

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et de la Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

## Chapitre 5 Cancer du rectum

(avec la Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du Rectum (GRECCAR)).

Date de cette version :

**20/03/2019**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur

[www.tncd.org/www.snfge.org/tncd](http://www.tncd.org/www.snfge.org/tncd)

### Mise en garde

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

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



### **GROUPE DE TRAVAIL :**

E. Cotte (Lyon), coordonnateur,

P. Artru (Lyon), N. Christou (Limoges), T. Conroy (Nancy), J. Doyen (Nice) J. Fabre (Argenteuil), J.L. Legoux (Orléans), C. Hoeffel (Reims), D. Léonard (Saumur), N. Meillan (Paris), A. Paix (Strasbourg), M. Pioche (Lyon), E. Rivin Del Campo (Villejuif), V. Vendrely (Bordeaux).

### **RELECTURE :**

T. Aparicio (Paris), Y. Becouarn (Bordeaux), A. Dabrowski (Blendecques), F. Darloy (Douai), O. Bouché (Reims), M. Ducreux (Villejuif), A. Dupré (Lyon), F. El Hajbi (Lille), JP. Gérard (Nice), F. Huguet (Paris), G. Lebreton (Caen), T. Lecomte (Tours), C. Lepage (Dijon), P. Mariani (Paris).

### **Comment citer ce chapitre ?**

Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « Cancer du rectum ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Mars 2019, [En ligne] [<http://www.tncd.org>]

Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, Bosset JF, Cadiot G, Bouché O, Bedenne L. Rectal [cancer](#): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2017 Apr;49(4):359-367.

# SOMMAIRE

<b>5.1. Introduction</b> .....	5
<b>5.2. Classifications</b> .....	5
5.2.1. Classification anatomique .....	5
5.2.2. Classification anatomo-pathologique .....	5
5.2.3. Réponse histologique .....	8
5.2.4. Test moléculaire .....	9
<b>5.3. Explorations pré-thérapeutiques</b> .....	9
<b>5.4. Critères d'opérabilité et de résécabilité</b> .....	12
5.4.1. Opérabilité .....	12
5.4.2. Résécabilité .....	12
<b>5.5. Traitements</b> .....	14
5.5.1. Méthodes .....	14
5.5.1.1. <i>Chirurgie ou endoscopie</i> .....	14
5.5.1.1.1. Règles d'exérèse chirurgicale carcinologique du cancer du rectum .....	14
5.5.1.1.2. Indications des types d'exérèse chirurgicale .....	15
5.5.1.1.3. Résection du rectum avec rétablissement de continuité .....	17
5.5.1.1.4. Exérèse locale (endoscopique ou chirurgicale) .....	17
5.5.1.1.5. Amputation Abdominopérinéale .....	19
5.5.1.2. <i>Radiothérapie (RT) et chimioradiothérapie (CRT)</i> .....	20
5.5.1.2.1. Efficacité .....	21
5.5.1.2.2. Tolérance de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie .....	21
5.5.1.2.3. Indication de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie préopératoire .....	23
5.5.1.2.4. Choix du type de radiothérapie ou de chimioradiothérapie préopératoire .....	23
5.5.1.2.5. Délai entre radiothérapie et chirurgie .....	26
5.5.1.2.6. Conservation du sphincter et radiothérapie .....	26
5.5.1.2.7. Stratégies de conservation rectale .....	27
5.5.1.3. <i>Chimiothérapie (CT)</i> .....	30
5.5.1.3.1. Chimiothérapie adjuvante .....	30
5.5.1.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante .....	33
5.5.1.3.3. Chimiothérapie à visée palliative .....	33
5.5.2. Stratégie .....	33
5.5.2.1. Tumeurs T1 sm1, N0 .....	34
5.5.2.2. Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm .....	34
5.5.2.3. Tumeurs T3 ≥ 4cm ou mrT3 c-d ou N1 .....	36
5.5.2.3.1. Traitement préopératoire .....	36

5.5.2.3.2. Traitement postopératoire .....	37
5.5.2.4. Tumeurs T4 à risque de résection R1 ou R2 ou certaines T3 N2 avec marges circonférentielles à risque d'envahissement (stade TNM radiologique ± biopsie) .....	39
5.5.2.5 Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée .....	40
5.5.2.6 Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résécable(s) d'emblée .....	40
<b>5.6. Surveillance post-thérapeutique .....</b>	<b>41</b>
5.6.1. Les moyens diagnostiques disponibles sont : .....	41
5.6.2. Stratégie de surveillance .....	42
5.6.2.1. Dans les 5 premières années.....	42
5.6.2.2. Après 5 ans.....	43
<b>5.7. Traitement des récurrences loco-régionales .....</b>	<b>43</b>
<b>5.8. Arbres décisionnels .....</b>	<b>45</b>
<b>5.9. Annexes .....</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>60</b>

## 5.1. INTRODUCTION

Ce texte est consacré aux adénocarcinomes du rectum, cancers primitifs du rectum de loin les plus fréquents. Les tumeurs endocrines et les lymphomes digestifs sont l'objet d'autres chapitres de ce thésaurus. L'incidence des cancers du rectum est voisine de 15 000 nouveaux cas par an en France, peut-être moins si l'on considère que certains cancers du sigmoïde (ou jonction recto-sigmoïdienne) sont enregistrés parfois comme des cancers du (haut) rectum. Tous stades confondus, la probabilité de survie à 5 ans est d'environ 55% (Bouvier, 2015). Ce cancer expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire surtout), mais aussi à des récives locales très pénibles et généralement non résécables (devenues rares avec les traitements actuels). Son traitement repose sur la résection chirurgicale avec en particulier exérèse totale du mésorectum, souvent associée à une chimioradiothérapie (CRT) préopératoire. Les traitements associés à la chirurgie pouvant exposer le patient à un surcroît de séquelles fonctionnelles et à des complications, la décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan pré-thérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien avant tout traitement, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) associant gastroentérologues, chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes. L'exérèse endoscopique occupe une place grandissante dans la prise en charge des cancers superficiels du rectum. La qualité de l'exérèse chirurgicale ou endoscopique, de l'anatomo-pathologie, de l'IRM et la qualité de la radiothérapie sont des facteurs primordiaux de la réussite thérapeutique, sur le plan vital et sur le plan fonctionnel.

## 5.2. CLASSIFICATIONS

### 5.2.1. Classification anatomique

Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages du rectum sont le toucher rectal, la rectoscopie rigide (l'utilisation d'un endoscope souple expose à de nombreuses erreurs en pratique), l'échographie endo-rectale et l'IRM. L'examen TDM est moins performant que l'IRM pour visualiser la tumeur. Les distances sont étalonnées par rapport à la marge anale, mesure la plus reproductible, ou par rapport au bord supérieur du sphincter ; cette mesure est importante pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne, la longueur du canal anal étant variable d'un individu à l'autre (2 à 4 cm). Le siège de la tumeur est défini à partir de son pôle inférieur :

- bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter ;
- moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- jonction rectum-sigmoïde > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3<sup>ème</sup> vertèbre sacrée.

### 5.2.2. Classification anatomo-pathologique

La classification actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 8<sup>ème</sup> édition 2017).

Les ganglions régionaux du rectum sont :

- ganglions rectaux (hémorroïdal) supérieurs – moyens et inférieurs (*situés dans la graisse du mésorectum*) ou ganglions du mésorectum (*synonyme de ganglion rectal*)
- ganglions iliaques internes (hypogastrique) (*qui sont en continuité avec les ganglions de l'artère rectale moyenne*)
- ganglions sacrés latéraux - présacrés et promontoire sacré (Gerota) ;
- ganglions mésentériques inférieurs (en fait très à distance du rectum et jamais inclus dans les champs d'irradiation mais toujours enlevés lors du curage chirurgical et ayant une forte valeur pronostique). Certains référentiels de RCMI peuvent proposer leur inclusion dans le PTV.
- ganglions inguinaux en cas d'atteinte du canal anal
- les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (*ganglions obturateurs ou iliaques externes*). Le curage iliaque externe et interne (hypogastrique) n'est pas recommandé car il augmente les séquelles et n'améliore pas la survie après traitement néo-adjuvant (Nagawa, 2001).

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 directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures <sup>2-3</sup>

Notes. (Nagtegaal I., 2011)

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

<sup>2</sup> L'invasion directe d'un stade T4b comprend l'invasion des autres segments du côlon ou du rectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique ou comprend, pour les tumeurs survenant sur une localisation rétro ou sous-péritonéale, l'extension directe à des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà du mésorectum et du fascia recti.

<sup>3</sup> Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

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

Notes.

\*Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal de la zone de drainage lymphatique de la tumeur primitive sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule peuvent correspondre à une extension tumorale discontinue, une invasion veineuse avec extension extra-vasculaire (V1/2) ou un ganglion lymphatique totalement tumoral (N1/2). Si de tels nodules sont observés avec des tumeurs qui auraient été classées T1 ou T2, alors la classification T reste inchangée et le nodule est enregistré N1c. Si le nodule est considéré par le pathologiste comme un ganglion lymphatique totalement détruit par le processus tumoral (généralement de contour régulier), il doit être enregistré comme un ganglion lymphatique positif et non comme un nodule satellite, et chacun d'entre eux devra être compté séparément pour établir la classification pN finale.

- M0 : pas de métastase
  - M1 : présence de métastase(s) à distance
    - M1a Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)
    - M1b Métastases dans plus d'un organe
    - M1c Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes
- Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par l'anatomo-pathologiste. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, le TNM 2017, l'UICC (2002) et l'AJCC recommandent de classer N0 et non Nx les patients sans ganglion envahi.

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

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

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

L'examen anatomo-pathologique doit préciser l'état de la marge distale et de la marge circonférentielle (clairance) de la résection, ainsi que le degré d'intégrité macroscopique du mésorectum selon Quirke (Quirke, 2009). Une marge distale ou circonférentielle  $\leq 1$  mm est considérée comme envahie (résection R1). Une marge circonférentielle  $< 2$  mm est prédictive de rechute locale (Nagtegaal, 2002). Une résection R1 expose cependant plus à un risque de métastases que de rechute locale (Tilly, 2014). En cas de traitement préopératoire, le stade TNM sur la pièce opératoire sera exprimé en ypTNM.

### 5.2.3. Réponse histologique

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur. Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de Dworak (Dworak, 1997). Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et de chimiosensibilité de la tumeur. Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice. Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic (Maas, 2010), bien que ce paramètre à forte valeur pronostique ne puisse être actuellement considéré comme un critère de substitution (Bonnetain, 2012).

Il est recommandé de préciser en plus de la marge circonférentielle et du stade ypTNM, le degré de réponse histologique. Dans l'essai ACCORD 12, le score de Dworak modifié utilisé comprenait 4 grades (au lieu de 5 dans la version originale de 1997) dont les deux grades les plus reproductibles, soit grade 4 : aucune cellule viable décelable ; grade 3 : quelques rares cellules viables décelables (pouvant siéger dans le mésorectum : ypT3 ou la paroi rectale : ypT1 ou 2) (Dworak, 1997 ; Gérard, 2010).

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

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

## 5.2.4. Test moléculaire

### Statut MSI

La recherche d'un déficit de mésappariement de l'ADN (dont l'instabilité microsatellitaire est la conséquence) peut s'effectuer aussi bien par biologie moléculaire (recherche d'instabilité des microsatellites, MSI) que par immunohistochimie (détection des protéines hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2), les deux méthodes étant à la fois complémentaires et très bien corrélées (Bibeau, 2011). Toutes les tumeurs avec perte d'expression des protéines ou MSI ne sont pas des syndromes de Lynch, ces anomalies peuvent être acquises avec le vieillissement et dites alors sporadiques. Lorsque l'immunohistochimie révèle une perte d'expression isolée de la protéine MLH1 ou couplée des protéines MLH1 et PMS2, une analyse génétique complémentaire est alors nécessaire sur la pièce tumorale : recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* et recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, qui si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur.

La régression tumorale observée après traitement néoadjuvant peut gêner la détermination du statut MSI par biologie moléculaire. Par ailleurs une extinction de la protéine MSH6 en immunohistochimie peut être observée après traitement néoadjuvant, sans qu'une instabilité microsatellitaire ne soit présente en biologie moléculaire.

L'ensemble de ces arguments incite à réaliser dès le bilan initial des biopsies fixées et incluses en paraffine, dédiées à la pathologie moléculaire bien qu'une instabilité des microsatellites (MSI ou dMMR) soit beaucoup plus rare dans les cancers du rectum (1 à 3%) que dans les cancers du côlon. L'étude des mutations de *RAS* et *BRAF* sera aussi utile en cas de maladie métastatique (Allegra, 2009). En cas de réponse histologique complète ou majeure, ce statut pourra être déterminé sur les biopsies préthérapeutiques afin d'éviter des faux négatifs (Bibeau, 2011).

## 5.3. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

### RÉFÉRENCES

- Il faut, par l'**interrogatoire**, chercher des antécédents familiaux pouvant évoquer un syndrome de Lynch (Bibeau, 2011), non seulement les antécédents familiaux de cancer colorectal, mais aussi les cancers associés du spectre, particulièrement cancer de l'endomètre, de l'ovaire, du duodénum, du grêle ou des voies urinaires excrétrices.
- **Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique.** Il est réalisé si possible sur un rectum vide, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche ou en position genu-pectorale. Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale (pôle supérieur du canal anal), la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique polypoïde sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou purement infiltrant. Le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds, une fixation pariétale (parois pelviennes ou organes pelviens antérieurs) évoquant un risque de résection R2, l'extension circonférentielle, les tumeurs circonférentielles ayant un pronostic plus défavorable, la consistance de la tumeur molle, ferme ou indurée. Le TR peut également détecter l'existence de nodules indurés secondaires dans le mésorectum classés cN1. Il est enfin un examen clé pour apprécier la réponse clinique et notamment une réponse clinique complète.

**Les examens complémentaires du bilan locorégional sont la coloscopie, la rectoscopie, l'IRM, l'écho-endoscopie rectale (EER), et le TEP Scan** en fonction du contexte et de sa disponibilité :

- **La rectoscopie au tube rigide**, qui permet la réalisation de biopsies multiples, est réalisée sans anesthésie en position genu-pectorale ou en décubitus latéral gauche sur un rectum vide. Elle apprécie comme la coloscopie l'extension circonférentielle, la taille et l'aspect de la lésion, et mesure avec précision la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale.
- **La coloscopie sous anesthésie générale** est dans l'immense majorité des cas le 1<sup>er</sup> examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Elle devra être complétée, éventuellement pendant le même temps anesthésique, par une rectoscopie rigide permettant d'éviter les erreurs dans la mesure de la distance du pôle inférieur de la tumeur à la marge anale. Pour les tumeurs d'allure superficielle, une analyse endoscopique fine avec chromoendoscopie classique (à l'indigo carmin) ou virtuelle (par exemple : système NBI ....) est désormais incontournable pour prédire l'histologie et le degré d'invasion tumorale (Recommandation ESGE 2017, Ferlitsch). Pour les lésions non résécables endoscopiquement uniquement, des biopsies seront faites en nombre suffisant (au moins 9) afin de disposer, pour la suite de l'évolution, de tissu non nécrotique accessible pour les études de biologie moléculaire. La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques sus-jacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique.
- **L'EER** permet un bilan d'extension précis notamment pour les tumeurs limitées à la paroi rectale. Elle utilise une classification uTN dérivée du TNM (uT1 : muqueuse et sous muqueuse ; uT2 : musculuse ; uT3 : graisse périrectale ; uT4 : organe de voisinage). Sa précision diagnostique est évaluée à 87,5 % pour l'extension pariétale. Les sondes de hautes fréquences (15, 20, voire 30 Mhz), peu utilisées, permettent de distinguer les tumeurs intra-muqueuses (m) des cancers envahissant la sous-muqueuse (sm), et parmi celles-ci d'établir une subdivision en 3 degrés (sm1, 2, 3) selon la profondeur de l'atteinte (Harewood, 2004). Pour les tumeurs de stade précoce (T1/2), mobiles au toucher rectal, l'EER est plus efficace que les autres examens dans la différenciation T1 vs T2 (atteinte de la musculuse). L'IRM n'apporte pas d'informations complémentaires.
- **l'IRM pelvienne** est réalisée dans pratiquement tous les cas notamment pour les tumeurs localement évoluées et les tumeurs basses. Elle conditionne le choix du traitement néoadjuvant. Elle est réalisée en séquence T2 et T1 en saturation de graisse, injection de gadolinium, coupes dans les 3 plans de l'espace et notamment coupes axiales perpendiculaires à l'axe du rectum et de la tumeur, séquence de diffusion axiale centrée sur la tumeur (calcul du coefficient apparent de diffusion). C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4. Par contre, cet examen surestime considérablement l'invasion profonde des tumeurs superficielles T1 et ne doit pas entrer en compte dans la prédiction de l'invasion pariétale lorsque l'endoscopie prédit une lésion superficielle.

Le compte rendu de l'IRM doit comporter au moins les éléments suivants :

- La localisation de la tumeur par rapport à la marge anale, au bord supérieur du sphincter externe et à la ligne de réflexion péritonéale. La distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal. La dimension de la tumeur et sa position dans le pelvis par rapport aux pièces sacrées et aux organes de voisinage.
- Le staging T et N

- Pour les tumeurs T3, la classification mrT3a/b/c/d :
  - T3a-b : graisse infiltrée sur 5 mm ou moins
  - T3c-d : localement avancée infiltrant la graisse sur plus de 5 mm ou avec extension au contact du *fascia recti*.
- La marge circonférentielle : distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur ou une adénopathie et le fascia recti.
- Distance entre la tumeur et les muscles striés pelviens (pole supérieur du sphincter ou plancher pelvien), notamment pour les tumeurs basses pour lesquelles une résection intersphinctérienne est envisageable.

Sa fiabilité est en revanche imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens (Patel, 2011).

Après traitement néo-adjuvant, elle pourrait permettre d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation encore imparfaite avec la réponse histologique (Patel, 2011 ; Nougaret, 2013).

L'examen avec séquence de diffusion est en faveur d'une poursuite évolutive s'il montre la persistance d'une restriction de diffusion (Beets Tan, 2015). La disparition d'une adénopathie ayant fait classer initialement N1 la tumeur serait en faveur d'une « tumeur en réalité N0 ».

L'examen clinique par toucher rectal et rectoscopie est l'examen le plus précis pour identifier une réponse clinique complète. L'IRM avec séquence de diffusion permet de renforcer ce diagnostic de réponse clinique complète (Maas, 2015).

En pratique aucun examen d'imagerie n'est fiable pour détecter les adénopathies périrectales métastatiques, avec une concordance radio-histologique d'au mieux 60%. (Roman, 2004 ; Hermanek, 2010 ; Patel, 2011).

- Le bilan à distance comporte la recherche des métastases hépatiques et pulmonaires par une **TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste ou, en cas d'insuffisance rénale, par scanner thoracique sans injection associé à une IRM abdominale.**
- **Le poids et la taille** sont renseignés ainsi que **l'état général OMS.**
- **Recherche d'un déficit en DPD par phénotypage (dosage de l'uracilémie)** avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (**accord d'experts**).

## OPTIONS

- L'utilisation de la **chromoendoscopie ou d'une coloration électronique adaptée** (NBI : narrow band imaging) est recommandée pour caractériser les tumeurs du rectum et également pour réaliser l'ensemble de la coloscopie si l'on suspecte un syndrome de Lynch, en vue de mieux détecter les adénomes plans. La coloscopie est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire.
- **Échographie abdominale et radiographie de thorax**, si on ne peut obtenir une TDM dans un délai raisonnable.
- **IRM hépatique et TEP-scan FDG** : en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion.

- **L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)** peut, lorsqu'il est élevé avant traitement, attirer l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume. Son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance. Le CA 19-9 est sans ou de peu d'intérêt (mauvaises spécificité et sensibilité).
- **TEP-scan FDG** avec fusion d'images avec l'IRM et/ou le scanner pour faciliter le contourage de la tumeur (GTV) lors de la préparation de la radiothérapie conformationnelle.
- **Génotypage du gène DPYD** si phénotype DPD (uracilémie) anormal (*avis d'experts*).

## 5.4. CRITERES D'OPERABILITE ET DE RESECABILITE

### 5.4.1. Opérabilité

- L'âge : l'âge physiologique est à considérer, plus que l'âge chronologique. Une évaluation gériatrique peut s'imposer en fonction de l'âge et des comorbidités. L'utilisation de la grille Oncodage G8 permet de sélectionner les patients dont l'évaluation oncogériatrique spécialisée est indispensable. La prise en charge de patients de plus en plus âgés conduit à adapter les stratégies thérapeutiques à cette population particulière. Au-delà de 85 ans, le traumatisme chirurgical doit être limité au maximum (Rutten, 2008).
- Le sexe et la morphologie du patient : l'abord chirurgical du rectum peut être difficile chez l'homme en raison de l'étroitesse du pelvis. Une surcharge pondérale peut également être source de difficultés opératoires.
- Les comorbidités : elles sont appréciées en collaboration avec l'anesthésiste et l'oncogériatre pour les patients âgés. En ce qui concerne le bilan préanesthésique il est recommandé d'utiliser la classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA) :
  1. patient en bonne santé
  2. atteinte modérée d'une grande fonction
  3. atteinte sévère d'une grande fonction
  4. atteinte sévère de plusieurs grandes fonctions
  5. patient moribond ayant une espérance de vie inférieure à 24 heures
- Les fonctionnalités : le bilan clinique évalue la fonction sphinctérienne anorectale notamment le degré de continence et la sexualité chez la femme et chez l'homme (les dysfonctions érectiles chez l'homme).

En cas d'opérabilité compromise, des stratégies alternatives à la chirurgie radicale doivent être discutées en RCP (cf. infra).

### 5.4.2. Résécabilité

**En préopératoire** : l'examen endoscopique avec chromoendoscopie est l'examen le plus performant pour différencier les lésions superficielles (intra-muqueux ou sous-muqueux < 1000 microns) des lésions invasives profondes (> 1000 microns). Pour les lésions superficielles (Sano IIIa, Kudo Vi), l'exérèse locale endoscopique ou chirurgicale par voie basse transanale

est recommandée et permettra de confirmer l'invasion par l'analyse histologique de la pièce de résection. Au contraire, en cas de tumeur invasive profonde (Sano IIIB, NICE III, KUDO VN), une évaluation par échocendoscopie et IRM permettra de prédire le stade pariétal et l'extension ganglionnaire. En cas de lésion invasive profonde accessible au doigt (tumeurs des tiers inférieur et moyen du rectum), le toucher rectal réalisé par un clinicien expert (éventuellement sous anesthésie), renseigne sur les possibilités de résection de la lésion. Il est à combiner au toucher vaginal chez la femme. L'examen de référence pour la résecabilité est l'IRM pelvienne qui montre avec précision l'envahissement du *fascia recti*, de l'espace intersphinctérien et/ou des organes péirectaux.

**Une tumeur est considérée comme non résecable cliniquement ou à risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM.** La non résecabilité de type R1 (résidu microscopique probable) ou R2 (résidu macroscopique probable) est temporaire ou définitive en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant et de l'avis chirurgical. Il est essentiel que le chirurgien examine le patient avant le début du traitement néoadjuvant pour pouvoir **évaluer ultérieurement la réponse tumorale**, généralement 6 à 8 semaines après la fin de la RT. Il peut ainsi juger au mieux de la résecabilité de la tumeur et des possibilités de conservation sphinctérienne, voire rectale.

Il est important de quantifier le degré de la réponse clinique. Dans l'essai ACCORD 12 (Gérard, 2010 ; Gérard, 2012), une réponse clinique complète était définie au TR et en rectoscopie rigide comme : aucune tumeur visible, paroi rectale souple ou discrète cicatrice ou ulcération résiduelles. Cette réponse clinique complète est corrélée avec la stérilisation de la pièce opératoire, l'absence de rechute locale et la survie sans événement (Gérard, 2012). Cette réponse clinique complète est rare pour les T3 de plus de 4 cm de diamètre (Gérard, 2015). Des stratégies de surveillance sans chirurgie (Habr Gama, 2009 ; Habr Gama, 2014 ; Maas, 2012) ou avec exérèse locale transanale (Lezoche, 2012 ; Garcia-Aguilar, 2012 ; Rullier, 2017) en cas de réponse clinique complète ou quasi complète sont envisageables dans le cadre d'essais thérapeutiques ou dans des situations particulières en centre expert notamment chez des personnes âgées ou fragiles ou refusant une amputation abdomino-périnéale. L'IRM est utile, mais toujours en cours d'évaluation, pour apprécier cette réponse tumorale. Elle permet de quantifier la réponse selon le score TRG (Tumor Regression Grade). Un score ymrTRG1 ou 2 témoigne d'une réponse complète ou quasi complète à l'IRM de contrôle après traitement néoadjuvant (Nougaret, 2013 ; Patel, 2011).

**En peropératoire** : l'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection. Si le patient n'a pas eu de traitement préopératoire, il est conseillé d'interrompre l'acte chirurgical en vue d'un traitement néo-adjuvant, éventuellement sous couvert d'une colostomie. Chez un patient ayant reçu un traitement préopératoire et en cas d'extension pelvienne résiduelle postérieure (sacrum), latérale (vasculaire, urétérale, nerveuse), antérieure (vessie, prostate chez l'homme, utérus, vagin chez la femme), une exérèse macroscopiquement incomplète (R2) ne doit pas être envisagée. Les conditions doivent alors être réunies pour qu'un geste d'exérèse élargie à visée curative (exérèse monobloc) puisse être réalisé. Ces conditions comprennent une information au patient, la préparation de l'équipe chirurgicale à ce type de geste (centre de recours), le repérage d'un site de stomie urinaire et digestive éventuelle.

## 5.5. TRAITEMENTS

### 5.5.1. Méthodes

#### 5.5.1.1. Chirurgie ou endoscopie

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

5.5.1.1.1. Règles d'exérèse carcinologique chirurgicale du cancer du rectum non superficielle

#### RÉFÉRENCES

**L'exérèse du rectum (proctectomie) est entreprise après un bilan complet de la cavité abdominale.** La biopsie de toute lésion suspecte est recommandée pour guider la prise en charge ultérieure. La découverte peropératoire d'une carcinose péritonéale doit faire renoncer au geste d'exérèse et soumettre le dossier à un centre expert de traitement de la carcinose après description précise des lésions (distribution des lésions et index de carcinose péritonéale (PCI) de Sugarbaker).

**L'exérèse extrafasciale du mésorectum** (Heald, 1986) réduit significativement les récives locorégionales et le respect de l'innervation pelvienne limite les séquelles urinaires et sexuelles des résections rectales. En l'absence d'atteinte du *fascia recti*, la préservation des nerfs autonomes pelviens permet une amélioration des résultats génito-urinaires. Les lésions les plus fréquentes surviennent au niveau du plexus hypogastrique **inférieur (recommandation : grade C)**.

**Les abords coelioscopique ou robotique** ne diffèrent pas en termes de complications nerveuses (Jeong, 2014 ; Bonjer 2015 ; Deijen, 2016).

**Dans le cas des tumeurs du tiers supérieur**, la section du mésorectum doit passer 5 cm sous la limite inférieure de la tumeur. Il est recommandé de réséquer la totalité du mésorectum des tumeurs des tiers moyen et inférieur. Le caractère complet et sans effraction de l'exérèse du méso-rectum doit être mentionné dans le compte-rendu opératoire et anatomopathologique standardisé (Quirke, 2009). Une photographie de la pièce opératoire est réalisée de principe. La mesure des marges chirurgicales (distale et circonférentielle) est indispensable pour définir le caractère complet de la résection et a un rôle pronostique. La marge de sécurité distale (distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la recoupe distale du rectum) doit être  $\geq 1$  cm, distance mesurée sur une pièce non fixée et sans traction (Moore, 2003). Une marge < 1 cm, après traitement néoadjuvant, pourrait cependant être compatible avec un bon contrôle local (Pahlman, 2013). La valeur de la marge circonférentielle reste un facteur pronostique indépendant en termes de récive et de survie après chirurgie optimale avec ou sans chimioradiothérapie néoadjuvante (**recommandation : grade B**).

**Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur** est justifié sans toutefois lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats carcinologiques comparables et épargne les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent à ce niveau. La section de l'artère mésentérique inférieure haute ou basse par rapport à l'aorte ne

modifie pas le taux de fistules, le nombre de ganglions prélevés, et le taux de survie à 5 ans (Yang, 2018) (**recommandation : grade A**).

**La réalisation de curages ganglionnaires iliaques n'est pas recommandée** (Nagawa, 2001). En cas de ganglion suspect dans ces territoires, un prélèvement sera fait pour examen extemporané et un clip posé en vue d'un repérage ultérieur.

**Le lavage du moignon rectal après clampage du rectum** sous la tumeur diminuerait le taux de récurrence locale et de récurrence anastomotique (Niveau de preuve 2). L'abord périnéal premier sur 5-6 cm peut être recommandé à chaque fois qu'il est nécessaire de réaliser une anastomose colo-anale manuelle, notamment dans les situations difficiles (bassin étroit, sexe masculin, obésité, tumeurs volumineuses) (**recommandation : grade B**).

**L'exérèse rectale par laparoscopie** peut être recommandée (**recommandation : grade A**). Elle assure un résultat oncologique au moins équivalent à l'exérèse par laparotomie pour les tumeurs T1, T2 et T3 faibles. Cet abord apporte également un bénéfice en termes de durée d'hospitalisation et de pertes sanguines au prix d'une durée opératoire plus longue (Kang, 2010 ; Bonjer, 2015 ; Lujan, 2009).

Elle doit cependant être réservée à des centres experts, comme le montrent les études randomisées récentes ACOZOG et ALACART (Stevenson, 2015 ; Fleshman, 2015).

L'exérèse rectale par laparoscopie est contre indiquée dans le stade T4 (risque augmenté de perforation rectale et de conversion) (Rapport AFC 2009 : cancer du rectum. (JL. Faucheron/E. Rullier).

La spécialisation du chirurgien en chirurgie colorectale améliore le taux de préservation sphinctérienne et la survie des patients (**recommandation : grade B**), ainsi que le contrôle local (**recommandation : grade C**).

La spécialisation en chirurgie colorectale est plus importante que le volume de cas traités (**recommandation : grade B**).

**L'exérèse rectale associée à l'exérèse totale du mésorectum par laparoscopie (LapTME)** peut être difficile chez les patients présentant des caractéristiques défavorables : tumeurs du bas rectum, anatomie pelvienne étroite, sexe masculin ou obésité. Une visualisation difficile de l'anatomie pelvienne ainsi que la limitation des instruments laparoscopiques rigides peuvent affecter la qualité des marges de résection, augmenter les risques de lésions neurovasculaires pendant la chirurgie et augmenter le risque de conversion en laparotomie (Bell, 2018).

Dans le but de limiter ces difficultés liées à LapTME, un concept nouveau d'exérèse totale du mésorectum par voie transanale «down to up» (TaTME) a été proposé par plusieurs auteurs (Tuech, 2015; Lacy, 2015 ; Penna, 2016). Les résultats de ces études non randomisées montrent que les taux de complications, la qualité d'exérèse du mésorectum et des marges carcinologiques sont équivalents à la laparoscopie avec une diminution de la durée opératoire. Cette nouvelle technique reste en cours d'évaluation dans plusieurs études randomisées dont une française (GRECCAR 11 (B. Lelong, IPC Marseille).

5.5.1.1.2. Indications des types d'exérèse chirurgicale des cancers du rectum non superficiel

## RÉFÉRENCES

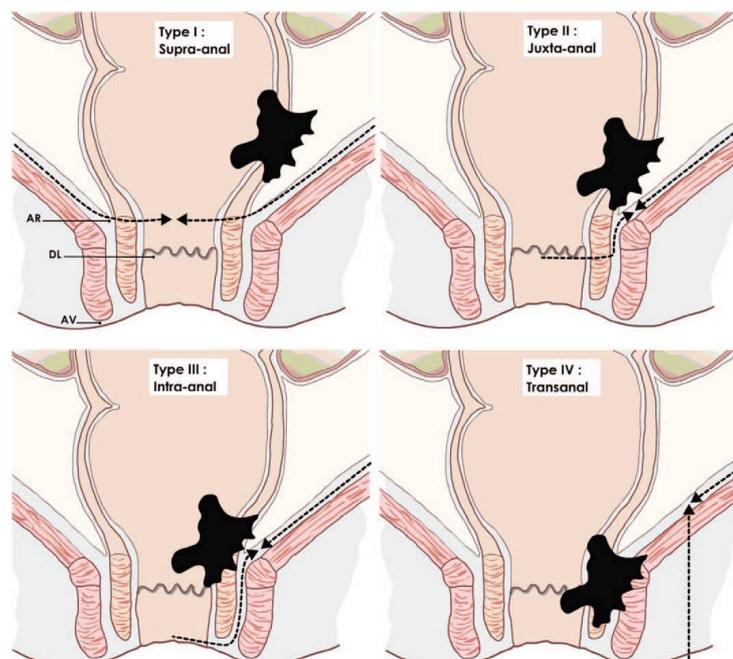
**Les facteurs essentiels de choix** sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, la marge latérale en IRM, et le morphotype du patient. En cas de doute sur la conservation

sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire, puis après traitement néoadjuvant.

- **Cancer du haut rectum** : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique ou manuelle *plus ou moins protégée*.
- **Cancer du moyen rectum** : exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée (**recommandation : grade A**). Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose latéro-terminale est recommandée (Fazio, 2007).
- **Cancers du bas rectum** : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins (**recommandation : grade B**). Niveau de preuve 2) et une marge latérale supramillimétrique sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique (**recommandation : grade B**). Si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter externe ou releveur) ou si une marge supramillimétrique avec les muscles striés ne peut pas être obtenue : amputation abdomino-périnéale. Une classification des tumeurs du bas rectum permet d'évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne et doit être utilisée (**recommandation : grade B**). (Rullier, 2013).

Classification de Rullier des cancers du bas rectum :

- Type I : tumeurs supra-anales >1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec anastomose colo-anale)
- Type II : tumeurs juxta-anales < 1 cm du sphincter (traitement conservateur possible avec résection intersphinctérienne partielle)
- Type III : tumeurs intra-anales : atteinte du sphincter interne (traitement conservateur possible avec résection intersphincterine totale)
- Type IV : tumeurs trans-anales : atteinte du sphincter externe (pas de traitement conservateur possible, amputation abdomino-périnéale)



AR = anal ring (bord supérieur du sphincter), DL = dentate line (ligne pectinée) ; AV = anal verge (marge anale). Les pointillés représentent le plan de dissection chirurgical.

### 5.5.1.1.3. Résection du rectum avec rétablissement de continuité

#### RÉFÉRENCE

**Une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée** en cas d'anastomose sous douglassienne (sous péritonéale). L'iléostomie semble préférable à la colostomie (moins de complications péristomiales et rétablissement de la continuité digestive plus facile à réaliser) (Rapport AFC 2009 : cancer du rectum. (JL. Faucheron/E. Rullier) : La fermeture de la stomie par voie élective se fait au 2<sup>ème</sup>-3<sup>ème</sup> mois postopératoire, après contrôle radiologique et/ou rectoscopique de l'anastomose (**recommandation : grade C**).

#### OPTIONS

- En cas d'incompétence sphinctérienne avec incontinence anale préopératoire ne semblant pas liée à la taille de la tumeur, notamment chez les personnes âgées, une anastomose colo-anale n'est pas recommandée. **L'opération de Hartmann**, respectant les règles carcinologiques précédemment décrites, peut être une alternative à l'amputation abdomino-périnéale (**accord d'experts**).
- Proctectomie avec anastomose colo-anale différée au 7<sup>ème</sup> jour évitant la stomie temporaire mais ne permettant pas la confection d'un réservoir (Baulieux, 2004) (**recommandation : grade C**).

### 5.5.1.1.4. Exérèse locale (endoscopique ou chirurgicale) des cancers superficiels du rectum

#### RÉFÉRENCES

**Pour les tumeurs rectales à risque de contenir un cancer superficiel, une exérèse locale endoscopique ou chirurgicale doit être privilégiée car elle peut être curative tout en préservant l'organe.**

Sur le plan carcinologique, une résection locale d'adénocarcinome rectal peut être considérée curative lorsque la tumeur a été réséquée complètement avec des marges de sécurité latérales et profondes (résection R0) et qu'elle présente les critères suivants :

- adénocarcinomes intra-muqueux purs (T1a) car le risque d'évolution métastatique ganglionnaire est inférieur à 1% pour les tumeurs bien à moyennement différenciées.
- adénocarcinomes à envahissement sous-muqueux superficiel (sm1) lorsque l'invasion sous-muqueuse est inférieure à 1000 microns et qu'aucun embole vasculonerveux ni Budding significatif n'est détecté par l'anatomo-pathologiste. Le risque de métastases ganglionnaires est alors inférieur à 1% (recommandation ESGE 2017, Ferlitsch) et la résection locale R0 de la lésion est alors curative.

La difficulté réside dans le fait de prédire la présence ou non de cancer dans la pièce et son degré d'invasion avant de débiter la résection pour adapter la qualité d'exérèse au risque carcinologique principalement d'envahissement ganglionnaire. La présence potentielle de cancer dans la lésion doit faire choisir une technique de permettant d'obtenir une résection en monobloc avec des marges de sécurité (résection dite R0).

## **Evaluation diagnostique préalable à une exérèse locale :**

L'exploration endoscopique minutieuse avec chromoendoscopie est incontournable pour guider la prise en charge thérapeutique des tumeurs du rectum. En effet, la méthode diagnostique la plus performante de prédiction histologique et de la profondeur d'invasion tumorale est la caractérisation endoscopique basée sur l'aspect macroscopique de la lésion (Classification de Paris ; Kudo 2001), et l'aspect du relief muqueux et vasculaire de surface (classification NICE, Hayashi 2013, classification de Sano, Uraoka 2011) en chromoendoscopie virtuelle ou classique. Cette caractérisation permet de prédire le risque de cancer focal et le risque d'invasion sous-muqueuse profonde de la tumeur (> 1000 microns). Une lésion (colo)rectale doit systématiquement être évaluée par un examen minutieux en utilisant la chromoendoscopie virtuelle (ou classique si virtuelle non disponible) (recommandations ESGE 2017, Ferlitsch). Ainsi, selon ces recommandations, doivent être réséquées par résection endoscopique visant le R0 : les lésions à extension latérale (LST) non granulaires pseudo-déprimées (LST NG pseudodéprimée), les lésions déprimées (Paris 0-IIc) et les lésions avec un relief muqueux (Kudo Vi) ou vasculaire irréguliers (Sano IIIa) (recommandations ESGE, Ferlitsch 2017). Les lésions granulaires avec un macronodule de plus de 1 cm présentent un risque de cancer au moins superficiel de 18% et doivent également être réséquées en bloc avec des marges de sécurité. Au contraire, les lésions présentant d'emblée des critères évocateurs d'adénocarcinome invasifs profonds (>1000 microns dans la sous-muqueuse) comme un aspect ulcéré (ou dépression nette démarquée) ou une absence de relief muqueux ou vasculaire (Kudo Vn, Sano IIIB, Nice III) doivent d'emblée bénéficier d'un bilan d'extension régional et à distance avant d'être référées aux chirurgiens pour une exérèse chirurgicale avec curage ganglionnaire. L'écho-endoscopie même avec mini-sonde est moins performante que la caractérisation endoscopique et n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique pour choisir la technique d'exérèse (Konishi 2003). L'IRM rectale est très peu performante pour évaluer l'extension pariétale de ces lésions superficielles T1 et ne doit pas entrer en ligne de compte pour choisir une excision locale ou régionale.

## **Choix de la technique d'exérèse locale :**

Lorsque la caractérisation endoscopique prédit un risque d'adénocarcinome superficiel, la technique de résection doit viser le R0 (monobloc et marges profondes et latérales saines). La taille entre alors en compte pour choisir la technique optimale ; en effet, jusqu'à 20 mm, il est possible d'obtenir une résection R0 par la technique courante de mucosectomie à l'anse diathermique (peu coûteuse et à risque faible de perforation). Au-delà de 20 mm, l'issue de la mucosectomie est plus hasardeuse et lorsqu'une résection R0 est nécessaire, la dissection sous-muqueuse est alors la technique endoscopique de référence pour obtenir une résection en un fragment avec marges de sécurité (recommandation ESGE, Pimentel-Nunes 2015). Cette dissection sous-muqueuse permet d'emporter la lésion avec une marge profonde de sous-muqueuse saine afin de prédire avec précision le risque d'atteinte métastatique ganglionnaire. Si la résection n'est finalement pas curative, elle n'empêche pas la chirurgie ultérieure de rattrapage et ne génère pas de fibrose péri-rectale comme peut le faire la chirurgie transanale qui emporte le muscle sous lésionnel.

Une étude nationale comparant la résection par dissection sous-muqueuse à la technique de chirurgie trans-anale est actuellement en cours pour déterminer si les deux approches sont d'efficacité comparable ou si l'une doit être privilégiée.

**L'exérèse chirurgicale trans-anale** est à préférer aux techniques de destruction tumorale (électrocoagulation ou laser) ou de mucosectomie en piece meal. Toute fragmentation de la tumeur doit être formellement évitée. En effet, un examen histologique de la lésion en totalité est indispensable pour s'assurer du caractère adapté du traitement.

L'exérèse locale d'un cancer du rectum peut être considérée comme sûre sur le plan carcinologique, c'est-à-dire avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire, lorsque tous les critères suivants sont réunis : adénocarcinome pTis ou pT1sm1, moyennement ou bien différencié, absence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, absence de budding tumoral, et absence de contingent mucineux ou à cellules indépendantes (Morino, 2011).

En dehors de ces critères, le risque ganglionnaire devient significatif et les exérèses locales ne sont alors pas curatives. Il est alors nécessaire de discuter une chirurgie rectale de rattrapage avec exérèse totale du mésorectum dans un délai court < à 1 mois (Issa, 2018). Cette intervention de rattrapage peut être réalisée par laparoscopie (Ortenzi M, 2018).

L'écho-endoscopie rectale est indispensable pour les tumeurs suspectes d'invasion profonde sur l'examen endoscopique avant exérèse locale car elle permet de sélectionner avec précision les tumeurs uTis et uT1 candidates à un traitement local contrairement aux tumeurs uT2 (**recommandation : grade B**). En effet, après exérèse locale d'une tumeur ayant des facteurs histopronostiques défavorables, la chirurgie rectale radicale de rattrapage peut être rendue difficile par la cicatrice fibreuse et le défaut de paroi de l'exérèse locale préalable et semble être plus à risque d'amputation abdomino-périnéale qu'une chirurgie rectale radicale d'emblée, sans toutefois compromettre le pronostic oncologique (Bach, 2009 ; Morino, 2013 ; Levic, 2013).

L'exérèse monobloc doit comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale en regard de la tumeur, avec une marge de résection périphérique de 1 cm.

**Les deux techniques validées** avec de bons résultats carcinologiques en termes de qualité d'exérèse (exérèse monobloc et résection complète) sont :

- **l'exérèse endoscopique par dissection sous-muqueuse (ESD)**
- **la microchirurgie transanale endoscopique (TEM).**

Cependant la TEM permet d'obtenir plus de résections monobloc et de résections complètes que l'ESD (**recommandation : grade A**).

Ces techniques doivent être réalisées par des praticiens experts (Lezoche, 2012 ; Pucciarelli, 2013).

La pièce d'exérèse doit être adressée épinglée et orientée au laboratoire d'anatomopathologie.

L'exérèse par voie transanale conventionnelle (parachute ou lambeau tracteur) n'est pas la technique de choix pour les tumeurs rectales relevant de l'exérèse locale car plus à risque de résection incomplète et fragmentée (Clancy, 2015) et ne devrait être utilisée qu'en cas de tumeur distale localisée à moins de 5 cm de la marge anale (**recommandation : grade A**).

**En cas de facteurs histologiques défavorables**, un traitement adjuvant par radiothérapie ou radiochimiothérapie ne peut pas être une alternative valide en l'absence de données probantes dans la littérature. Cependant cette stratégie pourrait être une alternative chez les patients dont l'état général contre-indique une prise en charge standard (**recommandation : grade C**) ou qui après information refusent une chirurgie mutilante.

#### 5.5.1.1.5. Amputation abdomino-périnéale

En cas d'amputation abdomino-périnéale (AAP), l'exérèse tant pelvienne que périnéale doit éviter une dissection en cône séparant la tumeur des muscles releveurs. En effet, l'essai

hollandais a montré que le risque de perforation rectale et de marge circonférentielle envahie était trois fois plus élevé après AAP qu'après chirurgie conservatrice sphinctérienne, ce qui justifie une exérèse extra-lévatorienne pour certains (West, 2008). Les données de la littérature ne sont toutefois pas assez solides pour émettre des recommandations sur le type d'AAP à réaliser. La morbidité périnéale après AAP en particulier après AAP extra-lévatorienne est élevée et augmentée par les traitements néoadjuvants.

La fermeture première du périnée avec drainage est la technique de référence (**recommandation : grade C**).

Le patient doit être prévenu et préparé à une colostomie définitive dont le site aura été localisé en préopératoire. Le concours d'une stomathérapeute est essentiel.

## OPTIONS

Après amputation abdomino-périnéale, le comblement du défaut pelvi-périnéal peut utiliser un comblement du pelvis par épiplooplastie pédiculisée, un lambeau musculocutané de grand droit ou de grand fessier (Devulapalli, 2016), ou la mise en place d'une prothèse biologique de collagène, afin de diminuer la morbidité et la durée de cicatrisation périnéales en particulier après AAP extralévatorienne (**recommandation : grade A**).

Une reconstruction périnéale par colostomie périnéale irriguée peut être proposée. Elle diminue la morbidité périnéale immédiate et permet une qualité de vie comparable aux interventions conservatrices du sphincter (Farroni, 2007) (**recommandation : grade C**).

### 5.5.1.2. Radiothérapie (RT) et chimioradiothérapie (CRT)

Les adénocarcinomes rectaux sont modérément radiosensibles. L'ensemble des études portant sur l'escalade des doses de radiothérapie au-delà de 35 puis 45 Gy montre clairement deux phénomènes : 1) l'escalade de dose augmente la réponse tumorale clinique et histopathologique et améliore le contrôle local (Wiltshire, 2006 ; Appelt, 2013). Cependant, l'adénocarcinome rectal doit être considéré comme relativement radiorésistant, une dose de 92 Gy étant nécessaire pour stériliser les tumeurs T3 dans 50 % des cas (seulement) ; 2) l'irradiation de grands volumes pelviens (> 1 500 cm<sup>3</sup>) augmente la toxicité précoce et tardive. Les progrès à venir reposent sur des irradiations plus précises, dans des volumes réduits et à des doses plus fortes en fonction du contexte clinique (Thariat, 2012).

La RT ou CRT préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local (Sauer, 2004 et 2012). La radiothérapie préopératoire diminue la fréquence des récidives locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum (Kapiteijn, 2001 ; Sebag-Montefiore, 2009 ; van Gijn, 2011). La supériorité de la chimioradiothérapie concomitante par rapport à la radiothérapie préopératoire longue a été démontrée par deux essais multicentriques de phase III (Gérard, 2006 ; Bosset, 2006). Elle augmente le taux de réponse histologique et diminue de moitié le taux de récidive locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une majoration de la toxicité dans ces 2 études où l'exérèse du mésorectum n'était pas systématique. **L'association d'une irradiation préopératoire et d'une chimiothérapie concomitante est recommandée.** L'essai CRO7 (Sebag-Montefiore, 2009) montre que le schéma court 25 Gy/5 fractions (25/5) en préopératoire est plus efficace qu'une CRT postopératoire de nécessité en cas de marge envahie et réduit le taux de rechute locale, même pour les tumeurs T2 et celles du haut rectum. Avec les techniques de radiothérapie moderne, la CRT postopératoire présente une toxicité acceptable (Park, 2011).

#### 5.5.1.2.1. Efficacité

##### 5.5.1.2.1.1. Efficacité sur la survie globale (SG) comparativement à la chirurgie seule

La radiothérapie préopératoire et la CRT préopératoire n'apportent pas de gain en terme de SG. Une récente méta-analyse rapporte un Hazard Ratio de 0,93 (IC 95% [0,86 – 1,01], p = 0,09) pour la radiothérapie préopératoire et de 0,83 (IC 95% = [0,62 – 1,11], p = 0,22) pour la CRT préopératoire (Ma, 2017).

##### 5.5.1.2.1.2. Efficacité sur la survie sans récurrence (SSR) comparativement à la chirurgie seule

La radiothérapie préopératoire a démontré un bénéfice significatif en terme de SSR mais pas la CRT préopératoire : HR = 0.87 (IC 95% [0,77 – 0,98], p = 0,02) et HR = 0,98 (IC 95% [0,66 – 1,45], p = 0,91) (Ma, 2017).

Concernant la radiothérapie préopératoire, une analyse en sous-groupe retrouve une amélioration de la SSR dans les études pour lesquelles la radiothérapie délivre une dose biologique efficace (DBE)  $\geq$  35 Gy : HR = 0.89 (IC 95% [0,79 – 0,99], p = 0,03). Cette amélioration n'est pas retrouvée dans les essais délivrant une DBE < 35 Gy.

##### 5.5.1.2.1.3. Efficacité sur la survie sans récurrence locale (SRL) comparativement à la chirurgie seule

Radiothérapie et CRT préopératoire ont démontré une forte amélioration de la SRL avec HR = 0.53 (IC 95% [0.46 – 0.62], p<0.01) et HR = 0.63 (IC 95% [0,42 – 0,97], p = 0,04) respectivement (Ma, 2017).

##### 5.5.1.2.1.4. Efficacité sur la survie sans récurrence métastatique (SRM) comparativement à la chirurgie seule

La radiothérapie et la CRT préopératoire n'ont pas démontré d'efficacité statistiquement significative sur la SRM : HR = 1.05 (IC 95% [0.85 – 1.28], p = 0,67) et 0.97 (IC 95% [0.76 – 1.24], p = 0,81) respectivement (Ma, 2017).

Il est important de noter que ces données sur l'efficacité sont basées sur une méta-analyse chinoise issue de données publiées et non de données individuelles. Les conclusions des analyses en sous-groupes sont donc à prendre avec précaution et ne sont pas présentées ici.

##### 5.5.1.2.1.5. Efficacité comparativement à la chimiothérapie péri-opératoire

Un essai chinois (FOWARC) chez 495 patients a comparé deux schémas de CRT préopératoire (avec et sans oxaliplatine) avec poursuite de la même chimiothérapie en post-opératoire, à une chimiothérapie pré-, et post-opératoire par FOLFOX (Deng Y, 2016). A trois ans, aucun bras n'est supérieur aux autres (Deng Y, ASCO 2018) en termes de récurrence locale, survie sans récurrence et survie globale. Ainsi, est confirmée l'inutilité de l'adjonction d'oxaliplatine à la 5fluoropyrimidine en pré-, voire post-opératoire, mais aussi est suggérée l'efficacité de la chimiothérapie péri-opératoire (**recommandation : grade C**). Ces résultats ouvrent la porte à d'autres essais comparant chimiothérapie pré-opératoire à la chimioradiothérapie.

#### 5.5.1.2.2. Tolérance de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie

##### 5.5.1.2.2.1. Effets secondaires

Les effets secondaires sur les suites post-opératoires les plus souvent rapportés sont les infections de paroi, les fistules anastomotiques et les occlusions digestives.

Dans la récente méta-analyse colligeant plus de 40000 patients (Ma, 2017), la radiothérapie et la CRT préopératoire augmentaient le risque d'infection de paroi : OR = 1,43 (IC 95% [1,17 – 1,74],  $p < 0,01$ ) et OR = 1,52 (IC 95% [1,08 – 2,16],  $p = 0,02$ ) respectivement.

Seule la CRT préopératoire semblait augmenter le risque de fistule anastomotique avec un OR = 1.22 (IC 95% [1,00 – 1,50],  $p = 0,05$ ), particulièrement en cas de chirurgie ouverte : OR = 1.25 (IC 95% [1.01 – 1.55],  $p = 0,04$ ), ce qui n'était en revanche pas retrouvé après en cas de chirurgie coelioscopique malgré un OR similaire de : OR = 1.3 (IC 95% [0.44 – 3.91],  $p = 0,63$ ). En revanche, il n'existait pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'occlusion digestive après la radiothérapie et la CRT préopératoire.

Le risque de mortalité post-opératoire était augmenté en cas de radiothérapie pré-opératoire avec un OR = 1.60 (IC 95% [1,04 – 2,47],  $p = 0.03$ ) ; néanmoins, une analyse en sous-groupe (même réserve) révèle que cette augmentation du risque ne concernait que les patients âgés de plus de 65 ans, les plus fréquemment rencontrés en France : OR = 2.12 (IC 95% [1.31 – 3.43],  $p < 0,01$ ). Deux autres facteurs semblaient influencer négativement sur la mortalité post-opératoire: une DEB < 35 et un régime « short-course » de radiothérapie courte ( $\leq 5$  fractions). Cette augmentation de la mortalité post-opératoire était aussi retrouvée en cas de CRT pré-opératoire : OR = 1,65 (IC 95% [1,04 – 2,59],  $p = 0,03$ ) (Ma, 2017).

Il est à noter que dans le contexte de la CRT, l'utilisation de fluoropyrimidines induit une toxicité digestive de grade  $\geq 3$  chez 10–40 % des patients, et même d'exceptionnelles toxicités létales. 5,3% de ses toxicités de grade 3-4 semblent être liées à un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (Deenen 2016; Lorient, 2018). Cela a motivé une recommandation de l'ANSM et de l'INCa diffusée en décembre 2018 de réaliser un dépistage systématique d'un déficit en DPD par dosage d'uracilémie (phénotypage) avant de débiter un traitement par 5-FU ou capecitabine.

#### 5.5.1.2.2.2. Qualité de vie et toxicités tardives

La radiothérapie a un impact négatif sur les fonctions sexuelle et digestive (Stephens, 2010), le risque d'impuissance, de dyspareunie et d'incontinence anale étant plus élevé en cas de radiothérapie associée à la chirurgie. Ce risque de toxicité accrue est cependant modéré si l'on utilise de petits volumes d'irradiation (Marsh, 1994) ne dépassant pas vers le haut l'interligne S2-S3 et protégeant le canal anal notamment pour les cancers du moyen rectum. Dans l'essai hollandais, les récurrences au-dessus de S3 étaient exceptionnelles pour les patients N0 avec résection en marges saines (Nijkamp, 2011). Cette approche de « petit pelvis » permet une réduction du volume recevant au moins 15 Gy (V15) sur l'intestin grêle de 65% en utilisant une technique 3D conformationnelle, et une réduction du V15 du grêle de 78% en RCMI. Similairement, Joye et al. proposent de descendre la limite supérieure du volume irradié à la hauteur de S1-S2 chez des patients N0 sans atteinte du fascia mésorectal (Joye, IJROBP 2015).

Dans l'essai ACCORD 12, la fréquence des toxicités tardives de grade  $\geq 3$  était inférieure à 3% à 5 ans (Azria, 2017). Le groupe CAPOX 50 présentait cependant une moins bonne fonction sphinctérienne comparativement au groupe CAP 45. La radiothérapie de contact associée comme complément de dose à la CRT ne semble pas augmenter la toxicité précoce ou tardive du traitement (Ortholan 2012, Frin, 2017). L'étude randomisée OPERA (NCT02505750) permettra d'analyser plus précisément l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie de contact en complément de la RCT.

#### 5.5.1.2.3. Indication de la radiothérapie ou de la chimioradiothérapie préopératoire

L'essai hollandais qui comportait une chirurgie de type TME a inclus des cancers des trois tiers du rectum et de stade I à III. L'analyse rétrospective de ces sous-groupes a suggéré l'inutilité de la radiothérapie pour les tumeurs du haut rectum (Kapiteijn, 2001). A l'inverse, l'essai CR07 montre une diminution significative des rechutes locales après radiothérapie courte préopératoire (25 Gy/5 fractions) pour tous les cancers du rectum, y compris ceux situés dans le haut rectum (Sebag-Montefiore, 2009). La CRT est recommandée en cas de tumeur non résécable du haut rectum. Elle peut rendre résécables des tumeurs qui ne l'étaient pas initialement (Braendengen, 2008) (**recommandation : grade B**).

**Une chimioradiothérapie préopératoire est recommandée pour les cancers T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum ou pour toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du fascia recti quel qu'en soit le siège et le stade. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (recommandation : grade A).**

#### 5.5.1.2.4. Choix du type de radiothérapie ou de chimioradiothérapie préopératoire

##### • Quelle chimioradiothérapie ?

Les derniers essais randomisés publiés permettent les constatations suivantes :

- **L'oxaliplatine associée à la capécitabine ou au 5 FU** (et concomitante d'une radiothérapie normofractionnée) augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore ni la stérilisation des pièces opératoires ni le contrôle local (Aschele, 2011 ; Gérard, 2010 et 2012 ; Schmoll, 2013 ; Allegra, 2015 ; Azria 2017). La chimioradiothérapie ne doit pas comporter d'oxaliplatine concomitant à la radiothérapie. L'oxaliplatine en cours de radiothérapie peut toutefois se discuter en cas de maladie métastatique.
- **La capécitabine** donne des résultats équivalents à ceux du 5 FU (Allegra, 2015 ; Gérard, 2010 ; Schmoll, 2014 ; Hofheinz, 2012).
- **La dose de 45 Gy (1,8 Gy par fraction)** semble donner, dans deux populations différentes, des taux de stérilisation tumorale (ypCR) inférieurs à ceux obtenus avec une dose de 50 Gy (2 Gy par fraction) avec 11,3 % de ypCR dans l'essai PETACC 6 (CAPOX 45) vs 16-19% dans les études ACCORD 12 (Azria, 2017) et STAR-01 (Aschele, 2011). En cas de dose de 50 Gy, il est proposé de réduire les volumes d'irradiation après 44 Gy pour n'inclure que la (les) tumeur(s) macroscopique(s). Après 75 ans, la dose de radiothérapie peut éventuellement être réduite à 45 Gy (1,8 Gy/F) (Wiltshire, 2006 ; Appelt, 2013 ; François, 2014 et 2016).

**Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :** il est possible d'envisager un traitement par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (45 Gy sur le pelvis, 1,8 Gy par fraction et 50 Gy sur le volume réduit, 2 Gy par fraction) (Tey, 2017). Cette technique n'est cependant pas recommandée par l'HAS à ce jour. Les avantages dosimétriques de la RCMI ont été démontrés, avec une diminution de la dose d'irradiation aux têtes fémorales, à l'intestin grêle et à la vessie (Zhao, 2015) ; une diminution des doses au bulbe pénien et à l'appareil génital féminin sont aussi envisageables avec cette technique. Des études rétrospectives ont déjà rapporté des résultats encourageants à court/moyen terme (Lupatelli, 2017) avec même un avantage clinique démontré sur la RC3D, pour les toxicités aiguës digestive et urinaire, dans une méta-analyse d'études rétrospectives (Wee, 2018). L'utilisation de la RCMI pourrait aussi permettre d'augmenter la dose d'irradiation à la tumeur et ainsi d'augmenter les possibilités de stérilisation tumorale (Appelt 2015). La RCMI permet

également l'utilisation d'un boost intégré ce qui limite le nombre de fractions par patient, et pourrait améliorer la protection des tissus sains par rapport à une RCMI simple (Lupatelli, 2017). Toutefois, elle pourrait augmenter le risque de lymphopénie lié à la multiplication des angulations de faisceaux, et une diminution de la réponse immune anti-tumorale. Des données comparatives prospectives seraient intéressantes à rassembler pour mieux évaluer ces nouvelles techniques.

- **Quels volumes ?**

Un consensus récent international a été établi pour décrire les indications d'irradiation des différents volumes ganglionnaires et pararectaux (Valentini, 2016).

Ces volumes sont les suivants :

	Mésorectum	Présacrés		Latéraux		Iliques externes	Fosses ischioanales	Inguinaux	Complexe sphinctérien
		Pelviens	Abdominaux	Postérieurs	Antérieurs				
cT3	+	+		+					
cT4	+	+		+	Atteinte antérieure	Atteinte antérieure	Sphincter externe, fosses ischioanales	Vagin (tiers inférieur), Sphincters (atteinte massive)	Sphincter externe
N2	+	+		+	+				
N+ présacré abdominal	+	+	+	+					
N+ latéraux postérieurs -iliaques internes)	+	+		+	+				
N+ latéraux antérieurs (ilio-obturbateurs)	+	+		+	+	+			

L'irradiation inguinale et iliaque externe dans certaines situations constitue un changement majeur par rapport aux habitudes françaises et aux recommandations de l'étude ACCORD12 (Azria et al, 2017). Elle n'est indiquée néanmoins que dans des cas rares d'envahissement du sphincter externe du canal anal ou de tumeur T4 antérieure avec envahissement massif de la prostate ou du vagin. Elle a été réalisée de cette manière dans les deux dernières études américaines et italiennes (Allegra 2015, Aschele 2011) et les techniques actuelles permettent d'irradier à ce niveau sans augmenter de façon excessive l'irradiation des autres tissus sains.

- **Chimioradiothérapie ou radiothérapie seule accélérée ?**

Le choix entre chimioradiothérapie longue ou radiothérapie courte 25/5 n'est pas tranché de façon nette. Un essai polonais (Bujko, 2004) ne montrait pas de différence mais rapportait un taux inhabituel de récurrence locale de 16 % avec la chimioradiothérapie longue. Un essai australien, qui a inclus seulement 326 patients (Ngan, 2012), ne montre pas de différence significative en termes de tolérance immédiate et de taux de rechute locale à 3 ans de 7,5 % après 25/5 et 4,4 % après chimioradiothérapie (50,4 Gy /25 fr) et 5-FU. Toutefois, pour les tumeurs distales, le taux de rechute locale a été de 12,5 % pour les tumeurs traitées par 25/5 versus 0 % pour celles traitées par chimioradiothérapie préopératoire. Avec de petits volumes irradiés, le protocole court 25/5 présente une tolérance acceptable à 3 ans (Sebag-Montefiore, 2009). Il est possible que le taux de contrôle local soit meilleur avec la chimioradiothérapie, notamment pour les patients avec une petite tumeur cT1-2N0M0 ou cT2/T3N0M0 < 4 cm : un essai randomisé ayant inclus peu de patients a montré un taux de rechute locale et de survie globale inférieurs après 25/5 versus un traitement long (respectivement 5% vs 35% et 47% vs 86%) (Wawok, 2018). Des données d'un essai de phase 3 ont montré par contre que les résultats de survie sans récurrence tumorale pourraient être améliorés après un 25/5, si la tumeur est initialement cT4 ou cT3 fixée (73% vs 65%) (Bujko, 2016). Dans cette étude, les schémas de chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante étaient complexes et différents entre les 2 bras, rendant l'interprétation difficile. Enfin, l'étude randomisée d'Erlandsson et al. (Erlandsson, 2017) a montré que le schéma court était équivalent au schéma long (étude Stockholm III) en termes de contrôle local. La survie sans rechute métastatique et la survie globale n'étaient également pas différentes. Dans cette étude, étaient toutefois inclus des stades très différents (notamment des patients avec tumeur ne justifiant pas de traitement néoadjuvant), sur une période de plus de 10 ans, ce qui laisse supposer une certaine hétérogénéité dans la stadification et les pratiques thérapeutiques (radiothérapie et chirurgie). Par ailleurs, la chimiothérapie néoadjuvante concomitante n'était pas administrée, rendant les résultats de cet essai ininterprétable au vu des standards actuels.

Le standard français reste donc la chimioradiothérapie longue (**accord d'experts**), mais le schéma court 5x5 peut également être proposé en RCP en particulier dans certaines situations : patients âgés (cf protocole NACRE) pour limiter le nombre de séances, ou patients métastatiques pour limiter la durée sans chimiothérapie efficace sur la maladie métastatique.

- **Techniques de radiothérapie associées à la radiothérapie externe ou utilisées seules :**

- **Radiothérapie de contact endocavitaire** (50 KV). Son service médical rendu est reconnu par la HAS (2008) et les autorités sanitaires anglaises (National Institute for Health and Care Excellence, 2015) pour les lésions T1-2-3. Une étude randomisée montre avec un long recul que, associée à la radiothérapie externe, elle augmente les réponses cliniques complètes, augmente significativement (70 % vs 40 %) le taux de conservation sphinctérienne et permet parfois de conserver le rectum soit après exérèse locale soit après une simple surveillance minutieuse (« watch and wait ») en cas de réponse clinique complète (Ortholan, 2012). La RT endocavitaire peut être délivrée avant (tumeur < 5 cm), ou après radiochimiothérapie concomitante (tumeurs ≥ 5 cm). Les dernières études rétrospectives retrouvent des résultats encourageants (Frin 2017; Dhadda 2017; Sun Myint 2017).
- **Curiethérapie à l'iridium**, soit interstitielle soit endocavitaire, elle peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire. Son efficacité en préopératoire (endocavitaire) montre qu'un petit volume d'irradiation < à 0,5 litre est efficace et très bien toléré (Vuong, 2007 ; Breugom, 2015).

#### 5.5.1.2.5. Délai entre radiothérapie et chirurgie

Un délai prolongé augmente le taux de pièces opératoires stérilisées mais ne modifie pas la survie globale (François, 1999 ; Cotte, 2016).

Le délai standard après radiothérapie courte était inférieur à une semaine (Folkesson, 2005). Des données du registre colorectal néerlandais semblent indiquer un risque de fistule majorée en cas de chirurgie avant un délai de 4 jours (Sparreboom, 2018). Après un protocole court 25/5, une chirurgie différée à 6 semaines semble possible sans toxicité accrue (Pettersson, 2015 ; essai PRODIGE 42 NACRE). L'essai Stockholm III évoque même une toxicité réduite dans ce cas. (Erlandsson, 2017).

L'essai GRECCAR 6 n'a pas montré de différence en termes de taux de réponse complète après un délai de 11 semaines versus 7 semaines après chimioradiothérapie longue. Au contraire, la morbidité était majorée et la qualité de la résection moins bonne (Lefèvre, 2016).

Une analyse rétrospective des essais coréens KROG 14-12, KROG 10-01 et KROG 11-02 semble indiquer un pic de la réponse complète histologique et du downstaging à 6-7 semaines pour la chimioradiothérapie longue tandis que le taux de réponse continuait à augmenter après 8 semaines pour les radiothérapies courtes (Lee, 2017).

Tous ces arguments semblent indiquer un délai optimal de la chirurgie entre 6 et 8 semaines après chimioradiothérapie longue et à au moins 6 semaines pour la radiothérapie courte.

#### 5.5.1.2.6. Conservation du sphincter et radiothérapie

La conservation du sphincter n'est problématique que pour les tumeurs du bas rectum dans les situations suivantes :

1. marge distale macroscopique prévisible < 1 cm
2. marge latérale prévisible infra-millimétrique
3. tumeur juxta-anales sans envahissement du sphincter interne
4. envahissement du sphincter interne
5. envahissement du sphincter externe

Le type de chirurgie est discuté en fonction de ces situations et de l'expertise du centre chirurgical : une résection antérieure du rectum peut être proposée dans les cas 1 et 2 alors que l'atteinte du sphincter externe impose la réalisation d'une amputation abdomino-périnéale. Pour les tumeurs juxta-anales ou envahissant le sphincter interne, une résection intersphinctérienne partielle ou totale peut être proposée. La discussion doit tenir compte de l'expertise de l'équipe chirurgicale et des risques de séquelles fonctionnelles qui restent importants (Rullier, 2013).

La chimioradiothérapie préopératoire peut-elle augmenter les chances de conservation sphinctérienne ? Plusieurs essais de phase 2 suggèrent qu'elle pourrait modifier, en cas de bonne réponse, l'indication chirurgicale initialement retenue, et augmenter le taux de conservation sphinctérienne (Marks, 1993 ; Rouanet, 2002 ; Crane, 2003 ; Luna-Perez, 2003 ; Kim DW, 2006 ; Weiser, 2009). Néanmoins, les études randomisées et les méta-analyses ne confirment pas ces données issues de centres experts (Bujko, 2006 ; Gérard, 2012). La radiothérapie ou la chimioradiothérapie préopératoire n'ont pas démontré la possibilité d'augmenter la conservation sphinctérienne, mais le manque de standardisation de la chirurgie comme de la réévaluation sont des défauts dans ces études.

#### 5.5.1.2.7. Stratégies de conservation rectale

Si l'association de chimioradiothérapie préopératoire suivie de chirurgie avec TME a réduit les récurrences locales à des taux inférieurs à 5 %, elle s'accompagne d'une morbidité importante et de séquelles fonctionnelles anorectales, urinaires et sexuelles.

Dans la littérature, la chimioradiothérapie permet une stérilisation complète dans 10 à 25 % des cas et il a été montré que les patients bons répondeurs à la chimioradiothérapie ont également un meilleur pronostic (Caprici, 2008). Il est légitime de se demander si la chirurgie est nécessaire chez ces patients.

Plusieurs équipes s'intéressent à une stratégie de conservation d'organe chez les patients bons répondeurs.

- **Stratégie « *Watch and wait* »**

Une première approche consiste en une surveillance des patients considérés en réponse complète après chimioradiothérapie ou « *Watch and Wait* ». Cette approche a été développée par Habr-Gama *et al.* au Brésil et publiée dans 18 articles différents, soit une cohorte de 361 patients, avec des taux de réponse complète variant de 20 à 30 %. Les taux de récurrence locale étaient de 5 à 25 % selon les articles et le délai d'évaluation de la réponse clinique complète, tout en gardant une survie sans maladie à 5 ans de 52 % et une survie globale de 85 %. Ces séries incluaient principalement des tumeurs cT2 ou cT3 mais également des tumeurs cT4. La réponse clinique complète était définie comme l'absence de résidu tumoral clinique (absence de tumeur, d'ulcère et biopsie négative) et les patients étaient surveillés de façon mensuelle. Néanmoins, le délai d'évaluation de la réponse complète variait selon les articles de 8 semaines à 14 mois. Ces résultats, bien qu'intéressants, sont difficilement reproductibles. D'autres équipes ont publié des taux de récurrences locales plus importants, avec une hétérogénéité importante parmi les séries publiées quant aux stades initiaux des tumeurs, aux traitements (doses et chimiothérapie associée), à la définition de la réponse complète et aux stratégies de surveillance (Glynn-Jones, 2012). Par ailleurs, ces patients en réponse complète ont après chirurgie rectale traditionnelle un pronostic excellent (94% de survie globale et 85 % de survie sans récurrence à 8 ans sur une série de 527 patients dans l'étude de Caprici *et al.*, avec des complications fonctionnelles éventuelles mais une surveillance probablement moins astreignante (Caprici, 2008).

- **Stratégie d'exérèse locale après chimioradiothérapie**

L'essai GRECCAR 2 est le seul essai randomisé comparant une exérèse locale (EL) à l'exérèse totale du mésorectum (TME) chez les patients bons répondeurs après chimioradiothérapie (Rullier, 2017).

De mars 2007 à septembre 2012, 186 patients ont été traités par chimioradiothérapie (Cap50), 148 bons répondeurs ont été randomisés, 3 patients exclus et 145 patients ont été analysés : 74 dans le groupe EL et 71 dans le groupe TME. Dans le groupe EL, 26 patients ont eu une TME complémentaire en raison d'une réponse histopathologique insuffisante (pT2-3 ou R1). En intention de traiter il n'y avait pas de différence significative sur tous les composants du critère principal d'évaluation composite (décès, récurrences, complications chirurgicales sévères, séquelles fonctionnelles) entre les groupes EL et TME. Cependant les analyses complémentaires ont montré l'influence du type de chirurgie EL vs. TME vs. TME complémentaire, sur la morbidité chirurgicale (12% vs. 22% vs. 46%, p=0.003) et les effets secondaires (19% vs. 30% vs. 59%, p=0.001). Les résultats histopathologiques ont montré 61% de bonne réponse (ypT0-1) ainsi qu'une association entre les réponses ganglionnaire et tumorale avec 0 ; 0, 8% et 40% ypN1 chez les ypT0, T1, T2 and T3, respectivement. L'analyse

de l'essai suggère qu'il aurait été possible de ne pas réopérer les patients pT2, qui étaient N0 au bilan initial ; en effet ces patients ont été réopérés en raison du risque ganglionnaire, seuls 2 patients avaient des ganglions envahis dans le mésorectum. De plus, dans le bras TME, les patients pT2 (cN0 au diagnostic) n'avaient que pour 2 % d'entre eux des ganglions envahis dans le mésorectum. Enfin, à 3 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les taux de récurrences locales (5.4% vs. 5.6%) et la probabilité de survie sans maladie (78.3% vs. 76.1%).

Les conclusions de cet essai sont que les petites tumeurs sont de bonnes candidates pour les stratégies de conservation rectale, et que cette stratégie est sûre sur le plan oncologique (pas plus de récurrences locales/à distance à 3 ans), par contre les TME complémentaires (prévues en cas de tumeur T2) induisaient une morbidité importante, ce qui oblige à affiner la sélection des patients et l'évaluation de la réponse.

Les études actuelles incluent des patients avec tumeurs rectales limitées (inférieures à 4 ou 5 cm) et testent différentes modalités d'intensification thérapeutique avec un objectif de préservation rectale. Parmi ces études, 2 études françaises randomisées sont en cours avec un objectif de taux de préservation rectale à un ou deux ans. L'étude OPERA (NCT02505750) qui augmente chez des patients cT2T3N0N1 (<5 cm) la dose d'irradiation grâce à l'utilisation de la contact-thérapie (randomisation +/- ajout de 90 Gy) ; dans cette étude l'excision locale ou une stratégie de surveillance (*watch and wait*), ne sont envisagées que s'il y a une réponse clinique complète. L'étude GRECCAR 12 (NCT02514278) randomise avant la chimioradiothérapie préopératoire une chimiothérapie néoadjuvante par 4 cycles de FOLFIRINOX chez des patients cT2T3N0N1 (<4 cm) ; la réponse est évaluée par examen clinique et IRM (TRG) et l'exérèse locale est proposée aux patients bons répondeurs. Compte tenu des résultats de l'essai GRECCAR2, les patients avec tumeur pT2 mais cN0 au bilan initial ne sont pas réopérés. Seuls les patients avec résultat histopathologique pT2 mais cN1 au bilan initial, pT3 ou R1 ont une TME complémentaire. L'objectif principal est de passer de 60% à 80 % de préservation rectale à 2 ans.

Une étude de phase III polonaise a randomisé la radiothérapie courte (5x5) et la chimioradiothérapie longue (50,4 Gy+5FU-leucovorin) en traitement néoadjuvant avant exérèse locale pour les ADK du rectum cT1-2N0M0 ou cT3N0M0 <4 cm (Wawok, 2018). Les effectifs de cette étude sont faibles (29 patients bras RT courte et 22 patients bras CRT longue). Les patients comme dans GRECCAR 2 étaient réopérés avec une proctectomie avec TME en cas de mauvaise réponse histologique sur la pièce d'exérèse locale (ypT1R1/T2-3). Cette étude montre une tendance non significative à une meilleure réponse histologique dans le groupe CRT longue (86% vs 66% de ypT0-1R0, p=0,11). Elle démontre par ailleurs la supériorité à long terme du bras CRT longue avec des taux de récurrences locales et de survie à 10 ans en faveur de la CRT longue (35% (RT) vs 5% (CRT) pour les récurrences (p=0.036) et 47% (RT) vs 86% (CRT) pour la survie (p=0,009)). On notait par ailleurs un taux élevé de patients nécessitant et refusant la chirurgie de rattrapage (46% des ypT1R1/T2-3 après exérèse locale) avec dans ce groupe des taux de récurrence/progression locales élevés : 79% à 10 ans. Les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution compte tenu des faibles effectifs. Ils suggèrent toutefois que dans le cadre de la conservation d'organe, la chimioradiothérapie semble plus efficace pour le contrôle local que la radiothérapie courte. Ils mettent par ailleurs en avant le danger du refus des patients pour la chirurgie de rattrapage conduisant à de mauvais résultats oncologiques. Il est donc impératif d'améliorer la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement conservateur du rectum pour limiter les chirurgies de rattrapage et de bien prévenir le patient de la nécessité de cette chirurgie de rattrapage en cas de mauvaise réponse histologique.

Au total, la stratégie de préservation rectale après réponse complète ou quasi-complète après chimioradiothérapie reste en cours d'évaluation.

Les résultats encourageants des études de phase 2 et 3 suggèrent que cette stratégie est applicable en centre expert chez des malades très sélectionnés :

1. présence d'importantes comorbidités, empêchant une chirurgie radicale plus lourde,
2. refus par le patient d'une chirurgie plus radicale,
3. excellente réponse à la chimioradiothérapie pour des tumeurs très bas situées nécessitant initialement une amputation abdomino-périnéale.

Ces propositions, basées sur les critères d'inclusions des études disponibles, restent à confirmer par les essais randomisés en cours.

Dans l'attente de leurs résultats, le traitement de référence reste la proctectomie avec exérèse totale du mésorectum quelle que soit la réponse à la chimioradiothérapie mais l'amputation abdomino-périnéale doit être rare et discutée en RCP en cas de réponse clinique complète.

## RÉFÉRENCES

**Le schéma actuel des bras témoins dans les essais randomisés est, en France, le protocole « CAP 50 » (recommandation : grade A) :**

- **50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction),**
- chimiothérapie concomitante : capécitabine (1 600 mg/m<sup>2</sup> réparties en 1 dose matin et soir de 800 mg/m<sup>2</sup> les jours de radiothérapie), après contrôle de l'absence de déficit en DPD, à demander dès la première consultation.
- délai de la résection chirurgicale : 7 ± 1 semaines après la fin de la RT.
- **Règles de qualité de la radiothérapie** : qu'elle soit utilisée en préopératoire ou en postopératoire, la RT doit être pratiquée avec les normes de qualité suivantes :
  - utilisation de photons de haute énergie (≥ 6 Mv),
  - avec 3 ou 4 faisceaux, en décubitus ventral (ou dorsal),
  - technique de RT conformationnelle 3D après acquisition d'images par scanner avec fusion IRM et/ou Tepsan, avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, canal anal, sacrum et bassin). La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) n'a pas démontré de bénéfice mais peut-être intéressante pour préserver le grêle ou la vessie et en cas de surimpression intégrée simultanée pour des T4 ou « gros » T3.
  - il est exceptionnel d'inclure dans les volumes traités les ganglions iliaques externes ou obturateurs sauf si ces ganglions sont manifestement envahis. La limite antérieure du CTV reste en général en arrière des uretères.

## OPTIONS (à discuter en RCP)

- **Le schéma FUFOL 45 Gy** reste *une recommandation de grade A*.
- **CAP 45** : 45 Gy et capécitabine 825 mg/m<sup>2</sup> matin et soir les jours de radiothérapie, qui est la référence dans beaucoup de pays (Europe, USA).
- **5FU continu.**
- **dose par fraction de 1,8 Gy** (au lieu de 2 Gy) avec des doses totales de 45 à 54 Gy,
- **CAP 50** avec capécitabine 825 mg/m<sup>2</sup> matin et soir.

- **Radiothérapie préopératoire** seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie notamment chez les patients âgés et fragiles. **Le schéma court 25/5** (dans un volume limité) est bien adapté à cette population âgée et permet d'éviter des déplacements nombreux.
- **Chimioradiothérapie postopératoire** (à base de 5FU continu ou de capécitabine) en cas de chirurgie sans traitement préopératoire et de tumeur R1. La technique d'irradiation est voisine de celle utilisée en préopératoire. Elle englobe largement l'anastomose en cas de résection antérieure et la cicatrice périnéale en cas d'AAP (Park, 2011).
- **L'AAP de sauvetage n'est pas recommandée** en cas de marge distale R1.
- **Les autres schémas** (fluoropyrimidines avec oxaliplatine ou irinotécan) et les associations avec des biothérapies (anti-VEGF ou anti-EGFr) ne doivent être utilisés que dans le cadre d'études contrôlées ou de maladie métastatique.
- **Radiothérapie de contact endocavitaire (50 Kv)** : seule pour les lésions T1N0 bien différenciées, toujours associée à la (chimio) radiothérapie externe en cas de lésion T2-3 chez des patients opérables ou non.
- **Curiethérapie à l'iridium, interstitielle ou endocavitaire.** Cette dernière peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire.
- **Stratégie de conservation rectale pour les lésions T2-T3- N0/1** : patients à inclure dans les essais en cours : GRECCAR 12 (Pr E Rullier) ou OPERA (Pr JP Gérard). Stratégie envisageable en centre expert hors essai pour des patients fragiles, refusant la chirurgie radicale ou avec tumeur basse imposant théoriquement une amputation abdomino-périnéale.

### 5.5.1.3. Chimiothérapie (CT)

#### 5.5.1.3.1. Chimiothérapie adjuvante

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 % à 60 % en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques récents (Sauer, 2004 ; Kapiteijn, 2001 ; Gérard, 2006 ; Bosset, 2006 ; Sebag-Montefiore, 2009 ; Gérard, 2012) ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 restait de 32 à 38 %.

#### Chimiothérapie par 5FU monothérapie

Aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU et acide folinique (AF) dans le cancer du rectum. Il existe des arguments dans la littérature en faveur de la chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines mais, en raison de l'étalement des études sur de nombreuses années, de l'hétérogénéité des patients inclus, de la chirurgie réalisée (exérèse ou non du mésorectum), des protocoles de radiochimiothérapie et de chimiothérapie adjuvante utilisés, de l'observance médiocre, toute conclusion avec des niveaux de preuve élevés est impossible. Les données des « essais historiques » publiés avant 1990 de chimiothérapie adjuvante (Bachet, 2010), les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante (Petersen, 2012) et surtout l'étude QUASAR (QUASAR Collaborative Group, 2007) suggèrent cependant qu'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines (par voie intraveineuse ou per os), diminue le risque de récurrence métastatique et améliore la survie après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Ce bénéfice semble similaire à celui observé dans le cancer du côlon.

La méta-analyse Cochrane de 2012 a analysé 21 essais randomisés (dont 11 essais occidentaux et 10 essais japonais) publiés entre 1981 et 2011 avec un total de 16 215 CCR dont 9 785 cancers du rectum (Peterson, 2012). Toutes comprenaient dans le bras traitement adjuvant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Dans 20 de ces essais, les patients n'avaient pas reçu de traitement néoadjuvant. En terme de SG, la chimiothérapie adjuvante permettait de diminuer significativement le risque relatif de décès de 17 % par rapport à une surveillance simple (HR = 0,83 ; IC 95 % : 0,76-0,91), mais avec une hétérogénéité entre les études (p = 0,09 pour un risque alpha fixé à 10 %). Le risque de récurrence locale ou métastatique était également diminué de 25 % (HR = 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,83) mais avec aussi une hétérogénéité entre les études (p = 0,03) qui ne permettait pas de conclusion claire.

L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant, après radiothérapie ou radiochimiothérapie préopératoire suivie de chirurgie, 4 cures de chimiothérapie adjuvante par 5FU et AF. Dans cet essai, seulement 43 % des patients ont reçu la totalité de la chimiothérapie prévue par le protocole et 28 % des patients n'ont jamais débuté la chimiothérapie adjuvante (Bosset, 2006), difficulté fréquente pour les stratégies postopératoires. Avec un recul de 10 ans cette chimiothérapie adjuvante n'a procuré aucun gain de survie sans rechute ou globale (Bosset, 2014).

Quatre essais, dont celui de l'EORTC, ont été réunis dans une méta-analyse récente. (Breugnot, 2015). Elle regroupait les données individuelles de 1 196 patients avec une tumeur située à moins de 15 cm de la marge anale, classée de stade II-III et opérée avec résection R0 après radiothérapie ou radiochimiothérapie néoadjuvante, avec ou sans chimiothérapie adjuvante postopératoire par fluoropyrimidines. Avec un suivi médian de 7 ans, la chimiothérapie adjuvante ne permettait d'augmenter ni la SG (HR = 0,97 ; IC 95 % : 0,81-1,17 ; p = 0,77) ni la SSR (HR = 0,91 ; IC 95 % : 0,77-1,07 ; p = 0,23). Il n'existait pas de différence pour la SSR à 5 ans avec ou sans chimiothérapie (35,5 % vs 36,5 %, p = 0,523). Cependant, en analyse de sous-groupes, les auteurs mettaient en évidence un bénéfice du traitement adjuvant chez les patients avec une tumeur située entre 10 et 15 cm de la marge anale (haut rectum) en ce qui concerne la SSR (HR = 0,59 ; IC 95 % : 0,40-0,85 ; p = 0,005) et la SSR à distance (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,40-0,94 ; p = 0,025). Cette méta-analyse a entraîné plusieurs lettres, discutant sa méthodologie. Seuls les patients avec un cancer du rectum ypTNM stade II et III ont été inclus, les patients avec un stade I ou en réponse complète histologique ont été exclus de l'analyse. Ainsi les patients les plus sensibles à la RCT ont été exclus et les patients les plus résistants gardés dans cette analyse. Il faut noter la faible observance à la chimiothérapie postopératoire avec seulement 48 à 73 % de patients ayant reçu la chimiothérapie adjuvante prévue.

### **Chimiothérapie par 5FU et oxaliplatine**

Les essais MOSAIC et C07 du NASBP ayant établi les standards de chimiothérapie pour le cancer du côlon autorisaient l'inclusion des cancers du haut rectum (tumeur débutant à 12 ou 15 cm de la marge anale, pas de radiothérapie préopératoire). Trois autres essais randomisés ont étudié l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à une fluoropyrimidine. (Hong, 2014 ; Rodell, 2014 ; Schmoll, 2014).

L'essai de phase II sud-coréen ADORE (ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer) chez 321 patients stades II et III, dont 20 % âgés de plus de 65 ans réséqués R0 (TME après chimioradiothérapie) a comparé un traitement postopératoire de 4 mois par 5-FU + AF à FOLFOX 6 modifié (ou FOLFOX 4s, avec oxaliplatine à 85 mg/m<sup>2</sup>). La SSR à 3 ans était significativement plus importante dans le bras FOLFOX 6m (72 % vs 63 %, p = 0,047) et cela a été confirmé à 6 ans (Hong YX, ASCO 2018). La SG à 3 ans était supérieure dans le bras FOLFOX 6m dans la première publication des données à 3 ans, mais elle n'est pas supérieure, à 6 ans, à celle observée sous 5FU-acide folinique. En analyse de sous-groupes, le bénéfice relatif du FOLFOX 6m pour la SSR était plus important et n'était significatif que

pour les stades III : 67 % vs 57 % (HR 0,60 ; IC 95 % : 0,37-0,98 ; p = 0,04). Dans le sous-groupe des patients ypN2, la survie globale était améliorée par le FOLFOX (H= 0,42 ; IC 95% 0,18-0,96 ; p=0,004) mais chez un nombre réduit de patients (n=63). L'essai chinois FORWARD chez 495 patients, n'a pas montré de supériorité du FOLFOX pendant la radiothérapie et poursuivi en post-opératoire par rapport à l'association LV5FU2-radiothérapie préopératoire, avec poursuite du LV5FU2 en postopératoire (DengY, ASCO 2018).

Enfin, deux essais de phase III, CAO/ARO/AIO-04 et PETACC 6, ont évalué l'ajout d'oxaliplatine à la RCT néoadjuvante et à la chimiothérapie adjuvante chez des patients avec un cancer du rectum cT3-T4 ou cN+M0. Ils ont été présentés en communication orale à l'ASCO en 2014, avec des conclusions discordantes (Rodel, 2015 ; Schmoll, 2014 non encore publié).

Le critère principal de jugement était dans ces 2 essais la SSR à 3 ans. Les patients étaient opérés avec TME et la durée de la chimiothérapie adjuvante était de 4 mois. L'étude CAO/ARO/AIO-04 a inclus 1 265 patients entre 2006 et 2010 et a évalué le 5-FU (continu pendant la RCT, bolus en postopératoire) versus un schéma avec oxaliplatine pendant la RCT, puis FOLFOX 6 après la résection pendant 4 mois (100 mg/m<sup>2</sup> d'oxaliplatine) (Rodel, 2015). Le traitement postopératoire a été reçu par 80 % des patients. Dans le bras FOLFOX 6, la SSR à 3 ans était significativement plus importante que dans le bras 5-FU (76 % vs 71 %, HR 0,79 ; p = 0,03). Les courbes de survie globale étaient strictement identiques. Il est difficile de faire la part de la responsabilité de l'intensification du traitement préopératoire et de l'adjonction de l'oxaliplatine au traitement postopératoire. (Rodel, 2015).

L'étude PETACC-6 (Pan European Trial Adjuvant Colon Cancer) a inclus 1 094 patients et utilisé la capecitabine seule ou associée à l'oxaliplatine (XELOX) pour 6 cycles (Schmoll, 2014). A l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 31 mois, les patients dans le bras capecitabine avaient une SSR à 3 ans similaire à celle des patients du bras XELOX (75 %, vs 74 % p = 0,78 ; HR 1,04 ; IC 95 % : 0,81-1,33). Dans le sous-groupe des patients ypTxN+ sur la pièce (n = 283), les résultats n'étaient pas meilleurs (IC 95 % : 0,67-1,42). Les résultats finaux à plus de 5 ans (Schmoll, ASCO 2018) ne montrent pas de différence de survie sans maladie (critère principal de l'étude) pour les ypN+ comme pour les ypN-, du taux de récurrence à 5 ans et de la survie globale.

Au total sur 4 études associant à l'oxaliplatine du 5FU intraveineux, dont deux de phase III, deux seulement sont positives sur la SSR, sans effet sur la survie globale, dont une étude de phase III qui a introduit l'oxaliplatine dès le traitement préopératoire. Une étude associant l'oxaliplatine à la capecitabine en population occidentale est négative. L'étude coréenne, sans oxaliplatine dans la chimioradiothérapie préopératoire, permettrait de retenir une présomption d'efficacité de l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU intraveineux dans le traitement adjuvant avec un niveau de preuve 2, mais elle n'est pas confirmée par l'étude chinoise qui a introduit l'oxaliplatine dès le traitement préopératoire. L'association Xelox ne peut pas être recommandée. Il reste donc difficile de conclure sur l'intérêt ou non de l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU dans cette situation.

**Les anticorps anti-EGFr (cetuximab) et les anti-angiogéniques (bevacizumab) testés en association avec la radiothérapie et/ou la chimioradiothérapie n'ont pas démontré d'intérêt et ne doivent pas être utilisés.** Le bevacizumab ou le cetuximab n'ont plus de place dans le traitement adjuvant du cancer du rectum, en raison de l'absence de données dans le rectum (pas d'essai randomisé évaluant la SSM à 3 ans) et de l'absence d'efficacité en traitement adjuvant des cancers du côlon (de Gramont, 2012 ; Taieb, 2012).

## Cas particulier des patients en réponse complète après CRT

Aucune étude n'a à ce jour clairement conclu sur le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients en réponse complète après CRT. En 2015, Maas *et al.* dans une analyse poolée de 13 études colligeant plus de 3300 patients ne retrouvaient pas d'impact de la chimiothérapie adjuvante pour le sous-groupe de patients en réponse complète après CRT (290 patients avec chimiothérapie vs 608 patients sans chimiothérapie) (Maas M, 2015). Plus récemment une analyse de cohorte américaine sur 2764 patients en réponse complète après CRT avec utilisation de score de propension et comparant 741 patients avec chimiothérapie adjuvante et 741 patients sans chimiothérapie adjuvante retrouvait un impact favorable de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale (HR=0,50 ; 95% IC : 0,32-0,79 ; p=0,005) (survie à 5 ans : 94,7% avec chimiothérapie vs 88,4% sans chimiothérapie, p=0,005) , en particulier pour les patients initialement cT3/T4N+ (Polanco, 2018). Cette dernière étude semble plus puissante que la précédente mais reste une étude rétrospective dont les résultats sont à prendre avec précautions. La chimiothérapie dans le cas particulier des patients en réponse complète après CRT peut être considérée comme une option à discuter en RCP.

### 5.5.1.3.2. Chimiothérapie néo-adjuvante

**Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX 6m ou XELOX ou FOLFIRINOX) peut être discutée** pour les tumeurs non résécables, ce d'autant que les premiers résultats des phases II randomisées de chimiothérapie d'induction sont encourageants en termes de toxicité et d'observance (Chua, 2010 ; Fernandes-Martos, 2010, Schrag, 2014) (*avis d'experts*).

Une chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité d'une radiochimiothérapie seconde (Fernandez-Martos, 2010). L'essai RAPIDO et l'essai PRODIGE 23 permettront de juger de son efficacité pour améliorer la survie sans rechute ou la survie globale (Nilson, 2013).

Une étude chinoise ne montre pas de supériorité de la chimioradiothérapie avec oxaliplatine, avec poursuite du FOLFOX en post-opératoire, sur une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX, qui peut donc être proposée aux patients ayant un antécédent d'irradiation pelvienne ou une autre contre-indication à la radiothérapie (**recommandation : grade B**).

### 5.5.1.3.3. Chimiothérapie à visée palliative

Dans un essai de phase II non randomisé de la FFCD chez 65 patients présentant un adénocarcinome rectal métastatique, la trichimiothérapie par FOLFIRINOX (Bachet JM, ASCO 2017) a montré un taux de contrôle de la maladie à 4 mois de 94 % (revue indépendante), une réduction des rectorragies présentes initialement dans 42 % des cas, à 3 % après 8 cycles, tandis que la prévalence du syndrome rectal passait de 60% à 7 %. Ce type de traitement peut donc être proposé, chez les patients qui peuvent la supporter, à visée symptomatique (**recommandation : grade C**).

## 5.5.2. Stratégie

La stratégie thérapeutique dépend du siège de la tumeur, de son classement par l'échoendoscopie (tumeurs T1 et T2) et/ou par l'IRM (tumeurs T3 T4) et du bilan d'extension préthérapeutique. Elle repose aussi sur l'opérabilité du patient et son souhait plus ou moins affirmé d'éviter une éventuelle chirurgie mutilante. Elle est systématiquement décidée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) après que le chirurgien référent ait examiné le patient pour apprécier les différentes possibilités de techniques chirurgicales. Une évaluation de la réponse tumorale clinique par le chirurgien après traitement néoadjuvant est

recommandée. Elle peut aboutir à une modification du geste chirurgical initialement envisagé. (Glimelius, 2013 et RPC 2015 ; Lakkis, 2015).

### 5.5.2.1. Tumeurs T1 sm1, N0

Ces tumeurs dont la biopsie simple est parfois imprécise quant au degré de malignité et d'infiltration sont considérées comme « de petites lésions de très bon pronostic » avec un risque d'envahissement ganglionnaire < 10 % (Société Européenne d'Endoscopie Digestive ; Morino, 2014).

N.B. : Le traitement des adénomes avec cancer *in situ* ou intra-muqueux est décrit dans le chapitre 3 « cancer du côlon » du TNCD.

## RÉFÉRENCES

- **Exérèse locale :**
  - Exérèse locale chirurgicale par voie trans-anales (**recommandation : grade C**).
  - Ou dissection sous-muqueuse endoscopique (mieux que la mucosectomie) par un gastroentérologue expert (**recommandation : grade C**).

Il est essentiel d'éviter toute fragmentation de la tumeur lors de l'exérèse et de l'adresser bien orientée pour l'examen anatomopathologique.

- **En cas d'exérèse incomplète (marge  $\leq 1$  mm par rapport à l'adénocarcinome) ou d'extension tumorale en profondeur supérieure à celle attendue (pT1sm2 à pT3) ou de facteur péjoratif** (envahissement vasculaire ou péri nerveux, tumeur indifférenciée etc.), la résection du rectum est nécessaire, sans délai (**recommandation : grade B**). En cas de risque opératoire élevé notamment chez des personnes âgées et fragiles (ou refus d'amputation abdomino-périnéale) une radiothérapie post-exérèse locale peut être discutée (RT externe +/- chimiothérapie concomitante +/- RT contact) (**recommandation : grade C**).

## OPTIONS

- **Résection du rectum avec conservation sphinctérienne** réalisée selon les modalités décrites précédemment (cf. 5.5.1.1) ; elle est un traitement standard lorsque l'exérèse locale n'est pas possible (**recommandation : grade C**).
- **Amputation abdomino-périnéale** : elle doit être exceptionnelle pour une tumeur T1, une marge d'exérèse supra-millimétrique devant toujours pouvoir être obtenue par une technique chirurgicale adéquate (**recommandation : grade A**).
- **Radiothérapie de contact** (+/- RT externe si T1 sm3  $\pm$  RCT) chez des patients pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas retenue. (Grade C).

### 5.5.2.2. Tumeurs T1 sm2-3, T2N0 ou mrT3 a-b N0 < 4 cm

L'IRM et l'échoendoscopie rectale montrent pour les lésions T3 une faible pénétration dans la graisse du mésorectum ( $\leq 5$  mm) et leur diamètre est < 4 cm (T3 a ou b). Ces tumeurs sont considérées comme des lésions encore précoces avec un risque métastatique faible.

## RÉFÉRENCES

- **La résection antérieure du rectum** réalisée selon les modalités décrites précédemment (cf. 5.5.1.1) est le traitement standard pour les T2 et T3 a-b du haut rectum et pour les T2 du moyen rectum (**recommandation : grade B**).
- En cas de classement pN1-2 ou R1, traitement postopératoire cf. 5.5.2.3.2.
- **Pour les T3 du rectum moyen et inférieur** : CRT préopératoire. Protocole CAP 50 (**recommandation : grade A**).
- **Si la lésion T2 est située sur le rectum distal et antérieur**, une CRT de type CAP 50 (50 Gy + capécitabine) peut être proposée en préopératoire (**accord d'experts**).
- **Recherche de déficit en DPD** par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation de la capécitabine (**accord d'experts**).

## OPTIONS

- **CAP 45** (45 Gy + capécitabine 825 mg/m<sup>2</sup> les jours de radiothérapie (**recommandation : grade A**)).
- **Chez des personnes âgées ou fragiles**, une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible ainsi qu'une RT seule à la dose de 45 ou 50 Gy/5 semaines.
- **Pour les cT3a-b du moyen rectum**, la chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est une option qui peut être discutée en RCP seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire (cN0) et est localisée en région postérieure sans aucun signe péjoratif : pas d'EMVI (*extra mural vascular invasion*), CRM (marge circonférentielle avec le *fascia recti* ≥ 2 mm), cN0 en IRM (**avis d'experts**).
- **Pour les T3 du moyen et bas rectum**, si un downstaging n'est pas nécessaire pour espérer une chirurgie RO (CRM > 2 mm), la radiothérapie seule accélérée 25/5 est une option (**recommandation : grade A**).
- **Chez des personnes inopérables et tumeur du bas/ moyen rectum** : CRT CAP 50 (ou CAP 45) associée à une radiothérapie endocavitaire (**recommandation : grade C**).

En cas de contre-indication à la radiothérapie, une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX peut être discutée en RCP (**recommandation : grade C**).

- Après une CRT préopératoire, une évaluation clinique minutieuse avec toucher rectal, rectosigmoïdoscopie ou rectoscopie rigide et IRM permet d'évaluer la réponse tumorale. Une réponse clinique complète (pas de tumeur visible, paroi rectale souple, IRM : TRG1 ou 2) peut faire discuter selon le contexte clinique :
  - Un geste chirurgical plus conservateur de type exérèse locale transanale avec analyse minutieuse de la pièce opératoire, présentée au patient comme une « macro-biopsie », avec complément d'exérèse TME rapide si constatation péjorative (**avis d'experts**).
  - Une simple surveillance régulière et minutieuse qui peut se discuter chez des patients fragiles et bien informés (**avis d'expert**).
  - Ces options, discutées en RCP spécialisée, imposent l'accord d'un patient éclairé sur le rapport bénéfique/risque de cette stratégie et doivent être réservées à des centres experts.
- **L'amputation abdomino-périnéale doit être très rare.**

## ESSAIS CLINIQUES

- **Étude franco européenne OPERA** phase III T2 T3 < 5cm : CAP 45 + boost RT externe vs boost RT contact. Si réponse clinique complète, surveillance ou exérèse locale sinon exérèse radicale (TME). Coordonnateur : Pr J.P. Gérard (jean-pierre.gerard@nice.unicancer.fr).
- **Étude GRECCAR 12**, phase III T2 T3 < 4 cm : CAP 50 versus 6 cycles FOLFIRINOX + CAP 50 puis exérèse locale si bonne réponse. Coordonnateur : Pr E. Rullier (eric.rullier@chu-bordeaux.fr).
- **Essai PRODIGE 42-NACRE** : patient > 75 ans, phase III CAP 50 vs 25/5 préopératoire (eric.francois@nice.unicancer.fr).
- **Etude NORAD01** : phase III, cT3N0 ou cT1T3N+, tumeurs résécables d'emblée (CRM>2mm) : chimiothérapie néoadjuvante FOLFIRINOX vs chimioradiothérapie néoadjuvante CAP 50 (antoine.brouquet@aphp.fr).

### 5.5.2.3. Tumeurs T3 ≥ 4cm ou mrT3 c-d ou N1

Ces tumeurs définies par l'IRM représentent un risque intermédiaire tant sur le plan local que métastatique. Une possibilité de conservation de l'organe est très improbable et une chirurgie radicale représente le traitement essentiel généralement précédé par un traitement néoadjuvant.

#### 5.5.2.3.1. Traitement préopératoire

## RÉFÉRENCES

- **Moyen et bas rectum** : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une chimioradiothérapie selon les schémas décrits en 5.5.1.2.4 avec comme référence 50 Gy et capecitabine 1600 mg/m<sup>2</sup> les jours de RT (CAP 50) (**recommandation : grade A**).
- **Recherche de déficit en DPD** par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation de la capecitabine (**accord d'experts**).
- **Haut rectum** : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. (**accord d'experts**).

## OPTIONS

- CAP 45 (45 Gy + capecitabine 825 mg/m<sup>2</sup> les jours de radiothérapie (**recommandation : grade A**)).
- **Moyen rectum** : en cas d'envahissement limité du mésorectum, avec marge circonférentielle avec le *fascia recti* > 1mm en IRM, la toxicité de l'association CRT (en fait modérée avec les techniques conformationnelles 3D et de petits volumes) et le moindre risque de résection R1 peuvent faire discuter la radiothérapie seule (éventuellement selon le schéma court 25 Gy en 5 séances). La chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est du domaine de la recherche clinique et discutée en RCP seulement si la lésion ne présente pas d'envahissement ganglionnaire majeur, (N0) et est localisée en

région postérieure sans aucun signe péjoratif : pas d'EMVI (*extra mural vascular invasion*), CRM (marge circonférentielle avec le *fascia recti*  $\geq 2$  mm), N0 en IRM (**accord d'experts**).

- **Haut rectum** : traitement préopératoire par radiochimiothérapie ou RT seule de type 25/5 si *fascia recti* menacé (**recommandation : grade B**).
- **Chez des personnes âgées ou fragiles**, une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible ainsi qu'une RT seule à la dose de 45 ou 50 Gy/5 semaines.
- **En cas de contre-indication à la radiothérapie**, FOLFOX péri-opératoire (**recommandation : grade C**)

## ESSAIS CLINIQUES

- **Essai PRODIGE 42-NACRE** : patient > 75 ans, phase III CAP 50 vs 25/5 préopératoire (eric.francois@nice.unicancer.fr).
- **Etude NORAD01** : phase III, cT3N0 ou cT1T3N+, tumeurs résécables d'emblée (CRM $\geq$ 2mm): chimiothérapie néoadjuvante FOLFIRINOX vs chimioradiothérapie néoadjuvante CAP 50 (antoine.brouquet@aphp.fr).
- **Etude GRECCAR 14** : phase III : tumeur localement avancée : CRM < 2mm ; T3c-d N0–N2 ; T4a-b ; envahissement extramural veineux : traitement personnalisé en fonction de la réponse tumorale : 6 cures de FOLFIRINOX puis en fonction de la réponse : chirurgie d'emblée, CAP50 puis chirurgie ou CAP60 puis chirurgie (Philippe.Rouanet@icm.unicancer.fr).

### 5.5.2.3.2. Traitement postopératoire

**Le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire.** Dans tous les cas, le dossier d'un patient ayant un cancer du rectum doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en pré- puis en postopératoire. Le rapport toxicité/efficacité doit être expliqué, compris et accepté par le(a) patient(e).

- **Cancers du rectum sus-péritonéal (haut rectum)** : ils doivent être considérés comme des cancers du côlon et pris en charge de la même manière pour l'indication d'une chimiothérapie adjuvante (**recommandation : grade B**).
- **Cancers du moyen et du bas rectum** : le traitement adjuvant sera discuté en fonction du stade pTNM sur la pièce de résection, de la présence d'une résection R1 et de l'administration ou non d'une radiothérapie ou CRT néoadjuvante : après RCT et chirurgie, la survie des patients semble mieux corrélée au stade yp ou pTNM sur la pièce opératoire qu'au cTNM établi sur le bilan morphologique préthérapeutique.

#### 1) Patient ayant reçu une CRT ou RT préopératoire

- **Tumeur en réponse histologique complète (ypT0N0)** : Pas de traitement adjuvant (**accord d'experts**)
- **Tumeur (y)pT1-T2N0** : Pas de traitement adjuvant (**recommandation : grade A**).

- **Tumeurs-ypT3-T4N0 ou ypN1-2 :**

Aucun consensus ne peut être obtenu après analyse de la littérature.

- **ypTxN0** : pas de chimiothérapie adjuvante (**accord d'experts**)
- **Patient < 70 ans et ypN+** : FOLFOX 4s (6m) pendant 6 mois (**accord d'experts**).  
Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.
- **Patient ≥ 70 ans et ypN+** : FOLFOX 4s (6m) ou fluoropyrimidine seule à discuter après évaluation oncogériatrique (**accord d'experts**).  
Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.
- **Recherche de déficit en DPD** par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation du 5FU (**accord d'experts**).

- **Tumeurs avec une résection R1 :**

- **Patient < 70 ans** : FOLFOX 4s (6m) pendant 6 mois (**accord d'experts**)
- **Patient ≥ 70 ans** : FOLFOX 4s (6m) à discuter après évaluation onco-gériatrique (**avis d'experts divergents**).  
Le faible niveau de preuve de l'efficacité de l'oxaliplatine doit faire interrompre ce médicament dès l'apparition d'une toxicité neurologique sensitive persistante entre deux cures, et poursuivre le LV5FU2.
- **Recherche de déficit en DPD** par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation du 5FU (**accord d'experts**).

## 2) *Patient n'ayant pas reçu de CRT ou RT préopératoire*

- **Tumeur pT3-T4 N0 R0**

Pas de traitement postopératoire (**recommandation : grade A**).

- **Tumeurs avec une résection R1 ou tumeur perforée**

CRT 50,4Gy associée à une fluoropyrimidine (**recommandation : grade A**).

- **Tumeurs pN1-2**

- **Patient < 70 ans** : CRT (**recommandation : grade A**) ou chimiothérapie adjuvante 6 mois de type FOLFOX 4s (6m) ou XELOX (**accord d'experts**) en cas de chirurgie imparfaite
- **Patient ≥ 70 ans** : CRT (**recommandation : grade A**) ou chimiothérapie adjuvante 6 mois à discuter après évaluation oncogériatrique (**accord d'experts**) en cas de chirurgie imparfaite.
  - **En cas de contre-indication à la CRT postopératoire**, chimiothérapie postopératoire par analogie avec le cancer du côlon par LV5FU2 simplifié ou capécitabine ou FOLFOX 4s (6m) ou Xelox (**accord d'experts**) pendant 6 mois ou radiothérapie postopératoire seule (**accord d'experts**).

- **Recherche de déficit en DPD** par dosage de l'uracilémie (phénotypage) avant l'utilisation de la fluoropyrimidine (**accord d'experts**).

#### **5.5.2.4. Tumeurs T4 à risque de résection R1 ou R2 ou certaines T3 N2 avec marges circonférentielles à risque d'envahissement (stade TNM radiologique ± biopsie)**

Elles correspondent à des tumeurs T4 fixées au TR à la paroi pelvienne et adhérentes aux organes de voisinage à l'IRM. On les décrit souvent comme "localement avancées". Elles exposent à un risque majoré de rechute locale mais aussi de métastases à distance.

#### **RÉFÉRENCES**

- **Chimioradiothérapie préopératoire selon les schémas décrits en 5.5.1.2.4. et notamment le protocole CAP 50.**
- **En cas d'extension régionale chez un sujet jeune**, en l'absence d'adénopathie à distance, une **exérèse élargie mutilante** (organes génito-urinaires ou sacrum) doit être discutée au cas par cas si une résection R0 peut être espérée (**recommandation : grade C**).
- **Si l'exérèse s'avère impossible**, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques (prothèse ou hémostase) ou à une colostomie d'amont si nécessaire.
- **Traitement postopératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 et/ou pN1-2 :**
  - en l'absence de traitement préopératoire, une CRT est recommandée (**accord d'experts**) suivie d'une chimiothérapie (FOLFOX ou XELOX pendant 6 mois) (**accord d'experts**).
  - Si un traitement néoadjuvant a été reçu, une CT par FOLFOX pendant 6 mois est recommandée (**accord d'experts**).

#### **OPTIONS**

- **CRT à la dose de 60 Gy**
- Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), 5FU en perfusion continue (**accord d'experts**)
- **RT peropératoire** en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) si technique disponible
- **Pour des patients inopérables pour raison médicale**, la CRT ou la RT exclusive peuvent être proposées dans un esprit palliatif
- **En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en préopératoire et n'ayant pas reçu de traitement préopératoire**, une CRT est recommandée (**accord d'experts**). En cas de contre-indication à la CRT postopératoire, une radiothérapie ou chimiothérapie postopératoire, voire l'abstention thérapeutique peuvent être retenues (**accord d'experts**).
- **En cas de réponse complète ypT0N0** : chimiothérapie adjuvante possible à discuter en RCP (**accord d'experts**)

## ESSAI CLINIQUE

- **Etude GRECCAR 14** : phase III : tumeur localement avancée : CRM < 2mm ; T3c-d N0–N2 ; T4a-b ; envahissement extramural veineux : traitement personnalisé en fonction de la réponse tumorale : 6 cures de FOLFIRINOX puis en fonction de la réponse : chirurgie d'emblée, CAP50 puis chirurgie ou CAP60 puis chirurgie (Philippe.Rouanet@icm.unicancer.fr).

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

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

## RÉFÉRENCES

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

## OPTIONS

Plusieurs options stratégiques sont possibles :

- Traitement chirurgical en un temps après CRT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) métastase(s)
- Traitement séquentiel après CRT, avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive
- Peuvent également se discuter :
  - une chimiothérapie néoadjuvante 4 à 6 cycles
  - une radiothérapie courte (25/5) permettant de débiter rapidement une chimiothérapie plus active sur les métastases, puis 3 mois plus tard chirurgie rectale et des métastases, suivie d'une reprise de la chimiothérapie jusqu'à un total de 6 mois
  - une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur rectale.

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

## RÉFÉRENCES

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

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

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

De nombreuses publications de séries non randomisées rapportent une meilleure survie des patients présentant un cancer colorectal avec métastases non résécables lorsque la résection du primitif a été réalisée (Faron M, 2015 ; Ishihara, 2014). Cependant à ce jour aucune étude randomisée n'a pu être menée à terme en particulier pour le cancer du rectum. La résection du primitif en cas de métastases non résécables bien contrôlées sous chimiothérapie peut être une option discutée en RCP et avec le patient en prenant en compte les risques de complications chirurgicales et de séquelles postopératoires digestives et génito-urinaires.

En cas de symptômes gênants liés à la présence de la tumeur primitive (rectorragies, symptômes pelviens), une chimiothérapie intensive par FOLFIRINOX pendant 6 mois si possible peut-être proposée (**recommandation : grade C**).

## 5.6. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

### 5.6.1. Les moyens diagnostiques disponibles sont :

- L'examen clinique, en particulier les touchers pelviens et la rectoscopie rigide en cas de traitement ayant conservé le sphincter (ou le rectum). (Jeffery M, 2016)
- Le bilan biologique hépatique. Le dosage des phosphatases alcalines peu spécifique n'est pas recommandé (conférence consensus 1998).
- L'ACE est le principal marqueur biologique utilisable. Sa sensibilité pour la détection des récurrences est meilleure pour les métastases hépatiques que pour les récurrences locorégionales. Sa spécificité est mauvaise et l'impact sur la survie de son dosage répété n'est pas démontré (Jeffery M, 2016).
- L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85% peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère isoéchogène, taille < 10 mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95%. Elle peut également montrer des adénopathies ou une carcinose péritonéale.
- La radiographie de thorax est un examen peu sensible mais peu coûteux, et peu irradiant pour la recherche des métastases pulmonaires. La TDM est plus sensible pour détecter les

métastases pulmonaires. Il n'est toutefois pas établi que le dépistage et le traitement précoces des récidives pulmonaires aient un impact sur la survie dans le cancer du rectum.

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

### 5.6.2. Stratégie de surveillance

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

#### 5.6.2.1 Dans les 5 premières années

##### **RÉFÉRENCE (accord d'experts)**

**La surveillance ne doit intéresser que les patients qui pourront bénéficier d'un traitement de la récidive.**

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- **Échographie abdominale et radiographie de thorax en alternance avec scanner thoraco-abdomino-pelvien** tous les 3 mois pendant 3 ans puis scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 2 ans.
- **Coloscopie à 3 ans** puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes et dans les 6 mois post opératoires si initialement incomplète.

##### **OPTIONS**

- **Dosage d'ACE** trimestriel.
- **Scanner thoraco-abdominopelvien** en remplacement de l'échographie et de la radiographie de thorax en cas de patient obèse.
- **EER** peut être proposée en l'absence d'amputation (écho transvaginale possible chez la femme) en cas de doute sur une récidive.
- **IRM pelvienne** si AAP ou si conservation du rectum et de l'anus après traitement néoadjuvant (habituellement RCT) et exérèse locale ou doute sur une récidive.

## ESSAI CLINIQUE

- **L'essai PRODIGE 13** (surveillance du cancer colique ou rectal stade II ou III opéré à visée curative. Double randomisation : R1 suivi ou non de l'ACE et R2 suivi avec ou sans scanner TAP - Coordonnateur : C LEPAGE) a terminé ses inclusions (n = 2 009) en avril 2015 et devrait permettre des recommandations mieux motivées. Il est à noter que la première analyse intermédiaire (256 évènements) n'a montré aucune différence de survie entre les différents groupes de surveillance. La prochaine analyse intermédiaire est prévue en fin d'année 2019.

### 5.6.2.2. Après 5 ans

## RÉFÉRENCE

- Le risque de récurrence entre 5 et 10 ans est faible mais non nul de 7,6% (Cottet V, 2015). Il faut donc surveiller 13 patients survivants à 5 ans pour mettre en évidence une récurrence.
- **Pas de référence** : On peut proposer un examen clinique, une échographie, une radio de poumon et une coloscopie dont la fréquence sera fonction de la découverte éventuelle d'adénomes.

## 5.7. TRAITEMENT DES RÉCIDIVES LOCO-RÉGIONALES

## RÉFÉRENCES

- Les récurrences loco-régionales des cancers du rectum peuvent être accessibles à une **exérèse curative surtout après exérèse locale ou résection antérieure**. Il s'agit de la seule chance d'assurer une survie prolongée : lorsqu'une exérèse curative est réalisée, elle peut offrir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 20 %.
- La douleur, problème majeur au cours de l'évolution des récurrences locorégionales des cancers du rectum, doit être combattue par l'utilisation adaptée **des traitements antalgiques**. En cas de difficulté à contrôler les douleurs, le recours à des spécialistes algologues est recommandé.

## OPTIONS

- **Les résections palliatives**, laissant de la tumeur en place contre les parois du pelvis ou le sacrum sont discutables. Dans ces circonstances, la survie globale est inférieure à 3 ans avec une survie médiane de 12 mois. Elles sont cependant indiquées lorsqu'elles sont susceptibles d'améliorer le confort du patient en cas d'invasion vésicale symptomatique ou de fistules surinfectées. Les traitements combinés peuvent améliorer le pronostic de ces exérèses palliatives.
- **La colostomie** peut être rendue nécessaire en raison de l'obstruction intestinale ou de l'importance du syndrome rectal.

- **Les traitements palliatifs endocavitaires** (laser, radiothérapie, électrocoagulation) et les prothèses expansives mises par voie endoscopique peuvent éviter la colostomie dans les cas favorables ou en retarder l'échéance.
- **La radio +/- chimiothérapie** peut être le seul traitement palliatif des récidives loco-régionales ou être indiquée avant une réintervention si le patient n'a pas été irradié lors du traitement initial.
- **La chimiothérapie** par oxaliplatine ou irinotécan associés au 5FU en perfusion continue peut avoir un impact sur les symptômes. Son influence sur la survie n'a pas été étudiée. Une tri-chimiothérapie par FOLFIRINOX peut être proposée si l'état général du patient le permet, comme pour les tumeurs métastatiques (accord d'experts)
- **Chirurgie d'exérèse +/- CHIP** (chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale) avec mitomycine en cas de récurrence péritonéale.

## ESSAI CLINIQUE

- **GRECCAR 15** : Etude randomisée de phase III comparant chimiothérapie suivie de ré-irradiation pelvienne versus chimiothérapie seule en traitement préopératoire des récidives locorégionales des cancers du rectum (GRECCAR – PRODIGE – FRENCH) (quentin.denost@chu-bordeaux.fr).

## 5.8. ARBRES DECISIONNELS

### T1 sm1 N0

#### Référence

- **Exérèse locale chirurgicale ou endoscopique**
  - Mucosectomie sans fragmentation (< 2 cm)
  - Dissection sous muqueuse endoscopique (> 2 cm)
  - Microchirurgie transanale endoscopique (TEM) (> 2 cm)

Après exérèse locale et examen anatomo-pathologique :

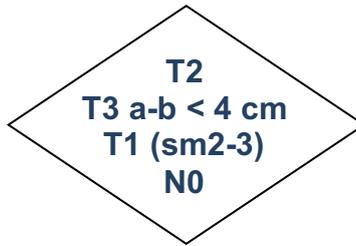
- Reprise immédiate par résection antérieure si pT>sm2 ou R1

- **Résection antérieure**

#### Options

- Chimioradiothérapie adjuvante après exérèse locale si patient fragile et facteur(s) anapath. péjoratif(s)
- Radiothérapie de contact +/- radiothérapie externe notamment si patient très fragile

Amputation abdomino-périnéale exceptionnelle



### Référence

- **Haut rectum (T2 moyen rectum)**  
Résection antérieure  
Si facteur péjoratif sur pièce opératoire  
chimio-radiothérapie postopératoire
- **T3 rectum moyen ou inférieur**  
chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)
- **T2 inférieur et antérieur**  
chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)

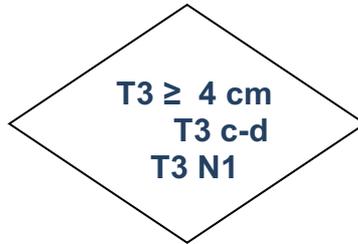
### Options

- Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
  - 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

- GRECCAR 12 : Phase III - critère : conservation de l'organe à 1 an
- OPERA : Phase III - critère : conservation de l'organe à 3 ans
- PRODIGE-NACRE Phase III - critère : taux de chirurgie – toxicité
- NORAD01 : Phase III - critère : non infériorité - survie sans récurrence à 3 ans



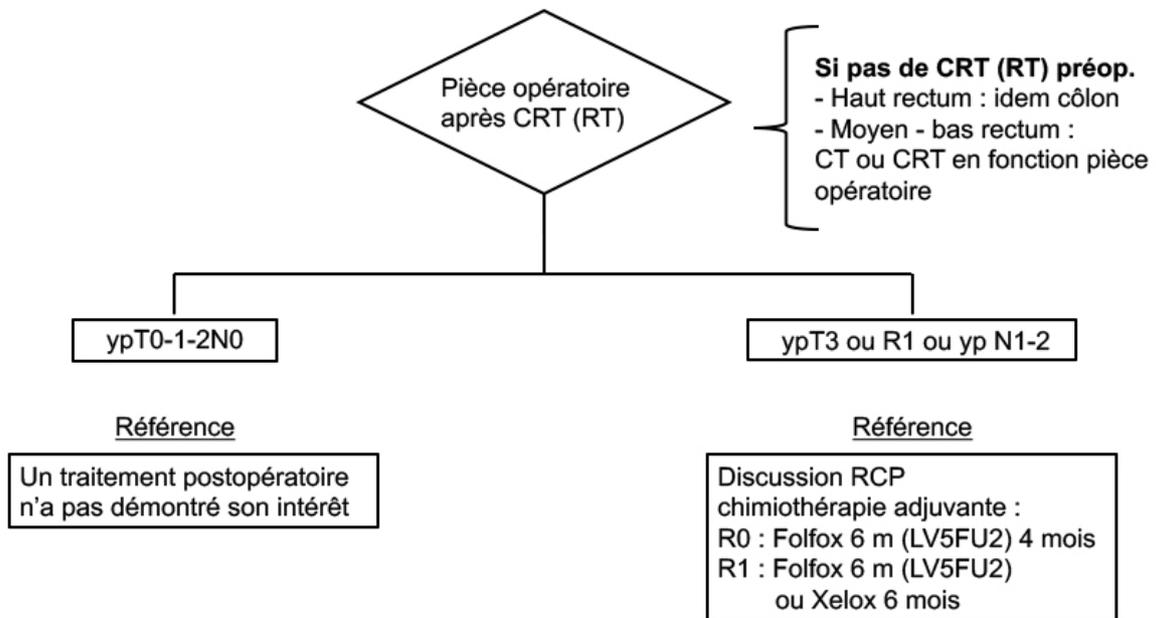
Référence

- **Moyen et bas rectum**  
Chimio-radiothérapie préopératoire  
Cap50 (ou Cap 45) puis chirurgie (proctectomie)  
avec exérèse complète du mésorectum
- **Haut rectum**  
Résection antérieure

Options

- **Moyen et bas rectum**
  - Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
  - Schéma 25/5 si personne âgée
- **Haut rectum**  
chimioradiothérapie préopératoire  
si risque de chirurgie R1

Traitement postopératoire



Essais cliniques

- PRODIGE-NACRE Phase III - critère : taux de chirurgie – toxicité
- NORAD01 : non infériorité - survie sans récurrence à 3 ans
- GRECCAR 14 : critère : survie sans récurrence à 3 ans



#### Référence

- CRT puis proctectomie avec exérèse totale du mésorectum
- Chimiothérapie 6 mois post opératoire notamment si ypT3 ou ypN1-2 ou R1 voire ypN0 (si N2 formel)

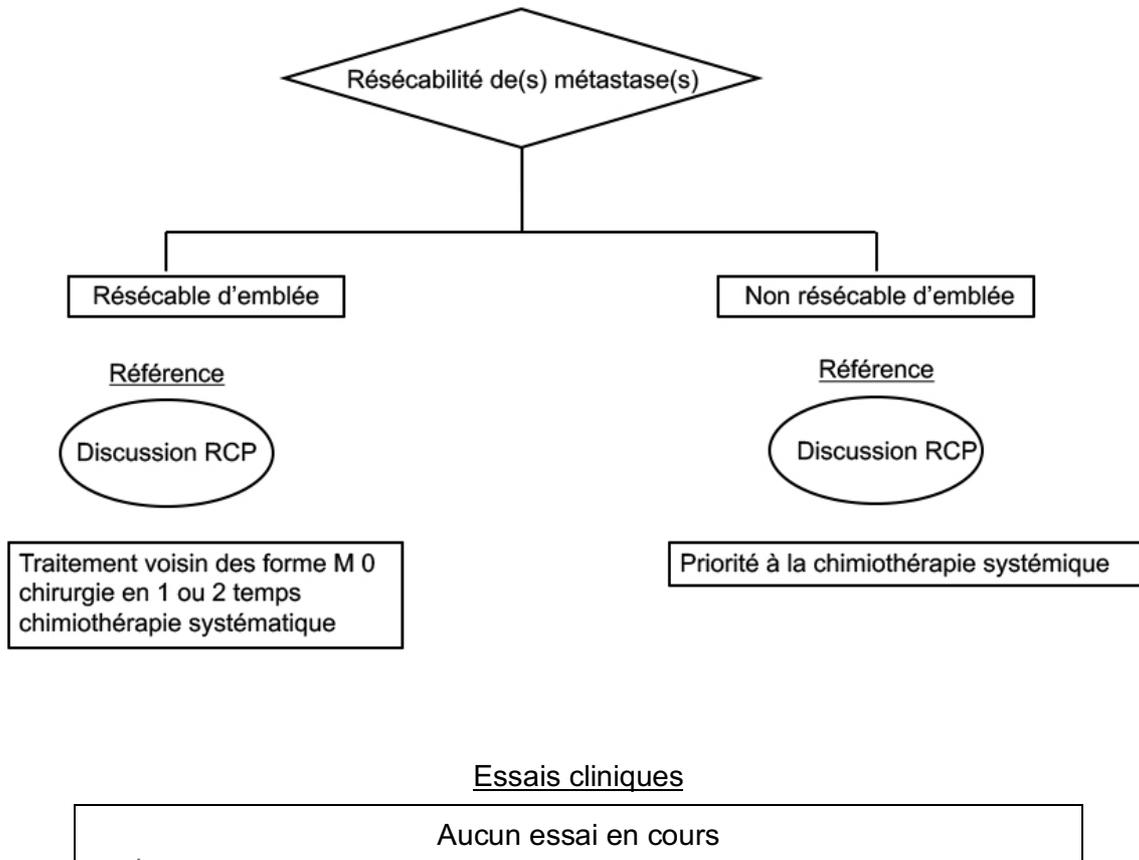
#### Options

Si exérèse impossible : radiothérapie 60 Gy

#### Essais cliniques

- PRODIGE-NACRE Phase III - critère : taux de chirurgie – toxicité
- GRECCAR 14 : critère : survie sans récurrence à 3 ans

## T x N x M 1



## Surveillance après traitement

### Référence

#### **Pendant 3 ans**

- examen clinique / 3 mois
- radio thorax + échographie abdomino-pelvienne en alternance avec TDM TAP /3 mois

#### **Puis pendant 2 ans**

- examen clinique + TDM TAP/6mois

#### **Coloscopie à 3 ans**

### Options

- Dosage ACE
- Echoendoscopie - IRM

## 5.9. ANNEXES

### Annexe 1. Schémas de chimiothérapie

#### FOLFOX4 simplifié (aussi appelé FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion IV de deux heures dans 250 ml de glucosé à 5% de façon concomitante (via une connexion en Y) avec acide folinique (400 mg/m<sup>2</sup> forme dl ou 200 mg/m<sup>2</sup> forme l) IV sur deux heures, dans 250 ml de glucosé à 5% suivi par 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus (injection IV d'approximativement 2 minutes) suivi par 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV sur 46 heures.

#### XELOX

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV de deux heures (Jour 1 toutes les 3 semaines) en association avec capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (soit une dose journalière de 2000 mg/m<sup>2</sup>), la première prise ayant lieu le soir du Jour 1 et la dernière prise le matin du jour 15. Cycles de 3 semaines comprenant 2 semaines de traitement suivi d'une semaine sans traitement.

### Annexe 2. Niveaux de preuve

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b> – Essais comparatifs randomisés de forte puissance – Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés – Analyse de décision basée sur des études bien menées	<b>A</b>  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	<b>B</b>  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Études cas-témoins	<b>C</b>
<b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

**Grade de recommandation A : fortement recommandé, B : généralement recommandé, C : option ou avis d'expert**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):2091-6.
2. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ 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*. 2015 Sep 14;107(11).
3. Appelt AL, Pløen J, Vogelius IR, Bentzen SM, Jakobsen A. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):74-80.
4. Appelt AL, Vogelius IR, Pløen J, Rafaelsen SR, Lindebjerg J, Havelund BM, Bentzen SM, Jakobsen A. Long-term results of a randomized trial in locally advanced rectal cancer: no benefit from adding a brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Sep 1;90(1):110-8
5. Appelt AL, Pløen J, Harling H, Jensen FS, Jensen LH, Jørgensen JC, Lindebjerg J, Rafaelsen SR, Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):919-27.
6. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):2773-80.
7. Azria D, Doyen J, Jarlier M, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah J, Mahé M, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Seitz J, Bedenne L, Gourgou-Bourgade S, Juzyna B, Conroy T, Gérard J. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2436-2442.
8. Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy : which conclusions ? *Bull Cancer* 2010;97:107-22.
9. Bachet JB, Olivier Lucidarme O, Julien Taïeb J et al. FOLFIRINOX as induction treatment in rectal cancer patients with synchronous metastases (RCSM): Results of the FFCD 1102 phase II trial. *J Clin Oncol* 2016 ; 34, suppl; abstr 3513
10. Bach SP, Hill J, Monson JR, Simson JN, Lane L, Merrie A, Warren B, Mortensen NJ; Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Transanal Endoscopic Microsurgery (TEM) Collaboration. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 Mar;96(3):280-90.

11. Baulieux J, Mabrut JY, Adham M, de La Roche E, Olagne E, Ducerf C et al. Excision of low rectal carcinomas with sphincter preservation. Multimodal strategy using neoadjuvant radiotherapy and "delayed" coloanal anastomosis. *Bull Acad Natl Med* 2004 ;188 :1509-1524.
12. Bell S, Kong JC, Wale R, Staples M, Olivia K, Wilkins S, Mc Murrick P, Warriar SK. The effect of increasing body mass index on laparoscopic surgery for colon and rectal cancer. *Colorectal Dis* 2018 mar 25.
13. Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, Wong J, Darzi A, Tekkis P. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study. *Ann Surg.* 2013 Oct;258(4):563-9.
14. Bibeau F, Boissiere F, Laurent-Puig P. Formes familiales des cancers colorectaux : techniques diagnostiques. *Colon Rectum* 2011 ;5 :179-184.
15. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E; COLOR II Study Group. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):194.
16. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP 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.* 2012 Aug;48(12):1781-90.
17. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114-1123.
18. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):184-90.
19. Boustani J, Caubet M, Bosset JF. Adjuvant Chemotherapy in Rectal Cancer after Chemoradiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016 Feb;28(2):140-5
20. Bouvier AM, Launoy G. Epidémiologie du cancer colorectal. *Rev Prat* 2015 ; 65 :767-773.
21. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer, Frykholm G, Pahlman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3687-3694.
22. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):696-701.
23. Breugom AJ, Vermeer TA, van den Broek CB, Vuong T, Bastiaannet E, Azoulay L, Dekkers OM, Niazi T, van den Berg HA, Rutten HJ, van de Velde CJ. Effect of preoperative treatment strategies on the outcome of patients with clinical T3, non-metastasized rectal cancer: A comparison between Dutch and Canadian expert centers. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Aug;41(8):1039-44.

24. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. 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.* 2015 Feb;16(2):200-7.
25. Breugom AJ, Swets M, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer - authors' reply. *Lancet Oncol.* 2015 Apr;16(4):e155.
26. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
27. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol.* 2006 Jul;80(1):4-12.
28. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Olędzki J, Kuśnierz J, Zając L, Bednarczyk M, Szczepkowski M, Tarnowski W, Kosakowska E, Zwoliński J, Winiarek M, Wiśniowska K, Partycki M, Bęczkowska K, Polkowski W, Styliński R, Wierzbicki R, Bury P, Jankiewicz M, Paprota K, Lewicka M, Ciseł B, Skórzewska M, Mielko J, Bębenek M, Maciejczyk A, Kapturkiewicz B, Dybko A, Hajac Ł, Wojnar A, Leśniak T, Zygulska J, Jantner D, Chudyba E, Zegarski W, Las-Jankowska M, Jankowski M, Kołodziejcki L, Radkowski A, Żelazowska-Omiotek U, Czeremszyńska B, Kępka L, Kolb-Sielecki J, Toczko Z, Fedorowicz Z, Dzikowski A, Danek A, Nawrocki G, Sopyło R, Markiewicz W, Kędzierawski P, Wydmański J; Polish Colorectal Study Group. 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.* 2016 May;27(5):834-42
29. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, Coco C, Romano M, Mantello G, Palazzi S, Mattia FO, Friso ML, Genovesi D, Vidali C, Gambacorta MA, Buffoli A, Lupattelli M, Favretto MS, La Torre G. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Sep 1;72(1):99-107.
30. Cardone C, Martini G, Troiani T et al. Genetic landscape of primary versus metastatic coloRctal cancer : to what extent are they concordant ? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2015;11:217-224.
31. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G, Wotherspoon A, Tait D, Massey A, Tebbutt NC, Chau I. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Mar;11(3):241-8.
32. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O'Connell PR, Winter DC. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58(2):254-61
33. Cotte E, Passot G, Decullier E, Maurice C, Glehen O, François Y, Lorchel F, Chapet O, Gerard JP. Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar 1;94(3):544-53.

34. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, Launoy G, Bouvier AM. Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):520-7.
35. Crane CH, Skibber JM, Feig BW, Vauthey JN, Thames HD, Curley SA, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Ellis LM, Delclos ME, Lin EH, Janjan NA. Response to preoperative chemoradiation increases the use of sphincter-preserving surgery in patients with locally advanced low rectal carcinoma. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):517-24.
36. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1225-33.
37. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, Mavroveli S, de Lange-de Klerk ES, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc* 2016; 30: 3210-3215.
38. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD\*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34:227-34.
39. Deng Y, Chi P, Ping Lan P, et al. : Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016 ;34:3300-3307.
40. Deng Y, Chi P, Ping Lan P, et al. : Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36, suppl; abstr 3502
41. Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, Baez ML, Baltodano PA, Seal SM, Sacks JM, Cooney CM, Rosson GD. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016 May;137(5):1602-13
42. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol*. 2012 May 10;30(14):1620-7.
43. Dhadda AS, Martin A, Killeen S, Hunter IA. Organ Preservation Using Contact Radiotherapy for Early Rectal Cancer: Outcomes of Patients Treated at a Single Centre in the UK. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Mar;29(3):198-204.
44. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
45. Elliot AH, Martling A, Glimelius B, Nordenvall C, Johansson H, Nilsson PJ. Preoperative treatment selection in rectal cancer: a population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1782-8.

46. Emmertsen KJ, Laurberg S. Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):922-8.
47. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund Å, Cedermark B, Radu C, Johansson H, Machado M, Hjern F, Hallböök O, Syk I, Glimelius B, Martling A. 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.* 2017 Mar;18(3):336-346.
48. Faron M, Pignon JP, Malka D, Bourredjem A, Douillard JY, Adenis A, Elias D, Bouché O, Ducreux M. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer.* 2015 Jan;51(2):166-76.
49. Farroni N, Van den Bosch A, Haustermans K, Van Cutsem E, Moons P, D'hoore A, Penninckx F. Perineal colostomy with appendicostomy as an alternative for an abdominal colostomy: symptoms, functional status, quality of life, and perceived health. *Dis Colon Rectum.* 2007 Jun;50(6):817-24.
50. Faucheron JL, Rullier E. Cancer du rectum. Rapport du 111<sup>ème</sup> congrès français de chirurgie. Monographies de l'association française de chirurgie. 2009 ; Edition Arnette
51. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, Celebrezze J Jr, Galanduk S, Orangio G, Hyman N, Bokey L, Tiret E, Kirchdorfer B, Medich D, Tietze M, Hull T, Hammel J. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):481-8; discussion 488-90.
52. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J 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.* 2010 Feb 10;28(5):859-65.
53. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–97. doi:10.1055/s-0043-102569.
54. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23 (24):5644-50.
55. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M, Peters WR Jr, Maun D, Chang G, Herline A, Fichera A, Mutch M, Wexner S, Whiteford M, Marks J, Birnbaum E, Margolin D, Larson D, Marcello P, Posner M, Read T, Monson J, Wren SM, Pisters PW, Nelson H. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 6;314(13):1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529.

56. François E, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Jarlier M, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, Seitz JF, Conroy T, Juzyna B, Gerard JP. Results in the elderly with locally advanced rectal cancer from the ACCOR12/PRODIGE 2 phase III trial: tolerance and efficacy. *Radiother Oncol.* 2014 Jan;110(1):144-9.
57. François E, Gourgou-Bourgade S, Azria D et al. ACCORD12/0405-Prodige 2 phase III trial neoadjuvant treatment in rectal cancer: Results after 5 years of follow-up. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 490)
58. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999 Aug;17(8):2396.
59. Frin AC, Evesque L, Gal J, Benezery K, François E, Gugenheim J, Benizri E, Château Y, Marcié S, Doyen J, Gérard JP. Organ or sphincter preservation for rectal cancer. The role of contact X-ray brachytherapy in a monocentric series of 112 patients. *Eur J Cancer.* 2017 Feb;72:124-136
60. Galon J, Binedea G, Mlecnik B, Angell H, Lagorce C, Tosi AM, Berger A, Pages F. Intratumoral immune microenvironment and survival : the immunoscore. *Med Sci* 2014;30:439-44.
61. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo P, Marcet J, Medich D, Pigazzi A, Oommen S, Posner MC. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):384-91.
62. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD et al. Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation Consortium. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):957-66.
63. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, Thomas CR Jr, Chan E, Cataldo PA, Marcet JE, Medich DS, Johnson CS, Oommen SC, Wolff BG, Pigazzi A, McNevin SM, Pons RK, Bleday R. *Lancet Oncol.* 2015 Nov;16(15):1537-46.
64. Gerard JP, Romestaing P, Chapet O. Radiotherapy alone in the curative treatment of rectal carcinoma. *Lancet Oncol* 2003;4:158-66.
65. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweig J, Romestaing P, Coquard R, Barbet N, Maingon P, Mahe M, Baulieux J, Partensky C, Papillon M, Glehen O, Crozet B, Grandjean JP, Adeleine P. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22 (12):2404-9.
66. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.
67. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, François E, de La Roche G, Bouché O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahé MA, Bécouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced

rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1638-44.

68. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4558-65.
69. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, Benchimol D, Ortholan C, Aschele C, Levi JM. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jan;81(1):21-8
70. Gérard JP, Chamorey E, Gourgou-Bourgade S, Benezery K, de Laroche G, Mahé MA, Boige V, Juzyna B. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD 12/PRODIGE 2 randomized trial. *Radiother Oncol*. 2015 May;115(2):246-52.
71. Gerard JP, Frin AC, Doyen J, Zhou FX, Gal J, Romestaing P, Barbet N, Coquard R, Chapet O, François E, Marcié S, Benezery K. Organ preservation in rectal adenocarcinoma (T1) T2-T3 Nx M0. Historical overview of the Lyon Sud – Nice experience using contact x-ray brachytherapy and external beam radiotherapy for 120 patients. *Acta Oncol*. 2015 Apr;54(4):545-51.
72. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi81-8.
73. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):897-909.
74. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol*. 2010 ;28 (2):256-63.
75. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):711-7
76. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, São Julião GP, Gama-Rodrigues J. Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1927-34.
77. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, Perez RO. 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*. 2014 Mar 15;88(4):822-8.
78. Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2004;99:623-627.
79. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the

narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013;78:625–32. doi:10.1016/j.gie.2013.04.185.

80. Heald RJ, Ryall D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-82.
81. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:359-368.
82. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):579-88.
83. Hong YS, Nam BH, Kim KP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1245-53.
84. Hong YS, Kim SY, Lee JS et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36, suppl; abstr 3501
85. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-70.
86. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, van Leerdam ME, Meijer GA, van Eeden S, Sanduleanu S, et al. Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;65:963–70. doi:10.1136/gutjnl-2014-308411.
87. Ishihara S, Hayama T, Yamada H, Nozawa K, Matsuda K, Miyata H, Yoneyama S, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kanazawa T, Kazama S, Yamaguchi H, Sunami E, Kitayama J, Hashiguchi Y, Sugihara K, Watanabe T. Prognostic impact of primary tumor resection and lymph node dissection in stage IV colorectal cancer with unresectable metastasis: a propensity score analysis in a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol.* 2014 Sep;21(9):2949-55
88. Issa N, Fenig Y, Gingold-Belfer R, Khatib M, Khoury W, Wolfson L, Schmilovitz-Weiss H, laparoscopic total mesorectal excision following transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, Apr 2018.
89. Jansen RL, Beets GL. Which way is forward in the treatment of rectal cancer? *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Jan;10(1):12-3.
90. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 24;11

91. Jeong SY, Park JW, Nam BH, Kim S, Kang SB, Lim SB, Choi HS, Kim DW, Chang HJ, Kim DY, Jung KH, Kim TY, Kang GH, Chie EK, Kim SY, Sohn DK, Kim DH, Kim JS, Lee HS, Kim JH, Oh JH. Open versus laparoscopic surgery for mid-rectal or low-rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): survival outcomes of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):767-74.
92. Joye I, Haustermans K. Clinical target volume delineation for rectal cancer radiation therapy: time for updated guidelines? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Mar 15;91(4):690-1.
93. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 637-645.
94. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46.
95. Kim DW, Lim SB, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Kim DH, Chang HJ, Sohn DK, Hong CW, Choi HS, Jeong SY, Park JG. Pre-operative chemo-radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Mar;32(2):162-7.
96. Konishi K, Akita Y, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kusayanagi S, et al. Evaluation of endoscopic ultrasonography in colorectal villous lesions. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:19–24. doi:10.1007/s00384-002-0423-6.
97. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367–73. doi:10.1055/s-2004-826104.
98. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:8–14.
99. Lacy AM, Tasende MM, Delgado S, Fernandez-Hevia M, Jimenez M, De Lacy B, Castells A, Bravo R, Wexner SD, Heald RJ. Transanal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Outcomes after 140 Patients. *J Am Coll Surg.* 2015 Aug;221(2):415-23.
100. Lakkis Z, Barthet M, Koch S, Lelong B, Rouanet P, Gérard JP. Recommandations pour la pratique Clinique Cancer du rectum. *Colon Rectum* 2015
101. Lee SW, Lee JH, Lee IK, Oh ST, Kim DY, Kim TH, Oh JH, Baek JY, Chang HJ, Park HC, Kim HC, Chie EK, Nam TK, Jang HS. The Impact of Surgical Timing on Pathologic Tumor Response after Short Course and Long Course Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat.* 2018 Jul;50(3):1039-1050.
102. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, Meunier B, Mehrdad J, Cotte E, Desrame J, Karoui M, Benoist S, Kirzin S, Berger A, Panis Y, Piessen G, Saudemont A, Prudhomme M, Peschaud F, Dubois A, Loriau J, Tuech JJ,

- Meurette G, Lupinacci R, Goasgen N, Parc Y, Simon T, Tiret E. 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*. 2016 Nov 1;34(31):3773-3780.
103. Levic K, Bulut O, Hesselfeldt P, Bülow S. The outcome of rectal cancer after early salvage TME following TEM compared with primary TME: a case-matched study. *Tech Coloproctol*. 2013; 17:397–403.
104. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1211-8.
105. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, Picard N, Becquemont L, Verstuyft C, Narjoz C, Schmitt A, Bobin-Dubigeon C, Harle A, Paci A, Poinsignon V, Quaranta S, Evrard A, Hennart B, Broly F, Fonrose X, Lafay-Chebassier C, Wozny AS, Masskouri F, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC. Dihydropyrimidine déhydrogenase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Uncancer and RNPGx networks. *Bull Cancer*. 2018 Apr;105(4):397-407.
106. Lujan J, Valero G, Hernandez Q, Sanchez A, Frutos MD, et al. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery in patients with rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 ; 96: 982-989.
107. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Hernández-Pacheco F, Gutiérrez De La Barrera M, Fernández R, Labastida S. Anal sphincter preservation in locally advanced low rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy and coloanal anastomosis. *J Surg Oncol*. 2003 Jan;82(1):3-9.
108. Lupattelli M, Matrone F, Gambacorta MA, Osti M, Macchia G, Palazzari E, Nicosia L, Navarra F, Chiloiro G, Valentini V, Aristei C, De Paoli A. Preoperative intensity-modulated radiotherapy with a simultaneous integrated boost combined with Capecitabine in locally advanced rectal cancer: short-term results of a multicentric study. *Radiat Oncol*. 2017 Aug 22;12(1):139.
109. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, Sun J, Zhao J, Luo J, Sun Y, Wang Z. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer*. 2017 Sep 1;141(5):1052-1065.
110. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Crane CH, Capirci C, Rödel C, Nash GM, Kuo LJ, Glynne-Jones R, García-Aguilar J, Suárez J, Calvo FA, Pucciarelli S, Biondo S, Theodoropoulos G, Lambregts DM, Beets-Tan RG, Beets GL. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: a pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer*. 2015 Jul 1;137(1):212-20.
111. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11:835-44.

112. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4633-40.
113. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, Heijnen LA, Martens MH, Leijtens JW, Sosef M, Hulsewé KW, Hoff C, Breukink SO, Stassen L, Beets-Tan RG, Beets GL. Assessment of Clinical Complete Response After Chemoradiation for Rectal Cancer with Digital Rectal Examination, Endoscopy, and MRI: Selection for Organ-Saving Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul 22.
114. Marks G, Mohiuddin M, Masoni L. The reality of radical sphincter preservation surgery for cancer of the distal 3 cm of rectum following high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Nov 15;27(4):779-83.
115. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-14.
116. Moore HG, Riedel E, Minsky B, Saltz L, Paty P, Wong D et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann. Surg. Oncol*. 2003;10:80-85.
117. Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, Arezzo A. Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc*. 2011 Nov;25(11)
118. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, Quirke P, Rembacken B, Rullier E, Saito Y, Young-Fadok T, Allaix ME; European Association for Endoscopic Surgery; European Society of Coloproctology. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc*. 2015 Apr;29(4):755-73.
119. Morino M, Allaix ME, Arolfo S, Arezzo A. Previous transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer represents a risk factor for an increased abdominoperineal resection rate. *Surg Endo*. 2013; 27:3315-21
120. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1274-80.
121. Nagtegaal I, Tot T, Jayne D, McShane P, Nihlberg A, Marshall H et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM : are we getting better ? *J Clin Oncol* 2011;29:2487-2492.
122. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3827-33.
123. Nijkamp J, Kusters M, Beets-Tan RG, Martijn H, Beets GL, van de Velde CJ, Marijnen CA. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypofractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80 (1):103-10.
124. Nilsson PJ, van Etten B, Hospers GA, Pålman L, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Beukema JC, Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Wiggers T,

- Glimelius B. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer--the RAPIDO trial. *BMC Cancer*. 2013 Jun 7;13:279.
125. Nougaret S, Reinhold C, Mikhael HW, Rouanet P, Bibeau F, Brown G. The use of MR imaging in treatment planning for patients with rectal carcinoma: have you checked the "DISTANCE"? *Radiology*. 2013 Aug;268(2):330-44.
  126. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.
  127. Ortenzi M, Ghiselli R, Paolucci A, Guerrieri M, the feasibility of laparoscopic rectal resection in patients undergoing reoperation after transanal endoscopic microsurgery ; *Surg Endosc* 2018 Apr, 32(4) :2020-2025
  128. Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jun 1;83(2):e165-71.
  129. Pahlman L, Bujko K, Rutkowski A, Michalski W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of less than 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis* 2013;15(4):e166-74.
  130. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3703-12
  131. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol* 2011;29:3753-60.
  132. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, Moran B, Hanna GB, Mortensen NJ, Tekkis PP; TaTME Registry Collaborative. Transanal Total Mesorectal Excision: International Registry Results of the First 720 Cases. *Ann Surg*. 2017 Jul;266(1):111-117.
  133. Perkins G, Laurent-Puig L. Biologie des cancers colorectaux. *Rev Prat* 2015 ; 65 ;802-806.
  134. Petersen SH et al. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2012; 3 : CD0040078.
  135. Pettersson D, Lörinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, Martling A. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015 Jul;102(8):972-8.
  136. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:829–54. doi:10.1055/s-0034-1392882.

137. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, Huerta S. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018 Jul 1;4(7):938-943.
138. Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M, La Torre G, Maretto I, De Marchi F, Mantello G, Gambacorta MA, Canzonieri V, Nitti D, Valentini V, Coco C. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum.* 2013 Dec;56(12):1349-56.
139. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
140. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.
141. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R 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.* 2015 Dec 16. pii: S1470-2045(15)00467-2.
142. Rödel C, Liersch T, Becker H et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):679-87.
143. Rödel C, Graeven U, Fietkau R 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.* 2015 Aug;16(8):979-89.
144. Roman S, Cenni JC, Roy P, Pujol B, Napoleon B, Kerriven-Souquet O et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 2004;47(9):1323-1330.
145. Rouanet P, Saint-Aubert B, Lemanski C, Senesse P, Gourgou S, Quenet F, Ycholu M, Kramar A, Dubois J. Restorative and nonrestorative surgery for low rectal cancer after high-dose radiation: long-term oncologic and functional results. *Dis Colon Rectum.* 2002 Mar;45(3):305-13
146. Rullier E. Transanal Mesorectal Excision: The New Challenge in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015 Jul;58(7):621-2.
147. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Jafari M, Portier G, Meunier B, Sileznief I, Prudhomme M, Marchal F, Pocard M, Pezet D, Rullier A, Vendrely V, Denost Q, Asselineau J, Doussau A. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):469-479.

148. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008 ;9 (5):494-501.
149. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
150. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926-33.
151. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer : first results of the PETACC-6 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014: abstract 3501.
152. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine +/- oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Final results of PETACC-6. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : suppl abstr 3500
153. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, Saif M, Lee S, Yothers G, Haller D. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):1481-92.
154. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20;32(6):513-8.
155. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 ;373 (9666):811-20.
156. Shia J, McManus M, Guillem JG, Leibold T, Zhou Q, Tang LH, Riedel ER, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash G, Kolosov K, Minsky BD, Wong WD, Klimstra DS. Significance of acellular mucin pools in rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(1):127-34.
157. Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF, Menon AG, Kleinrensink GJ, Nuyttens JJ, Wouters MW, Lange JF; Dutch ColoRectal Audit Group. Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer. *J Am Coll Surg.* 2018 Mar 31.
158. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steel R, Grieve R, Couture J et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life : data from the medical research council CR07/National Cancer Institute of Canada clinical trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4233-4239.
159. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 6;314(13):1356-63.

160. Sun Myint A, Smith FM, Gollins SW, Wong H, Rao C, Whitmarsh K, Sripadam R, Rooney P, Hershman MJ, Fekete Z, Perkins K, Pritchard DM. Dose escalation using contact X-ray brachytherapy (Papillon) for rectal cancer: does it improve the chance of organ preservation? *Br J Radiol.* 2017 Dec;90(1080)
161. Taieb J, Taberno J, Mini E, et al. Adjuvant FOLFOX-4 with and without cetuximab in KRAS wildtype patients with resected stage III colon cancer. Results from PETACC8 Intergroup trial. *Ann Oncol* 2012;23 (Sup 4) : IV17.
162. Thariat J, Hannoun-Levi JM, Sun Myint A, Vuong T, Gérard JP. Past, present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012 Dec 11;10(1):52-60.
163. Tey J, Leong CN, Cheong WK, Sze TG, Yong WP, Tham IWK, Lee KM. A phase II trial of preoperative concurrent chemotherapy and dose escalated intensity modulated radiotherapy (IMRT) for locally advanced rectal cancer. *J Cancer.* 2017 Sep 6;8(16):3114-3121.
164. Tilly C, Lefèvre JH, Svrcek M, Shields C, Fléjou JF, Tiret E, Parc Y. R1 rectal resection: look up and don't look down. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):794-9.
165. Tournigand C, André T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20;30(27):3353-60.
166. Tuech JJ, Karoui M, Lelong B, De Chaisemartin C, Bridoux V, Manceau G, Delpero JR, Hanoun L, Michot F. A step toward NOTES total mesorectal excision for rectal cancer: endoscopic transanal proctectomy. *Ann Surg.* 2015 Feb;261(2):228-33.
167. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Aug;127(2):385-94.
168. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, Yamamoto K, Sano Y. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc* 2011;23 Suppl 1:112-5. doi:10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x.
169. Valentini V, Gambacorta MA, Barbaro B, Chiloiro G, Coco C, Das P, Fanfani F, Joye I, Kachnic L, Maingon P, Marijnen C, Ngan S, Haustermans K. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2016 Aug;120(2):195-201.
170. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenburg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Páhlman L, Glimelius B, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011 Jun;12(6):575-82.

171. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol* 2007;19:701-705.
172. Wawok P, Polkowski W, Richter P, Szczepkowski M, Olędzki J, Wierzbicki R, Gach T, Rutkowski A, Dzik A, Kołodziejcki L, Sopyło R, Pietrzak L, Kryński J, Wiśniowska K, Spalek M, Pawlewicz K, Polkowski M, Kowalska T, Paprota K, Jankiewicz M, Radkowski A, Chalubińska-Fendler J, Michalski W, Bujko K; Polish Colorectal Cancer Study Group. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer: Long-term results of a randomised study. *Radiother Oncol*. 2018 Jun;127(3):396-403.
173. Wee CW, Kang HC, Wu HG, Chie EK, Choi N, Park JM, Kim JI, Huang CM, Wang JY, Ng SY, Goodman KA. Intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent chemoradiation: a meta-analysis and pooled-analysis of acute toxicity. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 May 1;48(5):458-466.
174. Weiser MR, Quah HM, Shia J, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Goodman KA, Minsky BD, Wong WD. Sphincter preservation in low rectal cancer is facilitated by preoperative chemoradiation and intersphincteric dissection. *Ann Surg*. 2009 Feb;249(2):236-42.
175. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3517-22.
176. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer : effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006,3:709-16.
177. Yang Y, Wang G, He J, Zhang J, Xi J, Wang F. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:20-24
178. Zhao J, Hu W, Cai G, Wang J, Xie J, Peng J, Zhang Z. Dosimetric comparisons of VMAT, IMRT and 3DCRT for locally advanced rectal cancer with simultaneous integrated boost. *Oncotarget*. 2016 Feb 2;7(5):6345-51.