avec des patients bien sélectionnés.

A l'heure actuelle, il n'existe aucune étude de radiothérapie comparant directement une radiochimiothérapie néoadjuvante à une chirurgie première de type TME. Les différentes études utilisant une radio-chimiothérapie néoadjuvante se sont surtout intéressées à comparer une radiothérapie à une radio-chimiothérapie ou différents schémas de chimiothérapie entre eux (ce point sera discuté ci-après).

RADIOTHÉRAPIE VERSUS RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE

RADIOTHÉRAPIE VERSUS RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE SELON UN SCHÉMA LONG

Deux grandes études internationales conduites par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC 22921, et la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, FFCD9203, ont comparé la radiothérapie à la radio-chimiothérapie néoadjuvante (12, 13) (tableau I). Dans ces deux études, le mode d'administration de la radiothérapie est un schéma long de 25 séances de 1,8 Gy, étalé sur 5 semaines pour totaliser une dose de 45 Gy. La chirurgie est pratiquée 6-8 semaines après la fin de la radiothérapie. Une chirurgie TME était recommandée, mais sans

«entraînement» des chirurgiens afin qu'ils pratiquent cette TME *lege artis*. Dans ces études, il n'y pas eu de réel contrôle de la qualité de la technique chirurgicale. Or la qualité de la résection chirurgicale est reconnue comme un facteur déterminant pour le contrôle local et dépend largement de l'expertise du chirurgien (14). La chimiothérapie était administrée concomitamment avec la radiothérapie les 1^{ère} et 5^{ème} semaines du traitement. L'étude EORTC comportait également un bras dans lequel les patients recevaient la chimiothérapie uniquement de façon adjuvante (12). Ces études montrent que l'administration de la chimiothérapie diminue le taux de rechute locale (17 *versus* 8%) par rapport à une radiothérapie seule (tableau I). L'étude EORTC met également en évidence que ce bénéfice est présent, que la chimiothérapie soit administrée de façon concomitante avec la radiothérapie préopératoire ou de façon séquentielle adjuvante après la chirurgie. Cela indique que la chimiothérapie agit sur le contrôle local indépendamment de la radiothérapie. Ces études montrent aussi qu'un traitement concomitant de radiochimiothérapie augmente la réponse tumorale complète sur la pièce opératoire par rapport à la radiothérapie seule (8% *versus* 16%). Néanmoins, les bénéfices d'une radio-chimiothérapie concomitante se font au détriment d'une toxicité aiguë de grade 3-4 plus importante (5% *versus* 15%) (tableau II) (12, 13, 15). La qualité de la chirurgie pratiquée est le point faible de ces études. En effet, le taux de récurrence locale de 17% obtenu dans le bras radiothérapie seule est relativement élevé et est similaire à celui que l'on obtenait avant l'introduction de la TME (1, 5, 14). L'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie abaisse le taux de récurrence locale à 8%. Toutes ces informations ensemble suggèrent que, même si la chirurgie ne répond pas complètement aux critères de qualité d'une TME, un très bon contrôle local peut être obtenu avec la radio-chimiothérapie (RT-CT) néoadjuvante. Il n'y a actuellement pas d'études comparant directement une chirurgie seule de type TME avec une radiothérapie ou chimioradiothérapie néoadjuvante selon un schéma long, suivi d'une chirurgie de type TME. De ce fait, le bénéfice réel de ce traitement néoadjuvant combiné ainsi que la toxicité tardive surajoutée ne sont pas connus par rapport à une TME seule. Les études précitées ne font aucune analyse de sous-groupes permettant d'identifier les localisations tumorales (haut - moyen bas rectum) qui bénéficient le plus de ce traitement de RT-CT. Des études plus récentes qui com-

TABLEAU II. TOXICITÉS AIGÜES DE GRADE III OU IV

	RT 5X5Gy	RT 45Gy	RT-CT 5FU	RT 5X5Gy avec un long délai ST	RT-CT 5FU adjuvant
Dutch Trial (2)	7%	/	/	/	/
Stockholm III (20)	0,00%	5%	/	4,20%	/
FFCD 9203 (13)	/	2,90%	14,9%*	/	/
EORTC22921 (12)	/	7,40%	13,9%*	/	/
Polish Study (19)	3%	/	18%**	/	/
Australian Study(26)	2%	/	28%**	/	/
German Study (33)	/	/	27%	/	40%**

RT: radiothérapie; RT-CT radiochimiothérapie, ST: Chirurgie; *p<0,01; **p<0,001; ns: non significatif; /:non rapporté ou ne concerne pas l'étude

parent différents schémas de chimiothérapie en combinaison avec la radiothérapie obtiennent un contrôle local identique (16, 17). La diminution du volume tumoral, «downsizing», obtenue par une RT-CT est souvent avancée comme un argument car on espère ainsi obtenir une CRM négative ou une préservation du sphincter (18, 19). Néanmoins, cela n'a jamais été réellement démontré (voir ci-dessous).

SCHÉMA COURT VERSUS SCHÉMA LONG

Dans le cancer du rectum, deux grands schémas de radiothérapie se distinguent et parfois même sont mis en opposition : le schéma court et le schéma long. Le premier, le schéma court, de 25 Gy (5 x 5 Gy) est délivré en 5 jours consécutifs avec une chirurgie endéans les 10 jours du début de la radiothérapie (1, 4, 20). Ce court délai de quelques jours entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie ne permet pas (ou peu) d'obtenir une régression tumorale. Cette stratégie thérapeutique est largement appliquée en Hollande et dans le nord de l'Europe. Dans certains pays, comme la Suède, plus de 90% des patients bénéficient du schéma court. Par contre, le Sud de l'Europe ainsi que les Etats-Unis favorisent le schéma long de radiothérapie (45 Gy - 50,4 Gy délivré en 25-28 fractions de 1,8 - 2 Gy sur 5 semaines, en association avec

de la chimiothérapie). Dans ce cas, la chirurgie se pratique 6 à 12 semaines après l'arrêt de la RT-CT (13, 21). L'intérêt principal de la RT-CT réside essentiellement dans le «downsizing» obtenu grâce au délai de 6-12 semaines entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie. Néanmoins, une modification du volume tumoral pendant et après le traitement de RT-CT ne permet pas d'évaluer exactement le stade initial lors de l'analyse anatomopathologique. L'ensemble du traitement (RT-CT plus chirurgie) s'étale, par ailleurs, sur plus de 13 semaines. La question principale est donc d'identifier quel traitement est le plus adapté pour le patient.

Il est souvent avancé, à tort, que la dose de radiothérapie dans le schéma long est supérieure et donc plus efficace que la dose du schéma court. Cet argument ne tient pas compte de l'ensemble des paramètres qui déterminent l'efficacité biologique d'un traitement. En effet, les caractéristiques radiobiologiques des cellules tumorales, la dose par fraction, la durée totale du traitement de radiothérapie, de même que la durée de l'ensemble du traitement jusqu'à la chirurgie ont un impact sur l'efficacité globale du traitement. Bujko et Kolodziejczyk ont calculé les équivalents biologiques des différents schémas de radiothérapie, tant pour la tumeur que pour les tissus sains, en tenant compte des différents paramètres qui

influencent l'efficacité du traitement. La dose efficace au niveau tumoral est de 15 à 20% plus élevée pour le schéma court (25 Gy) par rapport au schéma long (45 - 50 Gy). Par contre, la dose aux organes sains est de 7 à 20% moins élevée lors d'un schéma court (22). Cela suggère une plus grande probabilité de contrôle local tumoral, avec moins de toxicité, lors d'un traitement court de radiothérapie. Néanmoins, cela reste très théorique, seule des études cliniques bien conduites nous apporteront la réponse.

Deux études randomisées multicentriques comparent directement l'efficacité d'un schéma long et d'un schéma court. L'étude polonaise (ou Polish Study) et l'étude australienne (ou Australian Study) (tableaux I et II) (19, 23-25). Ces études ne démontrent aucune différence en termes de contrôle local, survie globale, survie sans maladie et métastases à distance entre les deux schémas de radiothérapie (tableau I) (23, 25, 26). De plus, il n'y a pas de différence en ce qui concerne la préservation sphinctérienne, même si la réponse pathologique complète est plus importante (1 *versus* 15%). Initialement dans l'étude polonaise, la décision de la préservation du sphincter devait se faire juste après le traitement néoadjuvant, donc juste avant la chirurgie. Il semble que cette consigne n'ait pas été respectée dans 30% des cas et, donc, la chirurgie a été décidée en se basant sur le volume tumoral du bilan initial ne tenant pas compte du «downsizing» obtenu lors de la RT-CT. Cela a potentiellement dilué le bénéfice d'une RT-CT sur la préservation du sphincter (19). Dans l'étude polonaise, les CRM positives (13 *versus* 4%) sont moins fréquentes dans le groupe RT-CT alors que l'on n'observe pas plus de marges positives dans un des groupes de l'étude australienne (19, 25, 26). Le nombre de patients inclus dans ces études, prises individuellement, est relativement restreint, réduisant ainsi la puissance statistique. Néanmoins, ce sont deux études randomisées multicentriques indépendantes avec des résultats concordants, confirmant ainsi la non-infériorité du schéma court par rapport au schéma long.

Le délai entre la fin de la radiothérapie apparaît comme étant un facteur important du «downsizing», plus encore même que le schéma de radio-(chimio)thérapie lui-même (27, 28). En effet, si le délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie est assez long, un «downsizing» peut être également observé dans le cadre d'un traitement court de radiothérapie. Avec un délai de 6-8 semaines entre la fin de la radiothérapie (5 x 5 Gy) et la TME, on

observe 11% de réponse complète et ce chiffre monte à 43% de réponse, si on inclut les ypT0 et ypT1 et cela, sans pour autant augmenter la toxicité des traitements (29, 32). Ces résultats proviennent d'études rétrospectives et doivent donc être interprétés avec certaines réserves. Actuellement, une étude prospective randomisée, multicentrique à trois bras (Stockholm III), compare l'efficacité et la toxicité d'un schéma court classique *versus* ce même schéma court mais avec, cette fois, la TME qui s'effectue 6-8 semaines après la fin de la radiothérapie, *versus* un schéma long de 5 semaines de radiothérapie et une opération 6-8 semaines après la fin de la radiothérapie (20). L'analyse intermédiaire, sur la toxicité et la morbidité du traitement, ne montre pas de différences significatives entre les 3 bras de l'étude. Les résultats sur l'efficacité du traitement en termes de contrôle local et de survie du patient sont attendus (Stockholm III). Espérons que les résultats définitifs de l'étude apporteront des réponses aux questions concernant les schémas court et long de radiothérapie néoadjuvante.

TRAITEMENTS ADJUVANTS *VERSUS* NÉO-ADJUVANTS

Le bilan initial surévalue le stade d'un certain nombre de lésions et, ce faisant, des patients vont être surtraités avec une approche préopératoire alors qu'ils pourraient bénéficier de la chirurgie d'emblée et éviteraient ainsi de s'exposer à la toxicité des traitements néoadjuvants. L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire permet une meilleure sélection des patients à risque élevé de rechute locale, et donc candidats à un traitement adjuvant. La question qui se pose est de savoir si les traitements adjuvants présentent la même efficacité en termes de contrôle local que l'approche préopératoire et ce, avec une toxicité raisonnable. Deux études ont clairement posé la question, l'étude allemande (German Study) et l'étude anglaise (MRC-CR07 and NCIC-CTG CO16) (10, 33).

Le German Rectal Cancer Group a comparé une approche de RT-CT préopératoire avec ce même traitement administré de façon adjuvante pour les patients présentant un adénocarcinome du rectum localisé à moins de 16 cm de la marge anale de stades cliniques II et III. Cette étude a montré un bénéfice en termes de contrôle local (6% *versus* 13%) pour l'approche préopératoire. Par ailleurs, il n'y a pas de différences en termes de survie globale à 5 ans (76 *versus* 74%) ni de survie sans maladie (65% *versus*

65%). Ces résultats se confirment avec un suivi de 10 ans (24). De plus, les toxicités grades 3-4, aiguës (27% *versus* 40%) et tardives (14% *versus* 24%) sont nettement plus importantes dans le groupe adjuvant (tableau II) (33). La MRC-CR07 and NCIC-CTG C016 a comparé une radiothérapie néoadjuvante selon le schéma court (5 x 5 Gy) à un traitement adjuvant de RT-CT uniquement pour les patients présentant un risque élevé de récurrence locale. Seuls les patients considérés comme opérables d'emblée étaient inclus dans l'essai. Cette étude montre que le contrôle local (4% *versus* 10%) est nettement en faveur de la radiothérapie néoadjuvante (5 x 5 Gy). Bien que la survie sans maladie soit améliorée de 24% dans le groupe radiothérapie néoadjuvante, la survie globale des patients ne diffère pas d'un groupe à l'autre (tableau I) (10).

INDICATIONS DE TRAITEMENTS

Pour certaines tumeurs, les indications de traitement adjuvant ou néoadjuvant semblent évidentes et sont largement recommandées au niveau international. Dans d'autres cas, l'indication du traitement, ou de son abstention, nécessite une réflexion plus approfondie.

Le bilan initial est un des éléments clés de la décision thérapeutique. C'est à partir de celui-ci que va s'établir la séquence des traitements pour un patient. Le bilan détermine l'extension loco-régionale de la tumeur, la dissémination métastatique, les co-morbidités du patient, son état général ainsi que sa capacité à supporter les effets secondaires des différents traitements. Il apparaît impératif que le bilan initial soit de qualité. La décision thérapeutique tiendra compte de tous les facteurs en sachant que chaque examen (ex : échocoscopie, RMN, scanner, anatomopathologie sur biopsie, ...) comporte des limites, en termes de sensibilité et de spécificité propre. Finalement, quelles que soient les techniques utilisées, certaines tumeurs seront sur- ou sous-évaluées lors du bilan initial et cela conduira inévitablement à sur- ou sous-traiter certains patients. C'est pourquoi, il est nécessaire d'évaluer correctement les risques en termes de coûts/bénéfices (toxicité et récurrence tumorale)/(contrôle tumoral et survie du patient). Dans le cas d'un sur-traitement, le patient risque de subir des toxicités disproportionnées par rapport aux bénéfices qu'il retire de ce traitement. Dans le cas d'un sous-traitement, le patient présente un risque accru de récurrence locale, de récurrences à distance

et d'autres complications induites par la récurrence de la maladie. La morbidité et les toxicités engendrées par les complications d'une récurrence (ex : récurrence pelvienne) ainsi que par les différents traitements «de rattrapages» sont largement plus importantes que les désagréments d'un traitement initialement bien conduit.

Pour le cancer du rectum, on peut déduire de la littérature un certain nombre d'évidences. Un traitement néoadjuvant est préférable à un traitement adjuvant, pour des raisons de toxicité et d'efficacité (10, 33). On sait également que la radiothérapie néoadjuvante, par rapport à la chirurgie seule, apporte un bénéfice en termes de contrôle local tumoral, quelle que soit la localisation tumorale et quel que soit le stade, mais cela se fait au détriment d'une certaine toxicité, aiguë, postopératoire et tardive (2, 4, 8-10, 21, 34-38). Les toxicités (tardives) peuvent avoir une répercussion sur la qualité de vie du patient de façon permanente et, de ce fait, contre-balancer les bénéfices d'un traitement. Les stades I illustrent parfaitement cela, la récurrence locale passe de 3% à < 1% avec la radiothérapie (8). Ce gain en contrôle local a-t-il une réelle signification clinique ? En vaut-il la peine au point de prendre le risque de s'exposer à des effets secondaires ? A l'opposé, les stades III passent de 17% à 5% de récurrence locale avec la radiothérapie. De plus, le traitement améliore la survie globale de ces patients (8). Dans ce cas, le traitement néoadjuvant semble tout à fait justifié. Entre les deux, on est confronté à la problématique des stades II qui représentent un groupe de tumeurs fortement hétérogènes. En effet, peut-on réellement comparer le pronostic d'une tumeur T3N0 très limitée avec celui d'un T4N0 envahissant massivement les organes voisins ? Les guidelines internationaux recommandent généralement une radiothérapie néoadjuvante pour les T3N0. N'y a-t-il pas un risque de sur-traitement ? L'étude Allemande (german Study) montre que 18% des patients, initialement évalués T3N0 dans le bras chirurgie en première intention, se révèlent être en réalité des stades II (T1-T2N0) à l'analyse anatomopathologique (33). Cela suggère que, pour 18% de la population T3N0, le bénéfice d'un traitement néoadjuvant est limité et on pourrait même s'en passer. A l'opposé, plusieurs groupes ont démontré que 20% à 40% des tumeurs initialement évaluées T3N0 se révèlent être en réalité des tumeurs N+ et donc des stades III (39-41). Donc, bien que 18% des patients de la population T3N0 soient surévalués et sur-traités, un nombre bien plus impor-

tant de patients sont sous-évalués (20%-40%) et risquent d'être sous-traités. En l'absence de traitement néoadjuvant, ces derniers requièrent une RT-CT adjuvante dont on sait qu'elle offre un contrôle local inférieur, une augmentation de la toxicité et une qualité de vie moindre par rapport à une approche néoadjuvante. Par ailleurs, un certain nombre de patients vont bénéficier d'une chirurgie d'emblée car ils sont porteurs de tumeurs initialement évaluées stade I qui se révéleront des T3N0 à l'analyse anatomopathologique. A l'ère de la TME, on est en droit de se poser la question si toutes les tumeurs pT3N0 nécessitent une RT-CT adjuvante alors que, dans la littérature, on rapporte des taux de récurrence locale de l'ordre de 10-12% sans traitement complémentaire (2, 4).

Plusieurs études ont identifié des critères histopathologiques de mauvais pronostic de récurrences locales, de récurrences à distance ainsi que de survie du patient. Les critères sont : les invasions lymphovasculaires, le faible degré de différenciation de la tumeur, une infiltration en profondeur dans la graisse du mésorectum, une CRM < 3 mm (ou envahie), un CEA élevé en préopératoire et une tumeur basse (41-44). Les patients présentant un ou plusieurs de ces critères bénéficieraient d'un traitement adjuvant. La plupart de ces critères viennent de séries rétrospectives et n'ont pas été évalués de façon prospective et donc, les données doivent être interprétées avec prudence. De plus, il ressort que l'absence de traitement postopératoire de radiochimiothérapie est associé à un risque de récurrence locale plus important (24). En conclusion, il semble raisonnable de continuer à traiter les patients diagnostiqués cT3N0 avec une approche néoadjuvante afin de leur éviter un traitement adjuvant qui est plus toxique et moins efficace.

Un raisonnement similaire peut être tenu pour les tumeurs T1-T2 suspectes d'être N+ sur base de l'imagerie. Sur quels critères un ganglion «suspect» à l'imagerie peut-il être considéré comme tumoral et à partir de quel moment est-on «certain» qu'il se révélera être une adénopathie tumorale à l'anatomopathologie ? De nouveau, on touche les limites du bilan pré-thérapeutique et de l'imagerie. Peut-on se permettre une abstention de traitement néoadjuvant alors que les outils pour la détection de ganglions positifs sont loin d'être optimaux ? Les critères anatomiques radiologiques (taille, forme, ...) ne suffisent pas à affirmer la malignité ou la bénignité d'un ganglion suspect (45, 46). En effet, 94% des adénopathies positives lors de l'ana-

lyse anatomopathologique sont de taille < 5 mm et pour des ganglions de cette taille (voire < 8 mm) l'imagerie est incapable de se prononcer (46, 47). L'utilisation de nouveaux marqueurs spécifiques pour les adénopathies (ex : USPIO : Ultrasmall SuperParamagnetic Iron Oxide) ou de marqueurs moléculaires, permettront certainement une évaluation plus précise de l'envahissement ganglionnaire. Les publications et directives internationales recommandent un traitement néoadjuvant pour les tumeurs N+. Il apparaît raisonnable de continuer à appliquer cette recommandation, même pour les T1-T2 avec un ganglion suspect à l'imagerie.

CONCLUSION

La prise en charge du cancer du rectum se révèle éminemment multidisciplinaire afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge des cancers du rectum et l'amélioration du contrôle local grâce à l'introduction de la TME, la radiothérapie continue de jouer un rôle de tout premier ordre dans le traitement. Clairement, la radiothérapie participe à l'amélioration du contrôle tumoral local et même, dans certains cas, favorise la survie sans maladie. Grâce aux avancées technologiques en imagerie, informatique et robotique, la radiothérapie est de plus en plus ciblée diminuant ainsi les effets secondaires et ouvrant, de ce fait, la porte à de nouvelles perspectives thérapeutiques. En cela, la radiothérapie participe aux deux plus grands défis actuels de la prise en charge des cancers du rectum qui sont diminuer la toxicité des traitements et empêcher la récurrence de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 1997, **336**, 980-987.
2. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.— Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 638-646.
3. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al.— Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3542-3547.
4. Tiefenthal M, Nilsson PJ, Johansson R, et al.— The effects of short-course preoperative irradiation on local recurrence rate and survival in rectal cancer : a population-based nationwide study. *Dis Colon Rectum*, 2011, **54**, 672-680.
5. Kapiteijn E, Marijnen CA, Colenbrander AC, et al.— Local recurrence in patients with rectal cancer diagnosed between 1988 and 1992 : a population-based

- study in the west Netherlands. *Eur J Surg Oncol*, 1998, **24**, 528-535.
6. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al.— Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer : report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 817-825.
 7. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, et al.— Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol*, 2008, **87**, 449-474.
 8. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.— 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, **12**, 575-582.
 9. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.— The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*, 2007, **246**, 693-701.
 10. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, 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**, 811-820.
 11. Burton S, Brown G, Daniels IR, et al.— MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*, 2006, **94**, 351-357.
 12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.— Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1114-1123.
 13. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, 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**, 4620-4625.
 14. den Dulk M, Collette L, van de Velde CJ, et al.— Quality of surgery in T3-4 rectal cancer: involvement of circumferential resection margin not influenced by preoperative treatment. Results from EORTC trial 22921. *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 1821-1828.
 15. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, et al.— Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2009, **124**, 2966-2972.
 16. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, 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, **29**, 2773-2780.
 17. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al.— 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**, 1638-1644.
 18. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al.— Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol*, 2006, **80**, 4-12.
 19. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.— 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.
 20. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al.— Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*, 2010, **97**, 580-587.
 21. Bosset JF, Calais G, Daban A, et al.— Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group. *Eur J Cancer*, 2004, **40**, 219-224.
 22. Bujko K, Kolodziejczyk M.— The 5 x 5 Gy with delayed surgery in non-resectable rectal cancer : a new treatment option. *Radiother Oncol*, 2008, **87**, 311-313.
 23. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al.— Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*, 2006, **93**, 1215-1223.
 24. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al.— 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, **30**, 1926-1933.
 25. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al.— 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, **30**, 3827-3833.
 26. Bujko K, Bujko M.— Point : short-course radiation therapy is preferable in the neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2011, **21**, 220-227.
 27. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al.— Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer : the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 2396
 28. Glehen O, Chapet O, Adham M, et al.— Long-term results of the Lyons R90-01 randomized trial of preoperative radiotherapy with delayed surgery and its effect on sphincter-saving surgery in rectal cancer. *Br J Surg*, 2003, **90**, 996-998.
 29. Veenhof AA, Bloemena E, Engel AF, et al.— The relationship of histological tumor regression grade (TRG) and two different time intervals to surgery following radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2009, **24**, 1091-1096.
 30. Radu C, Berglund A, Pahlman L, et al.— Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol*, 2008, **87**, 343-349.
 31. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al.— Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol*, 2009, **92**, 210-214.
 32. Pettersson D, Holm T, Iversen H, et al.— Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg*, 2012, **99**, 577-583.

33. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.— Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1731-1740.
34. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al.— Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients—a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 6199-6206.
35. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, 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.
36. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al.— Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer : report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1847-1858.
37. Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, et al.— Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis*, 2005, **7**, 410-416.
38. Guckenberger M, Flentje M.— Late small bowel toxicity after adjuvant treatment for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2006, **21**, 209-220.
39. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al.— cT3N0 rectal cancer : potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 368-373.
40. Lombardi R, Cuicchi D, Pinto C, et al.— Clinically-staged T3N0 rectal cancer: is preoperative chemoradiotherapy the optimal treatment? *Ann Surg Oncol*, 2010, **17**, 838-845.
41. Wo JY, Mamon HJ, Ryan DP, et al.— T3N0 rectal cancer : radiation for all? *Semin Radiat Oncol*, 2011, **21**, 212-219.
42. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al.— Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4078-4084.
43. Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, et al.— Prognostic groups in 1,676 patients with T3 rectal cancer treated without preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*, 2007, **50**, 156-167.
44. Hansen MH, Kjaeve J, Revhaug A, et al.— Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway. *Br J Surg*, 2007, **94**, 113-118.
45. Beets GL, Beets-Tan RG.— Pretherapy imaging of rectal cancers : ERUS or MRI? *Surg Oncol Clin N Am*, 2010, **19**, 733-741.
46. Beets-Tan RG, Beets GL.— Local staging of rectal cancer : a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2011, **33**, 1012-1019.
47. Wang C, Zhou ZG, Wang Z, et al.— Mesorectal spread and micrometastasis of rectal cancer studied with large slice technique and tissue microarray. *J Surg Oncol*, 2005, **91**, 167-172.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Martinive, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.
Email : philippe.martinive@chu.ulg.ac.be