

Standards,
Options &
Recommandations

SYNTHÈSE MÉTHODIQUE

**Intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire
dans la prise en charge des patients atteints
d'un adénocarcinome du rectum résécable
d'emblée (rapport intégral)**

Date de validation : décembre 2007



Membres du groupe de travail

Groupe de travail rédacteur

- Y. Bécouarn**, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux (coordonnateur)
- S. Guillo**, méthodologiste, FNCLCC, Paris
- P. Artru**, gastroentérologue, oncologue médical, Cabinet médical, Lyon
- E. Assenat**, gastroentérologue, Centre Val d'Aurelle – Paul Lamarque, Montpellier
- J.-F. Bosset**, oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier universitaire Jean Minjoz, Besançon
- T. Conroy**, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy
- E. François**, oncologue médical, Centre Antoine Lacassagne, Nice
- J. Taïeb**, gastroentérologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
- E. Touboul**, oncologue radiothérapeute, Hôpital Tenon, Paris

Groupe de travail associé

- J.-P. Arnaud**, chirurgien, Centre hospitalier, Angers
- E. Dorval**, gastroentérologue, Centre hospitalier régional universitaire, Tours
- F. Mornex**, oncologue radiothérapeute, Centre hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite
- Y. Panis**, chirurgien, Hôpital Beaujon, Paris
- P. Rouanet**, chirurgien, Centre Val d'Aurelle – Paul Lamarque, Montpellier

Comité d'organisation des SOR

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Paris.

T. Philip, directeur des SOR, pédiatre

B. Fervers, directrice adjointe des SOR, coordinatrice des projets internationaux, oncologue médical

SOR à destination des spécialistes

A. Bataillard, coordinatrice du programme SOR spécialistes, médecin généraliste

L. Bosquet, responsable des méthodologistes, chef de projet

S. Guillo, méthodologiste, chef de projet

D. Kassab-Chahmi, méthodologiste, chef de projet

F. Planchamp, méthodologiste, chef de projet

S. Rousmans, méthodologiste, chef de projet

C. Séblain-El Guerche, méthodologiste, chef de projet

H. Cazeneuve, chargé de projet en sociologie

E. Luporsi, méthodologiste associée, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy

S. Theobald, méthodologiste associé, médecin de santé publique, Centre Paul Strauss

F. Farsi, référent réseau, médecin de santé publique, Réseau Oncora, Lyon

SOR SAVOIR PATIENT

J. Carretier, coordonnateur du programme, chargé de mission en santé

L. Leichtnam-Dugarin, responsable des méthodologistes, chargée de mission en santé

S. Brusco, méthodologiste, chargée de mission en santé

M. Déchelette, méthodologiste

V. Delavigne, linguiste

Projets internationaux

M. Remy-Stockinger, chargée de projet international

S. Belleville, assistante de gestion CoCanCPG et projets internationaux

Service administratif

I. Caraguel, responsable administrative

L. Pretet, assistante de gestion

A. Adon, employée administrative

Documentation

R. Barataud, documentaliste

C. Prot, documentaliste

Service éditorial

H. Borges-Paninho, responsable de l'édition

D. Gouvrit, assistante de gestion

E. Sabatier, assistante de gestion

Les synthèses méthodiques du programme SOR

CONTEXTE

Le programme « Standards, Options et Recommandations » (SOR) en cancérologie a été initié par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 1993 et réalisé en partenariat avec le secteur public, le secteur privé, les fédérations professionnelles, les Sociétés savantes et depuis 2005, en collaboration avec l'Institut national du Cancer. Ce programme comprend la définition de recommandations pour la pratique clinique en cancérologie, mais aussi la réalisation de rapports d'évaluations technologiques et de synthèses méthodiques de la littérature scientifique. La réalisation de synthèse méthodique est un travail scientifique préliminaire confié par des Sociétés savantes pour la formulation de leurs recommandations.

OBJECTIF

L'objectif du programme SOR est d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique en cancérologie ou de contribuer à formuler des recommandations en réalisant des synthèses méthodiques des données scientifiques.

METHODE

La méthode d'élaboration d'une synthèse méthodique des données scientifiques repose sur la recherche professionnelle et systématique ainsi que sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles en lien avec des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des patients atteints de cancer. Une fois validée par les experts du groupe de travail, cette synthèse de la littérature est utilisée par une Société savante pour la formulation de recommandations.

PARTICIPATION DES GROUPES CONCERNÉS

L'élaboration d'une synthèse méthodique des données scientifiques implique un groupe de travail constitué d'experts praticiens assistés par une équipe méthodologique.

PUBLICATION ET DIFFUSION DES DOCUMENTS SOR

Les synthèses méthodiques des données scientifiques élaborées dans le cadre du programme SOR sont disponibles sous forme d'un rapport intégral présentant l'ensemble des références bibliographiques, leur analyse et les conclusions. Elles sont publiées sous format papier et sont accessibles sur Internet (<http://www.fnclcc.fr>).

La liste d'information des SOR permet d'alerter régulièrement sur les documents SOR (http://www.fnclcc.fr/fr/sor/specialiste/liste_de_diffusion.php).

DÉFINITIONS DES NIVEAUX DE PREUVE

Le niveau de preuve correspond à la cotation des données de la littérature sur lesquelles reposent les conclusions formulées. Il est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats ; il est explicitement spécifié pour chacune des méthodes/interventions considérées selon la classification suivante

Les niveaux de preuve

Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
Niveau B	Il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.

(pour plus de détails, cf. Méthodologie de développement des SOR [FERVERS1995] [FERVERS2001]).

Partenariat scientifique, sources de financement, remerciements

Partenariat scientifique

Cette synthèse méthodique des données scientifiques a été élaborée en collaboration avec le groupe de travail réalisant le Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNDC). Le TNDC est un travail collaboratif sous égide 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 (FNCLCC) et la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Propriété intellectuelle

Les SOR sont une œuvre collective créée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), et protégée par les dispositions du Code de la propriété intellectuelle. La FNCLCC est par conséquent titulaire du droit d'auteur sur cette œuvre et est donc notamment investie des droits patrimoniaux sur les SOR.

Sources de financement

Le projet SOR bénéficie d'un soutien financier des Centres de lutte contre le cancer (CLCC), de la Ligue nationale contre le cancer et de l'Institut national du Cancer. Le partenariat avec l'industrie pharmaceutique ne concerne que la diffusion sans aucune implication scientifique, financière ou logistique dans la phase d'élaboration. Ce support de publication et de diffusion n'a pas bénéficié de soutien financier de l'industrie pharmaceutique.

Remerciements

Nous remercions les Centres de lutte contre le cancer (CLCC), la Ligue nationale contre le cancer, l'Institut national du Cancer, et le groupe de travail réalisant le Thesaurus National de Cancérologie Digestive (TNDC).

CORRESPONDANCE

Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
Standards, Options, Recommandations
101, rue de Tolbiac - 75654 Paris cedex 13
Tél. : 01.44.23.04.04 – Fax : 01.44.23.04.17
Site internet : <http://www.fnclcc.fr/sor.htm>
Courriel : sor@fnclcc.fr

Table des matières

1. INTRODUCTION	8
Choix du thème.....	8
2. OBJECTIFS	8
Questions posées.....	8
3. MÉTHODE	10
3.1. Recherche bibliographique	10
3.1.1. Critères de sélection des études.....	10
Population.....	10
Interventions évaluées.....	10
Interventions comparées.....	10
Critères de jugement	11
Types d'études	11
3.1.2. Interrogation des bases de données.....	11
3.1.3. Sélection des références bibliographiques	11
3.2. Description des études	12
3.3. Évaluation de la qualité méthodologique et de la pertinence clinique des essais.....	12
3.4. Synthèse des études	12
3.5. Définition des conclusions.....	12
4. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET DE LA SÉLECTION DES ÉTUDES	13
5. ÉVALUATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE PRÉOPÉRATOIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME DU RECTUM (TUMEURS T3, T4, QUEL QUE SOIT LE STATUT GANGLIONNAIRE, M0)	16
5.1. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire	16
5.1.1. Description des études : protocole et résultats	16
5.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques.....	20
5.1.3. Synthèse des données.....	21
5.1.4. Conclusion	21
5.2. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire	21
5.2.1. Description des études : protocole et résultats	22
5.2.2. Commentaires cliniques et méthodologiques.....	25
5.2.3. Synthèse des données.....	25
5.2.4. Conclusion	25
6. ÉVALUATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE (ASSOCIÉE OU NON À UNE RADIOTHÉRAPIE) DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME DU RECTUM M0	26
6.1. Dans le cas où le patient a reçu un traitement préopératoire.....	26
6.1.1. Radiothérapie (+/- chimiothérapie) préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs radiothérapie (+/- chimiothérapie) préopératoire	26
6.1.1.1. Description des études : protocole et résultats.....	26
6.1.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques	30
6.1.1.3. Synthèse des données.....	30
6.1.1.4. Conclusion	30
6.2. Dans le cas où le patient n'a pas reçu de traitement préopératoire.....	31
6.2.1. Chimiothérapie postopératoire vs observation	31
6.2.1.1. Description des études : protocole et résultats.....	31

6.2.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques	38
6.2.1.3. Synthèse des données	40
6.2.1.4. Conclusion	41
6.2.2. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle	41
6.2.2.1. Description des études : protocole et résultats.....	41
6.2.2.2. Commentaires cliniques et méthodologiques	43
6.2.2.3. Synthèse des données.....	43
6.2.2.4. Conclusion	43
6.2.3. Comparaisons de différentes modalités de chimiothérapie postopératoire	43
6.2.3.1. Description des études : protocole et résultats.....	43
6.2.3.2. Commentaires cliniques et méthodologiques	47
6.2.3.3. Synthèse des données.....	48
6.2.3.4. Conclusion	48
7. COMPARAISON ENTRE LA RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE PRÉOPÉRATOIRE ET LA RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME DU RECTUM NON MÉTASTATIQUE	49
7.1. Description des études : protocole et résultats	49
7.2. Commentaires cliniques et méthodologiques.....	52
7.3 Synthèse des données.....	52
7.4. Conclusion	52
8. CONCLUSION GÉNÉRALE	53
9. FUTURS AXES DE RECHERCHE.....	54
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55
ANNEXES	59
Annexe 1 : Equations de recherche bibliographique.....	59
Annexe 2 : Sites web consultés.....	63
Annexe 3 : Grilles de lecture	64
Annexe 4 : Classification clinique TNM du cancer du rectum	66
Annexe 5 : Liste des abréviations	68
Annexe 6 : Études exclues de la synthèse.....	69
Annexe 7 : Protocoles des études incluses dans la synthèse	74

1. Introduction

Le projet de réalisation d'une revue systématique en vue d'évaluer l'intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire, c'est à dire préopératoire ou postopératoire, dans la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinome du rectum est un projet collaboratif entre le département « Standards, Options : Recommandations (SOR) » de la Fédération Nationale des centres de lutte contre le Cancer (FNCLCC) et le groupe de travail du Thesaurus national de cancérologie digestive (TNDC). Le TNCD est réalisé sous égide 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 (FNCLCC) et la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

L'équipe des SOR a réalisé cette synthèse méthodique en collaboration avec les experts du domaine ; le comité de pilotage du TNCD l'a relue et va l'utiliser pour mettre à jour cette partie du thesaurus.

Choix du thème

La place de la chimiothérapie adjuvante dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du côlon est bien codifiée et des essais de phase III évaluant les thérapies ciblées sont en cours. La situation est moins claire dans le cas du cancer du rectum où les données sont plus dispersées. En effet, les schémas thérapeutiques évalués sont hétérogènes, tant du point de vue de leur séquence (radiothérapie préopératoire en Europe, postopératoire aux États-Unis, non prescrite au Japon) que des molécules et modalités de la chimiothérapie (orale au Japon, perfusion ou *bolus* en Occident) ou encore des techniques chirurgicales utilisées. Dans ce contexte, il n'est pas aisé de définir la place de la chimiothérapie péri-opératoire dans la prise en charge des adénocarcinomes du rectum résécables d'emblée [ODWYER2007]. Ce thème a donc été retenu pour l'élaboration d'une synthèse méthodique des connaissances.

2. Objectifs

Les objectifs de ce travail sont :

- 1) Synthétiser de façon méthodique et critique les études évaluant la place de la chimiothérapie péri-opératoire et de ses différentes modalités dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum résécable d'emblée.
- 2) Constituer, pour les experts prenant en charge des patients atteints de cancer du rectum, une base scientifique pour élaborer des recommandations pour la pratique clinique concernant le traitement péri-opératoire des patients atteints d'adénocarcinome du rectum résécable d'emblée.
- 3) En fonction des données retrouvées et de leur qualité, mettre en évidence les questions restant sans réponse pour orienter les futurs essais (cf. chapitre 9).

Questions posées

Les questions posées dans le cadre de la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum sont :

- 1) L'évaluation de la chimiothérapie préopératoire dans la prise en charge des patients opérables atteints d'un adénocarcinome du rectum M0 résécable d'emblée candidats à un traitement préopératoire (tumeurs T3, T4, quel que soit le statut ganglionnaire).

- 2) L'évaluation de la chimiothérapie postopératoire (associée ou non à une radiothérapie) dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum non métastatique résécable d'emblée opérés :
 - dans le cas où le patient a reçu un traitement préopératoire ;
 - dans le cas où le patient n'a pas reçu de traitement préopératoire.
- 3) La comparaison entre la radio-chimiothérapie préopératoire et la radio-chimiothérapie postopératoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum non métastatique.
- 4) L'évaluation de la chimiothérapie dans la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum métastatique d'emblée avec métastase(s) résécable(s).

3. Méthode

3.1. Recherche bibliographique

3.1.1. Critères de sélection des études

Ont été incluses dans la synthèse méthodique les études de qualité acceptable ou satisfaisante répondant aux critères suivants :

Population

La population étudiée comprend :

- les patients opérables atteints d'un adénocarcinome du rectum résécable d'emblée, quel que soit le stade ;
- les patients opérables atteints d'un adénocarcinome colorectal résécable d'emblée, quel que soit le stade, uniquement si des résultats sont donnés spécifiquement pour le sous-groupe atteint d'un adénocarcinome du rectum. Seules les données concernant le sous-groupe rectum seront prises en considération.

Interventions évaluées

Les interventions évaluées sont la chimiothérapie péri-opératoire. Une radiothérapie peut être associée à la chimiothérapie. Il est précisé si la chimiothérapie est concomitante (radio-sensibilisante) ou séquentielle. Aucune restriction n'est faite sur les molécules ou les modalités utilisées.

Interventions comparées

Les comparaisons d'intérêt sont les suivantes :

- Évaluation de la chimiothérapie préopératoire
 - chimiothérapie vs observation ;
 - radio-chimiothérapie vs radiothérapie ;
 - chimiothérapie vs radiothérapie ;
 - radio-chimiothérapie vs observation ;
 - radio-chimiothérapie vs chimiothérapie.
- Évaluation de la chimiothérapie postopératoire :
 - dans le cas où le patient a reçu un traitement préopératoire :
 - chimiothérapie vs observation.
 - dans le cas où le patient n'a pas reçu de traitement préopératoire :
 - chimiothérapie vs observation ;
 - chimiothérapie vs radiothérapie ;
 - radio-chimiothérapie vs radiothérapie ;
 - radio-chimiothérapie vs chimiothérapie ;
 - radio-chimiothérapie vs observation.
- Place de la chimiothérapie péri-opératoire :
 - chimiothérapie préopératoire vs chimiothérapie postopératoire.

Critères de jugement

Les critères de jugement retenus sont :

- les critères d'efficacité suivants :
 - survie globale à 5 ans ;
 - survie sans récurrence à 5 ans ;
 - taux de rechutes loco-régionales ;
 - taux de métastases ;
 - taux de réponses complètes histologiques après traitement préopératoire ;
 - taux de résection complète (R0) après traitement préopératoire.
- la toxicité ;
- l'observance ;
- la qualité de vie ;
- le taux de conservation sphinctérienne.

Types d'études

Les types d'étude retenus sont :

- les essais randomisés de phase III ;
- les méta-analyses et les synthèses méthodiques.

3.1.2. Interrogation des bases de données

La recherche bibliographique a été effectuée le 9 février 2007 par :

- l'interrogation systématique des bases de données *Medline*[®] et *Embase*[®] de 1996 à nos jours à partir des équations de recherche figurant en annexe 1 ;
- le suivi prospectif et continu de la littérature dans la base de données *Medline*[®] via un système d'alertes (jusqu'au 01/11/2007) ;
- la consultation de sites d'*Evidence-Based Medicine* présélectionnés par les SOR, diffusant des synthèses méthodiques, méta-analyses, et/ou guides de recommandations pour la pratique clinique (cf. annexe 2).

La recherche bibliographique a été limitée aux publications en langue anglaise. Les études présentées lors de congrès mais non publiées ne sont pas prises en compte. Elle a été complétée si nécessaire par des références bibliographiques non retrouvées lors de la recherche bibliographique et connues du groupe de travail ou issues de la consultation des références citées dans les revues de la littérature.

3.1.3. Sélection des références bibliographiques

La sélection des références bibliographiques à inclure dans la synthèse méthodique a été réalisée conjointement par les experts cliniciens et le méthodologiste sur la base des critères de sélection définis *a priori*. Elle a compris deux étapes : une présélection sur la base des données décrites dans le résumé puis une sélection définitive sur le texte intégral pour les références présélectionnées, notamment pour rejeter les études de qualité non acceptable.

3.2. Description des études

Les études ont été décrites en termes de protocoles et de résultats. Cette description est présentée à l'aide de tableaux. Pour améliorer la comparaison entre les différentes études, le groupe de travail a décidé d'homogénéiser la façon de décrire les stades tumoraux et d'utiliser la classification UICC (cf. annexe 4). Un système de correspondance a été utilisé pour décrire les tumeurs classifiées selon le système « Dukes ».

3.3. Évaluation de la qualité méthodologique et de la pertinence clinique des essais

L'objectif de cette analyse des références sélectionnées est d'évaluer la fiabilité, la pertinence clinique et la cohérence des résultats par rapport aux données connues afin de vérifier que ce résultat constitue une preuve valide de l'efficacité d'une attitude thérapeutique et permet ainsi de justifier de son application dans la pratique clinique quotidienne. Cette évaluation a été réalisée à l'aide de grilles de lecture validées présentées en annexe 3.

Cette évaluation a permis d'associer un niveau de preuve (voir « Les synthèses méthodiques du programme SOR/les niveaux de preuve ») à chaque résultat en fonction de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

3.4. Synthèse des études

À partir de la description des études et en prenant en compte de leur qualité méthodologique et leur pertinence clinique, une synthèse globale a été rédigée pour chaque question posée.

3.5. Définition des conclusions

Les conclusions prennent en compte le bénéfice et le risque de l'intervention évaluée. Elles sont accompagnées de niveaux de preuve. Le niveau de preuve est fonction du type et de la qualité des études disponibles ainsi que de la cohérence ou non de leurs résultats.

4. Résultats de la recherche bibliographique et de la sélection des études

La recherche bibliographique a permis de retrouver 289 références dont 29 répondant aux critères de sélection préalablement définis relatifs à la population, aux interventions, aux critères de jugements (*outcomes*) et au type d'étude (cf. tableau 1). Dix d'entre elles ont été exclues après analyse critique clinique et méthodologique. Les raisons de ces exclusions sont présentées en annexe 6. Lorsque plusieurs références correspondant à un même essai ont été retrouvées, seul le résultat le plus récent a été retenu.

Aucun résultat publié d'essai de phase III n'a été retrouvé sur les protocoles de chimiothérapie les plus récents utilisés dans le traitement des patients atteints de cancer du côlon (oxaliplatine ou irinotecan) mais des essais sont en cours.

Aucun résultat publié d'essai de phase III évaluant les thérapies ciblées (cetuximab, bevacizumab) n'a été retrouvé. Des essais de phase I, II (dont certaines phases II randomisées) et III sont en cours. Aucun résultat publié d'essai de phase III publié récemment n'a été retrouvé comparant la radiothérapie postopératoire à la radio-chimiothérapie postopératoire en l'absence de traitement préopératoire.

Aucun résultat publié d'essai de phase III évaluant la place de la chimiothérapie péri-opératoire dans la population des patients présentant une tumeur au niveau du tiers supérieur du rectum n'a été retrouvé.

Aucun résultat publié d'essai de phase III évaluant la place de la chimiothérapie péri-opératoire dans la population des patients présentant un adénocarcinome du rectum métastatique d'emblée avec métastase(s) résécables n'a été retrouvé.

Aucun résultat publié d'essai de phase III portant spécifiquement sur l'évaluation de la qualité de vie n'a été retrouvé.

Au total, 19 études ont été incluses dans la synthèse des données de la littérature :

- 4 méta-analyses (dont 3 sur données individuelles) ;
- 15 essais randomisés de phase III.

Tableau 1. Liste des études retrouvées

Question d'évaluation	Études incluses	Études exclues
Évaluation de la chimiothérapie préopératoire	4 essais randomisés de phase III	Pas d'études exclues
▪ CT préopératoire vs observation	NA	NA
▪ RTCT préopératoire vs RT préopératoire	[BOSSET2006] [BUJKO2006] [GERARD2006]	Pas d'études exclues
▪ CT préopératoire vs RT préopératoire	NA	NA
▪ RTCT préopératoire vs observation	NA	NA
▪ CT préopératoire + CT postopératoire vs CT postopératoire	[KAMEOKA2003]	Pas d'études exclues
Évaluation de la chimiothérapie postopératoire après traitement préopératoire	1 essai randomisé de phase III	Pas d'études exclues
▪ RT (+/- chimiothérapie) préopératoire + CT postopératoire + vs RT (+/- CT) préopératoire	[BOSSET2006] [COLLETTE2007] (analyse multivariée issue de [BOSSET2006])	Pas d'études exclues
Évaluation de la chimiothérapie postopératoire sans traitement préopératoire	10 essais randomisés de phase III 4 méta-analyses d'essais randomisés de phase III	7 essais randomisés de phase III
▪ CT postopératoire vs observation	[AKASU2006] [DUBE1997] [GLIMELIUS2005] [KATO2002] [KODAIRA1997] [SAKAMOTO2004] [SAKAMOTO2007] [TAAL2001] [WATANABE2004]	Pas d'études exclues
▪ CT postopératoire vs RT postopératoire	Pas d'études incluses	Pas d'études exclues
▪ RTCT postopératoire vs RT postopératoire	Pas d'études incluses	[CAFIERO2003]
▪ RTCT postopératoire vs observation	Pas d'études incluses	[TVEIT1997]
▪ RTCT postopératoire concomitante vs RTCT postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle	[FOUNTZILAS1999]	Pas d'études exclues
▪ Comparaisons de différentes modalités de CT	[KODA2003] [QUEISSER2000] [SMALLEY2006] [TEPPER2002]	[KOTAKE2005] [LYGIDAKIS2005] [MILLER2002] [MIN2000] [TSAVARIS2005]
Comparaison entre la radio-chimiothérapie préopératoire et la radio-chimiothérapie postopératoire	1 essai randomisé de phase III	Pas d'études exclues
▪ RTCT préopératoire vs RTCT postopératoire	[SAUER2004]	Pas d'études exclues
Évaluation de la chimiothérapie péri-opératoire chez les patients atteints d'un adénocarcinome du rectum métastatique d'emblée avec métastase(s) résecable(s)	Pas d'études retrouvées	NA
Autres questions cliniques	Pas d'études incluses	2 essais randomisés de phase III et une synthèse méthodique
▪ RTCT postopératoire vs RTCT postopératoire + immunothérapie	Pas d'études incluses	[GENNATAS2003]
▪ CT postopératoire vs CT péri-opératoire + postopératoire	Pas d'études incluses	[ISOMOTO2003]
▪ Quelles sont les complications associées au traitement adjuvant (pré- ou postopératoire) dans le cancer du rectum ?	Pas d'études incluses	[OOI1999]

CT = chimiothérapie ; RT = radiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire NA = non applicable : pas d'études retrouvées ; vs = *versus*

Les protocoles détaillés des études sont présentés en annexe 7.

5. Évaluation de la chimiothérapie préopératoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum (tumeurs T3, T4, quel que soit le statut ganglionnaire, M0)

5.1. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire

Trois essais randomisés de phase III ont été inclus dans la synthèse : [BOSSET2006] [BUJKO2006] [GERARD2006].

5.1.1. Description des études : protocole et résultats

Trois études récentes [BOSSET2006] [BUJKO2006] [GERARD2006] ont évalué les résultats obtenus chez des patients atteints d'adénocarcinome du rectum (principalement moyen et bas rectum) de stade clinique T3 ou T4 recevant une radio-chimiothérapie concomitante préopératoire (45 Gy, 5-FU / acide folinique) en les comparant à un bras ayant reçu uniquement une radiothérapie préopératoire de 45 Gy [BOSSET2006] [GERARD2006] ou 25 Gy [BUJKO2006]. Dans chacun des 2 bras, les patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire systématique [GERARD2006], optionnelle [BUJKO2006] ou randomisée selon un plan factoriel [BOSSET2006].

L'étude de Bosset *et al.* est construite selon un plan factoriel qui permet de répondre à deux questions :

- RTCT préopératoire (+/- CT postopératoire) vs RT préopératoire (+/- CT postopératoire).
- CT postopératoire (+/- CT préopératoire) vs observation (+/- CT préopératoire) : cf. 6.1.1.1

Concernant la première question posée, cette étude n'est pas statistiquement significative pour la survie globale (critère de jugement principal) (HR = 1,02 [0,83-1,26]_{95%} ; p = 0,84) et la survie sans récurrence (HR = 0,84 [0,78-1,13]_{95%} ; p=0,52).

Du fait de l'existence d'une interaction entre l'effet de la chimiothérapie préopératoire et l'effet de la chimiothérapie postopératoire sur les rechutes locales, les 4 modalités de traitement ont été analysées séparément pour ce critère.

Comparativement aux patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire seule pour qui le taux de rechutes locales observé est de 17,1 % [12,3-21,9%]_{95%}, on observe une diminution des rechutes locales chez les patients recevant en complément une chimiothérapie préopératoire concomitante, qu'elle soit associée ou non à une chimiothérapie postopératoire, les taux de rechutes locales observées étant respectivement dans ces deux groupes de 8,7 % [4,9-12,6%]_{95%} et 7,6% [4,2%-11%]_{95%}.

Par ailleurs, les patients ayant reçu uniquement une radiothérapie préopératoire ont été comparés globalement aux patients ayant reçu en complément une chimiothérapie, soit de façon concomitante à la radiothérapie préopératoire, soit en postopératoire soit les deux : les rechutes locales ont été significativement plus importantes dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie (p = 0,002).

Le taux de réponses complètes histologiques est plus important dans le bras traité par radio-chimiothérapie préopératoire par rapport au bras traité par radiothérapie préopératoire (13,7 % vs 5,3 %, p < 0,0001) (cf. [BOSSET2005]). On observe également moins de stades ypT3 ou ypT4, moins d'emboles lymphatiques, moins d'emboles veineux et moins d'engainements périnerveux en cas de radio-chimiothérapie préopératoire.

La toxicité sévère aiguë est augmentée dans le bras traité par radio-chimiothérapie (13,9 % vs 7,4 % ; p < 0,001) et l'observance dans ce bras est de 82 % pour la chimiothérapie et 95,5 % pour la radiothérapie. Il n'y a pas d'augmentation des mortalités et morbidité postopératoires.

L'étude de Gérard *et al.* suit le même protocole que l'étude de Bosset *et al.* à l'exception de la chimiothérapie postopératoire qui est délivrée à tous les patients. De même que l'étude de Bosset *et al.*, cette étude n'est pas statistiquement significative pour la survie globale (critère de jugement principal) (HR = 0,96 [0,73-1,27]_{95%} et la survie sans récurrence (0,96 [0,77-1,20]_{95%}). Le taux de rechutes locales est moindre dans le bras traité par radio-chimiothérapie (8,1 % vs 16,5 % ; RR = 0,50 [0,31-0,80]_{95%}, p = 0,004) et le taux de réponses complètes histologiques est plus important (11,4 % vs 3,6 % ; p < 0,0001). On observe également moins de stades ypT3 en cas de radio-chimiothérapie préopératoire.

La toxicité préopératoire sévère est supérieure dans le bras traité par radio-chimiothérapie, qu'il s'agisse de la toxicité globale ou de toxicité non hématologique (respectivement 14,6 % vs 2,9 % et 13,5% vs 2,2% ; ; p < 0,0001). L'observance dans ce bras est très correcte.

L'étude de Bujko *et al.* a pour critère de jugement principal le taux de conservation sphinctérienne pour lequel elle n'est pas statistiquement significative (58 % vs 61,2 % ; p = 0,57). Aucune différence n'est mise en évidence en termes de survie globale, de survie sans récurrence et de taux de rechutes locales. Le taux de réponses complètes est augmenté par la chimiothérapie préopératoire (16,1 % vs 0,7 % ; p < 0,001). Une analyse spécifique des complications postopératoires a été réalisée : leur taux n'est pas différent d'un groupe à l'autre (p = 0,85 pour le taux global de complications sévères). Par contre, la toxicité sévère aiguë est augmentée chez les patients recevant une chimiothérapie préopératoire (18,2 % vs 3,2 % ; p < 0,001). Aucune différence n'est observée en termes de mortalité postopératoire. L'observance à la radio-chimiothérapie est faible (69,2 %).

Le tableau 25 (annexe 7) présente le protocole détaillé de ces trois études. Les tableaux 2, 3 et 4 en présentent les résultats.

Tableau 2. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire : survie

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récidive	
				Taux à 5 ans	HR [IC _{95%}] ; p log rank	Taux à 5 ans	HR[IC _{95%}] ; p log rank
BOSSET2006	65	• RTCT préop. (bras B+D) ⁽¹⁾⁽²⁾ • RT préop. (bras A+C) ⁽¹⁾⁽²⁾	• 506 • 505	• 65,8 % • 64,8 %	• 1,02 [0,83-1,26] ; p = 0,84	• 56,1 % • 54,4 %	• 0,84 [0,78-1,13] ; p = 0,52
BUJKO2006	48	• RTCT préop. • RT préop.	• 157 • 155	• 66,2 % ⁽⁴⁾ • 67,2 % ⁽⁴⁾	• 1,01 [0,69-1,48] ; p = 0,96	• 55,6 % ⁽⁴⁾ • 58,4 % ⁽⁴⁾	• 1,01 [0,69-1,35]. p = 0,96
GERARD2006	81	• RTCT préop. • RT préop.	• 375 • 367	• 67,4 % • 67,9 %	• 0,96 [0,73-1,27] ; p > 0,05	• 59,4 % • 55,5 %	• 0,96 [0,77-1,20]

⁽¹⁾ plan factoriel 2x2; ⁽²⁾ bras A = RT préop. , bras B = RTCT préop. , bras C = RT préop. + CT postop. , bras D = RTCT préop. + CT postop. ; ⁽³⁾taux à 4 ans ; RT = radiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire

Tableau 3. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire : rechutes, réponse, résection complète et conservation sphinctérienne

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases	Réponse complète histologique	Résection complète (R0)	Taux de conservation sphinctérienne
BOSSET2006	65	• RTCT préop. (bras B+D) ⁽¹⁾⁽²⁾ • RT préop. (bras A+C) ⁽¹⁾⁽²⁾	• 506 • 505	• bras A ⁽²⁾ = 17,1 % [12,3 %-21,9 %] _{95%} • bras B ⁽²⁾ = 8,7 % [4,9 %-12,6 %] _{95%} • bras C ⁽²⁾ = 9,6 % [5,7 %-13,5 %] _{95%} • bras D ⁽²⁾ = 7,6 % [4,2 %-11 %] _{95%} • p (CT vs pas de CT*) = 0,002 ⁽³⁾	• p = 0,14	• 13,7 % . p < 0,0001 • 5,3 % Cf. [BOSSET2005]	• 97,97 % ⁽⁴⁾ • 95,69 % ⁽⁴⁾ Cf. [BOSSET2005]	• 52,8 % ; p = 0,47 • 50,5 %
BUJKO2006	48	• RTCT préop. • RT préop.	• 157 • 155	• 10,6 % ⁽⁵⁾ p = 0,210 • 15,6 % ⁽⁵⁾	• 31,4 % • 34,6 %	• 16,1 % ; p < 0,001 • 0,7 %	• 95,6 % ⁽⁶⁾ ; p = 0,017 • 87,1 % ⁽⁶⁾	• 58 % ; p = 0,57 • 61,2 %
GERARD2006	81	• RTCT préop. • RT préop.	• 375 • 367	• 8,1 % ; RR = 0,50 [0,31-0,80] _{95%} • 16,5 %	• 19,3 % • 24,3 %	• 11,4 % ; P < 0,0001 • 3,6 %	• 94,2 % ⁽⁴⁾ ; p > 0,05 • 93,3 % ⁽⁴⁾	• 42,3 % ; p > 0,05 • 41,7 %

⁽¹⁾ plan factoriel 2x2 ; ⁽²⁾ bras A = RT préop. , bras B = RTCT préop. , bras C = RT préop. + CT postop. , bras D = RTCT préop. + CT postop. ; ⁽³⁾ CT préop. et/ou CT postop. ; ⁽⁴⁾ R0 + R1 ; ⁽⁵⁾ taux à 4 ans; ⁽⁶⁾ marge circonférentielle négative ; RT = radiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire

Tableau 4. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire : toxicité et observance

Identifiants	Toxicité	Observance
BOSSET2006	<p><u>RTCT préop. vs RT préop.</u> toxicité aiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ G ≥ 3 : 13,9 % vs 7,4 % (p < 0,001) ▪ diarrhée (G ≥ 2) : 37,6 % vs 17,3 % (p < 0,001) ▪ mortalité péri-opératoire : 2,4 % vs 1,2 % ▪ complications postopératoires : 22,8 % vs 23,3 % <p>toxicité tardive : pas de différence entre les 4 bras</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CT préop. : 1 % n'a pas reçu la CT, 82 % ont reçu la dose totale ▪ RT préop. : 98 % ▪ RTCT préop. : 95,5 % ont reçu la RT
BUJKO2006	<p><u>RTCT préop. vs RT préop.</u></p> <p>complications postop.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tx pts ayant des complications postop. = 21 % vs 27 % (p = 0,27) ▪ tx pts ayant des complications postop. sévères = 11 % vs 10 % (p = 0,85) ▪ tx global de complications postop. = 22 % vs 31 % (p = 0,06) ▪ tx global de complications postop. sévères = 11 % vs 12 % (p = 0,85) ▪ décès dans les 30 jrs postop. = 1 (0,7 %) vs 2 (1,3 %) ; p = 1 <p>décès : 2 vs 0 toxicité aiguë sévère : 18,2 % vs 3,2 % (p < 0,001) toxicité sévère tardive : 7,1 % vs 10,1 % (p = 0,36)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT : 69,2 % <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17 pts (11 %) doivent interrompre la RT pdt plus de 5 jrs ▪ 17 pts (11 %) doivent différer le second cycle de CT (pour 9 pts, délai > 7 jrs) ou diminuer la dose ▪ RT : 97,9 % <p>143/155 patients (92,2 %) ont reçu le bras contrôle prévu (RT préop. + chirurgie).</p> <p>La CT postop. (optionnelle) est plus souvent administrée dans le bras RT courte préop.</p>
GERARD2006	<p><u>RTCT préop. + CT postop. vs RT préop. + CT postop.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ toxicité préopératoire : G3-4 : 14,6 % vs 2,9 % (p < 0,0001) ▪ mortalité postopératoire : 2 % à 60 jrs vs 2 % à 60 jrs ▪ complications postopératoires (fistules, abcès, hémorragie, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire) : 20,9 % vs 26,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RT délivrée dans 99 % des cas (dose prévue = 96,5 % RT et 97,1 % RTCT) ▪ CT préop. : 93 % pts (dose prévue dans 78,1 % des cas) ▪ CT postop. : 70 % RTCT et 65 % RT (p = 0,175) ▪ 719/742 pts opérés

CT = chimiothérapie ; RT = radiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; G = grade ; vs = *versus* ; tx = taux ; jrs = jours, pt(s) = patient(s)

5.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Bosset *et al.* [BOSSET2006]

- La définition de la pathologie est correcte mais la stadification n'est pas optimale (écho-endoscopie optionnelle).
- La définition de la pathologie utilisée dans l'essai est conforme aux critères diagnostiques habituels : tumeur T3 ou T4 accessible au doigt. Le bilan d'extension est correct.
- Les patients sont plus jeunes qu'en routine : médiane d'âge 63 ans.
- T0, quel que soit N, est considéré comme une réponse complète histologique (dans l'étude de Gérard *et al.*, uniquement T0N0 est considéré comme réponse complète, d'où des résultats différents pour ce critère).
- Le type de chirurgie (ablation abdomino-périnéale ou résection antérieure) a été déterminé avant le traitement.
- Du fait de l'existence d'une interaction entre l'effet de la chimiothérapie préopératoire et l'effet de la chimiothérapie postopératoire sur les rechutes locales, les 4 modalités de traitement ont été analysées séparément pour ce critère.
- La méthodologie de l'étude est de bonne qualité : notamment la méthode de randomisation est imprévisible, les groupes sont initialement comparables, l'analyse est en intention de traiter.

Au total, cette étude est de qualité satisfaisante.

Étude de Gérard *et al.* [GERARD2006]

- La définition de la pathologie est correcte mais la stadification n'est pas optimale (échoendoscopie optionnelle).
- La définition de la pathologie utilisée dans l'essai est conforme aux critères diagnostiques habituels : tumeur T3 ou T4 accessible au doigt (pas de tiers supérieur). Le bilan d'extension est correct.
- Seules les tumeurs T0N0 sont considérées comme des réponses complètes, d'où une différence pour ce critère avec l'étude de Bosset *et al.* où T0, quel que soit N, est considéré comme une réponse complète.
- Il n'existe pas de différence en termes de survie mais certains patients n'ont que 17 mois de recul et la technique chirurgicale (TME) a progressé au cours des dernières années de l'étude. Un manque de recul est possible.
- La méthodologie de l'étude est de bonne qualité : notamment la méthode de randomisation est imprévisible, les groupes sont initialement comparables, l'analyse est en intention de traiter.

Au total, cette étude est de qualité satisfaisante.

Étude de Bujko *et al.* [BUJKO2006]

- Le critère principal de l'essai (préservation sphinctérienne supposée entraîner une meilleure qualité de vie) est discutable si on le compare au critère essentiel que représente la survie.
- Par rapport aux autres études, on observe plus de réduction tumorale dans le bras traité par radio-chimiothérapie et plus de marges circonférentielles envahies dans le bras traité par radiothérapie courte.

Les résultats de cette étude ont une validité limitée du fait que :

- La stadification est incertaine, mettant en doute la comparabilité des groupes :
 - La définition de la pathologie utilisée dans l'essai n'est pas conforme aux critères diagnostiques habituels : tumeurs fixées exclues, tumeurs non mobiles ou circulaires considérées comme T3 ou T4, accessibles au toucher rectal.
 - Le nombre de patients ayant eu une écho-endoscopie, un scanner ou une IRM n'est pas précisé.
 - Le bilan d'extension est incomplet : radiographie pulmonaire, échographie hépatique ou scanner.
 - Aucune description des patients n'est disponible.
- La chirurgie n'est pas optimale :
 - Il n'y a pas eu de contrôle de qualité

- Les résultats du bras contrôle concernant les rechutes locales laissent supposer une technique chirurgicale non optimale.

Le bras contrôle a reçu plus de chimiothérapie postopératoire (47 % vs 31 % ; p = 0,006).

- De nombreuses déviations au protocole sont observées.
- On n'observe pas de réduction des récidives locales dans le bras traité par RTCT malgré une diminution des stades et moins de marges circonférentielles envahies dans ce bras.
- L'observance est mauvaise par rapport aux autres études, posant la question de la maîtrise de la technique de radio-chimiothérapie.
- Les courbes de Kaplan Meier se croisent, mettant en cause la validité du log rank.
- De nombreux critères de jugement secondaires ont été évalués : de nombreux tests ont été réalisés pouvant aboutir à tort à un résultat statistiquement significatif.

Au total, cette étude est critiquable.

5.1.3. Synthèse des données

Deux études de bonne qualité [BOSSET2006] [GERARD2006] et une étude de qualité moindre [BUJKO2006] n'ont pas montré de différence en termes de survie et de survie sans récidive selon que les patients reçoivent ou non une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire. L'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie diminue les rechutes locales [BOSSET2006] [GERARD2006].

Dans les trois études [BOSSET2006] [GERARD2006] [BUJKO2006], aucune différence n'a été mise en évidence en terme de conservation sphinctérienne selon que les patients ont reçu ou non une radio-chimiothérapie préopératoire mais seul l'essai polonais de Bujko *et al.* [BUJKO2006] avait défini la conservation sphinctérienne comme objectif principal. En revanche, une augmentation du taux de réponses complètes a été observée chez les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire.

Dans les trois études [BOSSET2006] [GERARD2006] [BUJKO2006], la toxicité sévère aiguë est augmentée par la chimiothérapie préopératoire mais celle-ci reste acceptable.

La chimiothérapie utilisée dans ces études est une association de 5-fluorouracile et d'acide folinique.

5.1.4. Conclusion

Par rapport à une radiothérapie préopératoire, une radio-chimiothérapie préopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récidive (niveau de preuve A) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1) ;
- n'a pas d'impact sur le taux de conservation sphinctérienne (niveau de preuve C).

5.2. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire

Trois essais randomisés de phase III ont été inclus dans la synthèse [BOSSET2006] [BUJKO2006] [GERARD2006].

5.2.1. Description des études : protocole et résultats

Un essai randomisé [KAMEOKA2003] a évalué l'apport d'une chimiothérapie préopératoire par 5-FU continu pendant 5 jours chez des patients atteints d'un cancer colorectal de stade clinique II ou III recevant une chimiothérapie postopératoire (5-FU oral / mitomycine IV).

Des résultats spécifiques sont donnés pour le sous-groupe des patients atteints d'un cancer du rectum (n = 568). Les taux de survie globale à 5 ans (critère de jugement principal) sont de 67,2 % dans le bras recevant la chimiothérapie préopératoire et de 69,2 % dans le bras contrôle (respectivement 60,5 % et 63,5 % pour la survie sans récurrence). Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Aucune différence n'est observée en termes de toxicité.

Le tableau 26 (annexe 7) présente le protocole détaillé de cette étude. Les tableaux 5, 6 et 7 en présentent les résultats.

Tableau 5. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire : survie/rechutes

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récurrence	
				Taux à 5 ans	HR; p log rank	Taux à 5 ans	HR; p log rank
KAMEOKA2003	60 pour 96,8 % des pts	<ul style="list-style-type: none"> • CT préop. + CT postop. • CT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • 272 • 296 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 67,2 % ▪ 69,2 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,575 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 60,5 % ▪ 63 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,687

CT = chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; ms = mois

Tableau 6. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire : rechutes, réponses, résection complète et conservation sphinctérienne

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases	Réponse complète histologique	Résection complète (R0)	Taux de conservation sphinctérienne
KAMEOKA2003	60 pour 96,8 % des pts	<ul style="list-style-type: none"> • CT préop. + CT postop. • CT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • 272 • 296 	<ul style="list-style-type: none"> nd nd 	<ul style="list-style-type: none"> nd nd 	<ul style="list-style-type: none"> nd nd 	<ul style="list-style-type: none"> • 90,1 % • 89,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> nd nd

CT = chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; nd = non disponible; ms = mois ; pt(s) = patient(s)

Tableau 7. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire : toxicité et observance

Identifiant	Toxicité_taux	Observance
KAMEOKA2003	<p>côlon + rectum</p> <p>bras A (CT préop. + CT postop.) vs bras B (CT postop.) : pas de différence significative entre les 2 groupes</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anorexie G 3 : 6 pts vs 6 pts ▪ nausées/vomissements G 3 : 6 pts vs 6 pts ▪ diarrhée : <ul style="list-style-type: none"> ▪ G 3 = 5 pts vs 9 pts ▪ G 4 = 1 pt vs 0 pt ▪ leucopénie : <ul style="list-style-type: none"> ▪ G 3 : 7 pts vs 7 pts ▪ G ≥ 2 : 105 pts (24,1 %) vs 90 pts (19,6 %) ▪ thrombocytopénie <ul style="list-style-type: none"> ▪ G 3 = 5 pts vs 2 pts ▪ G 4 = 1 pt vs 0 pt ▪ protéinurie G 3 : 1 pt vs 0 pt ▪ hématurie G 3 : 5 pts vs 5 pts ▪ complications postopératoires : 8,6 % dont 6,2 % G ≥ 2 vs 8 % dont 7 % G ≥ 2 	<p>pas de différence pour la CT postop. entre les 2 bras</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras A (CT préop. + CT postop.) <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT préop. : 5-FU IV = 96,8 % ▪ CT postop. : <ul style="list-style-type: none"> ▪ MMC = 72,3 % ▪ 84,6 % des pts reçoivent 80 % ou + du 5-FU oral ▪ bras B (CT postop.) <ul style="list-style-type: none"> ▪ MMC = 71,2 % ▪ 81,8 % des pts reçoivent 80 % ou + du 5-FU oral

CT = chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; G = grade ; pt(s) = patient(s) ; vs = versus ; 5-FU = 5-fluorouracile ; IV = intraveineux ; MMC = mitomycine

5.2.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Kameoka *et al.* [KAMEOKA2003]

- Le comparateur n'est pas adapté : le protocole de chimiothérapie délivré n'est plus utilisé.
- Le résultat, non statistiquement significatif, n'est pas surprenant : 5-FU en IV continue en préopératoire n'a pas d'impact sur les critères de jugement étudiés.

Au total, cette étude est satisfaisante du point de vue méthodologique (notamment, méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter) mais sa pertinence clinique est limitée.

5.2.3. Synthèse des données

- Une seule étude, isolée dans son schéma, a évalué l'apport de chimiothérapie préopératoire comparativement à la chirurgie seule. Sa pertinence clinique est faible.

5.2.4. Conclusion

Aucune donnée ne montre un bénéfice à prescrire une chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie préopératoire.

6. Évaluation de la chimiothérapie postopératoire (associée ou non à une radiothérapie) dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum M0

6.1. Dans le cas où le patient a reçu un traitement préopératoire

6.1.1. Radiothérapie (+/- chimiothérapie) préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs radiothérapie (+/- chimiothérapie) préopératoire

Un essai randomisé de phase III a été inclus dans la synthèse [BOSSET2006] [COLLETTE2007].

6.1.1.1. Description des études : protocole et résultats

Une étude récente [BOSSET2006] a évalué les résultats obtenus chez des patients atteints d'adénocarcinome du rectum (principalement moyen et bas rectum) de stade clinique T3 ou T4 traités par radiothérapie ou radio-chimiothérapie préopératoire selon qu'ils reçoivent ou non une chimiothérapie postopératoire (5-FU/acide folinique). Compte tenu des résultats, une analyse multivariée a ensuite été réalisée [COLLETTE2007].

L'étude de Bosset *et al.* est construite selon un plan factoriel qui permet de répondre à deux questions :

- RTCT préopératoire (+/- CT postopératoire) vs RT préopératoire (+/- CT postopératoire) : cf. 5.1.1.1 ;
- CT postopératoire (+/- CT préopératoire) vs observation (+/- CT préopératoire).

Concernant la seconde question posée, cette étude n'est pas statistiquement significative pour la survie globale (critère de jugement principal, HR = 0,85 [0,68-1,04]_{95%} ; p = 0,12) et la survie sans récurrence (HR = 0,87 [0,72-1,04]_{95%} ; p=0,13). Une analyse multivariée exploratoire réalisée chez les patients dont la tumeur était totalement réséquée et ne présentaient pas de métastases (n = 785) [COLLETTE2007] montre une interaction statistiquement significative entre l'effet de la chimiothérapie postopératoire et la réponse au traitement préopératoire, à la fois pour la survie globale (p = 0,008) et pour la survie sans récurrence (p = 0,024). L'analyse en sous-groupes suggère que les patients atteints initialement de tumeurs cT3-4 devenues ypT0-2 après le traitement préopératoire sont les seuls à bénéficier de la chimiothérapie postopératoire, avec un bénéfice sans récurrence

(HR = 0,64 [0,45-0,91]_{95%} ; p=0,013) et en survie globale (HR = 0,64 [0,42-0,96]_{95%} ; p = 0,03). Les patients présentant des tumeurs ypT3-4 n'ont pas de bénéfice, ni en survie sans récurrence (HR = 1,18 [0,89-1,57]_{95%} ; p=0,244), ni en survie globale (HR = 1,19 [0,84-1,68]_{95%} ; p = 0,337).

Du fait de l'existence d'une interaction entre l'effet de la chimiothérapie préopératoire et l'effet de la chimiothérapie postopératoire sur les rechutes locales, les 4 modalités de traitement ont été analysées séparément pour ce critère.

Dans le groupe de patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire, le taux de rechutes locales observé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire est inférieur à celui observé chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie postopératoire (9,6% [5,7%-13,5%]_{95%} vs 17,1% [12,3-21,9%]_{95%}). Dans le groupe des patients ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire, les taux de rechutes locales observés sont respectivement de 7,6% [4,2%-11%]_{95%} et 8,7% [4,9%-12,6%]_{95%} selon que les patients ont reçu ou non une chimiothérapie postopératoire.

Par ailleurs, les patients ayant reçu uniquement une radiothérapie préopératoire ont été comparés globalement aux patients ayant reçu en complément une chimiothérapie, soit de façon concomitante à la radiothérapie préopératoire, soit en postopératoire soit les deux : les rechutes locales ont été significativement plus importantes dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie (p = 0,002).

La chimiothérapie postopératoire n'a pas diminué de façon statistiquement significative le taux de rechutes métastatiques (p = 0,62).

L'observance à la chimiothérapie postopératoire a été faible : seuls 73 % des patients ont démarré le traitement et seuls 42,9 % des patients ont reçu les doses prévues sans délai.

Le tableau 25 (annexe 7) présente le protocole détaillé de cette étude. Les tableaux 9, 10 et 11 en présentent les résultats.

Tableau 9. Chimiothérapie postopératoire vs observation, après traitement préopératoire: survie

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récidive	
				Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %]; p log rank	Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %]; p log rank
BOSSET2006	65	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. (bras C+D)⁽¹⁾⁽²⁾ • pas de CT postop. (bras A+B)⁽¹⁾⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • 506 • 506 	<ul style="list-style-type: none"> • 67,2 % • 63,2 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,85 [0,68-1,04] ; p = 0,12 	<ul style="list-style-type: none"> • 58,2 % • 52,2 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,87 [0,72-1,04] ; p = 0,13⁽³⁾
COLLETTE2007	> 65	<ul style="list-style-type: none"> • ypT0-2 <ul style="list-style-type: none"> ○ CT postop. ○ pas de CT postop. • ypT3-4 <ul style="list-style-type: none"> ○ CT postop. ○ pas de CT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • 198 • 225 • 183 • 176 		<ul style="list-style-type: none"> • 0,64 [0,42-0,96] ; p = 0,03 • 1,19 [0,84-1,68] ; p = 0,337 	<ul style="list-style-type: none"> • 76,7 % • 65,6 % • 45,1 % • 48,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,64 [0,45-0,91] ; p = 0,013 • 1,18 [0,89-1,57] ; p = 0,244

⁽¹⁾ plan factoriel 2x2 ; ⁽²⁾ bras A = RT préop. , bras B = RTCT préop. , bras C = RT préop. + CT postop. , bras D = RTCT préop. + CT postop. ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

Tableau 10. Chimiothérapie postopératoire vs observation (après traitement préopératoire) : rechutes

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases
BOSSET2006	65	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. (bras C+D)⁽¹⁾⁽²⁾ • pas de CT postop. (bras A+B)⁽¹⁾⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • 506 • 505 	<ul style="list-style-type: none"> • bras A⁽²⁾ = 17,1 % [12,3 %-21,9 %]_{95 %} • bras B⁽²⁾ = 8,7 % [4,9 %-12,6 %]_{95 %} • bras C⁽²⁾ = 9,6 % [5,7 %-13,5 %]_{95 %} • bras D⁽²⁾ = 7,6 % [4,2 %-11 %]_{95 %} • p (CT vs pas de CT*) = 0,002⁽³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • p = 0,62

⁽¹⁾ plan factoriel 2x2; ⁽²⁾ bras A = RT préop., bras B = RTCT préop., bras C = RT préop. + CT postop., bras D = RTCT préop. + CT postop. ;

⁽³⁾ CT préop. et/ou CT postop. ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ;

Tableau 11. Chimiothérapie postopératoire vs observation, après traitement préopératoire : toxicité et observance

Identifiant	Toxicité_taux	Observance
BOSSET2006	toxicité aiguë <ul style="list-style-type: none"> ▪ CT postop. : 57,8 % <ul style="list-style-type: none"> ▪ diarrhée (G ≥ 2) : 54 pts ▪ vomissements (G ≥ 2) : 25 pts ▪ neutropénie (G ≥ 2) : 19 pts ▪ infection (G ≥ 2) : 13 pts ▪ pas de mortalité liée à la CT toxicité tardive : pas de différence entre les 4 bras	CT postop. : 26,9 % des pts n'ont pas reçu la CT, 42,9 % ont reçu la dose totale sans délai

CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; G = grade ; pt(s) = patient(s)

6.1.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Bosset *et al.* [BOSSET2006]

- L'observance à la chimiothérapie postopératoire est faible.
- cf. aussi 5.1.2.

Étude de Collette *et al.* [COLLETTE2007]

- Analyse rétrospective multivariée des données de l'étude de Bosset *et al.* [BOSSET2006].
- Dans l'étude de Bosset *et al.*, les courbes de survie globale et de survie sans récurrence divergent respectivement après 5 ans et 2 ans, laissant supposer un possible effet de la chimiothérapie postopératoire sur le seul groupe de patients n'ayant pas présenté d'événement à ce moment-là (tumeurs de meilleur pronostic). Une analyse rétrospective multivariée des données a été de ce fait réalisée suggérant que, chez les patients atteints de tumeurs initialement cT3-4, seul le sous-groupe classé ypT0-2 après le traitement préopératoire bénéficie de la chimiothérapie postopératoire.
- Le résultat de cette étude constitue une hypothèse à vérifier par un essai randomisant les patients ypT0-2 (sous-groupe pour lequel la chimiothérapie semble bénéfique) entre chimiothérapie postopératoire ou observation. En effet, ce résultat est issu d'une analyse en sous-groupes non prévue au protocole et il n'est donc pas possible de conclure à un lien de causalité entre le « downstaging » et la réponse au traitement, un facteur de confusion pouvant être à l'origine de ces deux phénomènes.

Au total, ces 2 études sont de qualité satisfaisante.

6.1.1.3. Synthèse des données

Une seule étude a évalué l'intérêt de prescrire une chimiothérapie postopératoire à des patients ayant reçu initialement un traitement préopératoire par radiothérapie ou radio-chimiothérapie [BOSSET2006].

Dans les deux cas, il n'a pas été possible de mettre en évidence un impact sur la survie et la survie sans récurrence.

Concernant les rechutes locales, elles ont tendance à être diminuées uniquement chez les patients ayant reçu seulement une radiothérapie préopératoire mais ne semblent pas modifiées chez les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire concomitante.

La chimiothérapie utilisée dans cette étude était une association de 5-fluorouracile et d'acide folinique.

6.1.1.4. Conclusion

Chez les patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- semble diminuer le taux de rechutes locales (niveau de preuve C).

Chez les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- ne semble pas modifier le taux de rechutes locales (niveau de preuve C).

6.2. Dans le cas où le patient n'a pas reçu de traitement préopératoire

6.2.1. Chimiothérapie postopératoire vs observation

5 essais randomisés de phase III [AKASU2006] [KATO2002] [KODAIRA1997] [TAAL2001] [WATANABE2004] et 4 méta-analyses d'essais randomisés de phase III [DUBE1997][GLIMELIUS2005] [SAKAMOTO2004] [SAKAMOTO2007] ont été inclus dans la synthèse.

6.2.1.1. Description des études : protocole et résultats

Quatre essais randomisés [AKASU2006] [KATO2002] [KODAIRA1997] [TAAL2001] ont évalué l'apport de la chimiothérapie postopératoire à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III. Les protocoles de chimiothérapies comprenaient soit de l'UFT (+/- mitomycine), soit une association de 5-FU / lévamisole.

L'étude d'Akasu *et al.* ne comporte que des patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade III recevant une chimiothérapie par UFT pendant un an ou une surveillance.

Après un suivi de 36 mois, la survie globale (critère principal) et la survie sans récurrence sont meilleures dans le groupe traité par chimiothérapie, respectivement HR = 0,42 [0,21-0,83]^{95%} ; p = 0,0048 et 0,52 [0,33-0,81]^{95%} ; p = 0,0014.

La toxicité sévère chez les patients recevant la chimiothérapie est de 17 % (vs 4 % dans le bras contrôle).

L'étude de Kato *et al.* inclut des patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III recevant une chimiothérapie par UFT pendant 2 ans ou une surveillance.

La survie globale dans le sous-groupe rectum n'est pas modifiée par la chimiothérapie postopératoire mais le taux de survie sans récurrence (critère de jugement principal) est meilleure dans le groupe traité (73,6 % vs 42,4 % ; p = 0,0016).

Aucune toxicité sévère n'est observée mais seuls 69,7 % des patients reçoivent l'UFT pendant au moins un an (57,2 % reçoivent la dose prévue).

L'étude de Kodaira *et al.* inclut des patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III recevant une chimiothérapie par UFT / mitomycine IV pendant 1 an ou une surveillance.

La survie globale n'est pas modifiée par la chimiothérapie postopératoire mais le taux de survie sans récurrence est meilleure dans le groupe traité (69,1 % vs 59,3 % ; p = 0,005). Par ailleurs, le taux de rechutes est moindre dans le groupe traité (11,6 % vs 19 % ; p = 0,0071).

Seuls 47,8 % des patients reçoivent la dose d'UFT prévue et 40 % la mitomycine.

L'étude de Taal *et al.* inclut des patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III recevant une chimiothérapie par 5-FU / lévamisole pendant 1 an ou une surveillance.

La survie globale (critère de jugement principal) et la survie sans récurrence ne sont pas modifiées dans le sous-groupe rectum.

Aucune toxicité sévère n'est enregistrée mais seuls 46 % des patients reçoivent la chimiothérapie pendant un an (44 % ont arrêté du fait de la toxicité).

Un essai randomisé [WATANABE2004] a comparé les résultats, chez des patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III des trois bras de traitements suivants : immunochimiothérapie (OK-432), chimiothérapie ou surveillance. Le protocole de chimiothérapie est composé de mitomycine IV, de 5-FU IV et d'UFT.

Aucune différence de survie n'est mise en évidence.

L'observance au 5-FU est correcte mais n'est que de 50 % environ pour la mitomycine, l'UFT et l'immunothérapie.

Le tableau 27 (annexe 7) présente le protocole détaillé de ces études. Les tableaux 12, 13 et 14, en présentent les résultats.

Tableau 12. Chimiothérapie postopératoire vs observation, sans traitement préopératoire : survie

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récurrence	
				Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %] ; p log rank	Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %] ; p log rank
AKASU2006	36	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 139 • 135 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 91 %⁽¹⁾ ▪ 81 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,42 [0,21-0,83] ; p = 0,0048 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 78 %⁽¹⁾ ▪ 60 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,52 [0,33-0,81] ; p = 0,0014
KATO2002	≥ 60 pour ts les pts	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 66 • 63 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 75,9 % ▪ 66,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,1669 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 73,6 % ▪ 42,4 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,0016
KODAIRA1997	60	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 416 • 418 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 70,3 % ▪ 66,3 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,306 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 69,1 % ▪ 59,3 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,005
TAAL2001	70,8	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 149 • 150 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 61,7 % ▪ 58,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p > 0,05 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 52,3 % ▪ 46,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p > 0,05
WATANABE2004	60 pour 98,4 % des pts	<ul style="list-style-type: none"> • IM-CT postop. • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 222 • 218 • 229 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 73,5 % ▪ 71,8 % ▪ 72,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,933⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 67,8 % ▪ 65,4 % ▪ 64,8 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,785⁽¹⁾

⁽¹⁾ taux à 3 ans ; ⁽²⁾ log rank global ; IM-CT = immuno-chimiothérapie ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance ; pt(s) = patient(s)

Tableau 13. Chimiothérapie postopératoire vs observation, sans traitement préopératoire : rechutes

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases
AKASU2006	36	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 139 • 135 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 %⁽¹⁾ • 7 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • 17 %⁽¹⁾ • 29 %⁽¹⁾
KATO2002	≥ 60 pour ts les pts	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 66 • 63 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 % • 19 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 12,1 % foie ; 10,6 % poumon; • 15,9 % foie , 17,5 % poumon; 3,2 % autres
KODAIRA	60	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 416 • 418 	<ul style="list-style-type: none"> • 11,6 % ; p = 0,0071 • 19 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 12,4 % foie ; 9,3 % poumon • 15,7 % foie , 12,1 % poumon
TAAL2001	70,8	<ul style="list-style-type: none"> • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 149 • 150 	<ul style="list-style-type: none"> • nd • nd 	<ul style="list-style-type: none"> • nd • nd
WATANABE2004	60 pour 98,4 % des pts	<ul style="list-style-type: none"> • IM-CT postop. • CT postop. • observation 	<ul style="list-style-type: none"> • 222 • 218 • 229 	<ul style="list-style-type: none"> • nd • nd • nd 	<ul style="list-style-type: none"> • nd • nd • nd

⁽¹⁾ taux à 3 ans ; IM-CT = immuno-chimiothérapie ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; nd = non disponible, pt(s) = patient(s)

Tableau 14. Chimiothérapie postopératoire vs observation, sans traitement préopératoire : toxicité et observance

Identifiants	Toxicité_taux	Observance
AKASU2006	<p><u>Bras A (CT) vs bras B (observation) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ G 2 : 65 % vs 39 % ▪ G 3 : 17 % vs 4 % ▪ 1 pt G 4 : 1 pt vs 0 pt ▪ Décès : 0 vs 0 <ul style="list-style-type: none"> ▪ augmentation de la bilirubine G 3 : 9 % vs 2 % ▪ augmentation des ASAT G 3 : 2 % vs 0 % ▪ augmentation des ALAT G 3 : 3 % vs 1 % ▪ anorexie G 3 : 1 % vs 1 % ▪ nausées/vomissements G 3 : 1 % vs 1 % ▪ diarrhée <ul style="list-style-type: none"> ▪ G 3 : 1 % vs 1 % ▪ G 4 : 0 % vs 1 % ▪ manifestations cutanées G 3 : 1 % vs 0 % 	Bras A (CT) 80 % à 12 mois
KATO2002	<p><u>bras A :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de toxicité de G ≥ 3 ▪ diarrhée, anorexie, nausées/vomissements, pigmentation G < 3 : ≤ 5 % (p > 0,05) <p><u>bras B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de toxicité de G ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 69,7 % des pts ont reçu UFT pdt au moins 1 an ▪ 57,2 % des pts ont reçu la dose prévue
KODAIRA1997	<p><u>bras A vs bras B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anorexie : 17 % pts vs 10 % pts (p < 0,05) ▪ nausée/vomissements : 9,6 % pts vs 5,8 % pts (< 0,05) ▪ diarrhée : 12,2 % vs 11,8 % (> 0,05) ▪ leucopénie G ≥ 3 : 0,5 % pts vs 0,25 % pts ▪ thrombocytopénie G ≥ 3 : 1,5 % pts vs 0 % pts ▪ pas de différence concernant la toxicité hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MMC site opératoire = 98 % ▪ MMC IV = 40 % ▪ UFT (au moins 80 % de la dose prévue) = 47,8 %
TAAL2001	<p><u>bras A :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de toxicité sévère ▪ pas de mortalité liée au traitement ▪ traitement arrêté dans 55 % des cas du fait de syndrome grippal ou détresse psychologique ▪ idem pour côlon et rectum <p><u>bras B :</u></p> <p>pas de toxicité sévère</p>	<p><u>rectum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 13 pts n'ont pas démarré la CT ▪ 46 % reçoivent la CT pdt un an (44 % ont arrêté du fait de la toxicité, 10 % du fait de rechutes)
WATANABE2004	<p>Pas de décès liés au traitement adjuvant</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bras D (vs E et vs bras F) : plus de fièvre ▪ Bras D et E (vs bras F) : toxicité hématologique, anorexie, nausée et vomissements, diarrhée 	<p>Pas de différence entre les groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MMC : 50,5 % ▪ 5-FU : 91,4 % ▪ OK-432 : 45 % ▪ UFT : 52,5 %

CT = chimiothérapie ; G = grade ; vs = versus ; 5-FU = 5-fluorouracile ; IV = intraveineux ; MMC = mitomycine ; UFT = Uracile-Tegafur ; pt(s) = patient(s)

Une méta-analyse sur données publiées [DUBE1997] a évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (+/- radiothérapie) chez des patients atteints de cancer colorectal. Un sous-groupe atteint de tumeurs rectales de stade B ou C de Dukes a été analysé (3 essais, n=695) chez lequel une augmentation du taux de survie globale à 5 ans de 9 % a été observée (OR = 0,64 [0,48-0,85]^{95 %}).

Trois méta-analyses sur données individuelles d'essais nationaux [GLIMELIUS2005] [SAKAMOTO2004] [SAKAMOTO2007].

Glimelius *et al.* regroupe les données de survie globale de 10 essais randomisés scandinaves : Norvège, Danemark, Suède.

Les patients inclus sont atteints d'un cancer colorectal. Des résultats sont disponibles pour le sous-groupe rectum qui comprend des stades II et III.

Les protocoles de chimiothérapie comprennent tous du 5-FU. En fonction des bras, ils reçoivent en plus du lévamisole (protocole de Moertel) ou de l'acide folinique +/- lévamisole (protocole de la *Mayo Clinic* modifié ou protocole nordique).

Dans la sous-population atteinte d'un cancer du rectum, la différence des taux de survie globale à 5 ans entre le groupe traité par chimiothérapie et le groupe contrôle n'est pas statistiquement significative pour les stades II (p = 0,09) et les stades III (p = 0,91).

Aucune mortalité liée au traitement n'est observée mais seuls 67 % reçoivent le nombre de cycles prévus de chimiothérapie (55 % pour le bras avec lévamisole). De plus, une réduction de dose ou un traitement différé est observé chez 7 % des patients recevant de l'acide folinique sans lévamisole et chez 22 à 24 % des patients recevant du lévamisole.

Sakamoto *et al.* ont réalisé en 2004 une méta-analyse sur les données individuelles de 3 essais randomisés japonais. Parmi une population de cancers colorectaux, 2 460 patients étaient atteints d'un cancer du rectum de stade I à III. Les patients ont été randomisés entre un groupe recevant une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine orale (UFT ou HCFU) précédée par un traitement IV (1 injection de mitomycine +/- 5-FU) et un groupe ne recevant pas de chimiothérapie.

Dans la sous-population des patients atteints d'un cancer du rectum, la survie globale n'est pas différente dans les deux groupes (HR = 0,92 [0,79-1,07]^{95 %}) mais la survie sans récurrence est meilleure dans le groupe traité (HR = 0,83 [0,73-0,95]^{95 %}).

Sakamoto *et al.* ont réalisé en 2007 une méta-analyse sur les données individuelles de 5 essais randomisés japonais publiés entre 1986 et 2001. Deux mille quatre-vingt-onze patients atteints d'un cancer du rectum de stade I à III (1121 stade III) ont été randomisés entre un groupe recevant une chimiothérapie à base d'UFT (+/- mitomycine +/- 5-FU d'induction) et un groupe ne recevant pas de chimiothérapie.

La survie globale a été améliorée par la chimiothérapie (HR = 0,82 [0,70-0,97]^{95 %}, p = 0,02). Il en est de même pour la survie sans récurrence et la survie sans récurrence locale, respectivement HR = 0,73 [0,63-0,84]^{95 %} ; p < 0,0001 et HR = 0,68 [0,53-0,87]^{95 %} ; p = 0,0026.

Le tableau 28 (annexe 7) présente le protocole détaillé de ces études. Le tableau 15 en présente les résultats.

Tableau 15. Les méta-analyses et analyses poolées : résultats

Identifiant	Suivi médian en ms	Survie globale	Survie sans récidive	Toxicité	Observance
DUBE1997		OR (décès) = 0,64 [0,48-0,85] ^{95 %} taille de l'effet = 0,22 soit une augmentation du tx de survie globale à 5 ans de 9 %			
GLIMELIUS2005	minimum de 5 ans pour ts les pts	tx survie globale à 5 ans <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras A (observation) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ rectum stade II : 73 +/- 4 % ▪ rectum stade III : 51 +/- 4 % ▪ bras B, C, D (CT) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ rectum stade II : 81 +/- 3 % ▪ rectum stade III : 48 +/- 4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas d'hétérogénéité entre les centres ▪ rectum stade II : p (tx de survie globale à 5 ans) = 0,09 ▪ rectum stade III : p (tx de survie globale à 5 ans) = 0,91 	Décès dans l'année postop. : pas de différence entre les 2 groupes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 67 % des pts CT postop. reçoivent le nb de cycles prévu (55 % bras LM) ▪ réduction de dose ou tt différé : 22-24 % bras B et D (LM) vs 7 % bras C (AF sans LM)
SAKAMOTO2004	5 ans pour tous les patients	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rectum : HR = 0,92 [0,79-1,07]^{95 %} ▪ analyses de sous-groupe : bénéfique plus important dans les stades les plus précoces ▪ bénéfique de survie à 5 ans = 3,7 % stade I ; 4,3 % stades II ; 2,4 % stades III ▪ réduction du risque = 31 % stade I (NS) ; 21 % stades II ; 5 % stades III (NS) ▪ bénéfique plus important chez les pts les plus jeunes et délétère chez les pts > 70 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rectum : HR = 0,83 [0,73-0,95]^{95 %} ▪ analyses de sous-groupe : bénéfique plus important dans les stades les plus précoces ▪ bénéfique de survie à 5 ans = 5,2 % stade I ; 4,7 % stades II ; 4,4 % stades III ▪ réduction du risque = 34 % stade I (NS) ; 22 % stades II ; 11 % stades III (NS) ▪ bénéfique plus important chez les pts les plus jeunes 		
SAKAMOTO2007	5 à 7 ans	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pas d'hétérogénéité entre les essais : p = 0,37 ▪ HR = 0,82 [0,70-0,97]^{95 %}, p = 0,02 ▪ bénéfique de survie à 5 ans = 5 % ▪ pas d'hétérogénéité avec le stade: p_{10 %} = 0,495 <ul style="list-style-type: none"> ▫ pas d'hétérogénéité avec l'âge: p_{10 %} = 0,898 ▫ analyses de sous-groupe : bénéfique de survie à 5 ans = 5,7 % stade I ; 5,6 % stades II ; 4,9 % stades III ▫ réduction du risque = 40 % stade I (NS) ; 21 % stades II (NS) ; 14 % stades III (NS) 	<p>survie sans récidive</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hétérogénéité entre les essais : p_{10 %} = 0,097 ; utilisation d'un modèle à effet aléatoire ▪ HR = 0,73 [0,63-0,84]^{95 %}, p < 0,0001 ▪ bénéfique de survie à 5 ans = 9,7 % ▪ pas d'hétérogénéité avec le stade : p_{10 %} = 0,522 ▪ pas d'hétérogénéité avec l'âge: p_{10 %} = 0,999 ▪ analyses de sous-groupe : bénéfique de survie à 5 ans = 7 % stade I ; 10,7 % stades II ; 8,5 % stades III ▪ réduction du risque = 42 % stade I (NS) ; 33 % stades II ; 23 % stades III <p>survie sans récidive locale</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hétérogénéité entre les essais : p_{10 %} = 0,0658 ▪ HR = 0,68 [0,53-0,87]^{95 %}, p = 0,0026 ▪ bénéfique de survie à 5 ans = 9,7 % 		

CT = chimiothérapie ; tt = traitement ; tx=taux ; HR = hazard ratio ; pt(s) = patient(s) ; 5-FU = 5-fluorouracile ; IV = intraveineux ; MMC = mitomycine ; UFT = Uracile-Tegafur ; NS = non significatif ; OR = odds ratio ; LM = lévamisole ; AF = acide folinique

6.2.1.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude d'Akasu *et al.* [AKASU2006]

- L'effectif est relativement modéré (n = 276) ;
- La population est homogène ;
- La toxicité est acceptable ;
- Les défauts de pertinence clinique relevés sont :
 - l'absence de radiothérapie préopératoire (ou même postopératoire) alors qu'il s'agit d'une population majoritairement constituée de tumeurs T3 et toutes N+ ;
 - une population particulièrement jeune ;
 - une chirurgie inhabituelle : lymphadenectomie pelvienne latérale (Standard au Japon, « remplace » la radiothérapie) ;
 - une chimiothérapie différente de celle utilisée pour les cancers coliques et ne contenant ni 5-FU IV ni oxaliplatine ;
 - un traitement durant 1 an (contre 6 mois habituellement dans cette indication).

Le suivi n'est que de trois ans mais l'étude a été arrêtée suite aux résultats d'une analyse intermédiaire planifiée (suivi prévu initialement = 5 ans).

La classification utilisée est japonaise.

Au total, cette étude est de qualité méthodologique satisfaisante (notamment, méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter) mais la population et les choix thérapeutiques sont éloignés de notre pratique courante.

Étude de Kato *et al.* [KATO2002]

- La définition de la pathologie utilisée dans l'essai n'est pas conforme aux critères diagnostiques habituels ;
- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante : âge médian 61 ans (pour l'ensemble de la population : côlon + rectum) ;
- La population est hétérogène : tumeurs colorectales de stade II ou III ;
- L'effectif de cancers du rectum est réduit (n = 88) ;
- Aucune radiothérapie n'est proposée ;
- La chimiothérapie par UFT est inhabituelle pour les occidentaux et ne comporte pas d'oxaliplatine ; le traitement très long (2 ans) ;
- L'observance est suboptimale ;
- Le résultat de l'essai ne correspond pas à un effet suffisamment important au point de vue clinique.

Au total, cette étude est satisfaisante du point de vue méthodologique (notamment, méthode de randomisation imprévisible, randomisation stratifiée par localisation côlon/rectum, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter) mais sa pertinence clinique est limitée. On peut au mieux en retenir que l'UFT est peut-être un médicament intéressant pour les cancers du rectum et qu'il faudrait faire un essai spécifique, en occident.

Étude de Kodaira *et al.* [KODAIRA1997]

- Le résultat de l'essai ne correspond pas à un effet suffisamment important au point de vue clinique : gain de survie sans progression dans le bras CT versus le bras contrôle à 5 ans mais pas de bénéfice de survie globale : manque de puissance ?
- Le traitement par UFT mitomycine est peu utilisé en Europe sauf en Espagne ;
- L'effectif est faible ;
- Le critère de jugement principal n'est pas précisé ;
- L'étude est très multicentrique ;
- Le rapport de l'essai est peu précis (pas de courbes de Kaplan Meier, etc.).

Au total, cette étude est acceptable du point de vue méthodologique (méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables) mais sa pertinence clinique est limitée de par son protocole de chimiothérapie inhabituel en Europe.

Étude de Taal *et al.* [TAAL2001]

- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante : âge médian 61 ans (pour l'ensemble de la population: côlon + rectum) ;
- Aucune donnée n'est disponible quant à la tolérance du traitement expérimental ;
- La population est hétérogène : côlon/rectum, stades II et III, radiothérapie ou non ;
- les critères diagnostiques d'un cancer du rectum ne sont pas précisés ;
- L'observance au traitement est médiocre dans le sous-groupe rectum (11 % de moins que dans le groupe côlon) ;
- Le traitement testé a été abandonné depuis près de 10 ans et est donc obsolète ;
- L'étude a été arrêtée prématurément suite aux résultats de l'analyse intermédiaire (comité indépendant).

Au total, cette étude apporte peu d'éléments d'intérêt : étude avec peu de puissance du fait de l'arrêt prématuré et de l'étude en sous-groupes, résultats spécifiques rectum limités, protocole de chimiothérapie obsolète

Étude de Watanabe *et al.* [WATANABE2004]

- L'étude comporte trois bras et les résultats présentés ne permettent pas de conclure quant à la place spécifique de la chimiothérapie.
- La définition de la pathologie utilisée dans l'essai est conforme aux critères diagnostiques habituels mais l'utilisation d'une classification différente ne facilite pas l'analyse de l'article ;
- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante : probablement un peu plus jeunes, aucun malade n'a eu de radiothérapie ;
- Le recrutement a été arrêté au bout d'un an (immunothérapie (OK-432) retirée de la liste autorisée) ;
- Il faut noter la très faible observance des malades (par rapport aux autres études japonaises) à la chimiothérapie (MMC, UFT) et à l'immunothérapie (OK-432) expliquant peut-être la négativité de l'étude ;
- Le nombre de patients inclus semble faible compte tenu des objectifs et de l'analyse spécifique dans le sous-groupe des patients atteints d'un cancer du rectum (5 % de différence entre les 2 groupes).

Au total, l'étude est de qualité satisfaisante (méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, etc.) mais d'intérêt clinique limité.

Étude de Dubé *et al.* [DUBE1997]

- La méthodologie de cette méta-analyse est correcte (description très précise et argumentée) bien que réalisée sur données publiées.
- Les molécules utilisées ne sont pas précisées ;
- Les pratiques chirurgicales et la classification des patients sont différentes de celles utilisées aujourd'hui ;
- L'effectif du sous-groupe « rectum » est restreint ;
- Les essais de moindre score (score de Chalmers) montrent un effet délétère de la chimiothérapie (tumeurs colorectales globalement) alors que les essais de meilleurs scores augmentent la taille de l'effet : globalement, plus les études publiées sont de bonne qualité plus l'impact sur la survie est important.

Au total, cette étude est de qualité correcte mais d'intérêt clinique limité.

Étude de Glimélius *et al.* [GLIMELIUS2005]

- La définition de la pathologie utilisée dans l'essai n'est pas conforme aux critères diagnostiques habituels ;
- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante ;
- Le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne.

Au total, cette étude est critiquable à plusieurs niveaux : méthodologie (critère principal non précisé, étude publiée tardivement), schémas thérapeutiques évalués obsolètes, temps de traitement, absence de RT et/ou TME systématiques.

Étude de Sakamoto *et al.* [SAKAMOTO2004]

- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante : âge médian = 59 ans (population colorectale)
- Il n'y a pas de pas de radiothérapie réalisée (classique au Japon) et un des trois essais de cette analyse groupée utilise un médicament non disponible en France (HCFU)
- Aucune information de la tolérance n'est disponible

Au total, cette étude est correcte du point de vue méthodologique (méta-analyse sur données individuelle, description précise et argumentée, critères de qualité des études incluses) mais ne présente que peu d'intérêt clinique

Étude de Sakamoto *et al.* [SAKAMOTO2007]

- Les études les plus anciennes sont celles avec le plus de patients (834 [KODAIRA1997], 447/391 [WATANABE2004], 276 [AKASU2006] et 143 [KATO2002]) ;
- Les protocoles de chimiothérapie ne sont pas standardisés avec selon les études UFT 400 ou 600 mg, 12 ou 24 mois et +/- mitomycine C et 5-FU IV ;
- L'étude est statistiquement significative pour la survie globale mais une seule étude incluse avec peu de patients (n = 279) est statistiquement significative [AKASU2006] pour ce critère ;
- L'étude est statistiquement significative pour la survie sans récurrence et 3 études incluses sont aussi statistiquement significatives pour ce critère (JFMC7-1 [KODAIRA1997], TAC-CR [KATO2002] et NSAS-CC [AKASU2006]), ce qui rend ce résultat plus valide. Néanmoins, il existe une hétérogénéité entre les essais pour la survie sans récurrence, expliqué notamment par l'augmentation importante de la survie sans récurrence observé dans deux études [KATO2002] et [AKASU2006]. De ce fait, un modèle à effet aléatoire a été utilisé et son résultat conforte le résultat obtenu avec le modèle à effet fixe ;
- Les résultats de sous-groupes (l'âge, le sexe et la chimiothérapie associée à l'UFT, les différents stades) obtenus pour la survie sans récurrence sont plus homogènes ;
- Le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne : pas de radiothérapie réalisée (classique au Japon) ;
- L'UFT est peu utilisé en France mais disponible.

Au total, la méthodologie de cette étude est correcte (méta-analyse sur données individuelle, description précise et argumentée, critères de qualité des études incluses) avec une réserve toutefois pour les analyses en sous-groupe et les résultats de survie globale. Il demeure aussi une réserve du fait de l'absence de traitement néoadjuvant.

Il semble exister un effet incontestable sur la survie sans récurrence.

6.2.1.3. Synthèse des données

Les études évaluant l'apport d'une chimiothérapie postopératoire à la chirurgie chez des patients n'ayant pas reçu de traitement préopératoire sont hétérogènes en termes de schémas de chimiothérapie. Dans certaines études, une radiothérapie postopératoire est dispensée de façon systématique ou aléatoire.

Deux méta-analyses constituent l'essentiel des données disponibles.

Sakamoto *et al.* [SAKAMOTO2004] ont évalué l'apport d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines vs chirurgie seule à partir des données individuelles de 3 études. Cette méta-analyse a montré que la chimiothérapie n'avait pas d'impact sur la survie globale mais augmentait la survie sans récurrence et diminuait les rechutes locales.

Sakamoto *et al.* [SAKAMOTO2007] ont évalué l'apport d'une chimiothérapie à base d'UFT *versus* chirurgie seule à partir des données individuelles de 5 études. Cette méta-analyse a montré que la

chimiothérapie augmentait la survie globale et la survie sans récurrence et qu'elle diminuait les rechutes locales.

Les études sont cliniquement peu pertinentes par rapport aux pratiques actuelles (modalités de traitement et absence de traitement néoadjuvant).

Aucune étude récente n'a été retrouvée comparant la radiothérapie postopératoire à la radio-chimiothérapie postopératoire en l'absence de traitement préopératoire.

6.2.1.4. Conclusion

Lorsqu'il n'y a pas eu de radiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire avec une fluoropyrimidine :

- améliore la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1).

6.2.2. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle

1 essai randomisé de phase III [FOUNTZILAS1999] a été inclus dans la synthèse.

6.2.2.1. Description des études : protocole et résultats

L'étude de Fountzilias *et al.* [FOUNTZILAS1999] a analysé la survie globale à 3 ans, la survie sans récurrence et la toxicité chez 220 patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade II ou III recevant une radio-chimiothérapie concomitante postopératoire (5-FU *bolus*) encadrée ou non par une chimiothérapie par 5-FU/acide folinique 1 semaine avant et 3 semaines après.

Les taux de survie globale et de survie sans récurrence passent respectivement de 73,3 % à 77 % et de 68,2 % à 70,3 % quand une chimiothérapie séquentielle est délivrée mais ce bénéfice n'est pas statistiquement significatif. Par contre, la toxicité sévère (diarrhée, leucopénie) a été nettement plus importante dans le bras ayant reçu une chimiothérapie séquentielle (32,4 % vs 4,6 %; $p < 0,0001$) et un plus grand nombre de patients ont arrêté le traitement dans ce bras.

Le tableau 29 (annexe 7) présente le protocole détaillé de cette étude. Les tableaux 16, 17 et 18 en présentent les résultats.

Tableau 16. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle : survie

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récidive	
				Taux à 5 ans	HR ; p log rank	Taux à 5 ans	HR; p log rank
FOUNTZILAS1999	58,8	<ul style="list-style-type: none"> • RTCT + CTséqu. postop. • RTCT 	<ul style="list-style-type: none"> • 111 • 109 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 77 %⁽¹⁾ ▪ 73,3 %⁽¹⁾ 	▪ p = 0,6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 70,3 %⁽¹⁾ ▪ 68,2 %⁽¹⁾ 	▪ p = 0,33

⁽¹⁾ taux à 3 ans ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; séq. = séquentielle ; postop. = postopératoire ; HR = hazard ratio

Tableau 17. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle : rechutes

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases
FOUNTZILAS1999	58,8	<ul style="list-style-type: none"> • RTCT + CTséqu postop. • RTCT 	<ul style="list-style-type: none"> • 111 • 109 	<ul style="list-style-type: none"> • 12,6 % • 12,8 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 22,5 % • 24,7 %

CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; séq. = séquentielle ; postop. = postopératoire

Tableau 18. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle : toxicité, observance

Identifiant	Toxicité_taux	Observance
FOUNTZILAS1999	<u>bras A vs bras B</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tx d'effets indésirables sévères (G3-4) : 32,4 % vs 4,6 % (p < 0,0001) ▪ diarrhée (ts Gs) : 86 pts (77,5 %) vs 49 pts (45 %), p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 pts non traités (3 dans chaque groupe) ▪ 28 arrêts bras A et 4 arrêts bras B

G(s) = grade(s) ; vs = versus ; tx = taux ; pt(s) = patient(s)

6.2.2.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Fountzilias *et al.* [FOUNTZILAS1999]

- Le résultat de l'essai a déjà été validé sur une série plus importante (cf. [TEPPER2002]) ;
- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante du fait qu'ils n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant, pratique indiquée pour ces patients actuellement ;
- L'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : le protocole de chimiothérapie (5-FU *bolus*) n'est plus utilisé et présente une toxicité importante.

Au total, la méthodologie de cette étude est satisfaisante (notamment, méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter) mais elle n'a aucun impact sur la pratique. Ses résultats ne sont pas surprenants car le différentiel entre les bras de traitement n'est pas important.

6.2.2.3. Synthèse des données

Une seule étude a comparé l'apport d'une chimiothérapie postopératoire séquentielle par 5-fluorouracile et acide folinique à une radio-chimiothérapie postopératoire concomitante [FOUNTZILAS1999]. Cette étude est cliniquement peu pertinente par les modalités de chimiothérapie utilisées et l'absence de radiothérapie préopératoire.

L'ajout de chimiothérapie séquentielle n'a montré aucun bénéfice en termes de survie, survie sans récurrence et diminution des rechutes mais a entraîné une toxicité importante.

6.2.2.4. Conclusion

L'ajout d'une chimiothérapie séquentielle postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique à une radio-chimiothérapie postopératoire concomitante :

- n'améliore pas la survie (niveau de preuve B1) ;
- n'améliore pas la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- augmente la toxicité (niveau de preuve B1).

6.2.3. Comparaisons de différentes modalités de chimiothérapie postopératoire

Quatre essais randomisés de phase III [KODA2003] [QUEISSER2000] [SMALLEY2006] [TEPPER2002] ont été inclus dans la synthèse.

6.2.3.1. Description des études : protocole et résultats

L'étude de Koda *et al.* [KODA2003] a inclus 558 patients atteints de cancer colorectal de stade II ou III dont un sous-groupe de 205 patients atteints de cancer du rectum recevant une chimiothérapie postopératoire orale pendant un an. Ces patients ont été randomisés entre un groupe recevant de la doxyfluridine et un groupe recevant du 5-FU, tous les patients recevant de la Mitomycine C et du PSK.

La survie globale (critère principal) n'est pas différente dans les deux groupes ($p = 0,705$).

L'étude de Queisser *et al.* [QUEISSER2000] a comparé, dans le cadre d'un essai d'équivalence, la survie globale, la survie sans récurrence et la toxicité chez 223 patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade pathologique IIb (T4N0) ou III recevant une radio-chimiothérapie séquentielle d'une durée de 6 mois ou de 1 an. La radiothérapie a été administrée de façon concomitante pendant le deuxième cycle de chimiothérapie. Concernant la survie globale, la comparaison globale de la

courbe de Kaplan Meier à l'aide du log rank conclut à l'équivalence entre les deux bras de traitement pour une différence maximale admise de 30% en tout point de la courbe ($p = 0,02$) mais ne peut conclure à l'équivalence si cette différence maximale est fixée à 25 %. Concernant la survie sans récurrence, la comparaison globale de la courbe de Kaplan Meier à l'aide du log rank conclut à l'équivalence entre les deux bras de traitement pour une différence maximale admise de 20 % en tout point de la courbe ($p = 0,02$) mais ne peut conclure à l'équivalence si cette différence maximale est fixée à 15 %.

L'étude de Smalley *et al.* [SMALLEY2006] a comparé la survie globale à 5 ans (critère principal) et la survie sans récurrence chez 1 917 patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade II ou III recevant une radio-chimiothérapie postopératoire séquentielle selon 3 schémas possibles : 5-FU *bolus*, 5-FU en perfusion, 5-FU/acide folinique/lévamisole. Tous les patients ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante (45 Gy + 5,4 Gy +/- 3,6 Gy). Les résultats obtenus par 5-FU *bolus* ne sont pas statistiquement différents de ceux obtenus par 5-FU continu, les taux de survie à 5 ans étant respectivement de 68 % et 71 % ($p = 0,17$) et les taux de survie sans récurrence de 62 % dans les deux groupes. Une plus forte toxicité hématologique est observée dans le bras 5-FU *bolus*. Comparé globalement à ces 2 groupes, on n'observe pas de différence en termes de survie globale (68 % à 5 ans, $p = 0,57$) et de survie sans récurrence (57 % à 5 ans, $p = 0,11$) dans le groupe recevant de l'acide folinique et du lévamisole en complément du 5-FU *bolus*.

L'étude de Tepper *et al.* [TEPPER2002] a évalué, chez 1 695 patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade II ou III, l'intérêt d'ajouter à une chimiothérapie postopératoire séquentielle par 5-FU de l'acide folinique et/ou du lévamisole. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 4 bras de traitement pour la survie globale, la survie sans récurrence, les rechutes loco-régionales.

Le tableau 30 (annexe 7) présente le protocole détaillé de ces études. Les tableaux 19, 20 et 21 en présentent les résultats.

Tableau 19. Modalités chimiothérapie postopératoire : survie

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récurrence	
				Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %]; p log rank	Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %]; p log rank
KODA2003	78	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CT postop. doxyfluridine ▪ CT 5-FU oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 102 ▪ 103 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 77,3 % ▪ 75,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = 0,705 		
QUEISSER2000	34,4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU 12 ms ▪ RTCT séq 5-FU 6 ms 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 112 ▪ 111 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20,5 %⁽¹⁾ ▪ 23,7 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = NS ($\Delta = 0,25$) et p = 0,02 ($\Delta = 0,3$) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ p = NS pour ($\Delta = 0,15$) et p = 0,02 ($\Delta = 0,2$)
SMALLEY2006	68,4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU <i>bolus</i> ▪ RTCT séq 5-FU perfusion ▪ RTCT séq 5-FU <i>bolus</i>/LM/AF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 626 ▪ 607 ▪ 623 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 68 % ▪ 71 % ▪ 68 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,91 [0,75-1,11]; p = 0,17⁽²⁾ ▪ 1,05 [0,89-1,24]; p = 0,57⁽³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 62 % ▪ 62 % ▪ 57 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,95 [0,80-1,13]; p = 0,21⁽²⁾ ▪ 1,13 [0,97-1,31]; p = 0,11⁽³⁾
TEPPER2002	88,8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU ▪ RTCT séq 5-FU + AF ▪ RTCT séq 5-FU + LM ▪ RTCT séq 5-FU + AF + LM 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 421 ▪ 425 ▪ 426 ▪ 424 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ p > 0,05 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ p > 0,05

⁽¹⁾ taux à 3 ans ; ⁽²⁾ vs bras 1 ; ⁽³⁾ vs bras 1+2 ; Δ = différence maximale acceptée comme correspondant à l'équivalence ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; 5-FU = 5-fluorouracile ; NS = non significatif ; LM = lévamisole ; AF = acide folinique ; séq. = séquentielle ; ms = mois

Tableau 20. Modalités chimiothérapie postopératoire : rechutes

Identifiants	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases
KODA2003	78	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CT postop. doxyfluridine ▪ CT 5-FU oral 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 102 ▪ 103 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11,7 %⁽¹⁾ ▪ 16,5 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 38,2 %⁽¹⁾ ▪ 37,8 %⁽¹⁾
QUEISSER2000	34,4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU 12 ms ▪ RTCT séq 5-FU 6 ms 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 112 ▪ 111 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10,7 %⁽¹⁾ ▪ 15,3 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 34,8 %⁽¹⁾ ▪ 35,1 %⁽¹⁾
SMALLEY2006	68,4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU <i>bolus</i> ▪ RTCT séq 5-FU perfusion ▪ RTCT séq 5-FU <i>bolus</i>/LM/AF 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 626 ▪ 607 ▪ 623 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 8 % ▪ 4,6 % ▪ 7 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nd ▪ nd
TEPPER2002	88,8	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RTCT séq 5-FU ▪ RTCT séq 5-FU + AF ▪ RTCT séq 5-FU + LM ▪ RTCT séq 5-FU + AF + LM 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 421 ▪ 425 ▪ 426 ▪ 424 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas de différence entre les 3 bras 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nd ▪ nd

⁽¹⁾ taux à 3 ans ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; 5-FU = 5-fluorouracile ; LM = lévamisole ; AF = acide folinique ; nd = non disponible

Tableau 21. Modalités chimiothérapie postopératoire : toxicité, observance

Identifiant	Toxicité_taux	Observance
KODA2003	<p><u>Colorectal (pas de données spécifiques rectum)</u></p> <p><u>bras A vs bras B :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ principalement troubles gastro-intestinaux et leucocytopenie : 16,6 % des pts vs 18,2 % des pts ▪ G ≥ 3 : 1,8 % des pts vs 2,1 % des pts ▪ p = 0,631 	99,7 % pour les 2 bras
QUEISSER2000	<p><u>bras A vs bras B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pas de mortalité liée au tt ▪ diarrhée G ≥ 3 : 4 % vs 5 % ▪ manifestations cutanées G ≥ 3 : 0,7 % vs 2 % ▪ nausées G ≥ 3 : 2 % vs 1 % 	<p><u>bras A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 75 % ≥ 6 cycles ▪ 62 % ≥ 10 cycles ▪ 51 % = 12 cycles <p><u>bras B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 83 % ≥ 4 cycles ▪ 72 % = 6 cycles
SMALLEY2006	<p><u>Décès</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras 1 = 0,8 %, bras 2 = 0,8 %, bras 3 = 1 % <p><u>Toxicité gastrointestinale G ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras 1 = 41 %, bras 2 = 42 %, bras 3 = 44 % <p><u>Toxicité hématologique G ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras 1 = 55 %, bras 2 = 4 %, bras 3 = 49 % <p><u>Infections G ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras 1 = 10 %, bras 2 = 6 %, bras 3 = 9 % <p><u>Toxicité liée au cathéter G ≥ 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bras 1 = 2 %, bras 2 = 3 %, bras 3 < 0,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bras 1 = 79 % ▪ Bras 2 = 70 % ▪ Bras 3 = 78 %
TEPPER2002	nd	nd

G = grade ; vs = versus ; nd = non disponible ; pt(s) = patient(s) ; tt = traitement

6.2.3.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Koda *et al.* [KODA2003]

- Les molécules évaluées dans cette étude ne sont pas utilisées en France en pratique actuelle ;
- Les résultats concernant les tumeurs du rectum sont issus d'une analyse en sous-groupe et l'étude manque de puissance ;
- Les résultats de survie sans récurrence, prévus par le protocole, ne sont pas présentés.

Au total, cette étude est critiquable.

Étude de Queisser *et al.* [QUEISSER2000]

- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante du fait qu'ils n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant, pratique indiquée pour ces patients actuellement.
- La différence maximale autorisée pour conclure à l'équivalence n'est pas déterminée *a priori* ; les résultats (survie globale et survie sans récurrence) sont donnés pour 2 différences possibles et il n'est pas précisé s'il s'agit de différences absolues ou relatives. La fiabilité de ces résultats est donc par conséquent limitée.

Au total, cette étude est critiquable.

Étude de Smalley *et al.* [SMALLEY2006]

- Cette étude confirme l'inutilité du lévamisole et la supériorité des schémas de 5-FU continu par rapport au 5-FU *bolus* en termes de toxicité. Ce résultat suffisamment important au point de vue clinique mais déjà connu en 2006 : ces schémas ne sont plus utilisés à l'heure actuelle ;
- Les patients ne sont représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante du fait de l'absence de traitement néoadjuvant et du fait qu'ils n'ont pas été opérés de façon optimale (pas de TME).

Au total, la méthodologie de cette étude est satisfaisante (notamment, méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter) mais son intérêt clinique limité.

Étude de Tepper *et al.* [TEPPER2002]

- Les patients ne sont pas représentatifs de ceux vus en pratique médicale courante du fait qu'ils n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant, pratique indiquée pour ces patients actuellement ;
- L'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : les protocoles de chimiothérapie sont obsolètes ;
- La population est homogène et bien définie.
- Le nombre de sujets a été revu en cours d'étude : on ne connaît pas le nombre de sujets par groupe ;
- Le rapport est imprécis :
 - pas de données de toxicité et d'observance ;
 - pas de données concernant certains critères de jugements annoncés ;
 - beaucoup de critères de jugement, non hiérarchisés : pas d'hypothèse, pas de calcul de sujets.
- Le rapport met l'accent sur des résultats de sous-groupes non prévus *a priori*.

Au total, la méthodologie de cette étude est critiquable et sa pertinence clinique faible.

6.2.3.3. Synthèse des données

Quatre études ont comparé plusieurs modalités de chimiothérapie postopératoire. En fonction des études, une radiothérapie postopératoire pouvait être prescrite en complément dans les deux bras. Ces études sont de faible qualité méthodologique et cliniquement peu pertinentes. En effet, les schémas de chimiothérapie utilisés sont globalement obsolètes et l'absence de radiothérapie préopératoire rend les résultats peu applicables.

6.2.3.4. Conclusion

La comparaison des différentes modalités de chimiothérapie ne présente aucun résultat intéressant.

7. Comparaison entre la radio-chimiothérapie préopératoire et la radio-chimiothérapie postopératoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum non métastatique

Un essai randomisé de phase III a été inclus dans la synthèse [SAUER2004].

7.1. Description des études : protocole et résultats

L'étude de Sauer *et al.* [SAUER2004] a comparé les résultats obtenus chez des patients atteints d'adénocarcinome du rectum de stade II ou III ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire concomitante (50,4 Gy, 5-FU) à ceux de patients ayant reçu une radio-chimiothérapie postopératoire concomitante (50,4 Gy, 5-FU). Dans les deux bras, les patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire séquentielle à base de 5-FU.

La survie globale (critère de jugement principal) et la survie sans récurrence ne sont pas différentes dans les deux groupes. En revanche, le taux de rechutes locales est diminué dans le groupe ayant reçu la radio-chimiothérapie préopératoire (6 % vs 13 %, RR = 0,46 [0,26-0,82] 95 % ; p = 0,006) où le taux de réponses complètes est de 8 %. Il est observé moins de stades T3 ou T4 et moins d'envahissement ganglionnaire en cas de radio-chimiothérapie préopératoire.

Le taux de conservation sphinctérienne n'est pas différent dans les deux groupes ; néanmoins, dans le cadre d'une analyse en sous-groupe réalisée chez les patients pour lesquels il était initialement prévu de réaliser une amputation abdomino-périnéale, la proportion de patients recevant finalement une résection antérieure était plus importante dans le bras RTCT préopératoire par rapport au bras ne recevant pas de chimiothérapie préopératoire RT.

Les toxicités aiguës et tardives sévères sont moins fréquentes dans le groupe traité par radio-chimiothérapie préopératoire, respectivement 27 % vs 41 % (p = 0,001) et 14 % vs 24 % (p = 0,01). L'observance à la chimiothérapie et à la radiothérapie est meilleure dans ce groupe, respectivement 89 % vs 50 % (p < 0,001) et 92 % vs 54 % (p = < 0,001).

Le tableau 31 (annexe 7) présente le protocole détaillé de cette étude. Les tableaux 22, 23 et 24 en présentent les résultats.

Tableau 22. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radio-chimiothérapie postopératoire : survie

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Survie globale		Survie sans récurrence	
				Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %] ; p log rank	Taux à 5 ans	HR [IC ₉₅ %] ; p log rank
SAUER2004	45,8	<ul style="list-style-type: none"> • RTCT préop. • RTCT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • 405 • 394 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 76 % ▪ 74 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,96 [0,70-1,31], p = 0,80 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 68 % ▪ 65 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,87 [0,67-1,14] ; p = 0.32

RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance

Tableau 23. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radio-chimiothérapie postopératoire : rechutes, réponse, conservation sphinctérienne

Identifiant	Suivi médian en ms	Bras	Effectifs	Rechutes loco-régionales	Métastases	Réponse complète histologique	Résection complète (R0)	Taux de conservation sphinctérienne
SAUER2004	45,8	<ul style="list-style-type: none"> • RTCT préop. • RTCT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • 405 • 394 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 %; RR = 0,46 [0,26-0,82]₉₅ % ; p = 0,006 • 13 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 36 %; RR= 0,97 [0,73-1,28]₉₅ % ; p = 0,84 • 38 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 91 %⁽¹⁾ • 90 %⁽¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • 69 %; p = 0,45 • 71 %

⁽¹⁾ sans métastases à distance ; RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; RR = risque relatif

Tableau 24. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radio-chimiothérapie postopératoire : toxicité et observance

Identifiant	Toxicité_taux	Observance
SAUER2004	<p><u>bras A (RTCT préop.) vs bras B (RTCT postop.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ toxicité aiguë G3-4 : 27 % vs 41 % (p = 0,001) ▪ diarrhée : 12 % vs 18 % (p = 0,04) ▪ toxicité tardive G3-4 : 14 % vs 24 % (p = 0,01) ▪ sténoses = 4 % vs 12 % (p = 0,003) ▪ mortalité postopératoire = 0,7 % vs 1,3 % (p = 0,41) ▪ complications postop. ≈ 35 % ; pas de différence 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dose prévue CT : 89 % préop. vs 50 % postop.; p < 0.001 ▪ dose prévue RT : 92 % préop. vs 54 % postop.; p < 0.001 ▪ RTCT reçue : 89 % préop.

RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; G = grade ; vs = versus

7.2. Commentaires cliniques et méthodologiques

Étude de Sauer *et al.* [SAUER2004]

- Les résultats sont très clairement en faveur du traitement préopératoire ;
- Le résultat de l'essai correspond à un effet suffisamment important au point de vue clinique : réduction de plus de moitié des récidives locales. Or les rechutes locales sont très douloureuses et presque toujours incurables ;
- La radio-chimiothérapie postopératoire (50,4 Gy + complément de dose de 5,4 Gy avec 5-FU continu 1g/m² de J1 à J5 et de J29 à J33) paraît une variante du protocole Intergroup 0144 [CONNELL1994]. Néanmoins, dans l'essai intergroupe 0144, le 5-FU était administré en perfusion continue de 225 mg/m²/jour, tout le long de la radiothérapie ;
- Le traitement contrôle n'a pas été utilisé de façon optimale : seulement 74 % des patients du bras RTCT postopératoire ont reçu la dose complète de radiothérapie et 28 % n'eurent pas de radiothérapie. Cette faible observance du traitement postopératoire doit néanmoins tenir compte du fait que la chimiothérapie postopératoire n'est pas indiquée chez les patients pT1 pT2 (erreur de l'écho-endoscopie initiale) ni chez les patients présentant des complications postopératoires et/ou ceux métastatiques à la chirurgie, ce qui représente 110 patients sur les 394 analysés dans le groupe postopératoire.
- La chimiothérapie utilisée est plus toxique (G3-4) que dans les études de Gérard *et al.* et de Bosset *et al.*
- Les bas rectum sont plus nombreux dans le groupe traité par RTCT préopératoire.
- Le bilan d'extension a été réalisé par échographie endorectale : 18 % des patients sont finalement pT1N- ou pT2N-.

Au total, étude de qualité satisfaisante (notamment, méthode de randomisation imprévisible, groupes initialement comparables, analyse en intention de traiter), non statistiquement significative pour le critère de jugement principal (survie globale à 5 ans) mais montrant une faisabilité de la RTCT préopératoire meilleure (moins de toxicité aiguë et tardive (G3-4, $p < 0,05$), 8 % de stérilisation tumorale ($p < 0,05$)).

7.3 Synthèse des données

Un essai de bonne qualité a comparé l'apport d'une radio-chimiothérapie préopératoire à celui d'une radio-chimiothérapie postopératoire [SAUER2004] par 5-FU continu.

Aucun impact n'a pu être mis en évidence sur la survie globale et la survie sans récurrence. Par contre, le taux de rechutes locales est diminué chez les patients recevant la radio-chimiothérapie préopératoire. De plus, les toxicités aiguës et tardives sont moindres chez ces patients et l'observance est plus importante.

Aucune différence n'a été mise en évidence sur le taux de conservation sphinctérienne.

7.4. Conclusion

Par rapport à une radio-chimiothérapie postopératoire, une radio-chimiothérapie préopératoire comportant du 5-fluorouracile en perfusion continue :

- a une meilleure faisabilité
- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1) ;
- n'a pas d'impact sur le taux de conservation sphinctérienne (niveau de preuve B1) ;
- diminue les toxicités aiguës et tardives (niveau de preuve B1).

8. Conclusion générale

Les conclusions de la synthèse de la littérature sont essentiellement basées sur les résultats de 3 essais randomisés [BOSSET2006] [GERARD2006] [SAUER2004] et de deux méta-analyses [SAKAMOTO2007] [SAKAMOTO2004] regroupant respectivement les données individuelles de 5 et 3 essais randomisés japonais (chimiothérapie sans radiothérapie).

Par rapport à une radiothérapie préopératoire seule, une radio-chimiothérapie préopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve A) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1) ;
- n'a pas d'impact sur le taux de conservation sphinctérienne (niveau de preuve C).

Chez les patients ayant reçu une radiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- semble diminuer le taux de rechutes locales (niveau de preuve C).

Chez les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique :

- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- ne semble pas modifier le taux de rechutes locales (niveau de preuve C).

Par rapport à une radio-chimiothérapie postopératoire, une radio-chimiothérapie préopératoire comportant du 5-fluorouracile en perfusion continue :

- a une meilleure faisabilité ;
- n'a pas d'impact sur la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1) ;
- n'a pas d'impact sur le taux de conservation sphinctérienne (niveau de preuve B1) ;
- diminue les toxicités aiguës et tardives (niveau de preuve B1).

Lorsqu'il n'y a pas eu de radiothérapie préopératoire, la prescription d'une chimiothérapie postopératoire avec une fluoropyrimidine :

- améliore la survie et la survie sans récurrence (niveau de preuve B1) ;
- diminue le taux de rechutes locales (niveau de preuve B1).

L'ajout d'une chimiothérapie séquentielle postopératoire par 5-fluorouracile et acide folinique à une radio-chimiothérapie postopératoire concomitante n'a aucun impact sur la survie et augmente la toxicité (niveau de preuve B1).

Aucune donnée ne montre un bénéfice à prescrire une chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie préopératoire.

9. Futurs axes de recherche

Adénocarcinome du rectum non métastatique résécable d'emblée

L'intérêt de la chimiothérapie postopératoire reste à démontrer ; des profils d'expression génique prédictifs restent à découvrir au niveau de la tumeur.

Chez les patients présentant une tumeur cT3-4, l'identification de ypT0-2 en tant que facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie postopératoire par 5-FU pourrait être confirmée par un essai randomisé spécifique de cette population [COLLETTE2007].

Les données évaluant en situation péri-opératoire les molécules récentes, notamment oxaliplatine et irinotecan, ne sont pas disponibles à l'heure actuelle en situation péri-opératoire. Des études de phase III sont en cours, notamment [FNCLCC2005] [NSABP2004] [SAUER2006] et l'étude PETACC 6 devrait débiter dans un futur proche.

Les thérapies ciblées (cetuximab, bevacizumab) font actuellement l'objet d'études de phases I/II, de phases II randomisées [RMNHS2005] et un essai de phase III est en cours [ECOG2006].

La place de la radio-chimiothérapie préopératoire et de la chimiothérapie adjuvante dans la population spécifique des patients présentant une tumeur au niveau du tiers supérieur du rectum reste à évaluer.

L'intérêt de la radio-chimiothérapie préopératoire par rapport à la radiothérapie préopératoire en terme de conservation sphinctérienne reste à évaluer ; l'essai GRECCAR 1 [ROUANET2006] en cours de publication va contribuer aux connaissances pour les tumeurs T2 et T3.

Pour les cancers identifiés à « haut risque » d'après l'IRM, des études sont en cours pour tester la chimiothérapie d'induction avant la radio-chimiothérapie préopératoire et une étude de phase II a été publiée [CHAU2006].

Adénocarcinome du rectum métastatique d'emblée avec métastase(s) résécables

La place de la chimiothérapie péri-opératoire dans la prise en charge des patients présentant un adénocarcinome du rectum métastatique d'emblée avec métastase(s) résécables reste à évaluer.

Références bibliographiques

- [AKASU2006] Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S et al. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(4):237-44.
- [BOSSET2005] Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5620-7.
- [BOSSET2006] 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(11):1114-23.
- [BUJKO2006] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215-23.
- [CAFIERO2003] Cafiero F, Gipponi M, Lionetto R, Anfossi A, Barone D, Battistini G et al. Randomised clinical trial of adjuvant postoperative RT vs. sequential postoperative RT plus 5-FU and levamisole in patients with stage II- III resectable rectal cancer: A final report. *J Surg Oncol* 2003;83(3):140-6.
- [CHAU2006] Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(4):668-74.
- [COLLETTE2007] Collette L, Bosset JF, den DM, Nguyen F, Mineur L, Maingon P et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-86.
- [CUCHERAT2003] Cucherat M. Lecture critique des méta-analyses [online]. Université Lyon-1 HdLSdb&E6, ed. Lecture critique des essais cliniques. 2003. Available: URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture%2Dcritique/metaanalyse/frame1.htm>.
- [CUCHERAT2006] Cucherat M. Guide de lecture critique d'un essai thérapeutique. *Médecine Thérapeutique* 2006;12(5-6):354-8. Available: URL: <http://www.spc.univ-lyon1.fr/lecture-critique/grille%20de%20lecture/frame1.htm>.
- [DUBE1997] Dube S, Heyen F, Jenicek M. Adjuvant chemotherapy in colorectal carcinoma: results of a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):35-41.
- [ECOG2006] ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III Randomized Study of Adjuvant Oxaliplatin, Leucovorin Calcium, and Fluorouracil With Versus Without Bevacizumab in Patients Who Have Undergone Surgery and Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Stage II or III Rectal Cancer (ECOG-E5204) [online]. 2006. Available: URL: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=467561&version=HealthProfessional&protocolsearchid=3887019>.
- [FERVERS1995] Fervers B, Bonichon F, Demard F, Heron JF, Mathoulin S, Philip T et al. Methodologie de developpement des standards, options et recommandations diagnostiques et therapeutiques en cancerologie. *Bull Cancer* 1995;82(10):761-7.
- [FERVERS2001] Fervers B, Hardy J, Blanc-Vincent MP, Theobald S, Bataillard A, Farsi F et al. SOR: project methodology. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 2):8-16.
- [FNCLCC2005] FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Phase III Randomized Study of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Comprising Radiotherapy and Capecitabine With Versus Without Oxaliplatin Followed By Total Mesorectal Excision in Patients With Resectable Stage II or III Rectal Cancer (ACCORD-12) [online]. 2005. Available: URL: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=445034&version=HealthProfessional&protocolsearchid=3887034>.

[FOUNTZILAS1999] Fountzilas G, Zisiadis A, Dafni U, Konstantaras C, Hatzitheoharis G, Liaros A et al. Postoperative radiation and concomitant bolus fluorouracil with or without additional chemotherapy with fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with high-risk rectal cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10(6):671-6.

[GENNATAS2003] Gennatas C, Dardoufas C, Mouratidou D, Tsavaris N, Pouli A, Androulakis G et al. Surgical adjuvant therapy of rectal carcinoma: a controlled evaluation of leucovorin, 5-fluorouracil and radiation therapy with or without interferon-alpha2b. *Ann Oncol* 2003;14(3):378-82.

[GERARD2006] Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Cluson-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(28):4620-5.

[GLIMELIUS2005] Glimelius B, Dahl O, Cedermark B, Jakobsen A, Bentzen SM, Starkhammar H et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005;44(8):904-12.

[ISOMOTO2003] Isomoto H, Tomita M, Sugimachi K, Ogawa M, Yamada K, Nakagoe T et al. Pre- and post-operative adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2003;23(4):1103-8.

[KAMEOKA2003] Kameoka S, Tsuchiya S, Hamano K, Yasutomi M, Sakabe T, Koyoma Y et al. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(6):288-96.

[KATO2002] Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, Koike A, Saji S, Suzuki H et al. Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbecks Arch Surg* 2002;386(8):575-81.

[KODA2003] Koda K, Miyazaki M, Sarashina H, Suwa T, Saito N, Suzuki M et al. A randomized controlled trial of postoperative adjuvant immunochemotherapy for colorectal cancer with oral medicines. *Int J Oncol* 2003;23(1):165-72.

[KODAIRA1997] Kodaira S. Postoperative adjuvant chemotherapy with mitomycin C and UFT for rectal cancer. *Oncology* 1997;11(9 Suppl 10):40-3.

[KOTAKE2005] Kotake K, Ohashi Y, Kodaira S, Koyama Y, East-Japan Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group. A multicenter randomized study comparing 5-fluorouracil continuous infusion (ci) plus 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil and 5-FU ci alone in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2005;14(1):129-34.

[LYGIDAKIS2005] Lygidakis NJ, Safioleas M. Multimodality approach towards advanced rectal carcinoma. "Its efficacy and safety". *Hepatogastroenterology* 2005;52(62):385-90.

[MILLER2002] Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA, Macdonald JS, Haller D, Mayer RJ et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: a detailed analysis from a randomized intergroup trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):409-13.

[MIN2000] Min JS, Kim NK, Park JK, Yun SH, Noh JK. A prospective randomized trial comparing intravenous 5-fluorouracil and oral doxifluridine as postoperative adjuvant treatment for advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7(9):674-9.

[NSABP2004] NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Phase III Randomized Study of Preoperative Chemoradiotherapy Comprising Radiation Therapy and Either Capecitabine or Fluorouracil With or Without Oxaliplatin in Patients With Resectable Rectal Cancer (NSABP-R-04) [online]. 2004. Available: URL: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=298755&version=HealthProfessional&protocolsearchid=3887047>.

[OCONNELL1994] 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(8):502-7.

[ODWYER2007] O'Dwyer PJ, Eckhardt SG, Haller DG, Tepper J, Ahnen D, Hamilton S et al. Priorities in colorectal cancer research: recommendations from the Gastrointestinal Scientific Leadership Council of the Coalition of Cancer Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2313-21.

[OOI1999] Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: An overview. *Dis Colon Rectum* 1999;42(3):403-18.

[QUEISSER2000] Queisser W, Hartung G, Kopp S, Diezler P, Hagemüller E, Baur A et al. Adjuvant radio-chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in stage II and III rectal cancer: 12 Months vs. 6 months of therapy - A study of the Association for Medical Oncology of the German Cancer Society. *Onkologie* 2000;23(4):334-9.

[RMNHS2005] RMNHS, Royal Marsden NHS Foundation Trust. Phase II Randomized Study of Neoadjuvant Therapy Comprising Oxaliplatin, Capecitabine, and Radiotherapy With or Without Cetuximab in Patients Undergoing Total Mesorectal Excision for High-Risk Rectal Cancer (RMNHS-RMH-CCR-2553) [online]. 2005. Available: URL: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=503948&version=HealthProfessional&protocolsearchid=3887049>.

[ROUANET2006] Rouanet P, Rivoire M, Lelong B, Ruillier E, Dravet F, Mineur L et al. Sphincter preserving surgery after preoperative treatment for ultra-low rectal carcinoma. A French multicenter prospective trial: GRECCAR 1. *J Clin Oncol* 2006;24(18S (June 20 Supplement)).

[SAKAMOTO2007] Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer* 2007;96(8):1170-7.

[SAKAMOTO2004] Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004;22(3):484-92.

[SAUER2006] Sauer R. Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Adjuvant Chemotherapy With 5-Fluorouracil and Oxaliplatin Versus 5-Fluorouracil Alone in Rectal Cancer (CAO/ARO/AIO-04) [online]. 2006. Available: URL: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=495219&version=HealthProfessional&protocolsearchid=3887034>.

[SAUER2004] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.

[SMALLEY2006] Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3542-7.

[SOBIN2003] Sobin LH, Wittekind C. *Union Internationale Contre le Cancer, ed. TNM : Classification des tumeurs malignes. 6ème édition ed.* Cassini; 2003.

[TAAL2001] Taal BG, van TH, Zoetmulder FA, NACCP group. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85(10):1437-43.

[TEPPER2002] Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, III, Cummings B et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1744-50.

[TSAVARIS2005] Tsavaris N, Genatas K, Kosmas C, Skopelitis HM, Dimitrakopoulos A, Zacharakis M et al. Leucovorin and 5-fluorouracil versus levamisole and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in rectal cancer [Article.]. *J B U ON* 2005;10(4):499-504.

[TVEIT1997] Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Tronsen E, Harbitz T, Nygaard K et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. *Br J Surg* 1997;84(8):1130-5.

[WATANABE2004] Watanabe M, Nishida O, Kunii Y, Kodaira S, Takahashi T, Tominaga T et al. Randomized controlled trial of the efficacy of adjuvant immunochemotherapy and adjuvant chemotherapy for colorectal cancer, using different combinations of the intracutaneous streptococcal preparation OK-432 and the oral pyrimidines 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil and uracil/tegafur. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):98-106.

[YASUTOMI1997] Yasutomi M, Takahashi T, Kodaira S, Hojo K, Kato T, Ogawa M et al. [Prospective controlled study on the usefulness of Carmofur as a postoperative adjuvant chemotherapy for colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997;24(13):1953-60.

Annexes

Annexe 1 : Équations de recherche bibliographique

Cancer du rectum

Équation de recherche <i>medline</i> ® (Ovid)	Description de la recherche	
1. chemotherapy, adjuvant/ 2. (adjuvant or induction or resect\$ or opera\$ or postoperative or neoadjuvant or preoperative or ((pre or post) adj1 operative)).ti.ab. or neoadjuvant, therapy.de. 3. exp antineoplastic agents/ 4. antineoplastic combined chemotherapy protocols/ 5. (tegafur or cisplatin or Levamisole or Vincristine or Mitomycin or Fluorouracil or Leucovorin).de. or (oxaliplatin or irinotecan or MOF protocol or doxifluridine or capecitabine or UFTR drug or folfox protocol).nm.	6. (doxifluridine or Levamisole or irinotecan or oxaliplatin\$1 or Cisplatin or Fluorouracil or tegafur or Fluorouracil or Leucovorin or (Folinic adj1 Acid) or (MOF adj1 protocol) or folfini or folfox\$ or capecitabin\$1 or xelox or florafur or uft).ti. 7. (radiosensitiz\$ or chemotherapy or (radio adj1 chemotherapy) or chemoradiation or chemoradiotherapy or (chemo adj1 radiotherapy)).ti	Module de recherche "Chimiothérapie adjuvante"
8. rectal neoplasms/ or ((rectal or rectum) and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or malignan\$ or tumour\$1)).tw. or (colorectal neoplasms/ and (rectal or rectum).tw.)	9. rectal neoplasms/dt or (colorectal neoplasms/dt and (rectal or rectum).tw.) 10. (3 or 4 or 5 or 6 or 7) and 8 and 2 11. 1 and 8 12. 9 and 2 13. *rectal neoplasms/dt and rectal neoplasms/su 14. 10 or 11 or 12 or 13	Module de recherche "Cancer du rectum"
15. randomized controlled trial.pt. 16. random allocation.de. 17. random\$.ti. 18. double-blind method.de. 19. 15 or 16 or 17 or 18		Filtre "Essais randomisés"
20. meta-analysis.pt. 21. meta-analy\$.ti. 22. metaanaly\$.ti. 23. (systematic adj overview\$).tw. 24. (systematic adj review\$).tw. 25. (quantitative adj overview\$).tw. 26. (quantitative adj review\$).tw. 27. or/20-26		Filtre "Synthèses méthodiques"
28. limit 14 to (human and (english or french) and yr=1996-2007)		Limitations (langue, dates)
29. clinical trials, phase i/ or clinical trials, phase ii/ 30. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii).pt. 31. (phase I or phase 1 or phase II or phase 2).ti. 32. clinical trials, phase iii/ 33. clinical trial, phase iii.pt. 34. (phase III or phase 3).ti. 35. (29 or 30 or 31) not (32 or 33 or 34) 36. 28 not 35		Filtre "Essais cliniques Phase III"
37. 36 and 19		Cancer Rectum / Chimiothérapie / Essais randomisés Phase III
38. 27 and 28		Cancer Rectum / Chimiothérapie / Synthèses méthodiques

Équation de recherche <i>Embase</i> ® (Datastar)	Description de la recherche
<p>1. search: (rectum-cancer or rectum-carcinoma).de. 2. search: (rectal or rectum).tw. and ((neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1 or malignan\$).tw. or colorectal-carcinoma.de.)</p>	<p>3. search: 1 or 2 4. search: rectum-cancer-dt or rectum-carcinoma-dt or colorectal-carcinoma-dt and (rectal.tw. or rectum.tw.)</p> <p>Module de recherche "Cancer du rectum"</p>
<p>5. search: adjuvant-chemotherapy.de. 6. search: adjuvant-therapy.de. 7. search: (adjuvant or resect\$ or opera\$ or postoperative or neoadjuvant or preoperative or pre adj operative or post adj operative).ti,ab. 8. search: 6 or 7 9. search: cancer-chemotherapy.de. 10. search: antineoplastic-agent#.de. 11. search: (tegafur or cisplatin or levamisole or vincristine or mitomycin-c or fluorouracil or folinic-acid or oxaliplatin or irinotecan or doxifluridine or capecitabine or uft).de. 12. search: doxifluridine or levamisole or oxaliplatin\$1 or vincristine or cisplatin or irinotecan or fluorouracil or tegafur or fluoruracil.ti.</p>	<p>13. search: leucovorin or folinic adj acid or mof adj protocol or folfox\$ or capecitabin\$ or xelox or floraful or uft or folfini.ti. 14. search: (radiosensitiz\$ or chemotherapy or radio adj chemotherapy or chemoradiation or chemoradiotherapy or chemo adj radiotherapy).ti. 15. search: 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 16. search: 3 and 8 and 15 17. search: 3 and 5 18. search: 4 and 8 19. search: 16 or 17 or 18</p> <p>Module de recherche "Chimiothérapie"</p>
<p>20. search: randomized-controlled-trial.de. 21. search: randomization.de. 22. search: random\$.ti. 23. search: double-blind-procedure.de. 24. search: 20 or 21 or 22 or 23</p>	<p>Filtre «Essais randomisés»</p>
<p>25. search: meta-analysis.de. 26. search: meta-analy\$.ti. 27. search: metaanaly\$.ti. 28. search: (systematic adj overview\$).tw. 29. search: (systematic adj review\$).tw.</p>	<p>30. search: (quantitative adj overview\$).tw. 31. search: (quantitative adj review\$).tw. 32. search: 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31</p> <p>Filtre " Méta-analyses"</p>
<p>33. search: phase-3-clinical-trial.de. 34. search: phase-2-clinical-trial.de. 35. search: phase-1-clinical-trial.de. 36. search: (phase adj i or phase adj '1' or phase adj ii or phase adj '2').ti. 37. search: (phase adj iii or phase adj '3').ti.</p>	<p>38. search: 35 or 36 or 34 39. search: 38 not (33 or 37)</p> <p>Filtre "Essais cliniques phase III"</p>
<p>40. search: (19 and 24) not 39</p>	<p>Cancer rectum / Chimiothérapie / Essais randomisés Phase III</p>
<p>41. search: 19 and 32</p>	<p>Cancer rectum / Chimiothérapie / Méta- analyses</p>
<p>42. search: lg=en or lg=fr</p>	<p>Limitation (langue)</p>
<p>43. search: editorial.de. 44. search: letter.de. 45. search: case-report.de. 46. search: in-vitro-study#.de. 47. search: 45 or 43 or 44 or 46</p>	<p>Filtre « Exclusions »</p>
<p>48. search: (40 and 42) not 47</p>	<p>Cancer rectum / Chimiothérapie / Essais randomisés Phase III / Exclusions</p>
<p>49. search: (41 and 42) not 47 Synthèse méthodique « Intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adénocarcinome du rectum résecable d'emblée »</p>	<p>Cancer rectum / Chimiothérapie / Essais cliniques / Méta-analyses / Exclusions</p>

Cancer colorectal

Équation de recherche <i>medline</i> ® (Ovid)	Description de la recherche	
1. chemotherapy, adjuvant/ 2. (adjuvant or resect\$ or induction or opera\$ or postoperative or neoadjuvant or preoperative or ((pre or post) adj1 operative)).ti,ab. or neoadjuvant, therapy.de. 3. exp antineoplastic agents/ 4. antineoplastic combined chemotherapy protocols/ 5. (tegafur or cisplatin or Levamisole or Vincristine or Mitomycin or Fluorouracil or Leucovorin).de. or (oxaliplatin or irinotecan or MOF protocol or doxifluridine capecitabine or UFTR drug or folfox protocol).nm.	6. (doxifluridine or Levamisole or oxaliplatin\$1 or Vincristine or Cisplatin or irinotecan or Fluorouracil or tegafur or Fluoruracil or Leucovorin or (Folinic adj1 Acid) or (MOF adj1 protocol) or folfini or folfox\$ or capecitabin\$1 or xelox or florafur or uft).ti. 7. (radiosensitiz\$ or chemotherapy or (radio adj1 chemotherapy) or chemoradiation or chemoradiotherapy or (chemo adj1 radiotherapy)).ti.	Module de recherche “Chimiothérapie adjuvante “
8. colorectal neoplasms/ or rectal neoplasms/ or ((colorectal or rectal or rectum) and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1 or malignan\$)).ti. 9. rectal neoplasms/dt or colorectal neoplasms/dt		Module de recherche “Cancer colorectal”
10. (3 or 4 or 5 or 6 or 7) and 8 and 2 11. 1 and 8 12. 9 and 2 13. *colorectal neoplasms/dt and colorectal neoplasms/su 14. 10 or 11 or 12 or 13		Cancer colorectal / Chimiothérapie
15. meta-analysis.pt. 16. meta-analy\$.ti. 17. metaanaly\$.ti. 18. (systematic adj overview\$).tw. 19. (systematic adj review\$).tw. 20. (quantitative adj overview\$).tw. 21. (quantitative adj review\$).tw. 22. or/15-21		Filtre “Synthèses méthodiques”
23. limit 14 to (human and (english or french) and yr=1996-2007)		Limitations (langue, dates)
24. 22 and 23		Cancer colorectal / Chimiothérapie / Synthèses méthodiques

Équation de recherche <i>Embase</i> ® (Datastar)	Description de la recherche
1. search: colorectal-carcinoma.de. 2. search: (colorectal or rectal or rectum).ti. and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1 or malignan\$).ti. 3. search: 1 or 2 4. search: colorectal-carcinoma-dt	Module de recherche "Cancer colorectal"
5. search: adjuvant-chemotherapy.de. 6. search: adjuvant-therapy.de. 7. search: (adjuvant or resect\$ or opera\$ or postoperative or neoadjuvant or preoperative or pre adj operative or post adj operative or induction).ti,ab. 8. search: 6 or 7 9. search: cancer-chemotherapy.de. 10. search: antineoplastic-agent#.de. 11. search: (tegafur or cisplatin or levamisole or vincristine or mitomycin-c or fluorouracil or folinic-acid or oxaliplatin or irinotecan or doxifluridine or uft or capecitabine).de. 12. search: (doxifluridine or levamisole or oxaliplatin\$1 or cisplatin or irinotecan or fluorouracil or tegafur or fluoruracil).ti. 13. search: (leucovorin or folinic adj acid or mof adj protocol or folfox\$ or capecitabin\$ or florafur or uft or folfini or xelox).ti. 14. search: 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15. search: (radiosensitiz\$ or chemotherapy or radio adj chemotherapy or chemoradiation or chemoradiotherapy or chemo adj radiotherapy).ti. 16. search: 14 or 15 17. search: 3 and 8 and 16 18. search: 3 and 5 19. search: 4 and 8 20. search: 17 or 18 or 19	Module de recherche "Chimiothérapie"
21. search: meta-analysis.de. 22. search: meta-analy\$.ti. 23. search: metaanaly\$.ti. 24. search: (systematic adj overview\$).tw. 25. search: (systematic adj review\$).tw. 26. search: (quantitative adj overview\$).tw. 27. search: (quantitative adj review\$).tw. 28. search: 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	Filtre " Méta-analyses"
29. search: 20 and 28	Cancer colorectal / Chimiothérapie / Méta-analyses
30. search: lg=en or lg=fr	Limitation (langue)
31. search: editorial.de. 32. search: letter.de. 33. search: case-report.de. 34. search: in-vitro-study#.de. 35. search: 31 or 32 or 33 or 34 36. search: (29 and 30) not 35	Filtre « Exclusions »

Annexe 2 : Sites web consultés

Sites Internet visités

Nom de l'organisme	Adresse URL
CCO Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care	http://www.cancercare.on.ca/
CCOHTA Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment	http://www.cadth.ca/
Clinical Evidence BMJ Clinical Evidence	http://www.clinicalevidence.com/ceweb/conditions/index.jsp
Cochrane CDSR Cochrane Database of Systematic Reviews	http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clsystrev_subjects_fs.html
GERCOR Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie	http://www.canceronet.com/index.asp
HAS Haute Autorité de Santé	http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=j_5
NGC National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/resources/guideline_index.aspx
NICE National Institute for Clinical Excellence	http://www.nice.org.uk/
NHS-HTA National Health Service - Health Technology Assessment	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/
SBU The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	http://www.sbu.se/www/index.asp
SIGN Scottish intercollegiate guidelines network	http://www.sign.ac.uk/
START State of the art oncology in Europe	http://www.startoncology.net/capitoli/default.jsp?menu=professional&language=eng

Date de dernière consultation : septembre 2006.

Annexe 3 : Grilles de lecture

Grille de lecture des essais cliniques

d'après [CUCHERAT2006]

VALIDITÉ MÉTHODOLOGIQUE	L'hypothèse testée a-t-elle été formulée <i>a priori</i> ?
	L'objectif de l'essai est-il clairement précisé dans l'introduction ?
SORTIE D'ESSAI - ATTRITION -	L'analyse a-t-elle été réalisée en intention de traiter ?
	Le nombre de patients analysés est-il identique au nombre de patients randomisés ?
INSU	Est-ce que les arrêts de traitements, les déviations aux protocoles et les traitements concomitants ont été recueillis et sont convenablement documentés ?
	Le recours aux traitements concomitants a-t-il été aussi fréquent dans tous les groupes ?
	Les taux de déviation au protocole sont-ils similaires dans les deux groupes ?
	Les taux d'arrêt du traitement de l'étude sont-ils similaires dans les deux groupes ?
	L'évaluation du critère de jugement est-elle faite de la même façon quel que soit le traitement reçu ?
RANDOMISATION	Est-ce que la méthode de randomisation garantit l'imprévisibilité du traitement ?
	Est-ce que les groupes sont initialement comparables ?
FACTEURS DE CONFUSION	Existe-il un groupe contrôle ?
	L'effet du traitement est-il déterminé par rapport à ce groupe contrôle ?
REALITÉ STATISTIQUE DU RESULTAT	Peut-on considérer que le risque alpha a été parfaitement contrôlé pour le résultat avancé ?
	N'y a-t-il pas eu de mesures multiples du critère de jugement (mesures répétées) ?
	Le résultat avancé n'est-il pas issu d'une analyse en sous-groupes ?
PERTINENCE CLINIQUE	Le résultat représente-t-il un bénéfice clinique intéressant en pratique et est-il représentatif des patients vus en pratique ?
	Le critère de jugement est-il pertinent cliniquement et correspond-il à l'objectif thérapeutique du traitement ?
	Le résultat de l'essai correspond-il à un effet suffisamment important du point de vue clinique ?
	Les patients sont-ils représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante ?
	L'effet a-t-il été déterminé par rapport à un comparateur adapté, placebo ou traitement de référence validé ?
	Si l'essai est contre un traitement de référence, ce traitement, a-t-il montré son efficacité dans des essais thérapeutiques ?
	Dans un essai avec un traitement contrôle actif, ce traitement a-t-il été utilisé de façon optimale ?

Grille de lecture des méta-analyses

Évaluation de la validité interne d'une méta-analyse (extrait de [CUCHERAT2003])

- Les objectifs de la méta-analyse sont-ils clairement définis ?
- Les critères utilisés pour sélectionner les essais sont-ils corrects ?
- Est-il improbable que des études aient été oubliées ?
- Un biais de publication est-il possible ? L'éventualité de ce biais est-elle discutée par les auteurs ?
- La qualité méthodologique des essais inclus a-t-elle été évaluée ? Est-il possible que des essais inclus soient potentiellement biaisés ?
- Les résultats des essais inclus sont-ils homogènes ?
- L'analyse statistique a-t-elle été réalisée correctement ? La stabilité des résultats a-t-elle été éprouvée par des analyses de sensibilité ?
- Est-ce que tous les critères de jugement importants ont été étudiés ?
- Les conclusions sont-elles en rapport avec les résultats ?

Évaluation de la pertinence clinique d'une méta-analyse (extrait de [CUCHERAT2003])

- Ces traitements sont-ils toujours utilisés actuellement ? Ont-ils été utilisés correctement (dose et schéma d'administration corrects) ?
- La définition et/ou la méthode de recueil du critère est-elle satisfaisante ?
- Les patients inclus dans les essais sont-ils représentatifs des patients rencontrés dans la réalité ou sont-ils hyper sélectionnés et donc non représentatifs ? Les critères diagnostiques sont-ils ceux utilisés actuellement
- La valeur de la taille de l'effet est-elle pertinente cliniquement ?

Annexe 4 : Classification clinique TNM du cancer du rectum d'après [SOBIN2003]

Classification TNM (UICC 2002)

► Cette classification s'applique uniquement aux adénocarcinomes. Une confirmation histologique est indispensable. La classification repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale.

Tumeur primitive (T)

●Tx	Tumeur non évaluable
●T0	Pas de tumeur primitive décelable
●Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.
●T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser.
●T2	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser.
●T3	La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et les tissus péricoliques non péritonisés ou le tissu périrectal.
●T4	La tumeur perce le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage.

Ganglions régionaux (N)

●Nx	Statut ganglionnaire non évaluable.
●N0	Absence de métastase ganglionnaire.
●N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) lymphatique(s) ≤ 3.
●N2	Métastase(s) ganglionnaire(s) lymphatique(s) > 3.

Métastases (M)

●Mx	Statut métastatique inconnu.
●M0	Absence de métastase.
●M1	Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1).

Cancers du rectum : état des limites d'exérèse proximale, distale et latérale (notion de résidu tumoral).

●R0*	Limites d'exérèses toutes saines (absence de résidu tumoral microscopique).
●R1	Limites d'exérèses non saines (quand il existe des résidus tumoraux microscopiques sur une ou plusieurs limites d'exérèse).
●R2	Présence d'un résidu tumoral macroscopique mentionné par le chirurgien.

R0* Quand les marges sont inférieures à 1 mm, elles doivent être considérées comme envahies et la tumeur classée R1.

Symbole y : Dans tous les cas où la classification est effectuée *durant ou après traitement néoadjuvant*, le cTNM ou le pTNM est précédé du préfixe y.

Stades

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade IIa	T3	N0	M0
Stade IIb	T4	N0	M0
Stade IIIa	T1-T2	N1	M0
Stade IIIb	T3-T4	N1	M0
Stade IIIc	Tx	N2	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Annexe 5 : Liste des abréviations

5-FU	5-Fluorouracile
AF	Acide folinique
Cc	Concomitant(e)
Chir	Chirurgie
CT	Chimiothérapie
G(s)	Grade(s)
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IV	Intraveineux
LV	Lévamiolé
MA	Méta-analyse
MMC	Mitomycine
na	Non applicable
nd	Non disponible
NS	Statistiquement non significatif
OR	Odds ratio
Pdt	Pendant
Pt(s)	Patient(s)
Postop.	Postopératoire
Préop.	Préopératoire
PS	Performance status
R0	Résection complète
R1	Présence d'un résidu tumoral microscopique
RR	Risque relatif
RT	Radiothérapie
RTCT	Radio-chimiothérapie
S	Statistiquement significatif
Séq	Séquentiel(le)
Tt	Traitement
Tx	Taux
TME	Exérèse totale du mésorectum
UFT	Uracile Tégafur
Immuno	Immunothérapie
vs	<i>Versus</i>

Annexe 6 : Études exclues de la synthèse

Étude de Cafiero *et al.* [CAFIERO2003]

L'étude de Cafiero *et al.* a comparé la survie globale (critère principal), la survie sans récurrence, le taux de récurrences loco-régionales et la toxicité d'un bras ayant reçu une radiothérapie postopératoire à un bras ayant reçu une radiothérapie postopératoire et une chimiothérapie postopératoire séquentielle par 5-FU-lévamisole chez 218 patients atteints d'un adénocarcinome du rectum de stade pathologique II ou III ayant été traités par chirurgie radicale.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : la radiothérapie seule n'est pas un standard accepté en postopératoire et n'a pas démontré son impact sur la survie globale ;
 - l'association 5-FU-lévamisole n'est plus utilisée ;
 - le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne ;
 - les techniques chirurgicales utilisées ne sont pas précisées (TME ?).
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - il existe un déséquilibre entre les sous-groupes de patients (stades TNM) entre les 2 bras : plus de stades III dans le bras RTCT ;
 - l'effectif de la population est insuffisant (350 patients nécessaires, 218 inclus) ne permettant pas de tirer des conclusions valides.

Étude de Tveit *et al.* [TVEIT1997]

L'étude de Tveit *et al.* a comparé la survie globale et la survie sans récurrence d'un bras ayant reçu une radio-chimiothérapie postopératoire concomitante (46 Gy en 23 fractions, 5-FU IV *bolus*) à un bras sans traitement postopératoire chez 136 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III (T3 et/ou N+) complètement réséqué (résection abdomino-périnéale ou résection antérieure basse).

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - le résultat de l'essai correspond à un effet suffisamment important au point de vue clinique mais la taille de l'étude fait douter de la validité du résultat. Il y a une différence de survie de 14 % de survie à 5 ans entre les 2 groupes bien que la différence d'atteinte métastatique ne soit que de 6 % ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : le schéma de radio-chimiothérapie est inhabituel. Les doses de 5-FU ne sont pas basées sur la surface corporelle mais à partir d'une surface corporelle de référence de 1,75 m², les patients se situant au dessus recevant une dose plus élevée de 5-FU ;
 - le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne : les habitudes thérapeutiques ont fortement évolué depuis 1997, les tumeurs du rectum sous péritonéal devant bénéficier d'un traitement postopératoire (mais lors de la conception de l'étude les données étaient d'un niveau de preuve assez faible).
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - le critère de jugement principal n'est pas précisé mais 2 objectifs principaux sont décrits. Le calcul du nombre de sujets est fonction de la survie (globale ?) ;

- sur 270 patients nécessaires pour assurer une puissance suffisante à l'étude, seuls 144 patients ont été randomisés ;
- la période de recrutement est longue ;
- la méthode de randomisation n'est pas précisée ;
- les stades II sont un peu plus nombreux (39/70) dans le groupe contrôle que dans le groupe RTCT (31/66), ce qui a pu entraîner un déséquilibre dans la répartition des facteurs pronostiques entre les deux bras.

Étude de Kotaké *et al* [KOTAKE2005]

L'étude de Kotaké *et al.* a comparé la survie sans récurrence (critère principal), la survie globale et la toxicité d'un bras recevant une chimiothérapie postopératoire par 5-FU en perfusion continue et HCFU en administration orale à un bras ne recevant que du 5-FU en perfusion continue chez 429 patients atteints de cancer colorectal de stade II ou III (dont 161 cancers du rectum).

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - il s'agit d'une population mixte côlon et rectum ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : bras contrôle faible et non standard (jamais évalué) ;
 - l'intervention évaluée (HCFU oral) est inconnue.
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - l'effectif de l'étude est faible ;
 - l'observance rapportée pour le HCFU est peu précise.

Étude de Lygidakis *et al.* [LYGIDAKIS2005]

L'étude de Lygidakis *et al.* a comparé un bras recevant une chimiothérapie postopératoire par *stop-flow* perfusion à un bras recevant une radio-chimiothérapie postopératoire chez des patients atteints d'un cancer du rectum de stade III.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - la sélection des patients se fait en peropératoire sur un critère anatomopathologique dont on aura le résultat que bien après la chirurgie ;
 - la seule information dont on dispose sur les patients est leur âge ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques ;
 - la chimiothérapie utilisée n'est pas validée ;
 - la technique de radiothérapie n'est pas précisée ;
 - les résultats de la chirurgie et de l'anatomopathologie sont inexistantes.
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - la randomisation est inadéquate ;
 - peu de données sont rapportées, tant au niveau de la méthodologie que du résultat ;
 - aucune analyse statistique n'est expliquée ou réalisée ;
 - l'étude est réalisée sans objectif défini et sans description de la population ;
 - la référence donnée pour valider la technique de *stop-flow* n'a pu être identifiée dans *Medline*[®].

Étude de Miller *et al.* [MILLER2002]

L'étude de Miller *et al.* a analysé les données de toxicité (fréquence et sévérité de diarrhée aiguë) issues de l'essai randomisé de O'Connell *et al.* [O'CONNELL1994]. Cet essai a comparé l'efficacité d'une chimiothérapie séquentielle par 5-FU IV *bolus* à une chimiothérapie séquentielle par 5-FU en perfusion continue chez 656 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III. Dans chacun des bras, les patients ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante (5-FU).

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - le résultat de l'essai ne correspond pas à un effet suffisamment important au point de vue clinique ;
 - le schéma thérapeutique n'est pas utilisé en France.
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - les données de toxicité sont issues d'un essai randomisé publié en 1994, date antérieure à la date d'inclusion des essais de cette synthèse.

Étude de Min *et al.* [MIN2000]

L'étude de Min *et al.* a comparé les taux de rechutes, la qualité de vie et la toxicité d'un bras recevant une chimiothérapie postopératoire par 5-FU IV et acide folinique pendant 1 an à un bras recevant une chimiothérapie postopératoire par doxifluridine orale pendant 1 an. Dans chacun des bras, une radiothérapie postopératoire est délivrée. Cent-soixante-six patients atteints d'un adénocarcinome du rectum de stades II et III dont le pôle inférieur se situe à 12 cm au plus de la marge anale.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante : seul un traitement postopératoire est proposé (population que l'on ne voit plus en France) ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : 5-FU et acide folinique *bolus* type « Mayo » pendant un an ;
 - le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne : radio-chimio postopératoire, traitement adjuvant programmé sur un an ;
 - la doxifluridine orale n'est pas disponible en France.
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - aucun critère de jugement n'est défini ;
 - aucun calcul statistique de nombre de sujets n'a été réalisé ;
 - l'effectif de l'essai est faible (n = 166) ;
 - globalement, le rapport peu rigoureux : différences entre les données de l'abstract et le texte et quelques imprécisions (toxicité) ;
 - les données sont peu fiables.

Étude de Tsavaris *et al.* [TSAVARIS2005]

L'étude de Tsavaris *et al.* a comparé la survie globale et la toxicité d'un bras recevant une radio-chimiothérapie postopératoire par 5-FU et acide folinique pendant 6 mois à un bras recevant une radio-chimiothérapie postopératoire par 5-FU et lévamisole pendant 1 an chez 150 patients atteints d'un cancer du rectum de stade IIb (T4N0) ou III.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - le résultat de l'essai a déjà été validé sur une série plus importante [TEPPER2002] [FOUNTZILAS1999] ;
 - les patients ne sont pas représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante où un traitement néoadjuvant aurait été délivré ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques : le lévamisole n'est plus utilisé.

- Défaut de rigueur méthodologique :
 - le résultat est issu d'une analyse de sous-groupe qui ne semble pas prévue
 - la méthode de randomisation non précisée ;
 - sur 322 patients randomisés, seuls sont 150 inclus (tous évaluable ...) : comment est faite la sélection ?
 - le critère de jugement principal n'est pas défini ;
 - il existe des données non concordantes entre l'abstract et le texte ;
 - le rapport (protocole et résultats) est peu clair et a été long à publier ;
 - l'essai est de « petite taille » (n = 150) et manque probablement de puissance pour les analyses en sous-groupes.

Étude de Gennata *et al.* [GENNATAS2003]

L'étude de Gennata *et al.* a comparé chez la survie globale, la survie sans récurrence, et la toxicité d'un bras recevant une radio-chimiothérapie postopératoire par 5-FU et acide folinique à un bras recevant en plus de cette même radio-chimiothérapie une immunothérapie par interféron alpha chez 207 patients atteints d'un adénocarcinome du rectum complètement résectionné de stade II ou III), de localisation sous péritonéale.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de rigueur méthodologique :
 - la méthode de randomisation n'est pas décrite ;
 - le critère de jugement principal n'est pas précisé : on note simplement la volonté de vérifier que l'adjonction d'IFN améliore « l'efficacité » ;
 - la durée de suivi n'est pas précisée ;
 - il est remarquable qu'aucun patient ne soit inéligible.

Étude d'Isomoto *et al.* [ISOMOTO2003]

L'étude d'Isomoto *et al.* compare la survie globale, la survie sans récurrence, le taux de métastases et la toxicité d'un bras recevant une chimiothérapie postopératoire par UFT pendant 1 an à un bras recevant la même chimiothérapie postopératoire accompagnée d'une chimiothérapie péri-opératoire (suppositoires Tegafur pendant 3 à 4 semaines) chez 558 patients atteints de cancer colorectal (dont 254 cancer du rectum) de stade clinique I à III.

Cette étude a été exclue de la synthèse pour les raisons suivantes :

- Défaut de pertinence clinique :
 - le résultat de l'essai ne correspond pas à un effet suffisamment important au point de vue clinique ;
 - les patients ne sont pas tous représentatifs de ceux qui sont vus en pratique médicale courante, la plupart des recevant actuellement un traitement néoadjuvant ;
 - l'effet n'a pas été déterminé par rapport à un comparateur adapté et validé par les essais thérapeutiques ;
 - le traitement n'a pas été utilisé dans un contexte de soins similaire à celui de la pratique quotidienne ;
 - la balance bénéfice-risque n'est pas acceptable ;

- aucune autre étude ne teste le schéma de chimiothérapie utilisé ;
 - il pourrait exister des tendances (notamment en ce qui concerne le stade histologique et la qualité de la résection chirurgicale) qui pourraient expliquer le résultat : 8 à 10 patients sont plus graves dans le bras UFT seul.
- Défaut de rigueur méthodologique :
 - la méthode de randomisation non adéquate : enveloppes ;
 - la description des arrêts du traitement peu précise et pas de description des déviations ;
 - le critère/objectif principal n'est pas précisé, ni le calcul du nombre de sujets.

Étude d'Ooi *et al.* [OOI1999]

Les interventions évaluées incluent la radio-chimiothérapie préopératoire et postopératoire. Cette étude a été exclue du fait qu'elle présente les résultats d'études que nous n'aurions pas sélectionnées du fait qu'elles sont pour la plupart antérieures à la date d'inclusion choisie (recherche *Medline*[®] de 1966-1998). Ces études ne sont pas analysées de façon quantitative et les plus récentes ont été retrouvées par ailleurs.

Annexe 7 : Protocoles des études incluses dans la synthèse

Évaluation de la chimiothérapie préopératoire dans les adénocarcinomes du rectum M0 réséqué

Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire

Tableau 25. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radiothérapie préopératoire : protocole

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Évalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
BOSSET2006 ⁽¹⁾ EORTC 22921	avril 1993-mars 2003 n = 1011 analysés/1011 randomisés (15 inéligibles)	<ul style="list-style-type: none"> • cancer du rectum • 98, % adénocarcinome ; • cT3 (90 %) ou cT4; • PS (OMS) : 0 (78,5 %) ou 1 (21,5 %); • âge médian 63 ans (range = 22-79). • 92,8 % des tumeurs ≤ 10 cm de la marge anale (6,6 % haut rectum, 43,6 % moyen rectum, 49,8 % bas rectum) • 36,8 % TME <p>bilan d'extension réalisé par examen clinique +/- échographie endorectale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bras A : RT préop. (n = 252) • bras B : RTCT préop. (n = 253) • bras C : RT préop. + CT postop. (n = 253) • bras D : RTCT préop. + CT postop. (n = 253) <p>• <i>objectifs principaux</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ RTCT préop. (bras B + D) vs RT préop. (bras A + C) ▫ CT postop. (bras C + D) vs pas de CT postop. (bras A + B) <ul style="list-style-type: none"> • 1 cycle CT = (5-FU (350 mg/m²/j) + AF (20mg/m²/j) x 5 jrs • CT préopératoire = 2 cycles sem. 1 et 5 de RT • CT postopératoire = ttes les 3 sem., 4 cycles, début 3 à 10 sem. après chirurgie • RT = 45 Gy en 5 sem. • Chirurgie : 3 à 10 sem. après tt préop. (médiane = 5,4 sem.) • TME (36,8 %) recommandée à partir de 1999 • le type de chirurgie (AAP ou RA) est déterminé avant le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans : critère principal (10 % d'écart) • survie sans progression à 5 ans • rédives locales et à distance • réponse complète histologique • toxicité (OMS)

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Évalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
BUJKO2006	avril 1999 - février 2002 312/316 pts	<ul style="list-style-type: none"> • cancer du rectum ; • stade cT3 ou cT4 ; • pas d'atteinte du sphincter au toucher rectal ; • pôle inférieur de la tumeur accessible au toucher rectal ; • âge ≤ 75 ans ; moyenne = 62 ans (31-76 ans) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Type de chirurgie déclarée avant traitement, reconsidérée juste avant ▫ TME pour bas rectum et exérèse subtotale du méso-rectum pour moyen rectum; ▫ conservation sphinctérienne si marge > = 1 cm • Bras A : RT préop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ RT préop. (25 Gy en 5 x 5 Gy) + chirurgie dans les 7j ▫ CT postop. (optionnelle) : 5-FU 325 mg/m²/j IV <i>bolus</i> + 20 mg/m²/j AF, j1 à 5, sem. 1, 5, 9, 13, 17, 21 ▫ intervalle médian RT chir : 8 jrs (5-80) • Bras B : RTCT préop. concomitante + chirurgie 4 à 6 semaines tard <ul style="list-style-type: none"> ▫ RT : 50,4 Gy en 28 x 1,8 Gy ▫ CT préop. : 5-FU 325 mg/m²/j IV <i>bolus</i> + 20 mg/m²/j AF, j1 à 5, sem. 1 et 5 de la RT ▫ CT postop. (optionnelle) : 5-FU 325 mg/m²/j IV <i>bolus</i> + 20 mg/m²/j AF, j1 à 5, sem. 1, 5, 9, 13, intervalle médian RTCT chir : 78 jrs (14-218) ; 	<ul style="list-style-type: none"> • tx de conservation sphinctérienne : critère principal (différence de 15 % : de 30 à 45 %) • survie globale à 4 ans • survie sans récurrence à 4 ans • taux de rechutes locales (/295 pts R0 ou R1) • réponse complète histologique • toxicité sévère (G III-IV, décès, hospitalisation) tardive (au moins 1 mois après chirurgie).

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Évalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
GERARD2006 FFCD 9203	1993-2003 742 pts : 14 inéligibles	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome du rectum; • tumeur cT3 (88,5 %) ou cT4 moyen (48 %) et bas rectum (51,2 %) • âge < 75 ans; âge médian = 64 (28-81) • OMS PS = 0 (63,3 %) ou 1 (37,1 %); 	<ul style="list-style-type: none"> • tous les pts <ul style="list-style-type: none"> ▫ RT préop. 45 Gy en 25 jrs ; 1,8 Gy par jour ▫ chirurgie 3 à 10 sem. après la RT : résection abdomino-périnéale ou conservation sphinctérienne (choix chirurgical), TME recommandée. ▫ CT postop. = 5-FU 350mg/m²/j IV <i>bolus</i>, pdt 5 jrs, sem. 1, 5, 9, 13 + AF 20 mg/m²/j IV. • Bras A : RTCT préop. + chirurgie + CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ RTCT préop. concomitante; ▫ CT préop. = 5-FU 350 mg/m²/j IV <i>bolus</i>, J1 à 5, sem. 1 et 5, + AF 20 mg/m²/j IV. • Bras B : RT préop. + chirurgie + CT postop. 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans : critère principal (10 % d'écart) • survie sans progression à 5 ans • rechutes locales • réponse complète histologique (ypT0N0/UICC TNM) • conservation sphinctérienne • toxicité G3-4

⁽¹⁾ Cette étude permet aussi d'évaluer l'apport de la chimiothérapie postopératoire ; TME = exérèse totale du mésorectum ; AAP = amputation abdominopérinéale ; RA = résection antérieure ; RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; préop. = péroopératoire ; postop. = postopératoire ; AF = acide folinique ; 5-FU = 5-fluorouracile ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; Gy = Gray ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; G = grade ; PS = *performance status*

Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire

Tableau 26. Chimiothérapie préopératoire + chimiothérapie postopératoire vs chimiothérapie postopératoire : protocole

Identifiant	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
KAMEOKA2003	février 1991-décembre 1992 Étude multicentrique : 205 centres 1 355 pts 600 rectum, 32 pts inéligibles : 568 analysés	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer colorectal ; • Stade clinique II ou III ; • PS = 0-1 ; • Âge moyen : bras A = 57,1 +/- 8,1 ; bras B = 56,8 +/- 8,3 	<ul style="list-style-type: none"> • Bras A (PPC) : CT préop. + CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ CT préop. : 5-FU perfusion continue (320 mg/m²/jr pdt 5 jrs, 6 jrs avant chirurgie) ▫ CT postop. : MMC IV <i>bolus</i> (6mg/m² J7 et J14, ms 2, 4, 6) + 5-FU oral (200mg/jr) pdt 6 ms 14 jrs après chir • Bras B (PC) : CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ MMC IV <i>bolus</i> (6 mg/m² J7 et J14 les ms 2, 4, 6) + 5-FU oral (200 mg/jr) pdt 6 ms 14 jrs après chir 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans : critère principal • survie sans récidence à 5 ans • toxicité (<i>Japan Society for Cancer Therapy</i>)

CT = chimiothérapie ; préop. = préopératoire ; postop. = postopératoire ; 5-FU = 5-fluorouracile ; MMC= mitomycine ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; ms = mois ; G = grade ; PS = *performance status*

Évaluation de la chimiothérapie postopératoire dans les adénocarcinomes du rectum M0 réséqué

Dans le cas où le patient a reçu un traitement préopératoire

Cf. tableau 28 [BOSSET2006].

Dans le cas où le patient n'a pas reçu de traitement préopératoire

Chimiothérapie postopératoire vs observation

Les essais randomisés

Tableau 27. Chimiothérapie postopératoire vs observation, sans traitement préopératoire (essais randomisés): protocole

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Évalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
AKASU2006	octobre 1996-avril 2001 (prévu initialement sur 2 ans) • 274 pts/276 pts	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome du rectum; • TME et lymphadenectomie pelvienne latérale • stade pIII (TNM/UICC 1997); • âge moyen = 58 ans bras A et 57 ans bras B. Age entre 30 et 75 ans. • PS (ECOG) = 0 à 2 	<ul style="list-style-type: none"> • bras A chirurgie + chimiothérapie postopératoire; <ul style="list-style-type: none"> ▫ UFT (300 mg tegafur + 672 mg uracile) 2 x/j pdt 1 an • bras B : observation 	<ul style="list-style-type: none"> • survie sans récurrence à 3 ans: critère principal (prévu initialement 5 ans avec HR attendu de 0,67 et une SSR de 50 % dans le groupe contrôle) • survie globale à 3 ans
KATO2002	mars 1991-avril 1994 Étude multicentrique (43 centres) 320 pts randomisés, 289 pts analysés 129 cancers du rectum	<ul style="list-style-type: none"> • cancer colorectal; • Stade II (45 %) ou III (55 %); • Rectum : • 96,9 % adénocarcinome • 40 charnière recto-sigmoïdienne, 49 haut rectum; 39 bas rectum ; • âge moyen = 60,5 ans bras A et 61,9 ans bras B. • PS (ECOG) : 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Bras A : CT postopératoire <ul style="list-style-type: none"> ▫ UFT : 400 mg/jr pdt 2 ans • Bras B : observation 	<ul style="list-style-type: none"> • survie sans récurrence à 5 ans : critère principal • survie globale à 5 ans (passer de 70 à 82 %) • toxicité (Japan Society for Cancer Therapy toxicity criteria)

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Évalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
KODAIRA1997	février 1986-décembre 1988 étude multicentrique : 117 centres 834 randomisés/794 éligibles analysés	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du rectum ; • stade II ou III; • âge < 70 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • bras A : CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ UFT : 400 mg/jr à partir de J3, pdt 1 an ▫ MMC : 20 mg pdt l'opération directement sur le site opératoire, 6mg/m2 IV à J7, puis 1x/ms pdt 6 ms • bras b : observation 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans • survie sans récurrence à 5 ans • toxicité
TAAL2001	fin 1990-février 1996 étude multicentrique : 52 centres 1029 pts (299 adénocarcinomes du rectum)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome colorectal; • stade II/ (45 %) ou III (55 %); • cancer rectum = 299 pts (29,1 %); • PS (OMS) : 0 (85 %) ou 1 (15 %); • âge médian = 61 ans (27-80) 	<ul style="list-style-type: none"> • bras A : CT postopératoire <ul style="list-style-type: none"> ▫ tps médian entre chirurgie et CT = 5 sem. ▫ CT pdt un an <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-FU (450 mg/m2/jr) pdt 5 jrs sem. 1 puis 1 x/sem. (sem. 4 à 48) ▪ LM : administration orale, 150 mg/jr pdt 3 jrs ttes les 2 sem. ▫ +/- RT sem. 2 à 6 : 50 Gy au total • bras B : observation RT postop. chez 56 % des patients. 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans: critère principal (détecter un passage de 50 à 58 % avec une puissance de 90 %) • survie sans récurrence à 5 ans • toxicité (OMS)
WATANABE2004 <i>Étude JFMC15-1</i>	janvier 1989-décembre 1989 étude multicentrique : 262 centres 669 rectums, 12 non éligibles	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome colorectal ; • interventions différentes pour côlon et rectum ; • stade II ou III ; • environ 30 % sont de stade I pathologique ; • âge < 75 ans 	<p>Rectum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras D (immuno-chimiothérapie) : bras E + OK-432 IC (5 KE/2 sem.) • Bras E (chimiothérapie) : MMC IV (6mg/m2 pdt chir, 1 sem. après chir, 1 x /ms 1-6ms après chir) + 5-FU IV (250 mg/jr J1-7 après chir) + UFT (400 mg/jr pdt 1 an • Bras F (contrôle) : observation 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans : critère principal (passer de 60 à 65 % pour les adénocarcinomes du rectum • survie sans récurrence à 5 ans • toxicité

TME = exérèse totale du mésorectum ; RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; AF = acide folinique ; 5-FU = 5-fluorouracile ; UFT = uracile-Tegafur ; MMC = mitomycine ; LM = lévamisole ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; PS = *performance status* ; HR = hazard ratio ; SSR = survie sans récurrence

Les méta-analyses

Tableau 28. Chimiothérapie postopératoire vs observation, sans traitement préopératoire (méta-analyses) : protocole

Identifiants	Type de synthèse méthodique / recherche bibliographique	Population	Interventions	Critères de jugement
DUBE1997	MA sur données publiées 29 études 3 études spécifiques rectum = 695 malades <i>Medline®</i> 1959-1993	cancer colorectal sous-groupe rectum de stades II ou III	CT adjuvante (sauf administration <i>via</i> veine porte) +/- RT	survie globale à 5 ans : critère principal survie sans récurrence, toxicité
GLIMELIUS2005	octobre 1991-décembre 1997 Méta-analyse sur données individuelles de 10 essais randomisés scandinaves : Norvège, Danemark, Suède) • 2224 pts randomisés, 54 inéligibles ▫ 1121 pts observation, 22 inéligibles ▫ 1103 pts CT postop., 32 inéligibles 691 rectum	• adénocarcinome colorectal ; • âge médian : ▫ 64 ans (range 29-77) dans le bras chirurgie ▫ 62 à 66 ans (range 22-78) dans les bras CT • 323 rectum stade II • 368 rectum stade III	• intervention évaluée : CT postop. (bras B, C et D, n = 1103) ▫ 5-FU + LM pdt 1 an (bras B, n = 444), protocole Moertel ▪ 5-FU : 450 mg/m ² /jr J1-5 puis 1 x/sem. à partir de J28 pdt 48 sem. ▪ LM : 50mg 3x/jr pdt 3 jrs, ttes les 2 sem. pdt 52 sem. ▫ 5-FU + AF (bras C) pdt 4-5 ms (+/- LM, bras D) ▪ protocole de la <i>Mayo Clinic</i> modifié (n = 262) - bras C1 : 425 mg/m ² /jr IV <i>bolus</i> + AF 20mg/m ² J1-5 ts les 4 sem. pdt 4 cycles - bras D1 : bras C1 + LM 50 mg J1-3 ts les 2 sem. ▪ protocole nordique (n = 397) - bras C2 : 500 mg/m ² /jr IV <i>bolus</i> + AF 60mg/m ² J1-2 ts les 2 sem. pdt 10 cycles - bras D2 : bras C2 + LM 50mg J1-3 ts les 2 sem. • intervention comparée : observation (bras A, n = 1121) temps médian entre chir et tt adjuvant = 49 jr	survie globale : critère principal

Identifiants	Type de synthèse méthodique / recherche bibliographique	Population	Interventions	Critères de jugement
SAKAMOTO2004	<p>Méta-analyse sur données individuelles</p> <p>Analyse poolée de 3 essais randomisés japonais</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ [YASUTOMI1997] ◦ [KODAIRA1997] ◦ [WATANABE non publié] 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Cancer colorectal (n = 5 233) ◦ stades I à III ◦ âge médian = 59 ans ◦ PS < 2 (<i>Japan Clinical Oncology Group scale</i>) ◦ Sous-groupe rectum (n = 2 385 (2 460 randomisés), 46 %) <ul style="list-style-type: none"> ◦ 368 stade I ◦ 894 stade II ◦ 1122 stade III 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Bras A : fluoro-pyrimidines orales ◦ UFT (1 an) + MMC IV (6mg/m² J7 puis 1x/ms pdt 6 ms) +/- FU IV (induction 250 mg/jr pdt 7 jrs postop.) ◦ ou HCFU pdt 1 an + MMC IV (6mg/m² J7 puis 1x/ms pdt 6 ms) ◦ Bras B : observation 	survie globale, survie sans récurrence
SAKAMOTO2007	<p>Méta-analyse sur données individuelles</p> <p>Analyse poolée de 5 essais randomisés japonais publiés entre 1986 et 2001):</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ [KODAIRA1997] ◦ [WATANABE2004] (pris en compte comme 2 essais car 3 bras) ◦ [KATO2002] ◦ [AKASU2006] 	<p>Cancer du rectum (n=2091)</p> <p>276 stade I 693 stade II 1121 stade III</p> <p>Age médian = 58 ans (ou 61 ans ?)</p> <p>PS < 2 (<i>Japan Clinical Oncology Group scale</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Bras A : CT postop. ◦ UFT (400-600 mg/jr pdt 1 à 2 ans) +/- MMC IV (6 mg/m² J7 puis 1x/ms pdt 6 ms) +/- FU IV (induction 250 mg/jr pdt 7 jrs postop.) ◦ Bras B : observation 	<p>survie globale, survie sans récurrence : critères principaux</p> <p>survie sans récurrence locale</p>

MA = méta-analyse ; RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; postop. = postopératoire ; AF = acide folinique ; 5-FU = 5-fluorouracile ; UFT = uracile-Tegafur ; MMC = mitomycine ; LM = lévamisole ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; PS = *performance status*

Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle

Tableau 29. Radio-chimiothérapie postopératoire concomitante vs radio-chimiothérapie postopératoire concomitante + chimiothérapie séquentielle : protocole

Identifiant	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
FOUNTZILAS1999	octobre 1989-février 1997 220 pts randomisés	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome du rectum; • stade II (36,5 %) ou III (63,5 %); • PS ≤ 2 (ECOG) 	<ul style="list-style-type: none"> • CT dans les 6 semaines après chirurgie • bras A : <ul style="list-style-type: none"> ▫ CT séquentielle : 1 cycle de 8 sem. <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-FU : 600mg/m²/sem. sem.1-6 ▪ AF haute dose : 500mg/m²/sem. (en perfusion de 2 heures) sem.1-6 ▫ RTCT postop. concomitante <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-FU <i>bolus</i> : 400 mg/m², 3 premiers et derniers jrs de la RT) ▪ RT : 45 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy + complément de dose de 5,4 Gy ▫ CT séquentielle : 3 cycles • bras B : RTCT postop. concomitante (idem bras A) 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 3 ans (puissance de 85 % pour détecter une différence de 10 %) • survie sans récurrence à 3 ans • toxicité (OMS pour CT, RTOG pour RTCT)

RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; Gy = Gray ; postop. = postopératoire ; AF = acide folinique ; 5-FU = 5-fluorouracile ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; PS = *performance status*

Modalités chimiothérapie postopératoire

Tableau 30. Modalités chimiothérapie postopératoire : protocole

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
KODA2003	avril 1993-septembre 1996 essai multicentrique : 38 centres 558 pts 205 rectums	<ul style="list-style-type: none"> cancer colorectal; stade II ou III ; sous-groupe rectum : 77 haut, 65 moyen, 63 bas âge médian rectum : bras A = 60 ans (40-74); bras B = 60 ans (36-74) 	<ul style="list-style-type: none"> CT postop. orale pdt 1 an Bras A : <ul style="list-style-type: none"> doxyfluridine : 460 mg/m²/jr, sem.3-54 + PSK 3g/jr MMC : 6mg/m² (pdt chir et J1) Bras B : <ul style="list-style-type: none"> 5-FU oral : 115 mg/m²/jr, sem.3-54 + PSK 3g/jr MMC : 6mg/m² (pdt chir et J1) 	<ul style="list-style-type: none"> survie globale : critère principal (HR attendu de 1,6 et une SG de 71,3 % dans le groupe contrôle) survie sans récurrence toxicité (OMS)
QUEISSER2000	janvier 1993-décembre 1997 essai multicentrique 263 pts randomisés/223 pts analysés	<ul style="list-style-type: none"> adénocarcinome du rectum; 29,6 % stade IIb (T4N0) et 70,4 % stade III histologique; âge médian : bras A = 60 ans (29-78) et bras B = 59 ans (23-74) 	<ul style="list-style-type: none"> RTCT concomitante : dans les 6 sem. après chir pour 78 % des pts bras A et 80 % pts bras B CT séquentielle 1 cycle de CT = 5-FU IV (450 mg/m²) + AF IV (100mg/m²), J1-5, ttes les 4 sem. RT : pdt sem.2 de la CT, 50,4 Gy (5-FU diminué à 350m/m²) bras A : 5-FU 12 ms (12 cycles) bras B : 5-FU 6 ms (6 cycles) 	<ul style="list-style-type: none"> tps avant rechute survie globale toxicité (OMS) <p>Essai d'équivalence</p>
SMALLEY2006	mars 1994-août 2000 1917 pts (61 inéligibles) randomisation postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> adénocarcinome du rectum; stade II et III; 485 T3N0 âge médian : bras A = 61 ans (21-87), bras B = 61 ans (20-84) et bras C = 62 ans (25-83); PS = 0-2 	<ul style="list-style-type: none"> Bras 1 : <ul style="list-style-type: none"> CT séquentielle avant RT : FU IV bolus 500 mg/m²/jr J1-5 et J29-33 CT concomitante : FU IV perfusion continue 225 mg/m²/jr J57-J85 CT séquentielle après RT : FU IV bolus 450 mg/m²/jr J1-5 et J29-33 après RT Bras 2 : <ul style="list-style-type: none"> CT séquentielle avant RT : FU IV perfusion continue 300 mg/m²/jr J1-42 	<ul style="list-style-type: none"> survie globale : critère principal survie sans récurrence (essai construit pour détecter entre les bras 1 et 2 un HR de survie de 1,47 avec une puissance de 92 % et un HR de survie sans récurrence de 1,39 avec une puissance de 95 %) toxicité

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
			<ul style="list-style-type: none"> ▫ CT concomitante : FU IV perfusion continue 225 mg/m²/jr J57-J85 ▫ CT séquentielle après RT : FU IV perfusion continue 300 mg/m²/jr J28-J84 après RT • Bras 3 : <ul style="list-style-type: none"> ▫ CT séquentielle avant RT : <ul style="list-style-type: none"> ▪ FU IV <i>bolus</i> 425 mg/m²/jr + AF 20 mg/m²/jr, J1-5 et J29-33 ▪ LM : administration orale, 50 mg tid J1-3 et J14-16 de chaque cycle (28 jrs) ▫ CT concomitante : FU IV <i>bolus</i> 400 mg/m²/jr J57-J60 et J85-88 ▫ CT séquentielle, 28 jrs après RT : <ul style="list-style-type: none"> ▪ FU IV <i>bolus</i> 380 mg/m²/jr + AF 20 mg/m²/jr, J1-5 et J29-33 ▪ LM : administration orale, 50 mg tid J1-3 et J14-16 de chaque cycle (28 jrs) • RT : 45 Gy en fractions de 1,8 Gy/jr + complément de dose 5,4 Gy +/- complément de dose 3,6 Gy 	
TEPPER2002	<p>août 1990-novembre 1992</p> <p>1 792 pts randomisés/ 1695 pts évaluables</p>	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome du rectum ; • stade II ou III; • pôle inférieur < 12cm de la marge anale • âge > 18 ans ; • PS (ECOG) = 0-2 	<p>Entre 3 et 10 sem. postop.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras 1 : RTCT (5-FU) <ul style="list-style-type: none"> ▫ J1-5 et J29-33 : 5-FU IV <i>bolus</i> 500 mg/m²/jr (CT sq) ▫ Sem.1 et 5 de la RT : 5-FU 400 mg/m²/jr pdt 3 jrs (RTCT cc) ▫ J1-5 et J29-33 après RT: 5-FU 450 mg/m²/jr (CT sq) ▫ RT : 45Gy (1,8 Gy/fraction) + complément de dose 5,4Gy lit tumoral et ggs +/- complément de dose 3,6 Gy lit tumoral • Bras 2 : RTCT (5-FU + AF) <ul style="list-style-type: none"> ▫ J1-5 et J29-33 : 5-FU IV <i>bolus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Survie sans récidence • survie globale • tps avant rechute • tx rechutes locales • tx métastases

Identifiants	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
			<p>425 mg/m²/jr et AF IV <i>bolus</i> 20 mg/m²/jr (CT sq)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Sem.1 et 5 de la RT : 5-FU 400 mg/m²/jr et AF 20 mg/m²/jr pdt 4 jrs (RTCT cc) ▫ J1-5 et J29-33 après RT: 5-FU 380 mg/m²/jr et AF 20mg/m²/jr (CT sq) <ul style="list-style-type: none"> • Bras 3 : RTCT (5-FU + LM) <ul style="list-style-type: none"> ▫ J1-5 et J29-33 : 5-FU IV <i>bolus</i> 450 mg/m²/jr (2 cycles) et LM IV <i>bolus</i> 50 mg tid pdt 3 jrs ts les 14 jrs (4 cycles) (CT sq) ▫ Sem.1 et 5 de la RT : 5-FU 500 mg/m²/jr pdt 3 jrs (RTCT cc) ▫ J1-5 et J29-33 après RT: 5-FU 400 mg/m²/jr (2 cycles) et LM IV <i>bolus</i> 50 mg tid pdt 3 jrs ts les 14 jrs (4 cycles) (CT sq) • Bras 4 : RTCT (5-FU + AF + LM) <ul style="list-style-type: none"> ▫ J1-5 et J29-33 : 5-FU IV <i>bolus</i> 425 mg/m²/jr et AF IV <i>bolus</i> 20 mg/m²/jr et LM IV <i>bolus</i> 50 mg tid pdt 3 jrs ts les 14 jrs (4 cycles) (CT sq) ▫ Sem.1 et 5 de la RT : 5-FU 400 mg/m²/jr et AF 20 mg/m²/jr pdt 4 jrs (RTCT cc) ▫ J1-5 et J29-33 après RT: 5-FU 380 mg/m²/jr et AF 20 mg/m²/jr (2cycles) et LM IV <i>bolus</i> 50 mg tid pdt 3 jrs ts les 14 jrs (4 cycles) (CT sq) 	

RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; Gy = Gray ; postop. = postopératoire ; AF = acide folinique ; 5-FU = 5-fluorouracile ; UFT = uracile-Tegafur ; MMC = mitomycine ; LM = lévamisole ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; PS = *performance status* ; HR = hazard ratio ; SSR = survie sans récurrence ; chir = chirurgie

Place de la chimiothérapie péri-opératoire

Radio-chimiothérapie préopératoire vs radio-chimiothérapie postopératoire

Tableau 31. Radio-chimiothérapie préopératoire vs radio-chimiothérapie postopératoire : protocole

Identifiant	Période d'inclusion Effectifs (Evalués/Inclus)	Population	Interventions	Critères de jugement
SAUER2004	février 1995-septembre 2002 823 randomisés, 799 pts analysés (analyse de population)	<ul style="list-style-type: none"> • adénocarcinome du rectum; • stade II ou III; • pôle inférieur ≤ 16 cm de la marge anale; • âge médian = 62 ans <p>écho endorectale et CT abdomen-pelvis</p>	<p>chirurgie = TME Conservation sphinctérienne rediscutée après traitement préopératoire chez patients jugés devant avoir une AAP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bras A : RTCT préopératoire + CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ RT : 50,4 Gy (5 x 1,80 Gy/sem.), 5 sem. ▫ CT cc : 5-FU 5js en perfusion IV 1000mg/m²/j sem. 1 et 5 de la RT ▫ chirurgie 6 sem. après RTCT ▫ CT postop. : 5-FU 500mg/m²/j, 4 cycles de 5 jrs, <i>bolus</i>, 4 sem. après chirurgie • Bras B : RTCT postopératoire + CT postop. <ul style="list-style-type: none"> ▫ RT : 50,4 Gy (5 x 1,80 Gy/sem.), 5 sem. + complément de dose 5,4 Gy ▫ CT cc : 5-FU 120 heures en perfusion IV 1000mg/m²/j sem. 1 et 5 ▫ CT séq. : 5-FU 500mg/m²/j, 4 cycles de 5 jrs, <i>bolus</i>, 4 sem. après RTCT 	<ul style="list-style-type: none"> • survie globale à 5 ans : critère principal (augmentation de 10 %) • survie sans récurrence à 5 ans • récurrences locales et métastatiques • conservation sphinctérienne • toxicité aiguë et tardive : OMS (CT) et RTOG/EORTC (RT)

TME = exérèse totale du mésorectum ; RT = radiothérapie ; CT = chimiothérapie ; RTCT = radio-chimiothérapie ; Gy = Gray ; postop. = postopératoire ; séq. = séquentielle ; cc = concomitante ; 5-FU = 5-fluorouracile ; IV = intraveineux ; pt(s) = patients ; jr(s) = jour(s) ; sem. = semaine ; AAP = amputation abdominopérinéale