

Cancer du bas rectum : une place pour la résection localisée après radiochimiothérapie ?

Low rectal cancer: Is there a place for localised surgery after radiochemotherapy?

Julie Sigrand

Hôpital la Timone, service d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, 13005 Marseille, France

e-mail : <julie.sigrand@ap-hm.fr>

Référence

Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017 ; 390 (10093) : 469-79.

Quels arguments pour une résection localisée dans le cancer du rectum ?

En dehors du cas particulier des lésions très localisées (< 3 cm) n'envahissant que le tiers supérieur de la sous-muqueuse (T1 sm1) sans envahissement ganglionnaire (N0) ou critères histologiques de mauvais pronostic, le traitement de référence du cancer du rectum est la chirurgie rectale avec résection du mésorectum ou « *total mesorectum excision* » (TME) [1].

Cependant, la chirurgie n'est pas dénuée de complications avec 2 % de décès peropératoires [2], 30 % de morbidité postopératoire et des séquelles fonctionnelles handicapantes chez plus d'un tiers des patients [2]. Après radiochimiothérapie néoadjuvante, on observe 14 % de réponse histologique complète (ypT0N0) [3] avec un risque d'envahissement ganglionnaire évalué à 7 %. Plusieurs travaux avaient déjà soulevé la question d'une chirurgie mini-invasive épargnant le réservoir rectal ou d'une simple surveillance [4] chez les patients ayant une réponse complète après traitement néoadjuvant.

Dans la littérature, la résection locale du résidu tumoral chez les patients bons répondeurs à un traitement néoadjuvant semble faisable avec

des taux de récurrences locales de 0 à 2 % pour les patients ayant une bonne réponse histologique (ypT0 et ypt1) [5]. J. Garcia-Aguilar et al. ont mené un essai de phase II multicentrique qui montrait qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante, chez des patients avec des tumeurs localisées du rectum (T2N0), 49 % avaient une stérilisation de la pièce tumorale. Dans ce travail, on observait 4 % de récurrence locale à trois ans traités secondairement, par chirurgie avec TME, 88 % de survie à trois ans et 16 % de complications postopératoires [6]. Bien que prometteur, l'ensemble de ces résultats ne permet pas à ce jour de proposer à nos patients ce type de prise en charge.

L'objectif de l'essai français de phase III randomisé, mené par le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du rectum (GRECCAR), était de montrer la supériorité d'une résection locale par rapport à la chirurgie rectale avec TME, chez des patients traités pour un cancer du bas rectum de stade I à III (T2-T3 ; N0-N1) bons répondeurs à la radiochimiothérapie néoadjuvante.

“ ” **L'objectif de cet essai de phase III randomisé multicentrique français mené par le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer**

Pour citer cet article : Sigrand J. Cancer du bas rectum : une place pour la résection localisée après radiochimiothérapie ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 86-94. doi : 10.1684/hpg.2017.1563

du rectum (GRECCAR) était de montrer la supériorité d'une résection locale par rapport à la chirurgie rectale avec résection totale du mésorectum, chez des patients traités pour un cancer du bas rectum de stade I à III (T2-T3 ; NO-N1) bons répondeurs à la radiochimiothérapie néoadjuvante ”

résonance magnétique (IRM) pelvienne et scanner thoraco-abdomino-pelvien.

” **Seuls les patients atteints d'une tumeur du bas rectum (≤ 8 cm de la marge anale), de 4 cm de plus grand diamètre, sans atteinte sphinctérienne, classée cliniquement T2 ou T3, ayant moins de 3 adénopathies (≤ 8 mm) et non métastatiques étaient inclus** ”

Schéma de l'essai

Il s'agissait d'un essai de phase III randomisé, ouvert, multicentrique français. Seuls les patients atteints d'une tumeur du bas rectum (≤ 8 cm de la marge anale), moins de 4 cm de plus grand diamètre, sans atteinte sphinctérienne, classée T2 ou T3 cliniquement, ayant moins de 3 adénopathies (≤ 8 mm) et non métastatiques, étaient inclus. Le « *staging* » tumoral était fait par coloscopie avec biopsie, échocytoscopie rectale, imagerie par

Les bons répondeurs étaient définis par un volume résiduel tumoral ≤ 2 cm, sans infiltration de la musculaire, sur une IRM réalisée 6 à 8 semaines après la fin du traitement. Seuls les bons répondeurs étaient ensuite randomisés entre chirurgie conservatrice et chirurgie avec TME. Le délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie était de 8 semaines. Après résection locale, les patients avec une bonne réponse histologique (ypT0 ou ypT1) étaient surveillés ; les autres bénéficiaient d'une chirurgie de rattrapage avec TME dans les 4 semaines suivant la résection locale (*figure 1*).

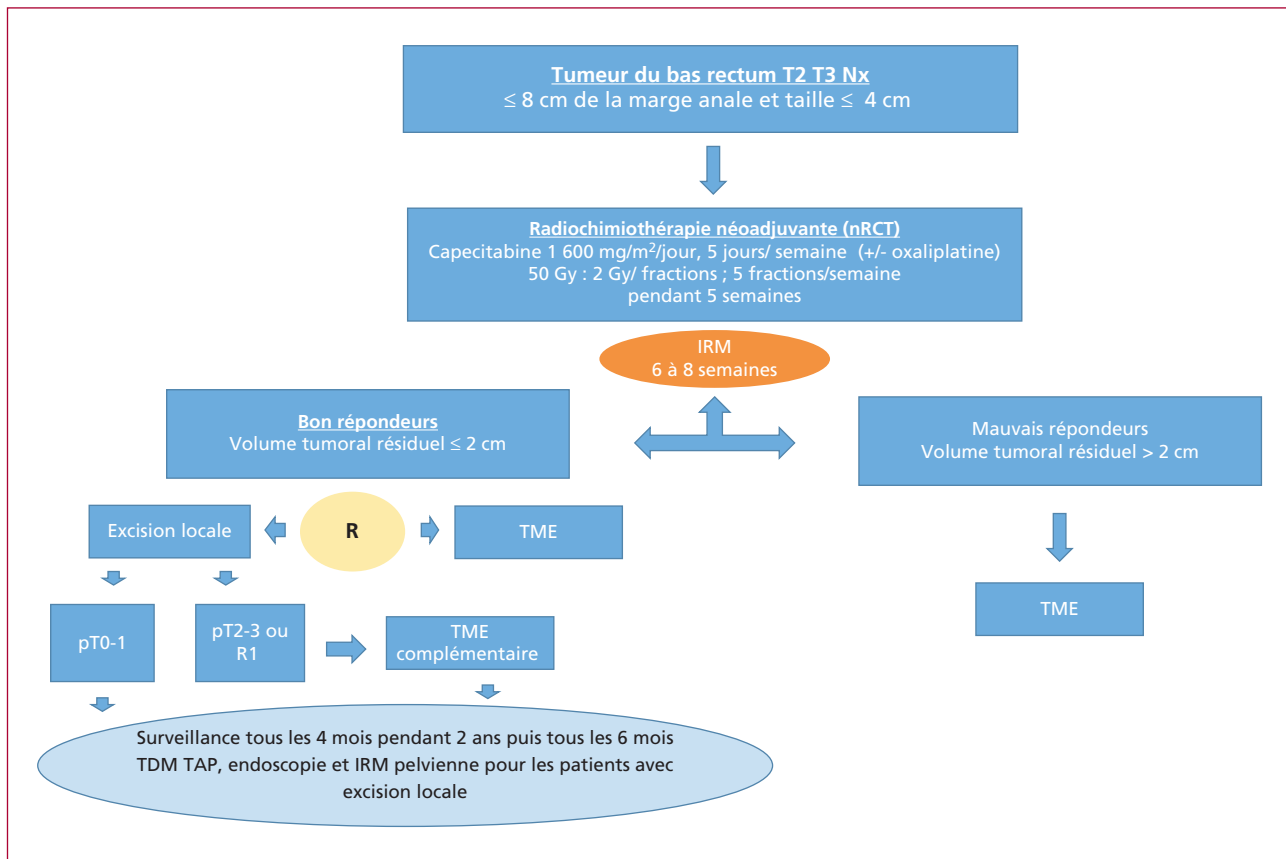


Figure 1. Schéma de l'étude « GRECCAR 2 ». nRCT : radiochimiothérapie néoadjuvante. TME : chirurgie rectale avec résection du mésorectum.

Le traitement préopératoire reposait sur l'association d'une radiothérapie 3 dimensions conformationnelle de 50 Gy (2 Gy/fractions ; 5 fractions/semaines pendant 5 semaines) et d'une chimiothérapie concomitante par capécitabine (1 600 mg/m²/jour, 5 jours/semaines) et oxaliplatine (50 mg/m²/semaines). En 2009, suite aux résultats de l'essai de phase III, la prescription d'oxaliplatine a été arrêtée [5].

La chirurgie conservatrice consistait en la résection de toute la paroi rectale avec des marges de 1 cm. Le repérage du résidu tumoral était visuel : ulcérations résiduelles, muqueuse anormale, télangiectasie ou cicatrice superficielle.

La réponse complète histologique (ypT0) était définie à partir de la 7^e classification UICC/TNM, à savoir l'absence complète de cellules cancéreuses sur la pièce de résection. Les auteurs ont choisi un critère de jugement principal composite incluant le décès, la récurrence locale ou à distance, la morbidité chirurgicale (grade III et IV selon la classification de Dindo) et les complications sévères à deux ans : colostomie définitive, incontinence anale (score de Wexner > 10) et impuissance (questionnaire de qualité de vie QLQ C30-CR38).

“ Le critère de jugement principal était composite incluant le décès, la récurrence locale ou à distance, la morbidité chirurgicale (grade III et IV selon la classification de Dindo) et les complications sévères à 2 ans : colostomie définitive, incontinence anale et impuissance ”

Les critères de jugement secondaires étaient plus classiques : récurrence locale, récurrence métastatique, survie globale et survie sans maladie à trois ans, réponse clinique et histologique.

L'hypothèse statistique émise par le GRECCAR était la baisse de chaque événement inclus dans le critère de jugement principal composite en faveur de la résection locale, à savoir : aucun décès peropératoire contre 2 % pour la chirurgie avec TME, une morbidité de 5 % contre 20 %, 5 % des complications sévères contre 25 à 50 %. Le taux de récurrence locale et de récurrence métastatique attendu était de 5 et 10 % et devait être identique dans les deux groupes.

Pour valider la supériorité de la chirurgie conservatrice, on acceptait 25 % d'événements dans le bras chirurgie locale et 60 % dans le bras chirurgie avec TME.

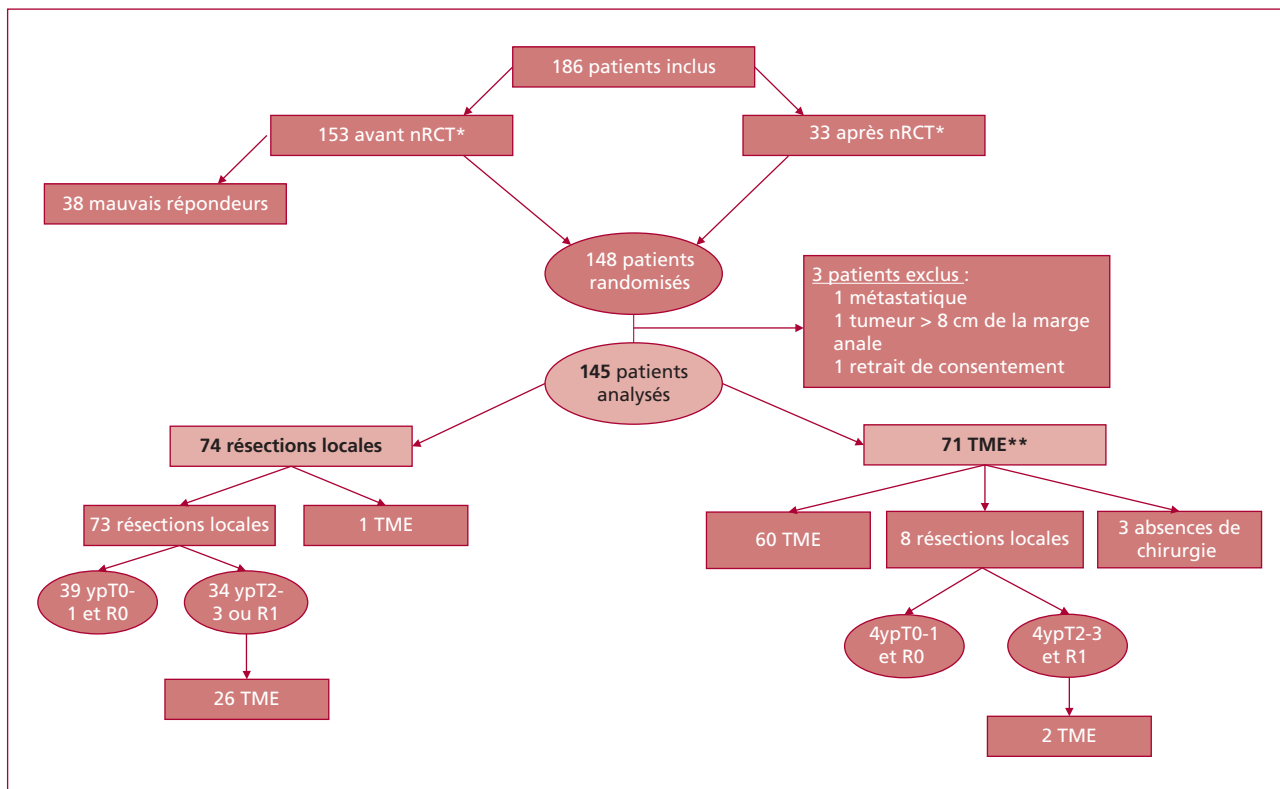


Figure 2. « Flow chart ». *nRCT : radiochimiothérapie néoadjuvante. **TME : chirurgie rectale avec résection du mésorectum.

“ Pour valider la supériorité de la chirurgie conservatrice, l'hypothèse statistique de départ était d'accepter 25 % d'événements dans le bras chirurgie locale et 60 % dans le bras chirurgie avec résection totale du mésorectum ”

Les résultats

De mars 2007 à septembre 2012, 186 patients ont été inclus : 153 avant et 33 après radiochimiothérapie

néoadjuvante. Cent quinze des 153 (75 %) patients inclus avant radiochimiothérapie avaient une bonne réponse clinique.

Cent-quarante-huit patients ont été randomisés entre chirurgie conservatrice et TME et 145 patients ont été analysés. Soixante-quatorze patients ont été assignés dans le bras résection locale et 71 dans le bras chirurgie radicale en analyse en intention de traité (ITT), et respectivement 81 et 61 en analyse per-protocole (*figure 2*). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le *tableau 1*. Aucun décès toxique post-radiochimiothérapie

Tableau 1. Caractéristiques des patients en « intention de traiter ».

	Résection locale (N = 74)	Résection totale du mésorectum (N = 71)
Âge (années)*	61 (35-84 ; 55-71)	64 (40-88 ; 53-72)
Sexe :		
Homme	50 (68 %)	43 (61 %)
Femme	24 (32 %)	28 (39 %)
« ECOG performance status »		
0	68 (92 %)	68 (96 %)
1 ou 2	6 (8 %)	3 (4 %)
Distance de la marge anale (cm)	4,0 (2,5-8,0 ; 3,0-6,0)	4,0 (2,5-7,0 ; 3,0-5,0)
Distance du canal anal (cm)	1,5 (0,0-5,0 ; 1,0-3,0)	1,0 (0,0-4,5 ; 1,0-2,0)
Taille de la tumeur (cm)	3,0 (1-3-4, 0 ; 3, 0-4, 0)	30 (2,0-4, 0 ; 3, 0-4, 0)
Localisation de la tumeur :		
Antérieure	23 (31 %)	22 (31 %)
Postérieure	34 (46 %)	31 (44 %)
Latérale	17 (23 %)	18 (25 %)
Stade tumoral :		
T2	41 (55 %)	36 (51 %)
T3	33 (45 %)	35 (49 %)
Stade ganglionnaire :		
N0	42 (57 %)	48 (68 %)
N1	32 (43 %)	23 (32 %)
Chirurgie réalisée :		
Résection locale	47 (64 %)	6 (8 %)
Résection locale + chirurgie avec résection du mésorectum complémentaire*	26 (35 %)	2 (3 %)
Chirurgie avec résection du mésorectum	1 (1 %)	60 (85 %)
Absence de chirurgie	0	3 (4 %)

Les données sont exprimées en nombre (%) ou en médiane (écart ; intervalle de confiance) ; *Cinq amputations abdomino-périnéales, toutes dans le bras résection locale.

néoadjuvante n'a été recensé. Dix pour cent (15/145) des patients ont présenté des toxicités de grade 3. Le délai médian entre radiochimiothérapie néoadjuvante et chirurgie était de 60 jours et celui entre excision locale et chirurgie de rattrapage était de 28 jours.

En ITT, 74 des 74 (100 %) patients ayant bénéficié d'une résection locale et 67 des 71 (94 %) patients ayant eu une chirurgie radicale avaient une résection R0 ($p = 0,055$) : 57 (40 %) étaient ypT0, 29 (20 %) ypT1, 44 (31 %) ypT2 et 12 (9 %) ypT3.

Quatre-vingt-six patients (61 %) avaient une bonne réponse histologique : les patients ayant une tumeur classée cliniquement T2 (cT2) avaient une meilleure réponse histologique que les patients cT3 (52 versus 34 ; $p = 0,026$).

En ITT, après un suivi de 2 ans il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de chirurgie sur le critère de jugement principal composite (tableau 2) : 41 des 73 (56 %) patients traités par résection locale et 33 des 69 (48 %) ayant eu une TME avaient ≥ 1 évènement du critère de jugement principale composite (OR = 1,33 ; IC95 [0,62-2,86] ; $p = 0,43$), il n'y avait pas non plus de différence en terme de survie sans récidive et de survie globale à 3 ans (figure 3).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras de chirurgie sur le critère de jugement principal composite, la survie sans récidive et la survie globale à 3 ans

Le suivi médian était de 36 mois. Il n'y avait aucune différence significative, à trois ans, sur le devenir

oncologique des patients évalués sur la récurrence locale, la récurrence métastatique, la survie sans maladie et la survie globale en ITT comme en per-protocole (tableau 3). Le temps médian de récurrence locale était de 8,5 mois.

Il n'y avait aucune différence significative sur le devenir oncologique des patients à 3 ans

Protectomie et résection du mésorectum pour tous les patients ?

La question d'une résection rectale localisée chez les bons répondeurs à une radiochimiothérapie néoadjuvante est assez récente, introduite en 2004 par Habr-Gama A et al. [4]. Bien que l'essai du GRECCAR dont l'objectif était de montrer la supériorité d'une résection locale en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques soit négatif, nous ne pouvons pas à l'heure actuelle clore le chapitre sur la question de sa place par rapport à une protectomie avec résection du mésorectum.

Bien que l'essai du GRECCAR dont l'objectif était de montrer la supériorité d'une résection locale en termes de morbi-mortalité et de résultats oncologiques soit négatif, nous ne pouvons pas à l'heure actuelle clore le chapitre sur la question de sa place par rapport à une protectomie avec résection du mésorectum

Tableau 2. Détail des résultats sur le critère de jugement principal composite dans la population en intention de traité à deux ans.

	Résection locale (N = 74)	Chirurgie avec résection du mésorectum (N = 71)	Odds ratio (IC 95 %)	p
Critère de jugement principal composite : décès, récurrence tumorale, morbidité et effets secondaires à 2 ans				
Un ou plus évènements	41/73 (56 %)	33/69 (48 %)	1,33 (0,66-2,86)	0,43
Détails du critère composite				
Décès	1/74 (5 %)	4/71 (6 %)	0,98 (0,18-5,24)	0,98
Récurrence tumorale	11/71 (16 %)	14/70 (20 %)	0,81 (0,32-2,03)	0,63
Morbidité majeure	17/70 (24 %)	15/69 (22 %)	1,18 (0,51-2,72)	0,68
Effets secondaires	24/69 (35 %)	19/65 (29 %)	1,29 (0,53-3,14)	0,54
Colostomie	9/70 (13 %)	5/68 (7 %)	1,76 (0,61-5,02)	0,27
Incontinence aux selles	3/62 (5 %)	9/65 (14 %)	0,60 (0,20-1,82)	0,34
Dysfonction sexuelle	17/73 (23 %)	12/67 (18 %)	1,10 (0,46-2,64)	0,81

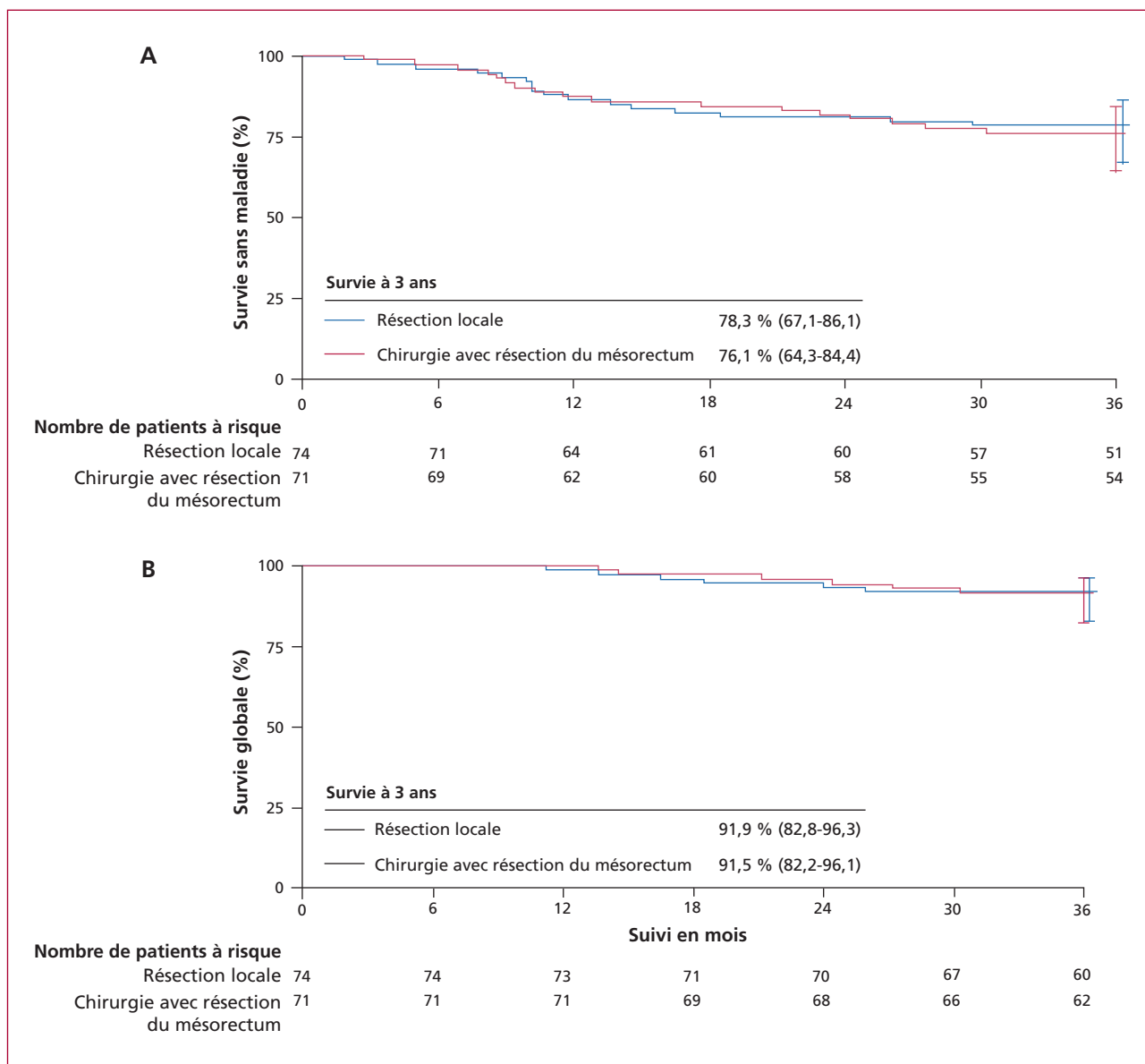


Figure 3. Courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier représentant, la survie sans maladie (A) et la survie globale (B) chez les patients opérés par TME ou par résection locale.

On peut raisonnablement émettre quelques réserves quant à l'interprétation des résultats.

Dans un premier temps, on peut s'étonner des effectifs de cet essai, bien que les auteurs aient doublé le nombre d'inclusions par rapport à l'essai de phase II précédemment cité [6], on pouvait s'attendre à plus d'inclusions sur un travail de cet ampleur, même si la population visée ne représente que 20 % des patients atteints de cancer rectal au diagnostic.

Une partie des résultats peut s'expliquer par le fait que 35 % des patients traités par résection locale ont secondairement été opérés avec TME (26/73), ce qui augmente considérablement la morbi-mortalité du bras « résection locale ». Douze pour cent (9/71) des patients assignés à une chirurgie radicale n'ont pas eu de TME pouvant, à l'inverse, sous-estimer la morbi-mortalité dans ce groupe.

En parallèle, 13 pièces opératoires (39 %) post-TME sur 33 analysées étaient ypT0-1. L'évaluation de la réponse à

Tableau 3. Devenir oncologique à trois ans.

	Résection locale	Chirurgie avec résection du mésorectum	Hazard ratio (IC 95%)	p
Population en intention de traité	n = 74	n = 71	NA***	NA***
Récidive locale*	4 (5 %)	4 (6 %)	0,74 (0,18-3,07)	0,68
Récidive métastatique*	9 (12 %)	12 (17 %)	0,68 (0,25-1,82)	0,44
Récidive locale non contrôlée*	1 (1 %)	3 (4 %)	0,24 (0,02-2,30)	0,21
Survie sans maladie**	58 (78 %)	54 (76 %)	0,75 (0,35-1,60)	0,45
Survie globale**	68 (92 %)	65 (92 %)	1,06 (0,30-3,71)	0,92
Population en <i>per-protocole</i>	n = 81	n = 61	NA***	NA***
Récidive locale*	5 (6 %)	2 (3 %)	1,58 (0,25-9,77)	0,63
Récidive métastatique*	12 (15 %)	8 (13 %)	0,68 (0,24-1,93)	0,47
Récidive locale non contrôlée*	1 (1 %)	2 (3 %)	0,34 (0,03-4,44)	0,41
Survie sans maladie**	61 (75 %)	50 (82 %)	0,92 (0,40-2,12)	0,84
Survie globale**	72 (89 %)	58 (95 %)	1,82 (0,46-7,26)	0,40

*Le nombre absolu correspond à la présence de l'évènement à 3 ans.

**Le nombre absolu correspond à l'absence de l'évènement à 3 ans.

***NA : "Not available", non calculable.

la radiochimiothérapie néoadjuvante a été réalisée par IRM pelvienne uniquement, pouvant expliquer les difficultés à classer les patients en répondeurs ou non répondeurs.

En effet, l'IRM pelvienne haute résolution est actuellement la technique la plus fiable pour la mesure de la marge circonférentielle radiaire et la visualisation du fascia recti. L'IRM est donc indispensable dans le bilan de cancer rectal en particulier sur les tumeurs T3, T4 mais sa place sur les petites tumeurs est plus discutée, l'échoendoscopie rectale ayant de très bons résultats [7]. D'autre part, les séquelles de radiothérapie comme la fibrose peuvent être d'interprétation délicate par le radiologue, des techniques d'imagerie incluant de la diffusion pourraient aider la classification de ces lésions prétraitées tout comme l'inclusion d'un examen endoscopique et échoendoscopique. En effet, la sensibilité et la spécificité de l'IRM pour prédire le taux de régression complète histologique après traitement néoadjuvant semblait être, dans un travail récemment publié, respectivement de 74,4 % (IC95 : 58,8-86,5) et 62,8 % (IC 95 : 54,5-70,6) [8]. On pourrait, aussi se poser la question de la place du TEP-scanner chez ces patients.

Un point important de ce travail est qu'après radiochimiothérapie néoadjuvante, 75 % des patients avaient une bonne réponse clinique associée pour 61 % à une bonne réponse histopathologique et corrélée à un très faible risque d'envahissement ganglionnaire (100 %) laissant une réelle place pour un traitement par résection locale. En effet, aucun patient

ypT0 ou ypT1 n'avait d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire.

Bien qu'il y ait un réel rationnel quant au fait de ne pas réaliser de proctectomie avec résection du mésorectum chez des patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible à nul, des études sont encore nécessaires pour préciser la place d'une chirurgie localisée.

L'essai GRECCAR 12, dont les inclusions ne sont pas encore ouvertes, pourra peut-être nous éclairer. L'objectif de cet essai sera d'augmenter la préservation d'organe, par l'optimisation de la réponse tumorale. Les investigateurs ont prévu une intensification du traitement néoadjuvant par la prescription de quatre cures de mFolirinox avant CAP 50 et une meilleure évaluation de la réponse au traitement néoadjuvant par IRM avec évaluation du grade de régression tumorale (ymrTRG). On distinguera ainsi les bons répondeurs (taille \leq 2 cm et TRG1-3) et les mauvais répondeurs (taille $>$ 2 cm ou TRG 4-5). Les critères d'inclusion sont très proches de ceux utilisés dans l'essai GRECCAR 2. Il est prévu d'inclure 218 patients en 3 ans. La *figure 4* résume le protocole de l'essai GRECCAR 12 [9].

“ Bien qu'il y ait un réel rationnel quant au fait de ne pas réaliser de proctectomie avec résection du mésorectum chez des patients avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible à nul, des études sont encore nécessaires pour préciser la place d'une chirurgie localisée ”

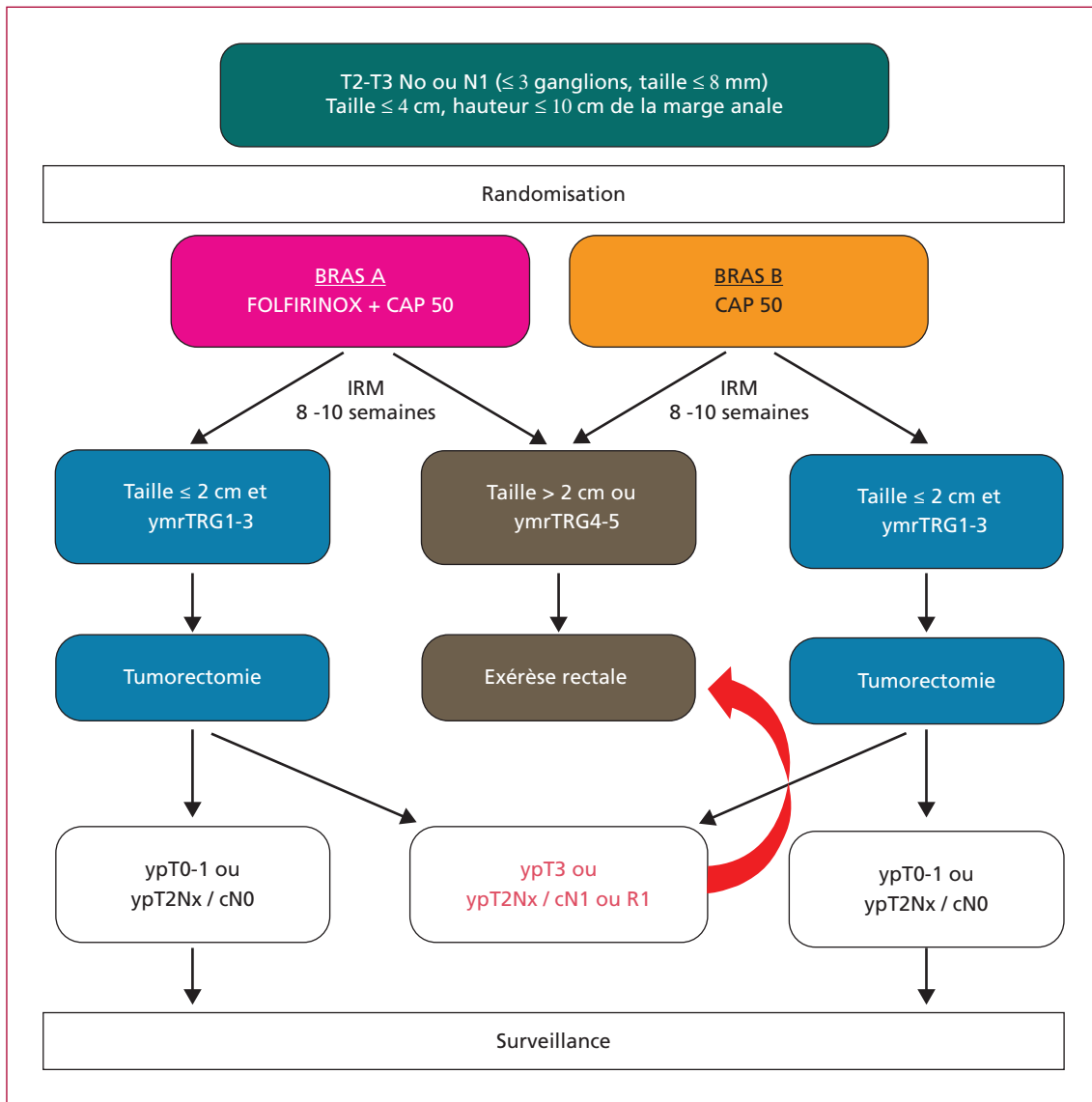


Figure 4. Schéma de l'essai GRECCAR 12, d'après E. Rullier, lettre de la FFCD, février 2016.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

Références


1. Cancer du rectum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cited 2017 Oct 6]. Available from : <http://www.snfge.org/content/cancer-du-rectum>.
2. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, et al. 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 ; 246 : 48190.

3. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer : results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1638-44.

4. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy : long-term results. *Ann Surg* 2004 ; 240 : 711-8.

5. Borschitz T, Wachtlin D, Möhler M, Schmidberger H, Junginger T. Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 : 712-20.



6. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, *et al.* Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision : Results of a multicenter phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1537-46.

7. Hoeffel C, Marra MD, Azizi L, *et al.* digestif - Bilan pré opératoire des cancers du rectum en IRM pelvienne haute résolution avec antenne en réseauphasé. *Datarevues*02210363008712-C11821 [Internet]. 2008 Mar 19 [cited 2017 Oct 8]; Available from : <http://www.em-consulte.com/en/article/121908>.

8. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, *et al.* Comparison between MRI and pathology in the assessment of tumour regression grade in rectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2017 Oct 8]; Available from : <http://www.nature.com/gate2.inist.fr/bjc/journal/vaop/ncurrent/full/bjc2017320a.html?foxtrotcallback=true>.

9. FFCD - Fédération Francophone de Cancérologie Digestive [Internet]. [cited 2017 Oct 8]. Available from : <http://www.ffcd.fr/index.php/ffcd/lettre-ffcd>.