



HAL
open science

Traitement néoadjuvant total dans le cancer du rectum localement avancé : revue de la littérature et analyse d'une cohorte de patients traités selon cette approche à l'Institut du Cancer de Montpellier

Aurélie Chivard

► To cite this version:

Aurélie Chivard. Traitement néoadjuvant total dans le cancer du rectum localement avancé : revue de la littérature et analyse d'une cohorte de patients traités selon cette approche à l'Institut du Cancer de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03434207

HAL Id: dumas-03434207

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434207>

Submitted on 18 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Aurélie CHIVARD

Le 14 septembre 2021

TITRE

**« TRAITEMENT NEOADJUVANT TOTAL » DANS LE CANCER DU RECTUM
LOCALEMENT AVANCE : REVUE DE LA LITTERATURE ET ANALYSE
D'UNE COHORTE DE PATIENTS TRAITES SELON CETTE APPROCHE A
L'INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER**

Directeur de thèse : Docteur Thibault MAZARD

JURY

Président : Pr YCHOU Marc

Assesseurs :

Dr MAZARD Thibault
Pr ROUANET Philippe

Membre invité :
Pr ASSENAT Éric

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Aurélie CHIVARD

Le 14 septembre 2021

TITRE

**« TRAITEMENT NEOADJUVANT TOTAL » DANS LE CANCER DU RECTUM
LOCALEMENT AVANCE : REVUE DE LA LITTERATURE ET ANALYSE
D'UNE COHORTE DE PATIENTS TRAITES SELON CETTE APPROCHE A
L'INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER**

Directeur de thèse : Docteur Thibault MAZARD

JURY

Président : Pr YCHOU Marc

Assesseurs :

Dr MAZARD Thibault
Pr ROUANET Philippe

Membre invité :
Pr ASSENAT Éric

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	JOURDAN Jacques	PAGES Michel
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	KLEIN Bernard	PEGURET Claude
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	LAFFARGUE François	PELISSIER Jacques
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	LALLEMANT Jean Gabriel	PETIT Pierre
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	POUGET Régis
ASTRUC Jacques	D'ATHIS Françoise	LAPEYRIE Henri	PUJOL Henri
AUSSILLOUX Charles	DEMAILLE Jacques	LESBROS Daniel	RABISCHONG Pierre
AVEROUS Michel	DESCOMPS Bernard	LOPEZ François Michel	RAMUZ Michel
AYRAL Guy	DIMEGLIO Alain	LORiot Jean	REBOUL Jean
BAILLAT Xavier	DUBOIS Jean Bernard	LOUBATIERES Marie	RIEU Daniel
BALDET Pierre	DUMAS Robert	Madeleine	ROCHEFORT Henri
BALDY-MOULINIER Michel	DUMAZER Romain	MAGNAN DE BORNIER Bernard	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BALMES Jean-Louis	ECHENNE Bernard	MARTY ANE Charles	SAINT AUBERT Bernard
BANSARD Nicole	FABRE Serge	MARY Henri	SANCHO-GARNIER Hélène
BAYLET René	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SANY Jacques
BILLIARD Michel	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SEGNARBIEUX François
BLARD Jean-Marie	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SENAC Jean-Paul
BLAYAC Jean Pierre	GRASSET Daniel	MION Charles	SERRE Arlette
BLOTMAN Francis	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	SOLASSOL Claude
BONNEL François	HEDON Bernard	MIRO Luis	VIDAL Jacques
BOUDET Charles	HERTAULT Jean	NAVARRO Maurice	VISIÈRE Jean Pierre
BOURGEOIS Jean-Marie	HUMEAU Claude	NAVRATIL Henri	
BOUSQUET Jean	JAFFIOL Claude	OTHONIEL Jacques	
BRUEL Jean Michel	JANBON Charles		
BUREAU Jean-Paul	JANBON François		
	JARRY Daniel		

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	LARREY Dominique
BLANC François	LE QUELLEC Alain
BONAFE Alain	MARES Pierre
BOULENGER Jean-Philippe	MAUDELONDE Thierry
BOURREL Gérard	MAURY Michèle
BRINGER Jacques	MESSNER Patrick

CLAUSTRES Mireille	MILLAT Bertrand
DAURES Jean-Pierre	MONNIER Louis
DAUZAT Michel DAVY Jean Marc	MOURAD Georges
DEDET Jean-Pierre	PREFAUT Christian
ELEDJAM Jean-Jacques	PUJOL Rémy
GROLLAUX RAOUX Robert	RIBSTEIN Jean
GUERRIER Bernard	SCHVED Jean-François
GUILLOT Bernard	SULTAN Charles
JONQUET Olivier	TOUCHON Jacques
LANDAIS Paul	UZIEL Alain
	VOISIN Michel
	ZANCA Michel

Docteurs Émérites

PRAT Dominique	PUJOL Joseph
----------------	--------------

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALRIC Pierre – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

BACCINO Éric – Médecine légale et droit de la santé

BASTIEN Patrick – Parasitologie et mycologie

BEREGI Jean-Paul – Radiologie et imagerie médicale

BLAIN Hubert – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

BOULOT Pierre – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

CAPDEVILA Xavier – Anesthésiologie-réanimation

COMBE Bernard – Rhumatologie

COSTES Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques

COTTALORDA Jérôme – Chirurgie infantile

COUBES Philippe – Neurochirurgie

COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie

CRAMPETTE Louis – Oto-rhino-laryngologie

CRISTOL Jean Paul – Biochimie et biologie moléculaire

CYTEVAL Catherine – Radiologie et imagerie médicale

DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel – Anesthésiologie-réanimation

DELAPORTE Éric – Maladies infectieuses ; maladies tropicales

DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie

DE WAZIERES Benoît – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

DOMERGUE Jacques – Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues – Neurochirurgie

ELIAOU Jean François – Immunologie

FABRE Jean Michel – Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir – Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian – Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir – Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier – Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian – Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier – Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre – Neurologie
LEFRANT Jean-Yves – Anesthésiologie-réanimation
LEHMANN Sylvain – Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge – Biochimie et biologie moléculaire
MERCIER Jacques – Physiologie
MEUNIER Laurent – Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis – Pédiatrie
PAGEAUX Georges – Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal – Biologie cellulaire
QUERE Isabelle – Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Éric – Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques – Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques – Anesthésiologie-réanimation
SOTTO Albert – Maladies infectieuses ; maladies tropicales
SCHVED Jean François – Hématologie ; Transfusion
TAOUREL Patrice – Radiologie et imagerie médicale
TOUITOU Isabelle – Génétique
VANDE PERRE Philippe – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc – Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia – Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine – Nutrition
AZRIA David – Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria – Pédiopsychiatrie ; addictologie
BLANC Pierre – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric – Chirurgie digestive
BOURDIN Arnaud – Pneumologie ; addictologie
CAMBONIE Gilles – Pédiatrie
CAMU William – Neurologie
CANOVAS François – Anatomie
CAPTIER Guillaume – Anatomie
CARTRON Guillaume – Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume – Cardiologie
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre – Immunologie
COULET Bertrand – Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe – Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DADURE Christophe – Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves – Physiologie
DE TAYRAC Renaud – Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John – Cytologie et histologie
DEMARIA Roland – Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DROUPY Stéphane – Urologie
DUCROS Anne – Neurologie
DUPEYRON Arnaud – Médecine physique et réadaptation
FESLER Pierre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David – Génétique
GUILLAUME Sébastien – Psychiatrie d’adultes ; addictologie
GUIU Boris – Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice – Physiologie
HOUEDE Nadine – Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada – Réanimation ; médecine d’urgence
KOENIG Michel – Génétique moléculaire
KOUYOUMDJIAN Pascal – Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle – Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry – Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LEMOING Vincent – Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence – Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis – Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan – Physiologie
MORANNE Olivier – Néphrologie
MOREL Jacques – Rhumatologie
NAVARRO Francis – Chirurgie générale
NOCCA David – Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie
PERNEY Pascal – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel – Anatomie
PUJOL Jean Louis – Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane – Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal – Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh – Pédiatrie
VERNHET Hélène – Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

BOURGIER Céline – Cancérologie ; radiothérapie
CANAUD Ludovic – Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud – Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel – Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent – Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent – Ophtalmologie
DORANDEU Anne – Médecine légale
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FUCHS Florent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey – Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile – Rhumatologie
GODREUIL Sylvain – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe – Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
IMMEDIATO DAIEN Claire – Rhumatologie
JACOT William – Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Éric – Pédiatrie
JUNG Boris – Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas – Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence – Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin – Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent – Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge – Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric – Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas – Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid – Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas – Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Émilie – Psychiatrie d'adultes ; addictologie
NOCCA David – Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio – Chirurgie générale
PARIS Françoise – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck – Histologie, embryologie et cytogénétique
PASQUIE Jean-Luc – Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia – Physiologie
POUDEROUX Philippe – Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie – Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François – Pédiatrie
ROSSI Jean François – Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François – Cardiologie
SEBBANE Mustapha – Anesthésiologie-réanimation

SIRVENT Nicolas – Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme – Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane – Nutrition
THOUVENOT Éric – Neurologie
THURET Rodolphe – Urologie
TUAILLON Édouard – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric – Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max – Ophtalmologie
VINCENT Denis – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry – Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne – Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

1^{re} classe :

COLINGE Jacques – Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila – Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent – Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe
AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel
GARCIA Marc

PROFESSEURS ASSOCIÉS - Médecine

BESSIS Didier – Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François – Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
QUANTIN Xavier – Pneumologie
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie
VIEL Éric – Soins palliatifs et traitement de la douleur

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe – Échelon Exceptionnel

RICHARD Bruno – Médecine palliative
SEGONDY Michel – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH Hors classe

BADIOUX Stéphanie – Biochimie et biologie moléculaire

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère – Génétique

CARRIERE Christian – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie – Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

MCU-PH de 1^{re} classe

BERTRAND Martin – Anatomie

BOUDOUSQ Vincent – Biophysique et médecine nucléaire

BRET Caroline – Hématologie biologique

BROUILLET Sophie – Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

COSSEE Mireille – Génétique Moléculaire

LAVIGNE Géraldine – Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MARTRILLE Laurent – Médecine légale et droit de la santé

MATHIEU Olivier – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin – Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine – Biologie cellulaire

RAVEL Christophe – Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris – Physiologie

STERKERS Yvon – Parasitologie et mycologie

YACHOUH Jacques – Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERGOUIGNOUX Anne – Génétique

CHIRIAC Anca – Immunologie

DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation

DU THANH Aurélie – Dermato-vénéréologie

FITENI Frédéric – Cancérologie ; radiothérapie

GOUZI Farès – Physiologie

HERRERO Astrid – Chirurgie générale

HUBERLANT Stéphanie – Gynécologie obstétrique ; Gynécologie médicale

KUSTER Nils – Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain – Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie

ROUBILLE Camille – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

MCU-MG de 1^{ère} classe

COSTA David

OUDE-ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Éric – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

CHAZAL Nathalie – Biologie cellulaire

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine – Neurosciences

BERNEX Florence – Physiologie

CHAUMONT-DUBEL Séverine – Sciences du médicament et des autres produits de santé

DELABY Constance – Biochimie et biologie moléculaire

GUGLIELMI Laurence – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HENRY Laurent – Sciences biologiques fondamentales et cliniques

HERBET Guillaume – Neurosciences

LADRET Véronique – Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

LAINÉ Sébastien – Sciences du Médicament et autres produits de santé

LE GALLIC Lionel – Sciences du médicament et autres produits de santé

LOZZA Catherine – Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MAIMOUN Laurent – Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme – Science biologiques, fondamentales et cliniques

MORITZ-GASSER Sylvie – Neurosciences

MOUTOT Gilles – Philosophie

PASSERIEUX Émilie – Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie – Histologie

RAYNAUD Fabrice

TAULAN Magali – Biologie Cellulaire

PH chargés d'enseignements

ABOUKRAT Patrick	BIRON-ANDREANI Christine	CASSINOTTO Christophe
AKKARI Mohammed	BLANC Brigitte	CATHALA Philippe
ALRIC Jérôme	BLANCHARD Sylvie	CAZABAN Michel
AMEDRO Pascal	BLANCHET Catherine	CHARBIT Jonathan
AMOUROUX Cyril	BLATIERE Véronique	CHEVALLIER Thierry
ANTOINE Valéry	BOBBIA Xavier	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane
ARQUIZAN Caroline	BOGE Gudrun	COLIN Olivier
ATTALIN Vincent	BOURRAIN Jean Luc	CONSEIL Mathieu
AYRIGNAC Xavier	BOUYABRINE Hassan	CORBEAU Catherine
BADR Maliha	BRINGER-DEUTSCH Sophie	COROIAN Flavia-Oana
BAIS Céline	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	COURDRAY Sarah
BARBAR Saber Davide	BRISOT Dominique	CRANSAC Frédéric
BASSET Didier	BRONER Jonathan	CUNTZ Danielle
BATIFOL Dominique	CADE Stéphane	DARDALHON Brigitte
BATTISTELLA Pascal	LAZERGES Cyril	DAVID Aurore
BAUCHET Luc	LE GUILLOU Cédric	DE BOUTRAY Marie
BENEZECH Jean Pierre	LEGLISE Marie Suzanne	RAPIDO Francesca
BENNYS Karim	CAIMMI Davide Paolo	RIBRAULT Alice
BERNARD Nathalie	CARR Julie	RICHAUD-MOREL Brigitte
BERTRCHANSKY Ivan	CARTIER César	RIDOLFO Jérôme
BIBOULET Philippe	CASPER Thierry	RIPART Sylvie
DENIS Hélène	MARGUERITE Emmanuel	RONGIERES Michel
DEVILLE de PERIERE Gilles	MARTIN Lucille	ROULET Agnès
DE LA TRIBONNIERE Xavier	MATTATIA Laurent	RUBENOVITCH Josh
DJANIKIAN Flora	MEROUEH Fadi	SANTONI Fannie DEBIEN Blaise
DONNADIEU-RIGOLE Hélène	MEYER Pierre	DELPONT Marion
FAIDHERBE Jacques	MILESI Christophe	SASSO Milène
FATTON Brigitte	MORAU Estelle	SCHULDINER Sophie
FAUCHERRE Vincent	MOSER Camille	SEGURET Fabienne
FILLERON Anne	MOUSTY Eve	SENESE Pierre
FITENI Frédéric	MOUTERDE Gaël	SKALLI El Mehdi
FOURNIER Philippe	PANSARD Nicole	SOLA Christelle
GAILLARD Nicolas	PERNIN Vincent	SOULLIER Camille
GALMICHE Sophie	PERRIGAULT Pierre François	STOEBNER DELBARRE Anne
GENY Christian	PEYRON Pierre-Antoine	TEOT Luc
GERONIMI Laetitia	PICARD Éric	THIRION Marina
GINIES Patrick	PICOT Marie Christine	VACHIERY-LAHAYE Florence
GRECO Frédéric	PIERONI Laurence	VERNES Eric
GUEDJ Anne Marie	POQUET Hélène	VINCENT Laure
GUYON Gaël	PUJOL Sarah-Lise	WAGNER Laurent
HENRY Vincent	PUPIER Florence	ZERKOWSKI Laetitia
JAMMET Patrick	QUANTIN Xavier	
JEDRYKA François		

JREIGE Riad

RAFFARD Laurence

KINNE Mélanie

LABARIAS Coralie

LACAMBRE Mathieu

LANG Philippe

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BARATEAU Lucie – Physiologie

BASTIDE Sophie – Épidémiologie, économie de la santé et prévention

CAZAUBON Yoann – Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

DAGNEAUX Louis – Chirurgie orthopédique et traumatologique

DUFLOS Claire – Biostatistiques ; informatique médicale et technologies de la communication

GOULABCHAND Radjiv – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

LATTUCA Benoit – Cardiologie

MARIA Alexandre – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

MIOT Stéphanie – Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

SARRABAY Guillaume – Génétique

SOUICHE François-Régis – Chirurgie viscérale et digestive

Remerciements

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur Marc YCHOU, merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre disponibilité et votre accompagnement durant ce cursus en oncologie.

Monsieur le Professeur Philippe ROUANET, merci car sans vous je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

Monsieur le Docteur Thibault MAZARD, merci pour tes conseils et ta disponibilité tout au long de la préparation de ce travail.

Monsieur le Professeur Éric ASSENAT, merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

A ma famille,

Maman, Papa, Estelle, merci de m'avoir supporté durant ces longues années d'études ! Mais ce n'est pas encore fini !

Alice, Brigitte, Lionel, David et Lison, j'espère que nous pourrons fêter cet évènement tous ensemble.

A Mamie Choupomme et Papi Grosnounours qui peut être nous regardent...

Matthieu, merci pour ton soutien au quotidien ! En espérant vivre encore plein de beaux moments à tes côtés.

Manou, Isa, Jean-Luc, Chris, Chacha, Juju, Patrice, Christine et Léo merci de m'avoir accueillie dans votre famille.

Aux amis,

Fanny, Marco, Léa, Marion, Christelle, Luke, Soufyan, Noé, Mathias, Manon, merci pour tous les bons moments passés avec vous !

Aux internes d'onco que je connais de près ou de loin, c'est toujours un plaisir de se retrouver.

A toutes les équipes qui m'ont accueilli en stage, merci de m'avoir fait progresser de jours en jours.

A Simon Thézenas, merci pour ton aide précieuse et ta disponibilité !

« Traitement néoadjuvant total » dans le cancer du rectum localement avancé : revue de la littérature et analyse d'une cohorte de patients traités selon cette approche à l'Institut du Cancer de Montpellier

Table des matières

1	INTRODUCTION	1
2	CLASSIFICATION ET BILAN PRE-THERAPEUTIQUE DES TUMEURS RECTALES	2
2.1	RAPPELS ANATOMIQUES	2
2.2	CLASSIFICATION TNM	3
2.3	BILAN PRE-THERAPEUTIQUE	3
2.3.1	BILAN CLINIQUE	3
2.3.2	EXAMENS ENDOSCOPIQUES	3
2.3.3	EXAMENS RADIOLOGIQUES	4
2.4	EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE	5
3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS DU RECTUM LOCALEMENT AVANCES JUSQU'EN 2020	7
3.1	CHIRURGIE	7
3.2	RADIOTHERAPIE ET RADIOCHIMIOThERAPIE	8
3.2.1	RADIOTHERAPIE	8
3.2.2	RADIOCHIMIOThERAPIE	8
3.2.3	RADIOTHERAPIE COURTE OU LONGUE	10
3.3	DELAI AVANT LA CHIRURGIE	11
3.4	CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE	12
3.5	RECOMMANDATIONS DU THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE	13
4	2020 : L'AVENEMENT DU « TRAITEMENT NEOADJUVANT TOTAL » POUR LES CANCERS DU RECTUM LOCALEMENT EVOLUES.	14
4.1	ÉMERGENCE DE CETTE APPROCHE	14
4.2	LES ESSAIS DE PHASE III	17
4.2.1	RAPIDO	17
4.2.2	PRODIGE 23	18
4.2.3	STELLAR	21
4.2.4	RECOMMANDATIONS DU THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE	21
4.3	L'INTERET DU TRAITEMENT NEOADJUVANT TOTAL POUR LE DEVELOPPEMENT DE LA PRESERVATION D'ORGANE	22

<u>5</u>	<u>TOTAL NEOADJUVANT TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CARCINOMA: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COHORT STUDY CONDUCTED AT THE INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER.....</u>	<u>25</u>
5.1	INTRODUCTION	25
5.2	METHODS	25
5.2.1	STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS	25
5.2.2	THERAPEUTIC SEQUENCE	26
5.2.3	OBJECTIVES	26
5.3	STATISTICAL ANALYSIS.....	26
5.4	RESULTS	28
5.4.1	BASELINE PATIENT CHARACTERISTICS.....	28
5.4.2	TOTAL NEOADJUVANT TREATMENT	29
5.4.3	REASSESSMENT AFTER TOTAL NEOADJUVANT TREATMENT.....	31
5.4.4	SURGERY.....	31
5.4.5	PATHOLOGY FINDINGS.....	32
5.4.6	ADJUVANT CHEMOTHERAPY	33
5.4.7	SURVIVAL.....	34
5.5	DISCUSSION.....	37
<u>6</u>	<u>RÉFÉRENCES</u>	<u>39</u>
<u>7</u>	<u>ANNEXES.....</u>	<u>45</u>
7.1	CLASSIFICATION TNM 2017	45
7.2	CLASSIFICATION PAR STADES	46
7.3	ARBRES DECISIONNELS D'APRES LE THESAURUS NATIONAL DE CANCEROLOGIE DIGESTIVE (2021)	47

1 Introduction

En France, le cancer colorectal est le 3e cancer en termes d'incidence chez l'homme, et le 2e chez la femme. Les cancers du rectum représentent 35% des cancers colorectaux, soit environ 15 000 nouveaux cas par an [1]. Bien que l'incidence en France se soit stabilisée, le cancer colorectal reste un problème de santé publique majeur.

Au cours des 30 dernières années la prise en charge des cancers du rectum localement avancés (T3-4 et/ou N+) n'a cessé de progresser.

L'exérèse totale du mésorectum (ETM) fut une des premières avancées, permettant de réduire le taux de récurrences locales à moins de 5% [2].

La radiothérapie courte ou la radiochimiothérapie à base de 5 fluoropyrimidine préopératoires se sont aussi imposées comme un standard [3]–[5].

Le taux de récurrence métastatique à 5 ans reste pourtant de l'ordre de 25 à 65% [6] et certaines toxicités tardives du traitement telles que l'impuissance, les dyspareunies ou l'incontinence anale ont un impact négatif sur la qualité de vie.

Afin d'améliorer la survie, de limiter les toxicités et le risque de sur-traitement, de nouvelles approches sont étudiées, notamment la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante. Cette optimisation du traitement néoadjuvant, regroupant plusieurs modalités thérapeutiques, est définie sous le terme anglo-saxon de « Total Neoadjuvant Treatment ».

La première partie de ce travail reprend les principes et l'historique de la prise en charge des cancers du rectum localement avancés, sous forme d'une revue de la littérature. Dans une deuxième partie, nous rapportons les résultats de notre étude rétrospective monocentrique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement néoadjuvant total en situation de « vie réelle » dans une cohorte de patients pris en charge à l'ICM pour un adénocarcinome du rectum localement avancé.

2 Classification et bilan pré-thérapeutique des tumeurs rectales

2.1 Rappels anatomiques

Le rectum correspond à la partie la plus distale du tube digestif, situé entre le colon sigmoïde et le canal anal. Anatomiquement il est divisé en trois portions en fonction de la distance par rapport à la marge anale : le haut rectum, le moyen rectum et le bas rectum. Le haut rectum est une portion intra-péritonéale alors que le moyen et le bas rectum sont sous-péritonéaux. Le siège de la tumeur est défini selon la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale ou le bord supérieur du sphincter (Illustration 1) :

- Bas rectum : entre 0 et 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter ;
- Moyen rectum : entre 5 et 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- Haut rectum : entre 10 et 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter.

Le mésorectum est un espace cellulo-graisseux qui entoure le rectum pelvien. Il contient la vascularisation sanguine, lymphatique ainsi que les nerfs destinés à cette portion du rectum. Le mésorectum est limité en externe par le fascia recti.

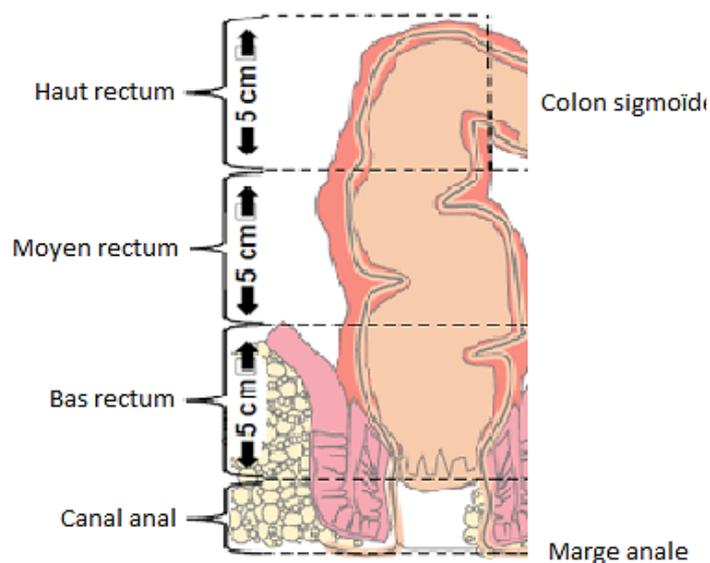


Illustration 1: anatomie du rectum

2.2 Classification TNM

La classification utilisée est la classification TNM 8^e édition de l'UICC (Annexe 1). Elle prend en compte la profondeur d'invasion de la tumeur (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et l'atteinte métastatique à distance (M).

En fonction des modalités d'évaluation, différents préfixes sont utilisés :

- Clinique : cTNM ;
- Radiologique : iTNM (IRM) ou usTNM (échographie) ;
- Anatomopathologique : pTNM, ou ypTNM en cas de réalisation d'un traitement néoadjuvant.

Les ganglions régionaux du rectum sont les suivants :

- Ganglions rectaux (hémorroïdaux) supérieurs, moyens et inférieurs ou ganglions du mésorectum ;
- Ganglions iliaques internes (hypogastriques) ;
- Ganglions sacres latéraux, présacrés et du promontoire sacré ;
- Ganglions mésentériques inférieurs ;
- Ganglions inguinaux en cas d'atteinte du canal anal ;

Les autres atteintes ganglionnaires doivent être considérées comme des métastases à distance (ganglions obturateurs ou iliaques externes).

2.3 Bilan pré-thérapeutique

2.3.1 Bilan clinique

L'interrogatoire recueille les symptômes du patient (rectorragies, syndrome rectal...), ses antécédents personnels et familiaux notamment carcinologiques (antécédents de cancer colorectaux ou autres tumeurs appartenant au spectre du syndrome de Lynch...).

L'examen clinique comporte notamment un toucher rectal, permettant d'apprécier la taille de la tumeur, sa distance par rapport à la marge anale, son extension circonférentielle, son caractère fixé ou non, sa mobilité et son aspect.

2.3.2 Examens endoscopiques

Les examens endoscopiques participent au bilan d'extension régional de la tumeur.

Ils comprennent une coloscopie, éventuellement complétée par une rectoscopie rigide ainsi qu'une écho-endoscopie rectale.

La rectoscopie évalue la taille tumorale, de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale, l'extension circonférentielle. La coloscopie permet, en plus des éléments cités précédemment, la recherche de lésions coliques synchrones.

L'écho-endoscopie permet d'évaluer l'extension pariétale de la tumeur avec une précision de 87,5% [7].

L'examen anatomopathologique des biopsies réalisées confirme le diagnostic de tumeur rectale.

2.3.3 Examens radiologiques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un examen clé pour le bilan d'extension locorégionale. Cet examen apporte des éléments essentiels pour le choix du traitement des tumeurs localement avancées ou du très bas rectum.

Le compte rendu de l'IRM doit comporter les éléments suivants [8] :

- La localisation de la tumeur, évaluée en fonction de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale, ou le bord supérieur du sphincter interne ;
- Le stade iT avec une précision variant de 59 à 95%. Les tumeurs T3 sont classées en fonction de leur profondeur d'invasion dans la graisse péri-rectale : T3a (moins de 1 mm), T3b (1 à 5 mm), T3c (6 à 15 mm), T3d (plus de 15 mm). Cette subdivision du stade T3 a une importance pronostique, les tumeurs T3c et d étant associées à une moins bonne survie spécifique par cancer ;
- L'atteinte ganglionnaire (iN), évaluée avec une précision de 85% en comparaison avec l'examen anatomopathologique
- L'atteinte du sphincter, des muscles releveurs de l'anus, du muscle puborectal pour les tumeurs bas situées ;
- La marge de résection circonférentielle (CRM en anglais), définie comme la distance la plus courte, en mm, entre le bord externe de la tumeur et le mésorectum. Cette marge est considérée comme négative ou envahie si elle est inférieure à 1 mm. Une CRM inférieure à 1mm est un facteur pronostique péjoratif pour la survie et la récurrence [9]–[11] ;

- La présence d'une invasion vasculaire extra-murale, définie comme la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux au-delà de la musculuse.

Le bilan d'extension à distance repose sur un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste. En cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste, un scanner thoracique sans injection et une IRM abdominale sont réalisés.

L'illustration 2 représente schématiquement le stade T et la marge de résection circonférentielle.

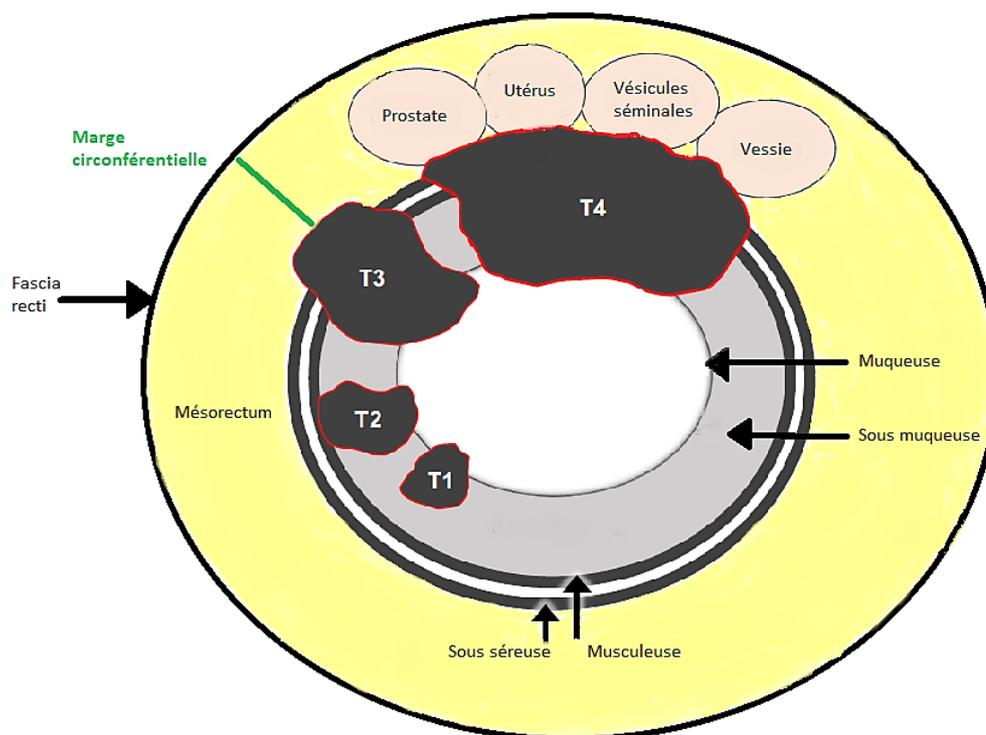


Illustration 2: représentation schématique du stade T et de la marge circonférentielle

2.4 Examen anatomopathologique

Le compte rendu anatomopathologique de la pièce opératoire doit notamment renseigner [12] ;

- Le type de chirurgie et la réalisation ou non d'un traitement néoadjuvant ;
- Les caractéristiques tumorales : topographie, aspect, taille ;
- Le type histologique : l'adénocarcinome lieberkühnien étant le plus fréquent ;

- Le nombre de ganglions prélevés et envahis ;
- La marge distale : distance en mm entre la tranche de section distale et l'infiltration pariétale par la tumeur ;
- La marge circonférentielle ou clairance : distance en mm entre la zone de pénétration tumorale la plus profonde et la surface externe de la zone de résection ;
- Le degré d'intégrité macroscopique du mésorectum selon Quirke [13] ;
- La présence d'embolies vasculaires ou d'engainements péri-nerveux.

Une marge distale ou circonférentielle inférieure à 1 mm est considérée comme envahie (résection R1). Une marge circonférentielle inférieure à 2 mm expose à un risque de rechute locale [11].

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire pour évaluer correctement le statut ganglionnaire.

Dans les cas où un traitement néoadjuvant a été réalisé, l'examen anatomopathologique permet d'apprécier son efficacité par l'évaluation de la régression tumorale. Elle prend en compte le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Plusieurs classifications de la réponse tumorale existent, la plus ancienne étant celle de Dworak [14].

Elles comportent 3 à 5 grades variant de la réponse complète à l'absence de réponse.

La réponse pathologique complète (pCR) se définit comme l'absence de cellules tumorales viables visibles. Il s'agit d'un facteur pronostique important, en effet les patients en réponse pathologique complète ont un excellent pronostic, avec des taux de survie sans récurrence pouvant atteindre 83% à 5 ans, contre 65.6% pour les patients en réponse pathologique incomplète [15].

Après radiochimiothérapie, le taux de réponse pathologique complète est de l'ordre de 15-20% [15], [16].

3 Prise en charge thérapeutique des cancers du rectum localement avancés jusqu'en 2020

Les cancers du rectum localement avancés sont définis selon les critères cliniques et radiologiques suivants [7], [17]:

- Tumeurs du bas ou moyen rectum T3 (notamment iT3 c/d à l'IRM), T4, et/ou avec une atteinte ganglionnaire (N+, en particulier N2 ou en cas d'adénopathies en dehors du mésorectum) et/ou avec présence d'emboles vasculaires.
- Tumeurs dont la marge circonférentielle à l'IRM est inférieure à 1mm, quel que soit le leur localisation.

3.1 Chirurgie

La proctectomie avec exérèse totale du mésorectum est le standard chirurgical. Elle consiste en une exérèse monobloc de la tumeur et du tissu cellulo-graisseux entourant le rectum (mésorectum) et limité par le *fascia recti* [18].

Cette technique a permis de réduire le risque de récurrence locale, qui était initialement de 20-45%, à moins de 5% [2].

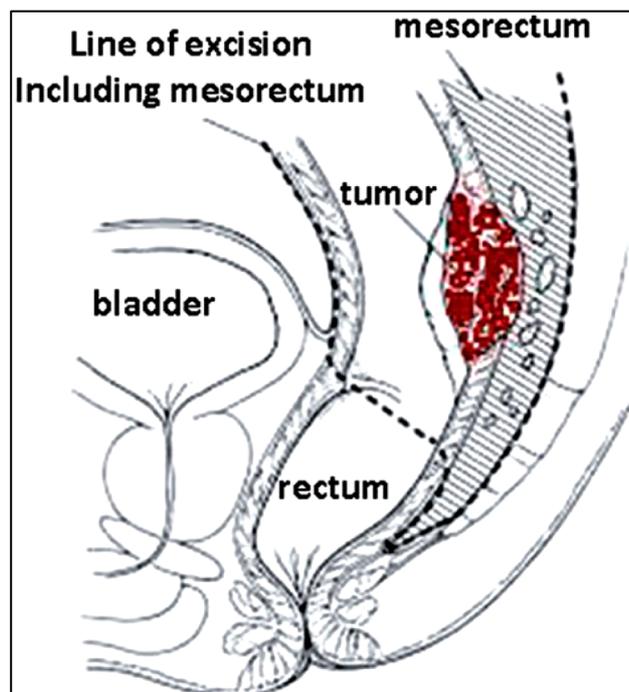


Illustration 3: exérèse totale du mésorectum

3.2 Radiothérapie et radiochimiothérapie

3.2.1 Radiothérapie

Dans les années 80-90, des études ont montré que la radiothérapie post-opératoire améliore le contrôle local par rapport à la chirurgie seule [19], [20].

Deux essais de phase III ont montré que la radiothérapie préopératoire courte (5x5 Gy) améliore également le contrôle local en comparaison à la chirurgie seule [21], [22] :

- Une étude suédoise retrouvait une amélioration du taux de récurrence locale à 5 ans (11% contre 27%, $p < 0.001$) et de la survie globale (48% contre 58%, $p = 0.004$).
- Une étude allemande retrouvait également un taux de récurrence locale moins important avec la radiothérapie préopératoire (6% contre 11%, $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence sur la survie globale à 5 ou 10 ans. Une analyse en sous-groupe montrait un bénéfice en survie globale à 10 ans chez les patients avec une tumeur de stade III.

De ce fait, la radiothérapie préopératoire est devenue le traitement de référence dans la plupart des pays européens [23].

3.2.2 Radiochimiothérapie

L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante à deux objectifs principaux. D'une part la chimiothérapie potentialise l'effet des radiations ionisantes, permettant d'augmenter la réponse tumorale et le contrôle local. D'autre part par sa diffusion systémique agit sur la maladie micro-métastatique, réduisant le risque d'évolution à distance.

En comparaison à la radiothérapie post-opératoire, la radiochimiothérapie post-opératoire longue améliore la survie sans récurrence et la survie globale [24].

Compte tenu de ces résultats, les recommandations américaines ont positionné la radiochimiothérapie longue post-opératoire comme traitement de référence dans les années 90 [25].

Dans les années 2000, deux essais multicentriques de phase III ont comparé la radiothérapie préopératoire à la radiochimiothérapie préopératoire [3], [4]

- L'essai de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 22921 a randomisé 1011 patients atteints de tumeurs rectales cT3-T4 en 4 groupes de

traitement afin d'évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie concomitante et/ou post-opératoire à base de 5-FU. Tous les patients recevaient une radiothérapie pré-opératoire, seule ou associée à une chimiothérapie concomitante et/ou adjuvante. Les données de suivi à 10 ans montrent que le groupe radiothérapie préopératoire seule présentait le risque de récurrence locale le plus élevé (22.4% (IC95 17,1–27,6)). En comparaison, le risque de récurrence locale était significativement diminué dans les groupes recevant une chimiothérapie : 11,8% (IC95 7,8–15,8) dans le groupe radiochimiothérapie pré-opératoire, 14,5% (IC95 10,1–18,9) en cas de radiothérapie puis chimiothérapie adjuvante, 11,7% (IC95 7,7-15,6) avec une chimiothérapie concomitante et adjuvante ($p=0,0017$). Les taux de survie globale à 10 ans dans les groupes radiothérapie pré-opératoire et radiochimiothérapie pré-opératoire étaient respectivement de 49,4% (IC95 44,6–54,1) et 50,7% (IC95 45,9–55,2) sans différence statistiquement significative (HR 0,99 ; IC95 0,83–1,18, $p=0,91$). Les taux de survie sans maladie à 10 ans étaient respectivement de 44,2% (IC 95% 39,5–48,8) et 46,4% (41,7–50,9) sans différence significative (HR 0,93 ; IC95 0,79–1,10, $p=0,38$).

- L'essai de la FFCD (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive) 9203 randomisait 742 patients atteints d'adénocarcinome rectaux localement avancés entre un traitement par radiothérapie préopératoire (367 patients) ou radiochimiothérapie préopératoire à base de 5-FU (375 patients). La radiochimiothérapie augmentait le taux de réponse pathologique complète (11.4% contre 3.6%, $p = 0.05$) et diminuait le taux de récurrence locale à 5 ans (8.1% v 16.5, $p = 0.05$). Il n'y avait pas de différence sur la survie globale à 5 ans (HR 0,96, IC95 0,73-1,27).

Ces deux essais montrent que la radiochimiothérapie préopératoire augmente le taux de réponse pathologique complète et diminue le risque de récurrence locale. De plus une analyse poolée de ces deux études a confirmé l'absence de bénéfice en survie sans maladie et en survie globale [26].

Afin de déterminer la séquence de traitement optimale, plusieurs essais ont comparé la radiochimiothérapie préopératoire et la radiochimiothérapie post-opératoire [5], [27],[28]. L'essai allemand CAO/ARO/AIO 94 a randomisé 823 patients entre un traitement par radiochimiothérapie longue en pré ou post-opératoire. Le taux de récurrence locale à 5 ans était plus faible dans le groupe préopératoire (6% contre 13%, $p = 0.006$). Il n'y avait pas de

différence sur la survie globale à 5 ans. La radiochimiothérapie préopératoire permettait une meilleure compliance au traitement et engendrait moins de toxicités. Les résultats à 10 ans montraient un maintien du contrôle local et une absence d'effet sur la survie.

Suite à la publication de ces résultats, la radiochimiothérapie préopératoire est devenue le nouveau standard de prise en charge pour les cancers du rectum localement avancés.

Historiquement la chimiothérapie associée à la radiothérapie était du 5 fluorouracile en intraveineux. Dans une étude de phase III, 1608 patients recevant une radiothérapie pour des tumeurs du rectum de stade II et III étaient randomisés pour recevoir une chimiothérapie concomitante par 5-FU ou capécitabine. Il n'y avait pas de différence sur le taux de contrôle local à 3 ans (11,2% vs 11,8%). Il n'y avait pas de différence sur la survie sans maladie ni la survie globale à 5 ans [29]. La capécitabine est donc devenue la chimiothérapie de référence. Cette étude s'intéressait également à l'ajout de l'OXALIPLATINE. Celui-ci n'améliorait pas le contrôle local, ni la survie sans maladie ou la survie globale (respectivement 11,2% vs 12,1%, 69,2% vs 64,2%, et 81,3% vs 79,0%). Les patients recevant de l'OXALIPLATINE présentaient par contre plus de diarrhées grade 3-4 ($p < ,0001$). Dans un autre essai, comparant une radiochimiothérapie par CAP 45 ou CAPOX 50, les taux de réponse pathologique complète étaient respectivement 13,9% et 19,2% ($p = 0 ,09$). Les toxicités de grade 3-4, principalement les diarrhées, étaient significativement plus importantes avec le CAPOX (25 vs 1%, $p < 0,001$) [30]. L'OXALIPLATINE augmente donc les complications sans gain en contrôle local ni en survie.

3.2.3 Radiothérapie courte ou longue

Plusieurs études ont comparé la radiochimiothérapie longue (45-50.4 Gy en fractionnement conventionnel 1.8-2.0-Gy avec chimiothérapie concomitante) à un schéma de radiothérapie courte (25 Gy en 5 fractions) :

- Une étude de phase 3 randomisant 316 patients entre une radiothérapie courte ou longue n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative sur le taux de préservation sphinctérienne (61% vs 58%, $p = 0.57$) [31] ;
- L'étude Stockholm III a montré une équivalence sur le contrôle local entre le schéma court et long. Il n'y avait pas non plus de différence sur la survie sans rechute métastatique ou la survie globale [32].

Plus récemment, l'essai NACRE [33], une étude de phase III randomisée, multicentrique, de non infériorité, a comparé une stratégie néoadjuvante de radiochimiothérapie CAP 50 *versus* radiothérapie courte (25 Gy, 5Gy/fr) chez des patients âgés.

Les patients inclus étaient âgés de plus de 75 ans, présentaient un adénocarcinome rectal classé localisé T3/T4 ou T2 du très bas rectum, < 12 cm de la marge anale, et un état général conservé (PS 0-2). 101 patients ont été randomisés. Les inclusions ont été interrompues en raison d'un défaut de recrutement.

Dans cette étude, la radiothérapie courte était associée à un taux de résection R0 similaire à celui d'une radiochimiothérapie (89.8% vs 86.0%, $p = 0.049$), une meilleure tolérance, une amélioration de la survie globale, un taux de régression tumorale plus faible mais sans différence sur taux de récurrence locale. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait d'un faible effectif de patients.

3.3 Délai avant la chirurgie

Après une radiochimiothérapie longue l'intervalle avant la chirurgie communément admis est de 6 semaines [5].

Les résultats de l'essai Lyon R90-01 montraient qu'un délai prolongé de 6-8 semaines entre la radiochimiothérapie et la chirurgie permet d'optimiser la réponse tumorale et d'augmenter le taux de réponse pathologique complète. Les données du suivi à long terme (17 ans) ne montraient pas de bénéfice sur la survie sans récurrence, la survie globale, ni la récurrence locale [34]. Une amélioration de la réponse pathologique complète ne se traduit donc pas nécessairement par un gain de survie.

L'essai GRECCAR 6, comparant un délai de 11 versus 7 semaines après radiochimiothérapie longue n'a pas montré de différence sur le taux de réponse complète. Il n'y avait pas de différence sur la survie sans maladie ni la survie globale à 3 ans. Un intervalle prolongé était par contre associé à une augmentation de la morbidité post-opératoire et à une moins bonne qualité d'exercice du mésorectum [35]-[36].

Les données disponibles sur le délai optimal sont donc discordantes.

Les recommandations françaises préconisent un délai de 6-8 semaines entre la fin de la radiochimiothérapie longue et la chirurgie [7].

La radiothérapie courte est un standard dans de nombreux pays. Historiquement le délai entre la fin de cette radiothérapie et la chirurgie était d'une semaine [22].

Ce délai peut être allongé jusqu'à 4-8 semaines sans modifier le temps jusqu'à la récurrence locale et permet d'augmenter le taux de réponse pathologique complète. Un intervalle de 8-13 jours est par contre associé à une morbidité plus élevée [32], [37].

De ce fait, les recommandations de l'ESMO préconisent soit une chirurgie immédiate (dans les 7 jours) soit différée (4-8 semaines après la radiothérapie) [17].

3.4 Chimiothérapie adjuvante

Le risque de récurrence métastatique pour les stades T3 et T4 est de l'ordre de 32 à 38% [3], [21], [27], [30], [38]. Afin de réduire ce risque, une chimiothérapie adjuvante peut être proposée.

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est bien établi pour les cancers coliques de stade II à haut risque et stade III. Les cancers du haut rectum sont traités de façon similaire aux cancers coliques. Cependant, l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers du moyen et du bas rectum reposent sur des niveaux de preuve faible, ces tumeurs étant exclues de la plupart des études de phase III.

Les données de la littérature sur le bénéfice d'une chimiothérapie par fluoropyrimidine en monothérapie sont discordantes. L'étude QUASAR ainsi que les données de méta-analyses suggéraient une diminution du risque de récurrence métastatique et une amélioration de la survie pour les cancers du rectum de stade II et III [39], [40]. Cependant, dans l'essai de l'EORTC 22921 où deux groupes de patients recevaient une chimiothérapie adjuvante par 5 fluorouracile, la chimiothérapie n'améliorait pas la survie globale à 10 ans (51.8% vs 48.4%; $P = 0.32$) [4]. Cet essai montrait également la problématique d'adhésion à la chimiothérapie adjuvante puisque moins de 43% des patients avaient reçu la totalité de la chimiothérapie prévue et 28% ne l'avaient jamais débutée. En effet les toxicités de la radiochimiothérapie ou les complications post-opératoires peuvent retarder ou empêcher la réalisation de la chimiothérapie adjuvante. Une méta-analyse récente regroupant quatre essais, dont celui de l'EORTC n'a pas retrouvé de bénéfice en survie sans récurrence (HR = 0,91 ; IC95 : 0,77-1,07 ; $p = 0,23$) ni en survie globale (HR = 0,97 ; IC95 : 0,81-1,17 ; $p = 0,77$) à 7 ans [41].

En raison de l'hétérogénéité des modalités thérapeutiques et de l'étalement dans le temps de ces études, il est difficile de conclure formellement sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine.

Les résultats des études s'intéressant à l'association de l'oxaliplatine au 5 fluoropyrimidine en adjuvant sont également discordants, certaines études montrant un bénéfice en survie sans récurrence, mais pas en survie globale [42]–[44].

3.5 Recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

A la lumière des données ci-dessus, le TNCD recommandait jusqu'à l'année dernière les modalités thérapeutiques suivantes :

La radiochimiothérapie pré-opératoire est indiquée pour les tumeurs du moyen et bas rectum localement avancées (T3, T4, N+) et constitue une option pour les tumeurs du haut rectum [7].

Les modalités sont les suivantes :

- Une radiothérapie de 50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction) ;
- Associée à une chimiothérapie concomitante par capécitabine (1 600 mg/m² réparties en une dose matin et soir de 800 mg/m² les jours de radiothérapie) ;
- Le délai recommandé avant la chirurgie est de 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie.

Bien que le schéma de radiothérapie privilégié soit actuellement en France une radiothérapie longue, la radiothérapie courte est une option chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Chez les patients présentant une tumeur du bas ou moyen rectum, ayant reçu une radiothérapie ou radiochimiothérapie pré-opératoire, la chimiothérapie adjuvante est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire (N+) ou de résection incomplète R1. Elle n'est pas recommandée en cas de réponse pathologique complète. Le protocole classiquement utilisé est le FOLFOX pendant 6 mois.

Pour les patients n'ayant pas reçu d'irradiation pré-opératoire, une radiochimiothérapie post-opératoire peut être proposée en cas de résection R1 ou d'atteinte ganglionnaire (N+).

Pour les tumeurs du haut rectum les indications de chimiothérapie adjuvante sont identiques à celles des tumeurs du colon.

4 2020 : l'avènement du « traitement néoadjuvant total » pour les cancers du rectum localement évolués.

4.1 Émergence de cette approche

Comme nous l'avons détaillé précédemment, le standard de prise en charge des cancers du rectum localement avancés repose depuis plus de 15 ans sur une radiochimiothérapie longue suivie d'une chirurgie et éventuellement d'une chimiothérapie adjuvante [27].

Cependant, le taux de récurrence métastatique reste de l'ordre de 25-65% [6]. L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante est controversée, et la compliance des patients à celle-ci est médiocre.

Dans ce contexte, un intérêt croissant pour la chimiothérapie néoadjuvante s'est développé depuis plusieurs années. Elle présente en effet plusieurs avantages potentiels : une meilleure adhésion au traitement, une augmentation du taux de réponse pathologique complète pouvant améliorer le taux de résection R0 voire éviter la chirurgie, un traitement de la maladie micro métastatique pouvant améliorer la survie sans récurrence et la survie globale.

La réalisation séquentielle d'une chimiothérapie et d'une radio(chimio)thérapie en néoadjuvant est une approche thérapeutique dénommée « Traitement néoadjuvant total », la chimiothérapie pouvant être délivrée en induction, c'est à dire avant la radio(chimio)thérapie ou en consolidation, c'est-à-dire après la radio(chimio)thérapie.

Par ailleurs, l'étude Stockholm III a montré que l'allongement du délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie permet de majorer la réponse tumorale [32]. Cet intervalle de temps peut donc être utilisé pour administrer une chimiothérapie néoadjuvante.

Les premières données ont été obtenues via des études rétrospectives ou des essais de phase II (Tableau 1).

Dans une étude rétrospective menée au MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), 57 patients recevaient une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX suivie d'une radiochimiothérapie longue (50,4 Gy). 9 patients étaient en réponse clinique complète et n'étaient pas opérés. Parmi les 49 patients opérés, 13 patients (27%) étaient en réponse pathologique complète. Tous ont bénéficié d'une résection R0 [45].

Une autre étude, toujours menée au MSKCC sur une cohorte plus importante a comparé 308 patients traités par une chimiothérapie néoadjuvante de consolidation et 320 patients traités par radiochimiothérapie puis chimiothérapie adjuvante. Le taux de réponse clinique complète était supérieur dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante (21.8% contre 6%). Le taux de réponse pathologique complète était similaire entre les deux groupes. La tolérance du FOLFOX était correcte avec 7% de toxicités de grade 3 et aucune toxicité de grade 4 [46].

Dans l'étude de phase II GCR 3, 108 patients recevaient une radiochimiothérapie suivie d'une chirurgie, avec dans le bras standard une chimiothérapie adjuvante par CAPOX, et dans le bras expérimental une chimiothérapie d'induction par CAPOX. Le critère de jugement principal était le taux de réponse pathologique complète. Ce taux était similaire entre les 2 groupes. La compliance à la chimiothérapie était améliorée si celle-ci était administrée en néoadjuvant. En effet 94% des patients recevaient le traitement complet. La tolérance était meilleure avec la chimiothérapie néoadjuvante. A 5 ans il n'y avait pas de différence sur les taux de récurrence locale (2% vs 5%; $P = 0.61$), de récurrence à distance (21% vs 23%; $p = 0,79$) ni de survie globale (77% vs 74%; $p = 0,64$) [47], [48].

Garcia Aguilar et al ont étudié l'intérêt du FOLFOX en consolidation. 259 patients avec des tumeurs du rectum de stade II ou III étaient répartis entre 4 groupes de traitement : un groupe standard traité par radiochimiothérapie puis chirurgie, trois autres groupes traités par radiochimiothérapie puis FOLFOX (2, 4 ou 6 cycles selon le groupe). Le critère de jugement principal était le taux de réponse pathologique complète. Il augmentait de façon significative avec le nombre de cycles de FOLFOX reçu (18% dans le groupe standard, 38% dans le groupe ayant reçu 6 cures de FOLFOX), même si cette amélioration pouvait être liée à l'allongement du délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie. Le taux de survie sans maladie à 5 ans était de 94% chez les patients en réponse pathologique complète [49], [50].

Dans l'étude CONTRE, 39 patients recevaient une chimiothérapie d'induction par FOLFOX suivie d'une radiochimiothérapie par CAP50 et d'une chirurgie. Le taux de réponse pathologique complète était de 33%. 89% des patients avaient reçu le traitement comme planifié [51].

Dans l'étude CAO/ARO/AIO 12, 311 patients étaient randomisés pour recevoir une radiochimiothérapie avec une chimiothérapie par FOLFOX en induction ou consolidation. Le taux de réponse pathologique complète et la compliance étaient meilleurs avec une chimiothérapie de consolidation [52].

La seule étude de phase III publiée jusqu'à présent était l'étude Polish II. Dans cette étude, 541 patients étaient randomisés entre un traitement par radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie de consolidation par 3 cures de FOLFOX 3 ou une radiochimiothérapie longue standard. Le critère de jugement principal était le taux de résection R0. Celui-ci était similaire entre les 2 groupes. Le taux de réponse pathologique complète était également similaire. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans maladie ni survie globale à 7 ans [53], [54].

Étude	Année	Type d'étude	Nombre de patients	CT induction (nb cycles)	RT/RCT	CT consolidation (nb cycles)	pCR %	Survie
GCR 3	2015	Phase II randomisée	108	0	RCT Capé	0	13	DFS à 5 ans : 62% OS à 5 ans : 77%
				Capox x 4	RCT Capé	0	14	DFS à 5 ans : 64% OS à 5 ans : 74%
Garcia Aguilar	2015	Phase II non randomisée 4 groupes	259	0	RCT 5FU	0	11	N/A
				0	RCT 5FU	Folfox x 2	25	N/A
				0	RCT 5FU	Folfox x 4	30	N/A
				0	RCT 5FU	Folfox x 6	38	N/A
Polish II	2016	Phase III	541	0	RT 5x5Gy	Folfox x 3	16	DFS à 3 ans 73% OS à 3 ans 53%
				0	RCT longue	0	12	DFS à 3 ans 65% OS à 3 ans 52%
CONTRE	2017	Phase II	39	Folfox x 8	RCT Capé	0	33	N/A
CAO/ARO/AIO 12	2019	Phase II randomisée	311	Folfox x 3	RCT Folfox	0	17	N/A
				0	RCT Folfox	Folfox x 3	25	N/A

Tableau 1: principales études de phase II et III concernant le "Traitement Néoadjuvant Total" avant 2020. CT : chimiothérapie, RT : radiothérapie ; RCT : radiochimiothérapie ; pCR : réponse pathologique complète.

Les données d'une méta-analyse récente, regroupant 28 études, suggèrent que la chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter le taux de réponse pathologique complète (22,4% ; 95% CI 19,4% - 25,7%, $I^2 = 59\%$, $P < 0.001$). De plus un gain en survie sans maladie (HR 0,75 ; 95% CI 0,52 – 1,07, $P = 0,1$; $I^2 = 74\%$) et en survie globale (HR 0,73 ; 95% CI 0,59 – 0,9, $p = 0.004$) était observé chez les patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante [55].

4.2 Les essais de phase III

En 2020, deux études de phase III ont permis de confirmer la place de la chimiothérapie néoadjuvante comme nouveau standard thérapeutique pour les cancers du rectum localement avancés.

4.2.1 RAPIDO

L'étude RAPIDO [56] est une phase III randomisée multicentrique comparant une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX (groupe expérimental) à une radiochimiothérapie longue (groupe standard), avant chirurgie avec excision du mésorectum. En post-opératoire les patients du groupe standard pouvaient recevoir une chimiothérapie par 8 cycles de CAPOX. Ceux du groupe expérimental ne recevaient pas de chimiothérapie adjuvante.

La définition d'un cancer du rectum localement avancé était basée sur la présence d'au moins un des critères suivants à l'IRM initiale : tumeur classée cT4a ou cT4b, cN2, atteinte du *fascia recti*, atteinte vasculaire macroscopique.

920 patients ont été inclus dans 7 pays entre juin 2011 et juin 2016. 912 étaient éligibles et ont été randomisés : 450 patients dans le groupe traitement standard 462 patients dans le groupe traitement expérimental.

Le critère de jugement principal était l'échec du traitement lié à la maladie (récidive locorégionale ou métastatique, nouveau cancer, décès lié au traitement).

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux bras.

Le suivi médian était de 4.6 ans.

Dans le bras expérimental tous les patients avaient reçu la radiothérapie courte, et 84% avaient reçu au moins 75% de la chimiothérapie prévue. Dans le bras standard, la compliance à la radiochimiothérapie était de 93%, et 41,6 % des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

L'étude était positive sur son critère de jugement principal, avec un taux d'échec global de la séquence de traitement à 3 ans de 23,7% vs 30,4% (HR 0.75, $p=0,019$).

La survie sans métastases était améliorée (HR = 0,69 ; IC₉₅ : 0,54-0,90 ; $p = 0,005$). La récurrence métastatique était la principale cause d'échec du traitement. Il n'y avait pas de différence sur la survie sans récurrence locorégionale (HR = 1,45 ; IC₉₅ : 0,93-2,26 ; $p = 0,09$), ni sur la survie globale (taux à 3 ans : 89,1 versus 88,8 %). Il n'y avait pas de différence sur le taux de résection R0-1, ni sur la morbidité post-opératoire. Le taux de réponse pathologique complète était doublé dans le bras expérimental (28,4 versus 14,3 % ; $p < 0,001$).

Les toxicités de grade ≥ 3 les plus fréquentes étaient les diarrhées (18% des patients dans le groupe expérimental, 9% dans le groupe standard) et la toxicité neurologique pendant la chimiothérapie adjuvante dans le groupe traitement standard (9% des patients).

4.2.2 PRODIGE 23

L'étude PRODIGE 23 [57] est une phase III randomisée multicentrique comparant une radiochimiothérapie préopératoire standard à une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFIRINOX (6 cures), suivie d'une radiochimiothérapie préopératoire, d'une chirurgie et d'une chimiothérapie adjuvante (CAPOX ou mFOLFOX6 pendant 3 mois). Les critères d'inclusion étaient un adénocarcinome du rectal à moins de 15 cm de la marge anale, de stade cT3 ou cT4, M0. 461 patients ont été randomisés. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les 2 bras.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie. Celle-ci était significativement plus longue dans le bras expérimental (HR = 0,69 ; IC₉₅ : 0,49-0,97 ; $p = 0,034$). La survie sans métastase était également améliorée de façon significative (HR = 0,64 ; IC₉₅ : 0,44-0,93 ; $p = 0,017$). Les taux de survie globale à 3 ans étaient de 91 % dans le bras expérimental contre 88 % dans le bras standard ($p = 0,07$) mais les données ne sont pas encore matures. La chimiothérapie néoadjuvante par FOLFIRINOX est associée à un risque moins important de progression métastatique en préopératoire (1 versus 4,7 % ; $p = 0,03$) et de non résécabilité (0

versus 3,7 % ; $p = 0,007$). La durée d'hospitalisation (11 *versus* 12 jours) et la morbidité postopératoire (29,3 *versus* 31,2 %) n'étaient pas différentes entre les 2 bras. La mortalité opératoire était plus importante dans le bras radiochimiothérapie seule (0 *versus* 2,8 % ; $p = 0,03$). Le taux de réponse pathologique complète était significativement plus élevé dans le bras expérimental (27,8 *versus* 12,1 %, $p < 0,01$). La compliance à la chimiothérapie adjuvante était satisfaisante dans les deux bras puisque plus de deux tiers des patients ont pu la recevoir. Les patients du groupe standard présentaient plus de toxicités de grade 3-4 que ceux du groupe expérimental (76% *versus* 45%, $p < 0,0001$). Bien que la différence ne soit pas significative, la qualité de vie semble meilleure dans le bras expérimental ($p = 0,076$).

Au total, les deux modalités de traitement néoadjuvant utilisées dans ces études améliorent la survie sans maladie et le taux de réponse pathologique complète par rapport à un traitement standard par radiochimiothérapie. La survie globale n'est par contre pas améliorée.

En France la chimiothérapie néoadjuvante par FOLFIRINOX a déjà été expérimentée dans certaines études du groupe GRECCAR (Groupe de Recherche Chirurgical sur le Cancer du Rectum) [58]-[59]. La radiothérapie courte est par contre peu utilisée en comparaison à la radiothérapie longue.

Les critères de sélection des patients candidats à un traitement néoadjuvant restent à préciser. En effet dans l'étude RAPIDO, la population était sélectionnée sur des critères plus précis que dans PRODIGE 23, avec une proportion importante de tumeurs T4, N2. De plus l'âge médian des patients dans les deux études était de 61-62 ans, rendant difficilement applicables les résultats à la population gériatrique.

Les schémas de ces deux études ainsi que les caractéristiques des patients et principaux résultats sont résumés ci-dessous (Illustration 4, Tableau 2, Tableau 3).

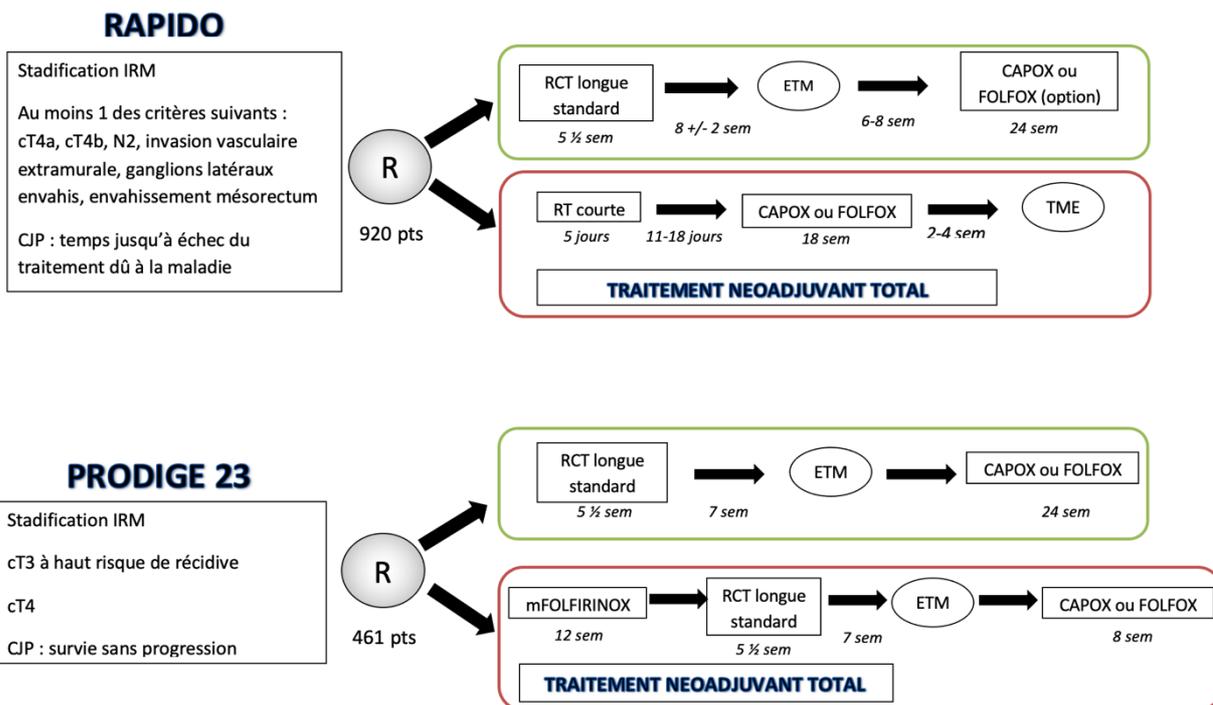


Illustration 4: comparaison des schémas des études RAPIDO et PRODIGE 23. RT/RCT: radio(chimio)thérapie, ETM: exérèse totale du mésorectum

Caractéristiques des patients	RAPIDO (TNT vs RCT)	PRODIGE 23 (TNT vs RCT)
Âge (années)	61 ans vs 61 ans	61 ans vs 62 ans
Nombre de patients	462 vs 450	231 vs 230
cT4 (%)	30.4% vs 31.8%	17.8% vs 15.6%
cN2 (%)	68% vs 68%	Non renseigné
Envahissement mésorectum (%)	62% vs 60%	26% vs 27.7%

Tableau 2: Comparaison des caractéristiques des patients entre RAPIDO et PRODIGE 23.

Critères de jugement	RAPIDO (TNT vs RCT)	PRODIGE 23 (TNT vs RCT)
Suivi médian (années)	4.6 ans	3.8 ans
Critère de jugement principal	Taux d'échec du traitement lié à la maladie à 3 ans 23.7% vs 30.4% HR = 0,75 ; IC ₉₅ : 0,60-0,96 ; p = 0,019	Survie sans maladie à 3 ans 75.7% vs 68.5% HR = 0,69 ; IC ₉₅ : 0,49-0,97 ; p = 0,034
Survie sans métastases à 3 ans (%)	80% vs 73.2%	78.8% vs 71.7%
Réponse pathologique complète à 3 ans (%)	28.4% vs 14.3%	27.5% vs 11.7%
Rechute locale (%)	8.7% vs 5.4%	4.8% vs 7%
Survie globale à 3 ans (%)	89.1% vs 88.8%	90.8% vs 87.7%

Tableau 3: Comparaison des résultats de RAPIDO et PRODIGE 23.

4.2.3 STELLAR

L'étude de phase III STELLAR [60], présentée à l'ASCO en 2021, est une étude de non infériorité menée en Chine. Les patients présentaient des adénocarcinomes du bas ou moyen rectum, localement avancés à l'IRM (iT3-T4, iN+). 599 patients ont été randomisés entre un traitement par radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie par 4 cycles de CAPOX et d'une chirurgie (bras expérimental) et un traitement standard par CAP 50 puis chirurgie. Les patients recevaient ensuite une chimiothérapie adjuvante par CAPOX (2 cycles pour le bras expérimental et 6 cycles pour le bras standard). Le critère de jugement principal était la survie sans maladie à 3 ans. Avec un suivi médian de 35 mois, le taux de survie sans maladie à 3 ans était de 64,5% (IC₉₅ 58,6 -71) dans le bras expérimental et 62,3% (IC₉₅ 56,5 – 68,8) dans le bras standard (HR 0,88 ; IC 95 0,70 – 1,13 ; p < 0,001) confirmant la non infériorité du traitement expérimental. Les toxicités de grade 3-5 étaient plus fréquentes dans le groupe expérimental (26,5% versus 12,6%, p < 0,001). Les taux de complications post-opératoires étaient similaires entre les deux groupes (p = 0,625).

4.2.4 Recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Dans la dernière version du Thésaurus publiée en 2021, les recommandations placent la chimiothérapie d'induction comme traitement de référence pour :

- Les tumeurs iT3a/b, N0 avec :
 - Une chimiothérapie d'induction par 6 cycles de FOLFIRINOX, puis radiochimiothérapie CAP50 et une chimiothérapie adjuvante (mFOLFOX6 6 cycles ou capécitabine 4 cycles) pour les patients âgés de 18 à 75 ans, OMS 0 ou 1 (recommandation grade A).
 - Une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie par CAPOX 6 cycles ou FOLFOX4 8 cycles, pour les tumeurs T3 à haut risque (CRM ≤ 1 mm, embolies vasculaires) (recommandation grade B).
- Les tumeurs du moyen et bas rectum de stade iT3 c,d ou dont la taille est supérieure à 4 cm ou N+ avec :
 - Une chimiothérapie d'induction par 6 cycles de FOLFIRINOX, puis radiochimiothérapie CAP50 et une chimiothérapie adjuvante (mFOLFOX6 6 cycles ou

capécitabine 4 cycles) pour les patients âgés de 18 à 75 ans, OMS 0 ou 1 (recommandation grade A).

- Une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie par CAPOX 6 cycles ou FOLFOX4 8 cycles, pour les tumeurs T3 à haut risque (CRM \leq 1 mm, embolies vasculaires, c N2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral) (recommandation grade B).

4.3 L'intérêt du traitement néoadjuvant total pour le développement de la préservation d'organe

Malgré les progrès chirurgicaux, la morbidité post-opératoire reste de 20-30% et la mortalité de 2 à 5% [61]–[64]. Les séquelles fonctionnelles sont digestives (altération de la continence et du rythme des exonérations), urinaires (troubles de la vidange vésicales) et sexuelles (impuissance, dyspareunies).

Or, les patients en réponse pathologique complète après le traitement néoadjuvant (15-20% des patients) ont un excellent pronostic [15], [16].

L'idée de proposer aux patients en réponse clinique complète, une surveillance rapprochée avec la réalisation d'une chirurgie différée en cas de récurrence a donc été développée dans les années 2000, par l'équipe du Dr Habr-Gama, sous le nom de stratégie de « Watch and wait » [65].

Dans différentes études rétrospectives, les patients étaient traités par radiochimiothérapie, avant une évaluation de la réponse tumorale (examen clinique, examens endoscopiques, radiologiques). Les patients en réponse clinique complète entraient dans des protocoles de surveillance rapprochée, ceux en réponse clinique incomplète étaient opérés [65], [66], [67].

D'après les résultats de ces études, la stratégie de « Watch and wait » semble être sûre sur le plan oncologique, donnant des résultats de survie similaire à ceux des patients opérés.

Cette approche offre un gain en qualité de vie ainsi que de meilleurs résultats sur la fonction ano-rectale et une survie sans colostomie plus longue [67]–[69], [70].

Cependant, le taux de récurrence locale varie entre 5 et 60% [15], [71]. Cette variabilité peut s'expliquer par la variabilité de la fréquence du suivi, de sa durée, et du moment où ce suivi débute.

La possibilité d'une chirurgie de rattrapage n'est pas compromise puisque dans plus de 85% des cas les rechutes locales sont éligibles à la chirurgie avec des taux de résection R0 importants [69], [72]–[74].

Cette approche est limitée du fait de la variabilité des critères de sélection, du délai d'évaluation de la réponse tumorale et des modalités de suivi entre les études. De plus la corrélation entre la réponse clinique et pathologique complète est imparfaite [75], [76]. D'autre part le délai optimal pour l'évaluation de la réponse clinique n'est pas clairement défini, variant dans les études entre 4 et 20 semaines [69], [71], [77]. Les modalités du suivi sont également variables.

A ce jour aucune étude prospective de phase III n'a comparé la chirurgie et le « Watch and Wait ».

Concernant la durée du suivi, une récente étude rétrospective comprenant 793 patients surveillés après une réponse complète à partir de la base de données internationale « Watch and Wait » a montré qu'au-delà de 3 ans le risque de rechute locale était de 2.7% et le risque de récurrence métastatique de 2.2%. La surveillance pourrait donc être allégée après 3 ans de suivi [78].

L'intérêt de la chimiothérapie néoadjuvante en vue d'une préservation d'organe a récemment été évalué dans l'essai de phase II randomisé OPRA. 324 patients atteints d'un adénocarcinome du bas rectum stade II ou III recevaient une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX ou CAPOX, en induction ou consolidation. Selon la réponse tumorale, les patients étaient opérés ou non. Le critère de jugement principal était le taux de survie sans maladie à 3 ans, qui était de 77 % dans le bras induction et 78 % dans le bras consolidation ($p = 0,90$). Il n'y avait pas de différence sur le taux de survie sans métastase à 3 ans. Le taux de préservation d'organe était significativement supérieur dans le bras consolidation. Les événements indésirables de grade 3-4 n'étaient pas différents entre les 2 bras [79].

Le traitement néoadjuvant total pourrait donc permettre à un plus de grand nombre de patients d'atteindre une réponse pathologique complète, et par conséquent d'augmenter les taux de préservation d'organe.

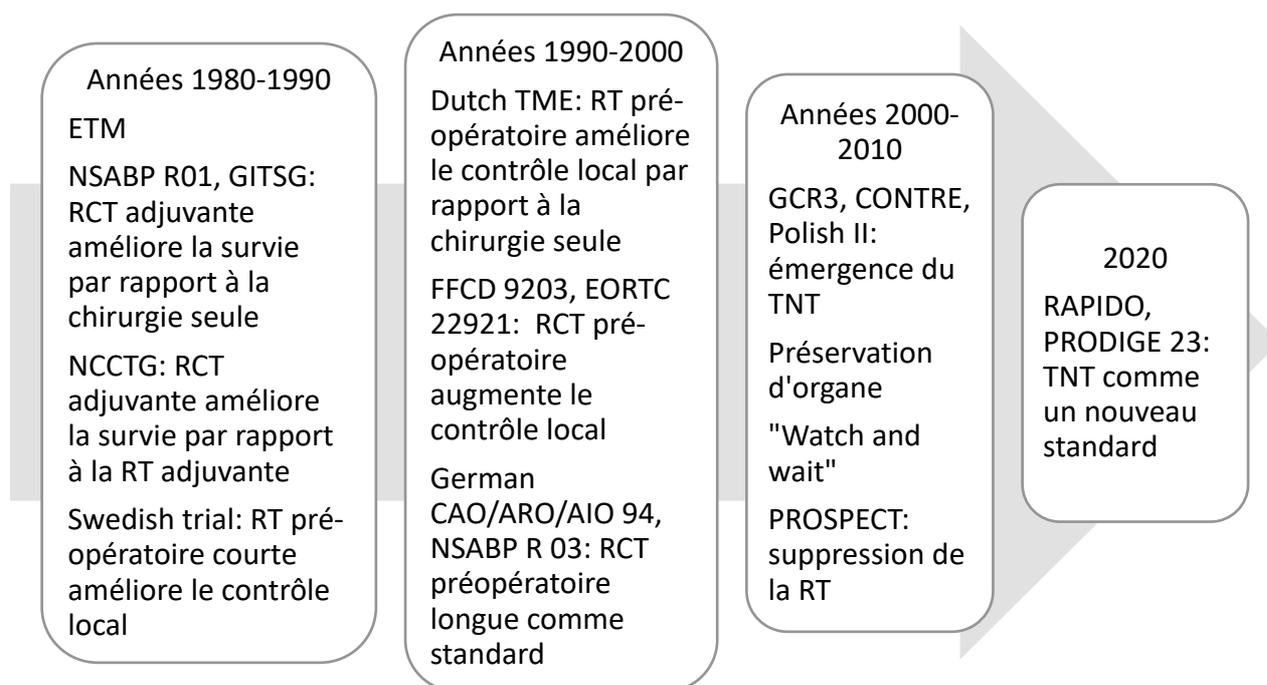


Illustration 5: évolution de la prise en charge des cancers du rectum localement avancés. ETM : exérèse totale du mésorectum. RCT : radiochimiothérapie. RT : radiothérapie. TNT : total neoadjuvant treatment.

5 Total neoadjuvant treatment for locally advanced rectal carcinoma: results of a retrospective cohort study conducted at the Institut du Cancer de Montpellier

5.1 Introduction

For more than 15 years, the standard of care for locally advanced rectal cancer (T3, T4, N+) has been radiochemotherapy with concomitant capecitabine chemotherapy followed by total mesorectum excision [26]. Radiochemotherapy improves local control but does not improve disease-free survival or overall survival [3], [4], [26]. The rate of metastatic recurrence after this treatment sequence is around 25-65% [5], [6].

Adjuvant chemotherapy does not increase overall survival, so its value is debated [23], [39], [40]. Furthermore, patient compliance to this chemotherapy is difficult.

Recent results from the PRODIGE 23 phase III trial have shown that neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX increases disease-free survival, metastasis-free survival and increases the pathological complete response rate [57].

Neoadjuvant chemotherapy is therefore a new treatment option for locally advanced rectal cancer [7].

The aim of this retrospective study is to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant treatment with FOLFOX or FOLFIRINOX chemotherapy followed by a radio(chemo)therapy in patients with locally advanced rectal cancer.

5.2 Methods

5.2.1 Study design and participants

We conducted a single-centre retrospective study at the Institut du Cancer de Montpellier (ICM).

Patients were identified from:

- The ICM rectal database (BDD)
- The ICM "BCB rectum" (clinical and biological database)
- The CONSORE (Continuum soins-recherche) search engine.

Inclusion criteria were:

- A locally advanced (T3, T4, N+) or unresectable rectal adenocarcinoma;
- Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX or FOLFIRINOX;
- Preoperative radiotherapy or radiochemotherapy.
- Operable patients

Exclusion criteria were:

- Presence of metastases at diagnosis
- No radiotherapy performed
- A chemotherapy protocol other than FOLFOX or FOLFIRINOX
- A diagnosis made after 31/12/2019.

5.2.2 Therapeutic sequence

Patients received neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX or FOLFIRINOX, followed by radiotherapy or radiochemotherapy. MRI could be performed at the end of chemotherapy and/or radiotherapy.

Prior to surgery, a thoracic-abdominal-pelvic CT scan was available to check for distant metastases.

Then patients without distant metastasis underwent surgery.

5.2.3 Objectives

The efficacy of total neoadjuvant treatment was assessed using 3-year disease-free survival, overall survival, local recurrence rate and metastatic recurrence rate.

In order to assess the safety of neoadjuvant chemotherapy we identified grade 3-4 toxicities that occurred during the different stages of treatment (neoadjuvant chemotherapy, radiotherapy, postoperative chemotherapy). We also used the rate of post-operative complications, and long-term complications (urinary, digestive or sexual sequelae).

5.3 Statistical analysis

Continuous variables were described by the number of observations, the median, the minimum, the maximum, the mean and the standard deviation, interquartile range. The Student t-test, Kruskal-Wallis or Wilcoxon test was used to compare the distribution of continuous variables.

Categorical variables were described by the number of observations and the frequency (%) of each modality. The missing categories was counted.

Percentages were calculated over the total population excluding missing data.

The Chi-square test was used to compare proportions (or the Fisher's exact test if the expected frequencies were less than 5).

The primary end point was the Disease-Free Survival defined as the time between diagnosis date and first event date (death, recurrence, 2nd cancer). The second point of interest was the patient outcome with the development of recurrence (local, metastatic) and overall survival.

Median follow-up was estimated using reverse Kaplan-Meier method and is defined as the time from the date of diagnosis to the date of last follow-up, death being censored.

The Kaplan-Meier method was used to estimate survival rates and median survival times and their associated 95% confidence interval (95%CI). Survival curves was drawn.

The comparison of survival distribution between groups was performed using the Log-rank test.

Consistent variables were studied in the univariate analysis by the Log-rank test. Variables with p-value <0.1 (at univariate analysis) or clinically relevant will be selected for multivariate analyses.

Prognostic factors effects were presented using Hazard Ratios (HR) with 95%CI, assessed through Cox proportional hazard models using stepwise covariate selection techniques.

The proportional-hazards assumption was verified by the Schoenfel residual method for covariates.

The power of analysis was reduced due to the small number of patients and many patients did not have measurements for all variables.

All statistical tests were two sided and the significance threshold was set at 5% (i.e. $p < 0.05$).

95% Confidence Intervals was estimated using the exact Binomial method.

Statistical analyses were performed using the STATA version 16.1 statistical software (Stata Corporation, College Station, TX).

5.4 Results

5.4.1 Baseline patient characteristics

99 patients were identified. They were diagnosed between 8 April 2008 and 13 December 2019. Baseline patient characteristics are presented in Table 1. The median age at diagnosis was 57 years. Patients were predominantly male (57.6%). The extent of the primary tumour was assessed by MRI in 98 (99%) of patients. The tumour was the most often located in the lower rectum (51.5%). Overall, 97 (98%) of 99 patients had iT3 or iT4 tumour. Lymph-node involvement on MRI (iN) was present in 85 (87%) of patients. 87% of patients had a predicted radial mesorectal margin involved (≤ 1 mm).

Age at diagnosis, years	
Median (std)	56.54 (12.13)
Range	31.00 / 80.00
≥ 70 years	11 (11%)
Sex	
Female	42 (42%)
Male	57 (58%)
WHO performans status	
0	68 (60%)
1	30 (30%)
2	1 (1.0%)
Histological diagnosis	
Adenocarcinoma	96 (97%)
Others	3 (3%)
Tumor localisation	
Low rectum	51 (52%)
Medium rectum	34 (34%)
High rectum	14 (14%)
MRI T stage (n = 98)	
T2	2 (2%)
T3	57 (58%)
<i>T3a</i>	5 (5%)
<i>T3b</i>	6 (6%)
<i>T3c</i>	28 (29%)
<i>T3d</i>	18 (18%)
T4	39 (40%)
<i>T4a</i>	25 (26%)
<i>T4b</i>	14 (14%)
Missing (no MRI)	1
MRI N stage (n = 98)	
N0	4 (4%)
N+	85 (87%)
Doubtful	9 (9%)
Missing (no MRI)	1

Predicted radial mesorectal margin, mm (n = 84)	
≤ 1	73 (87%)
> 1	10 (13%)
Missing	15

Table 1: baseline demographic and clinical characteristics of patients

5.4.2 Total neoadjuvant treatment

Of the 99 patients, 85 (85.8%) received FOLFIRINOX (83) or mFOLFIRINOX (2) regimen and 14 (14.1%) received FOLFOX regimen.

For both regimen, 4 cycles were planned, except for one patient receiving FOLFOX for whom 6 cycles were planned.

Treatment was completed in 92 (93%) of patients. One patient discontinued FOLFOX and 6 patients discontinued FOLFIRINOX.

Granulocyte growth factor injections was administrated to 88% (78/89) of patients for primary prevention of febrile neutropenia.

Overall, 29 (31,5%) patients underwent at least one dose reduction or drug discontinuation.

Concerning FOLFOX chemotherapy, 3 patients (25%) underwent a decrease in both 5FU and OXALIPLATIN doses, including 2 patients in primary toxicity prevention.

Regarding FOLFIRINOX chemotherapy, 26 (32.5%) patients had a dose reduction or discontinuation of a drug. The most frequent dose reduction concerned IRINOTECAN (45%), mainly related to diarrhoea (67%) or as prevention (22%). Decreases of 5FU concerned 11% of patients, 63% of which were for prevention. Decreases in OXALIPLATINE also concerned 11% of patients, 36% of which were due to sensitive neuropathies and 27% as prevention.

Overall, 7 patients (9%) had to stop a drug permanently: two stopped 5FU because of chest pain, one stopped OXALIPLATIN because of an allergic reaction (hypovolemic shock) and four stopped IRINOTECAN, two of them because of haematological toxicities.

Grade 3-4 adverse events occurred in 26 (28%) of patients (Table 2).

The most frequent grade 3 events were diarrhoea (11%) and asthenia (7%). 3% of patients experienced grade 4 events. Among patients who received FOLFOX, two patients experienced grade 3-4 toxicities: one grade 3 febrile neutropenia and one grade 4 neutropenia.

	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	24/92 (26%)	3/92 (2%)
Haematological		
Anemia	1/92 (1%)	0
Thrombocytopenia	0	0
Neutropenia	4/92 (4%)	1/92 (1%)
Febrile neutropenia	0	1/92 (1%)
Non-haematological		
Cardiac disorder	2/92 (1%)	0
Thromboembolic event	1/92 (1%)	0
Fatigue	6/92 (7%)	0
Nausea / vomiting	3/92 (3%)	0
Diarrhoea	10/92 (11%)	0
Deshydratation / renal failure	1/92 (1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	1/92 (1%)	0
Allergic reaction	0	1/92 (1%)
Weight loss	3/92 (3%)	NA
Sepsis	1/92 (1%)	0

Table 2: Adverse events with neoadjuvant chemotherapy

Of the 99 patients, 98 received radiochemotherapy and one patient received radiotherapy alone due to intolerance to 5FU.

The planned dose was 50 Gy for 82 (83%) of patients. A dose of 60 Gy was planned for 15 (15%) of patients. For two patients the planned doses were 45 and 46 Gy respectively.

The concomitant chemotherapy used was Capecitabine for 97% of patients and XELOX for 3%.

97% of patients received planned chemoradiotherapy without interruption. 3 (3%) patients stopped chemoradiotherapy prematurely: one patient due to psychological distress, one due to an operated digestive blockage and one patient refused to finish chemoradiotherapy.

Regarding changes in chemotherapy doses, Capecitabine was decreased in 4 (4%) patients due to diarrhoea (50%), haematological toxicity (25%) and prevention (25%).

Capecitabine was discontinued in 7 (8%) patients due to hematologic toxicity (43%), sepsis (14%), asthenia (14%), and non-hematologic toxicities (30%).

Grade 3 toxicities were observed in 13 (15%) patients:

- Haematological for 7% of patients: anaemia (3%), lymphopenia (2%), neutropenia (1%).
- Non-haematological for 15% of patients:
 - o Digestive: 6%;

- Infectious: 2%;
- Cutaneous 2% ;
- Asthenia 1%;
- Pain 3%.

No patient experienced grade 4 toxicity. No patient experienced grade 2 or 3 weight loss.

5.4.3 Reassessment after total neoadjuvant treatment

Re-evaluation MRI was performed in 87 (93%) of patients after chemotherapy and in 90 (91%) of patients after radiochemotherapy.

A thoracic-abdominal-pelvic CT scan was performed in 62 (63%) of patients after radiotherapy. Metastatic progression was diagnosed in 3 (5%) of patients. The presence of metastases on CT was questionable in further 2 (3%) patients.

92% of patients were free of distant metastases.

5.4.4 Surgery

Surgery was performed in 96 (97%) of patients. Among the 3 (5%) patients for whom metastases were found on CT, 2 had surgery of the primary tumour and the metastases. One did not undergo surgery. Two other patients did not undergo surgery, one because he refused and one because a "Watch and Wait" strategy was decided.

Robot-assisted surgery was performed in 29 (31%) patients, and laparoscopic surgery in 18 (19%) patients. Total mesorectum excision was performed in 72 (73%) of patients. A bypass stoma was performed in 61 (64.2%) of the patients.

The average length of stay was 11.7 days. 13 (15%) patients required re-hospitalization. The post-operative complication rate was 27%. Re-operation for complication was required in 6 (6%) patients.

The main complications were:

- Infections (32%);
- Fistulas (32%);
- Haemorrhagic (12%);
- Urological (12%);
- Digestive occlusions (4%);

- Ischaemic (1%).

5.4.5 Pathology findings

Pathology findings are presented in Table 3.

Residual carcinoma was found in 85 (89%) of patients. Mesorectal resection was complete in 56 (90%) of patients. 59 (61%) % of tumours were still ypT3-T4 after TNT. Lymph-node invasion was observed in 36 (38%) of patients. Lymphovascular invasion was present in 12 (14%) of patients. Tumour resection was complete (R0) in 87 (93%) of patients. Tumour regression was complete (grade 4 Dworak) in 8 (12%) of patients. The pathological complete response rate (ypT0N0) was 18%.

Surgery	
Yes	96/99 (97%)
No	3/99 (3%)
Curative surgery	
Yes	94/96 (98%)
No	2/96 (2%)
Quality of mesorectum excision (Quircke)	
Grade 1	1/62 (2%)
Grade 2	5/62 (8%)
Grade 3	56/62 (90%)
Missing	10
Histological diagnosis	
Adenocarcinoma	85/96 (89%)
No residual tumor	11/96 (11%)
Circumferential resection margin, mm	
≤ 1	15/73 (21%)
> 1	51/73 (70%)
Missing	23
ypT	
ypT0	17/96 (18%)
ypTis	0
ypT1	4/96 (4%)
ypT2	16/96 (17%)
ypT3	47/96 (49%)
ypT4	12/96 (12%)
ypN	
ypN0	60/96 (62%)
ypN1	22/96 (23%)
ypN2	14/96 (15%)
ypNx	0
Pathological response rate (ypT0N0)	
Yes	17/96 (18%)

No	79/96 (82%)
ypM	
Mx	89/94 (95%)
M1	5/94 (5%)
Missing	2
Resection	
Rx	2/94 (2%)
R0	87/94 (93%)
R1	5/94 (5%)
R2	0
Missing	2
Lymphovascular invasion	
Yes	12/87 (14%)
No	75/87 (86%)
Missing	9
Tumoral regression (Dworak)	
Grade 0	1/69 (1%)
Grade 1	6 / 69 (9%)
Grade 2	25/69 (36%)
Grade 3	29/69 (42%)
Grade 4	8/69 (12%)
Missing	30

Table 3: Pathology findings

5.4.6 Adjuvant chemotherapy

Among the 96 operated patients, 51 (53%) received postoperative chemotherapy. 48 patients (54%) received an adjuvant chemotherapy (3 metastatic diseases).

Patients with lymph node involvement received adjuvant chemotherapy in 92% of cases. In case of lymphovascular invasion, chemotherapy was performed in 90% of patients FOLFOX was administered to 37 (73%) patients. 8 (16%) patients received CAPECITABINE. 3 (6%) patients received XELOX. One patient received FOLFIRI due to sequelae neuropathy and another received TOMOX regimen due to precordialgia. 37 (73%) patients completed the treatment.

Five (10%) patients developed metastatic disease: one patient before chemotherapy, three during and one after.

Grade 3 toxicities were observed in 33% of patients. The most common toxicities were diarrhoea (9%), neutropenia (7%), dehydration (5%) and peripheral sensory neuropathy (5%). Two patients (5%) experienced grade 4 toxicity: one patient (2%) presented with gastrointestinal obstruction and the other (2%) with neutropenia.

	Grade 3	Grade 4
Any adverse events	14/43 (33%)	2/43 (5%)
Haematological		
Anemia	0	0
Thrombocytopenia	1/43 (2%)	0
Neutropenia	3/43 (7%)	1/43 (2%)
Febrile neutropenia	0	0
Non-haematological		
Cardiac disorder	0	0
Thromboembolic event	0	0
Fatigue	0	0
Nausea / vomiting	1/43 (2%)	0
Diarrhoea	4/43 (9%)	0
Digestive obstruction	0	1/43 (2%)
Deshydratation / renal failure	2 (5%)	0
Peripheral sensory neuropathy	2 (5%)	0
Allergic reaction	1 (2%)	0
Weight loss	2 (5%)	NA
Sepsis	1 (2%)	0

Table 4: adverse events with adjuvant chemotherapy

5.4.7 Survival

At the time of data analysis, median follow-up was 5,8 years (95% CI 4,0 – 6,9). Disease free survival events were reported in 48 (48%) of patients. 3-year disease-free survival rate was 52% (95% CI [42-62]), Figure 1.

In the univariate analysis, pT3-T4 stages, lymph-node invasion (pN+) lymphovascular invasion, R1 resection and use of FOLFOX (vs FOLFIRINOX) as neoadjuvant regimen were identified as adverse prognosis factors (Table 5). In the multivariate analysis lymph-node invasion, lymphovascular invasion and postoperative chemotherapy were identified as adverse prognostic factors.

At data cut-off, 29 (29%) patients had died. 3-year overall survival rate was 76% (95% CI 66-84), (Figure 2). 18 patients with recurrences were alive at the time of analysis. In the univariate analysis pT3-T4 stages, lymph-node invasion (pN+), lymphovascular invasion and incomplete tumour resection (R1) were identified as adverse prognosis factors (Table 5). In the multivariate analysis lymph-node invasion, lymphovascular invasion were identified as adverse prognostic factors.

Overall, 22 (22%) patients presented a local relapse and 36 (36%) patients experienced a distant recurrence. 3-year metastasis-free survival rate was 63% (95% CI 52-72) and 3-year local relapse-free survival rate was 74% (95% CI 63-82).

During follow-up, 40 (71%) patients experienced long-term toxicities. In order of frequency, these were digestive (85%), urinary (10%) and sexual (5%) toxicities.

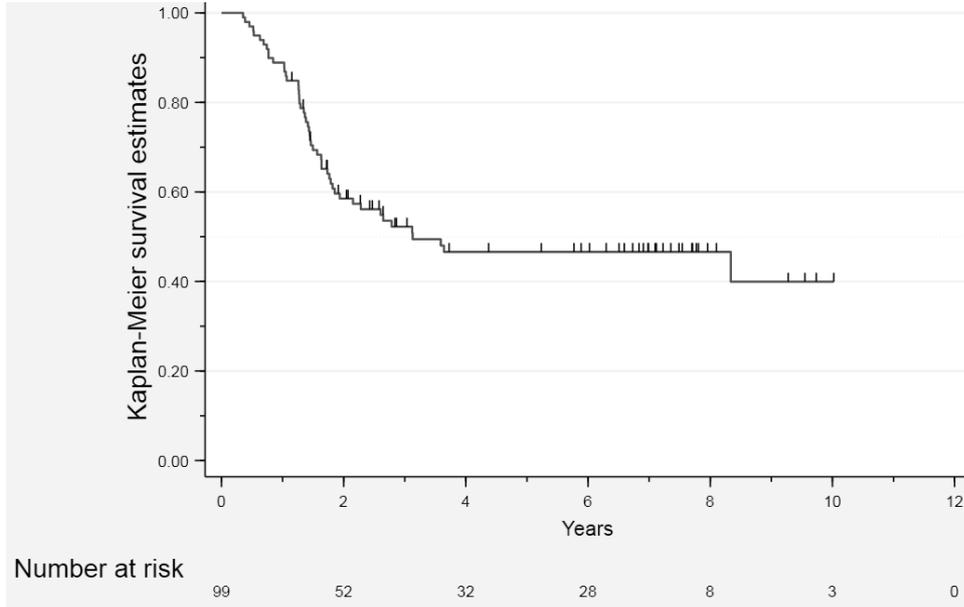


Figure 1: Kaplan-Meier estimates of disease-free survival in the intention-to-treat population

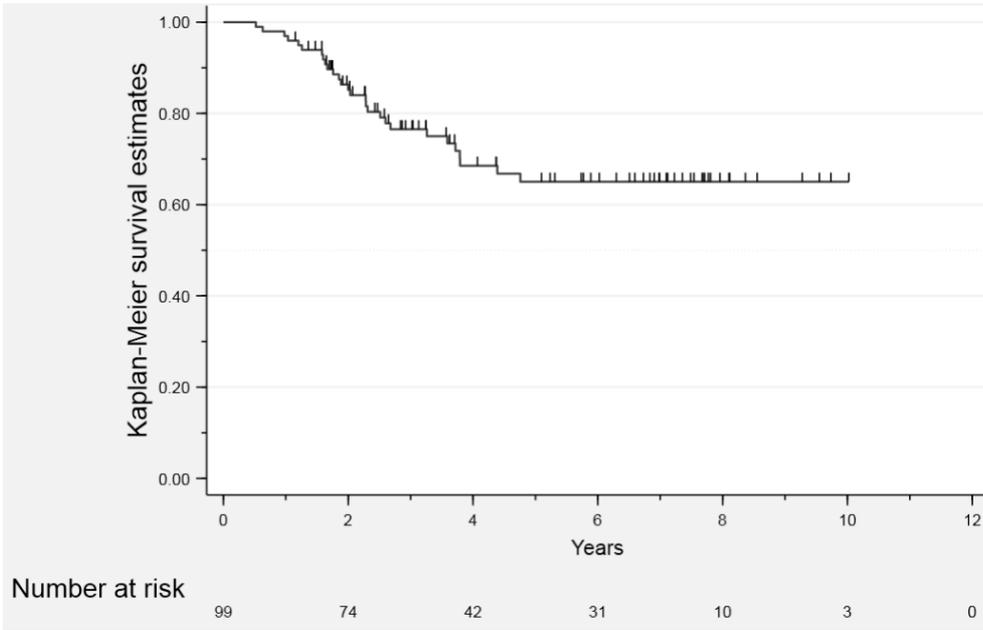


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival in the intention-to-treat population

	Events	3-year DFS estimates (95% CI)	HR [95%CI]	P value
Sex				
Male	57	45.15 [31.5 - 57.84]	0.59 [0.32- 1.1]	0.077
Female	42	62.7 [45.82 - 75.64]	Reference	
Age				
≤ 70 years	88	51.76 [40.31 - 62.04]	1.34 [0.62 - 2.90]	0.457
> 70 years	11	54.55 [22.85 - 77.96]		
WHO Performans Status				
0	69	50.07 [37.31 - 61.54]	0.87 [0.47 - 1.60]	0.645
1-2	30	57.7 [37.45 - 73.50]	Reference	
Baseline MRI localisation				
Low	51	55.21 [40.18 - 67.91]	Reference	
Medium	34	44.61 [27.09 - 60.71]	1.33 [0.74 - 2.42]	0.339
High	14	61.36 [30.19 - 81.94]	0.59 [0.23 - 1.50]	0.272
MRI: iT				
<T3C	13	50.77 [21.42 - 74.21]	1.07 [0.44 - 2.59]	0.885
T3C+	85	52.99 [41.36 - 63.33]	Reference	
MRI : iN				
N0	13	61.54 [30.83 - 81.84]	1.56 [0.58 - 4.22]	0.38
N+	85	51.15 [39.48 - 61.66]	Reference	
MRI :CRM				
0-1	73	52.38 [39.87 - 63.47]	1.21 [0.49 - 2.99]	0.686
>1	12	45.45 [16.66 - 70.69]	Reference	
Neoadjuvant chemotherapy protocole				
FOLFIRINOX	85	55.15 [43.47 - 65.38]	2.15 [1.05 - 4.39]	0.036
FOLFOX	14	35.71 [13.03 - 59.44]	Reference	
Postoperative morbidity				
No	70	50.7 [38.08 - 62.00]	0.94 [0.49 - 1.82]	0.856
Yes	26	58.82 [36.29 - 75.74]	Reference	
ypTON0				
No	79	48.55 [36.75 - 59.35]	0.41 [0.17 - 0.99]	0.047
Yes	17	75.29 [46.77 - 89.95]	Reference	
ypN				
N0	60	64.67 [50.61 - 75.66]	2.46 [1.40 - 4.34]	0.002
N+	36	34.05 [18.72 - 50.02]	Reference	
ypT				
T0-T2	38	69.14 [51.12 - 81.64]	2.50 [1.32 - 4.73]	0.005
T3-T4	59	43.73 [30.45 - 56.25]	Reference	
Lymphovascular invasion				
No	75	64.33 [51.76 - 74.41]	12.27 [6.29 - 23.93]	<0.001
Yes	12	-	Reference	
Resection limits				
R0	87	55.19 [43.7 - 65.27]	4.14 [1.85 - 9.25]	0.001
R1	5	20 [0.84 - 58.19]		

Tumor regression (Dworak)				
0/2	32	35.45 [19.05 - 52.29]	0.45 [0.23 - 0.88]	0.019
3/4	37	68.73 [50.45 - 81.42]		
Post-operative chemotherapy				
No	46	66.43 [50.54 - 78.26]	2.08 [1.16 - 3.73]	0.014
Yes	51	41.17 [26.85 - 54.94]		
Protocole				
FOLFOX	37	39.07 [22.62 - 55.2]		
Others	14	46.75 [19.57 - 70.16]	1.08 [0.48 - 2.46]	0.852

Table 5: Univariate Analysis of Prognosis Factors for Disease-free Survival

5.5 Discussion

Previous studies have shown that total neoadjuvant treatment improves disease-free survival and pathological complete response rate compared to standard radiochemotherapy.

In our study, 3-year disease-free survival was 52% (95% CI 42-62) and 3-year overall survival rate was 76% (95% CI 66-84). 3-year metastasis-free survival rate was 63% (95% CI 52-72) and 3-year local relapse-free survival rate was 74% (95% CI 63-82). Pathological complete response rate (ypT0N0) was 18%. During neoadjuvant chemotherapy, grade 3-4 toxicities occurred in 26 (28%) of patients. The main side effects were diarrhoea, fatigue and neutropenia.

Our 3-year disease-free survival rate is lower than in the phase III studies [56], [57]. The metastasis-free and local recurrence-free survival rates are also lower. These differences may be explained by the use of a less intensive neoadjuvant chemotherapy regimen than in those studies. Furthermore, patients had advanced tumours at diagnosis with 98% of patients having iT3 or iT4 tumour and 87% had a lymph-node involvement on MRI (iN).

As shown in other trials, compliance with neoadjuvant chemotherapy is satisfying with 93% of patients completing the treatment [48], [51].

The rate of grade 3-4 toxicities is lower than that reported in other studies, probably because the retrospective design of our study resulted in a less exhaustive recording of toxicities [57].

The most frequent toxicities were similar to those reported in the trials, mainly diarrhoea, fatigue and neutropenia. [56], [57]. The neutropenia rate was lower in our study, probably due to the more frequent use of granulocyte growth factors in primary prevention.

Neoadjuvant chemotherapy did not compromise surgery as 97% of patients underwent surgery, with an R0 resection rate of 93%. The rate of post-operative complications was not affected by the administration of neoadjuvant chemotherapy.

Pathological complete response rate was consistent with other studies, ranging from 14 to 38% [48], [49]. Pathological examination identified mostly advanced ypT3-4 tumours (61%) in our study and a high rate of lymph node involvement (38%).

The EORTC 22921 trial showed that patient compliance with adjuvant chemotherapy after standard chemoradiotherapy and surgery was often difficult. In our study compliance was satisfactory with 73% completing the treatment [4]

In the multivariate analysis lymph-node invasion and lymphovascular invasion were identified as adverse prognostic factors for disease-free survival and overall survival. These results are consistent with the data from the published literature.

Postoperative chemotherapy was identified as an adverse prognostic factor for overall survival. This may be explained by the fact that patients receiving adjuvant chemotherapy had poor prognostic factors (no complete pathological response, lymph node involvement).

Our study has several limitations. First, it is a retrospective and monocentric study. Moreover, the number of patients included was limited and there was no comparison with a standard treatment group. Our 3-year disease free survival was worse than expected, probably due to patient's tumour characteristics (98% iT3-T4 tumours, 87% iN+ tumours). Finally, the long patient inclusion period (11.7 years) may have an impact on survival.

The main strengths of our study are the length of follow-up, with a median follow-up of 5.8 years, and the study of a real-life population.

The findings of our study show that total neoadjuvant therapy seems to be a feasible treatment with acceptable toxicity and good compliance. However, oncological outcomes are poorer than those reported in the literature, possibly due to the fact that patients had more advanced disease at diagnosis and a less intensive treatment regimen than in clinical trials.

6 Références

- [1] « Cancer du colon rectum ». /maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum (consulté le déc. 24, 2020).
- [2] R. J. Heald et R. D. Ryall, « Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8496, p. 1479-1482, juin 1986, doi: 10.1016/s0140-6736(86)91510-2.
- [3] J.-P. Gérard *et al.*, « Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0 9203 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 28, p. 4620-4625, oct. 2006, doi: 10.1200/JCO.2006.06.7629.
- [4] J.-F. Bosset *et al.*, « Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study », *Lancet Oncol.*, vol. 15, n° 2, p. 184-190, févr. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
- [5] R. Sauer *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 16, p. 1926-1933, juin 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.40.1836.
- [6] K. Bujko *et al.*, « Association between pathologic response in metastatic lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy and risk of distant metastases in rectal cancer: An analysis of outcomes in a randomized trial », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 67, n° 2, p. 369-377, févr. 2007, doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.065.
- [7] « TNCD rectum 2021 ». Consulté le: juin 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap-05-cancer-rectum_2021-05-07.pdf
- [8] S. Nougaret, C. Reinhold, H. W. Mikhael, P. Rouanet, F. Bibeau, et G. Brown, « The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the “DISTANCE”? », *Radiology*, vol. 268, n° 2, p. 330-344, août 2013, doi: 10.1148/radiol.13121361.
- [9] S. H. Baik *et al.*, « Prognostic Significance of Circumferential Resection Margin Following Total Mesorectal Excision and Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, n° 2, p. 462-469, févr. 2007, doi: 10.1245/s10434-006-9171-0.
- [10] T. E. Bernstein, B. H. Endreseth, P. Romundstad, et A. Wibe, « Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer », *Br. J. Surg.*, vol. 96, n° 11, p. 1348-1357, nov. 2009, doi: 10.1002/bjs.6739.
- [11] I. D. Nagtegaal, C. A. M. Marijnen, E. K. Kranenbarg, C. J. H. van de Velde, J. H. J. M. van Krieken, et P. R. C. the C. C. Investigators, « Circumferential Margin Involvement Is Still an Important Predictor of Local Recurrence in Rectal Carcinoma: Not One Millimeter but Two Millimeters Is the Limit », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 26, n° 3, p. 350-357, mars 2002.
- [12] « HAS anatomopathologie tumeur rectum ». Consulté le: janv. 30, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/cancer_du_rectum_2005_formulaire.pdf
- [13] P. Quirke *et al.*, « 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 Lond. Engl.*, vol. 373, n° 9666, p. 821-828, mars 2009,

doi: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.

- [14] O. Dworak, L. Keilholz, et A. Hoffmann, « Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy », *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 19-23, 1997, doi: 10.1007/s003840050072.
- [15] M. Maas *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.*, vol. 11, n° 9, p. 835-844, sept. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70172-8.
- [16] S. T. Martin, H. M. Heneghan, et D. C. Winter, « Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer », *Br. J. Surg.*, vol. 99, n° 7, p. 918-928, juill. 2012, doi: 10.1002/bjs.8702.
- [17] R. Glynne-Jones *et al.*, « Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up », *Ann. Oncol.*, vol. 28, p. iv22-iv40, juill. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx224.
- [18] R. J. Heald, « The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? », *Br. J. Cancer*, vol. 69, n° 10, p. 613-6, 1982, doi: 10.1002/bjs.1800691019.
- [19] B. Fisher *et al.*, « Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01 », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 80, n° 1, p. 21-29, mars 1988, doi: 10.1093/jnci/80.1.21.
- [20] P. R. Thomas et A. S. Lindblad, « Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience », *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 13, n° 4, p. 245-252, déc. 1988, doi: 10.1016/0167-8140(88)90219-8.
- [21] E. Kapiteijn *et al.*, « Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, n° 9, p. 638-646, août 2001, doi: 10.1056/NEJMoa010580.
- [22] Swedish Rectal Cancer Trial *et al.*, « Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 336, n° 14, p. 980-987, 03 1997, doi: 10.1056/NEJM199704033361402.
- [23] A. Gérard *et al.*, « Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) », *Ann. Surg.*, vol. 208, n° 5, p. 606-614, nov. 1988, doi: 10.1097/00000658-198811000-00011.
- [24] J. E. Krook *et al.*, « Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 324, n° 11, p. 709-715, mars 1991, doi: 10.1056/NEJM199103143241101.
- [25] « NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer », *JAMA*, vol. 264, n° 11, p. 1444-1450, sept. 1990.
- [26] F. Bonnetain *et al.*, « What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? », *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 48, n° 12, p. 1781-1790, août 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2012.03.016.
- [27] R. Sauer *et al.*, « Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94 », *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.*, vol. 5, n° 5, p. 406-415, sept. 2003, doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
- [28] M. S. Roh *et al.*, « Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 31, p. 5124-5130, nov. 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.22.0467.
- [29] C. J. Allegra *et al.*, « Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 107, n° 11, nov. 2015, doi: 10.1093/jnci/djv248.
- [30] J.-P. Gérard *et al.*, « Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, n° 36, p. 4558-4565,

déc. 2012, doi: 10.1200/JCO.2012.42.8771.

[31] K. Bujko *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. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.*, vol. 72, n° 1, p. 15-24, juill. 2004, doi: 10.1016/j.radonc.2003.12.006.

[32] J. Erlandsson *et al.*, « Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial », *Lancet Oncol.*, vol. 18, n° 3, p. 336-346, mars 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30086-4.

[33] E. Francois *et al.*, « NACRE: A randomized study comparing short course radiotherapy with radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers in the elderly—Preliminary results. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 39, n° 3_suppl, p. 4-4, janv. 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.4.

[34] Y. Francois *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 8, p. 2396, août 1999, doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.

[35] J. H. Lefevre *et al.*, « Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6) », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 31, p. 3773-3780, nov. 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.67.6049.

[36] J. H. Lefèvre *et al.*, « Does A Longer Waiting Period After Neoadjuvant Radiochemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer?: Three Years' Follow-up Results of the Greccar-6 Randomized Multicenter Trial », *Ann. Surg.*, vol. 270, n° 5, p. 747-754, nov. 2019, doi: 10.1097/SLA.0000000000003530.

[37] J. Erlandsson, D. Pettersson, B. Glimelius, T. Holm, et A. Martling, « Postoperative complications in relation to overall treatment time in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant radiotherapy », *BJS Br. J. Surg.*, vol. 106, n° 9, p. 1248-1256, 2019, doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.11200>.

[38] D. Sebag-Montefiore *et al.*, « Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 373, n° 9666, p. 811-820, mars 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60484-0.

[39] Quasar Collaborative Group *et al.*, « Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 370, n° 9604, p. 2020-2029, déc. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2.

[40] S. H. Petersen, H. Harling, L. T. Kirkeby, P. Wille-Jørgensen, et S. Mocellin, « Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 3, p. CD004078, mars 2012, doi: 10.1002/14651858.CD004078.pub2.

[41] A. J. Breugom *et al.*, « Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 2, p. 200-207, févr. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71199-4.

[42] Y. S. Hong *et al.*, « Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 37, n° 33, p. 3111-3123, nov. 2019, doi: 10.1200/JCO.19.00016.

[43] H.-J. Schmoll *et al.*, « Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 36, n° 15_suppl, p. 3500-3500, mai 2018, doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3500.

[44] C. Rödel *et al.*, « Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy

and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 8, p. 979-989, août 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X.

[45] A. Cercek *et al.*, « Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer », *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN*, vol. 12, n° 4, p. 513-519, avr. 2014, doi: 10.6004/jnccn.2014.0056.

[46] A. Cercek *et al.*, « Adoption of Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer », *JAMA Oncol.*, vol. 4, n° 6, p. e180071, juin 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0071.

[47] C. Fernández-Martos *et al.*, « Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 5, p. 859-865, févr. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.8541.

[48] C. Fernandez-Martos *et al.*, « Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial† », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 26, n° 8, p. 1722-1728, août 2015, doi: 10.1093/annonc/mdv223.

[49] J. Garcia-Aguilar *et al.*, « Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 8, p. 957-966, août 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.

[50] M. R. Marco *et al.*, « Consolidation mFOLFOX6 Chemotherapy After Chemoradiotherapy Improves Survival in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of a Multicenter Phase II Trial », *Dis. Colon Rectum*, vol. 61, n° 10, p. 1146-1155, oct. 2018, doi: 10.1097/DCR.0000000000001207.

[51] K. Perez *et al.*, « Complete Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer: The Brown University Oncology Group CONTRE Study », *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 40, n° 3, p. 283-287, juin 2017, doi: 10.1097/COC.0000000000000149.

[52] E. Fokas *et al.*, « Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 37, n° 34, p. 3212-3222, déc. 2019, doi: 10.1200/JCO.19.00308.

[53] K. Bujko *et al.*, « Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 27, n° 5, p. 834-842, 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw062.

[54] B. Ciseł *et al.*, « Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 30, n° 8, p. 1298-1303, 01 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz186.

[55] F. Petrelli *et al.*, « Total Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Treatment Outcomes », *Ann. Surg.*, vol. 271, n° 3, p. 440-448, mars 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000003471.

[56] M. J. M. van der Valk *et al.*, « Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer – Results of the international randomized RAPIDO-trial », *Radiother. Oncol.*, vol. 147, p. 75-83, juin 2020, doi: 10.1016/j.radonc.2020.03.011.

[57] T. Conroy *et al.*, « Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 38, n° 15_suppl, p. 4007-4007, mai 2020, doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4007.

[58] « Essai de phase II randomisé, multicentrique : traitement personnalisé des cancers du

rectum localement évolués non métastatiques - GRECCAR 4 ». <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Projets-de-Recherche/Essai-de-phase-II-randomise-multicentrique-traitement-personnalise-des-cancers-du-rectum-localement-evolues-non-metastatiques-GRECCAR-4> (consulté le janv. 30, 2021).

[59] « Essai clinique cancer Côlon et rectum/Rectum seul ouvert aux inclusions ». <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-GRECCAR-12-etude-randomisee-de-phase-3-visant-a-optimiser-la-preservation-d-organe-chez-des-patients-ayant-un-cancer-du-rectum-en-comparant-2-strategies-therapeutiques-la-chimiotherapie-neoadjuvante-associee-a-la-radiochimiotherapie-ou-la-radioc> (consulté le janv. 30, 2021).

[60] J. Jin *et al.*, « A multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR): The final reports. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 39, n° 15_suppl, p. 3510-3510, mai 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3510.

[61] C. P. Maas, Y. Moriya, W. H. Steup, G. M. Kiebert, W. M. Kranenbarg, et C. J. van de Velde, « Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in The Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome », *Br. J. Surg.*, vol. 85, n° 1, p. 92-97, janv. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00530.x.

[62] A. Nesbakken, K. Nygaard, T. Bull-Njaa, E. Carlsen, et L. M. Eri, « Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer », *Br. J. Surg.*, vol. 87, n° 2, p. 206-210, févr. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01357.x.

[63] B. C. Paun, S. Cassie, A. R. MacLean, E. Dixon, et W. D. Buie, « Postoperative complications following surgery for rectal cancer », *Ann. Surg.*, vol. 251, n° 5, p. 807-818, mai 2010, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.

[64] D. W. Borowski *et al.*, « Volume–outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes », *BJS Br. J. Surg.*, vol. 97, n° 9, p. 1416-1430, 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/bjs.7111>.

[65] A. Habr-Gama *et al.*, « Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results », *Ann. Surg.*, vol. 240, n° 4, p. 711-717; discussion 717-718, oct. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

[66] A. Habr-Gama *et al.*, « Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy », *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.*, vol. 10, n° 10, p. 1319-1328; discussion 1328-1329, déc. 2006, doi: 10.1016/j.gassur.2006.09.005.

[67] M. Maas *et al.*, « Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 35, p. 4633-4640, déc. 2011, doi: 10.1200/JCO.2011.37.7176.

[68] A. Habr-Gama *et al.*, « Impact of Organ-Preserving Strategies on Anorectal Function in Patients with Distal Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiation », *Dis. Colon Rectum*, vol. 59, n° 4, p. 264-269, avr. 2016, doi: 10.1097/DCR.0000000000000543.

[69] A. G. Renehan *et al.*, « Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 2, p. 174-183, févr. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2.

[70] B. J. P. Hupkens *et al.*, « Quality of Life in Rectal Cancer Patients After Chemoradiation: Watch-and-Wait Policy Versus Standard Resection - A Matched-Controlled Study », *Dis. Colon Rectum*, vol. 60, n° 10, p. 1032-1040, oct. 2017, doi: 10.1097/DCR.0000000000000862.

[71] J. D. Smith *et al.*, « Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy », *Ann. Surg.*, vol. 256, n° 6, p. 965-972, déc. 2012, doi: 10.1097/SLA.0b013e3182759f1c.

[72] M. Dattani *et al.*, « Oncological and Survival Outcomes in Watch and Wait Patients With a Clinical Complete Response After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A

- Systematic Review and Pooled Analysis », *Ann. Surg.*, vol. 268, n° 6, p. 955-967, déc. 2018, doi: 10.1097/SLA.0000000000002761.
- [73] M. J. M. van der Valk *et al.*, « Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study », *The Lancet*, vol. 391, n° 10139, p. 2537-2545, juin 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [74] A. Habr-Gama *et al.*, « Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 88, n° 4, p. 822-828, mars 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012.
- [75] I. Maretto *et al.*, « The potential of restaging in the prediction of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 14, n° 2, p. 455-461, févr. 2007, doi: 10.1245/s10434-006-9269-4.
- [76] F. M. Smith, H. Wiland, A. Mace, R. K. Pai, et M. F. Kalady, « Clinical criteria underestimate complete pathological response in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy », *Dis. Colon Rectum*, vol. 57, n° 3, p. 311-315, mars 2014, doi: 10.1097/DCR.0b013e3182a84eba.
- [77] M. H. Martens *et al.*, « Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 108, n° 12, déc. 2016, doi: 10.1093/jnci/djw171.
- [78] L. M. Fernandez *et al.*, « Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study », *Lancet Oncol.*, vol. 22, n° 1, p. 43-50, janv. 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30557-X.
- [79] « Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. | Journal of Clinical Oncology ». https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008 (consulté le déc. 21, 2020).

7 Annexes

7.1 Classification TNM 2017

Tumeur primitive : T

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

Ganglions régionaux : N

Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1	N1a : 1 ganglion lymphatique régional N1b : 2-3 ganglions lymphatiques régionaux N1c : Nodule(s) tumoral/tumoraux, satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux, sans métastase ganglionnaire régionale
	Métastases dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
N2	N2a : 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

Métastases à distance : M

M0	Pas de métastase à distance
	Présence de métastase(s) à distance
M1	M1a : localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional) M1b : dans plus d'un organe M1c : dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Annexe 1: classification TNM 2017

Les ganglions régionaux du rectum sont les suivants :

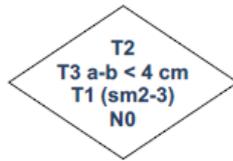
- Ganglions rectaux (hémorroïdal) supérieurs, moyens et inférieurs ou ganglions du mésorectum ;
- Ganglions iliaques internes (hypogastriques) ;
- Ganglions sacres latéraux, présacrés et du promontoire sacré ;
- Ganglions mésentériques inférieurs ;
- Ganglions inguinaux en cas d'atteinte du canal anal ;
- Les métastases ganglionnaires autres correspondent à des métastases à distance (ganglions obturateurs ou iliaques externes).

7.2 Classification par stades

Stade	
0	Tis N0 M0
I	T1 ou T2, N0 M0
II	T3 ou T4, N0 M0 Stade IIA : T3 N0 M0 Stade IIB : T4a N0 M0 Stade IIC : T4b N0 M0
III	Tous T, N1, N2, M0 Stade IIIA : T1, T2 N1 M0 ou T1 N2a M0 Stade IIIB : T3, T4a N1 M0 ou T2, T3 N2a M0 ou T1, T2 N2b M0 Stade IIIC : T4a N2a M0 ou T3, T4a N2b M0 ou T4b N1, N2 M0
IV	Stade IVA : tous T tous N M1a Stade IVB : tous T tous N M1b Stade IVC : tous T tous N M1c

Annexe 1: classification par stades

7.3 Arbres décisionnels d'après le Thésaurus National de Cancérologie digestive (2021)



Référence

- T1sm2-3/T2/T3a-b Haut rectum ou T1sm1-2/T2 moyen rectum
Résection antérieure
Si facteur péjoratif sur pièce opératoire
chimio-radiothérapie postopératoire
- T3 bas/moyen rectum
Traitement néoadjuvant total
- T2 avec CRM<2mm
chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)

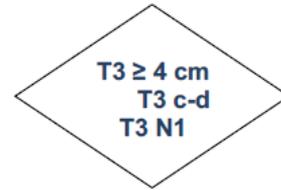
Options

- **Chimioradiothérapie** préopératoire si contre-indication au traitement néoadjuvant total (CAP50)
 - **Schéma 25/5** si personne âgée
- Si réponse clinique complète après CRT :
discussion expert : exérèse locale ou surveillance
- Si patient inopérable et tumeur du bas/ moyen rectum :
chimioradiothérapie Cap 50 (ou CAP 45) associée à une radiothérapie endocavitaire

Amputation abdomino-périnéale exceptionnelle

Essais cliniques

- NORAD01 : Phase III - critère : non infériorité - survie sans récidence à 3 ans



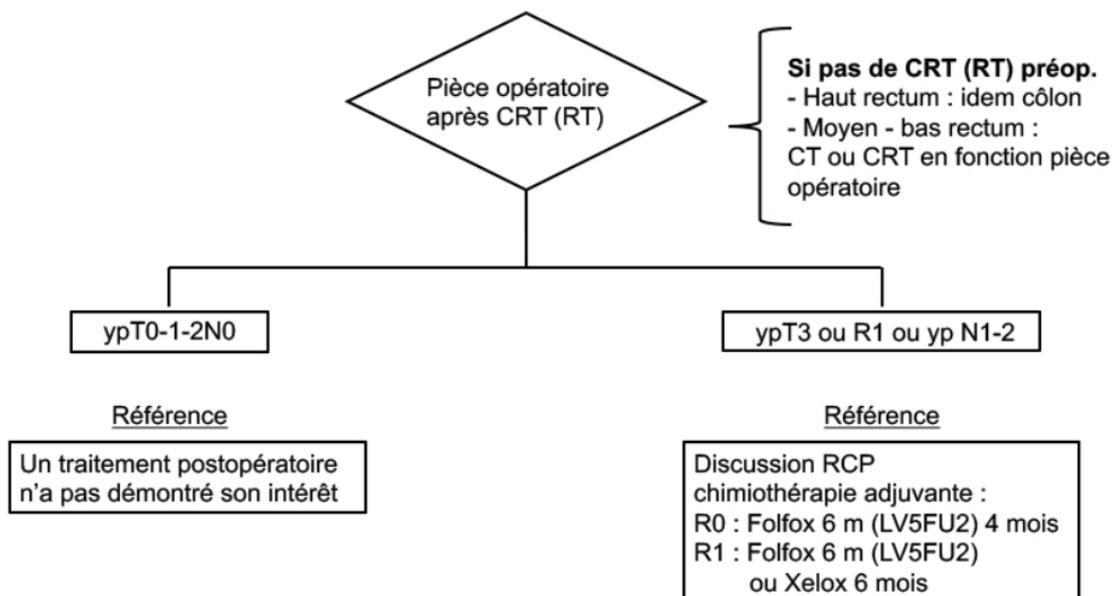
Référence

- **Moyen et bas rectum**
Traitement néoadjuvant total puis chirurgie (proctectomie)
avec exérèse complète du mésorectum
- **Haut rectum**
Résection antérieure

Options

- **Moyen et bas rectum**
 - **Chimio-radiothérapie préopératoire (CAP50)**
 - Schéma 25/5 si personne âgée
- **Haut rectum**
chimioradiothérapie préopératoire
si risque de chirurgie R1

Traitement postopératoire



SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Résumé

Depuis la publication des essais RAPIDO et PRODIGE 23, la chimiothérapie pré-opératoire dans le cadre d'un « Traitement néoadjuvant total » est un nouveau standard de prise en charge pour les cancers du rectum localement avancés.

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette approche en vie réelle, nous avons mené une étude rétrospective monocentrique à l'Institut du Cancer de Montpellier.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie à 3 ans.

99 patients diagnostiqués d'un cancer du rectum localement avancés entre avril 2008 et décembre 2019 et ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX ou FOLFIRINOX suivie d'une radio(chimio)thérapie ont été inclus.

La majorité (98%) des patients présentait une tumeur iT3-T4. 87% avaient une atteinte ganglionnaire (iN) et 87% avaient une marge de résection nulle. Pendant la chimiothérapie néoadjuvante, 28% des patients ont présenté une toxicité de grade 3-4 (diarrhées, asthénie, neutropénie). 96 patients ont pu être opérés avec un taux de résection R0 de 93% et un taux de complications post-opératoires de 27%.

Avec une durée médiane de suivi de 5,7 ans, la survie sans maladie à 3 ans était de 52% (IC 95% 42-62) et la survie globale de 76% (IC 95% 66-84). Le taux de récurrence locale était de 22% et le taux de récurrence à distance de 36%.

En vie réelle, le traitement néoadjuvant total semble être une option thérapeutique faisable, avec une toxicité acceptable et une bonne observance. Les résultats oncologiques sont néanmoins inférieurs aux données publiées, possiblement du fait que les patients avaient des maladies plus avancées au diagnostic et à un schéma thérapeutique moins intensifié que dans les études.

Mots clés : cancer du rectum localement avancé, chimiothérapie néoadjuvante, « Traitement néoadjuvant total »