



**HAL**  
open science

# Impact pronostique et thérapeutique du cancer de prostate sur la prise en charge du cancer du rectum

Zaher Lakkis

► **To cite this version:**

Zaher Lakkis. Impact pronostique et thérapeutique du cancer de prostate sur la prise en charge du cancer du rectum. Médecine humaine et pathologie. Université Bourgogne Franche-Comté, 2019. Français. NNT : 2019UBFCE012 . tel-03203185

**HAL Id: tel-03203185**

**<https://theses.hal.science/tel-03203185>**

Submitted on 20 Apr 2021

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

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

**THESE DE DOCTORAT DE L'ETABLISSEMENT UNIVERSITE BOURGOGNE FRANCHE-COMTE**

**PREPAREE A UNITE INSERM 1098 « Interaction Hote-Greffon-Tumeur**

**Et Ingénierie Cellulaire Et Génique »**

École doctorale n°554

Environnement - Santé

Doctorat

Discipline : médecine, cancérologie, génétique, hématologie, immunologie

Par

Monsieur LAKKIS Zaher

**IMPACT PRONOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DU CANCER DE PROSTATE  
SUR LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU RECTUM**

Thèse présentée et soutenue à Besançon, le 13 décembre 2019

Composition du Jury :

Professeur BRIGAND Cécile	PU-PH, chirurgien digestif, Université de Strasbourg	Rapporteur
Professeur KIANMANESH Reza	PU-PH, chirurgien digestif, Université de Reims	Rapporteur
Professeur BORG Christophe	PU-PH, oncologue médical, Université Bourgogne Franche-Comté	Examineur
Professeur FACY Olivier	PU-PH, chirurgien digestif, Université Bourgogne Franche-Comté	Examineur
Professeur GERMAIN Adeline	PU-PH, chirurgien digestif, Université de Lorraine	Examinatrice
Professeur PANIS Yves	PU-PH, chirurgien digestif, Université Paris Diderot	Examineur
Professeur HEYD Bruno	PU-PH, chirurgien digestif, Université Bourgogne Franche-Comté	Directeur de thèse



# Résumé

## Introduction

Le rectum et la prostate sont deux organes pelviens aux rapports anatomiques intimes. La survenue préalable ou concomitante d'un cancer de prostate pourrait modifier les résultats et la prise en charge du cancer du rectum.

## Méthodes

A l'aide de trois cohortes multicentriques, trois objectifs ont été définis. Premièrement, évaluer l'impact d'un antécédent de cancer de prostate sur la morbidité et le pronostic du cancer du rectum opéré. Ensuite, évaluer la morbidité d'une stratégie de rétablissement de continuité digestive. Enfin, étudier les modalités de traitement des cancers du rectum et de prostate synchrones.

## Résultats

Nous avons mis en évidence qu'un antécédent de cancer de prostate augmentait significativement le taux de fistule anastomotique au cours de la chirurgie rectale (25% vs. 14% ;  $p=0,019$ ) ainsi que le taux de récurrence locale (17% vs. 8% ;  $p=0,019$ ). Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative de la morbidité en cas de réalisation d'une anastomose digestive ( $p=0,08$ ). La réalisation d'une anastomose coloanale différée pourrait être la solution la moins morbide. Enfin, en cas de tumeurs synchrones, nous avons montré qu'une prise en charge à visée curative simultanée était possible pour les deux tumeurs et qu'un algorithme de traitement pourrait aider à la prise de décision.

## Conclusion

La prise en charge d'un cancer du rectum métachrone ou synchrone d'un cancer de prostate est une situation peu fréquente. Une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée est essentielle.

## **Mots clés**

Cancer du rectum ; cancer de prostate ; chirurgie ; radiothérapie ; prostatectomie ; complications ; fistule anastomotique ; récurrence locale.

# Abstract

## Introduction

Rectum and prostate are two pelvic organs with intimate anatomical relationships. Previous or synchronous prostate cancer may alter outcomes and management of rectal cancer.

## Methods

Using datas from three multicenter retrospective cohorts, three objectives have been explored. First, assessing the impact of a history of prostate cancer on morbidity and prognosis of resected rectal cancer. Then, assessing safety and morbidity of a strategy with bowel restorative surgery. Finally, describing management and treatment of synchronous rectal and prostate cancer.

## Results

A history of prostate cancer significantly increased the rate of anastomotic leakage at rectal surgery (25% vs. 14%,  $p = 0.019$ ) and local recurrence rate (17% vs. 8%,  $p = 0.019$ ). Then, we did not find any significant increased morbidity when digestive anastomosis was performed ( $p = 0.08$ ). Delayed coloanal anastomosis might be a safe option. Finally, simultaneous curative management is possible for synchronous prostate and rectal cancers; an algorithm could help decision-making.

## Conclusion

Management of metachronous or synchronous rectal and prostate cancers is uncommon. Multidisciplinary and specialized decision is paramount.

## Keywords

Rectal cancer; prostate cancer; surgery; radiotherapy; prostatectomy; complications; anastomotic leakage; local recurrence.

# REMERCIEMENTS

Je tiens à en premier lieu remercier le Professeur Bruno Heyd pour sa formation et son soutien constant, sur un plan personnel et professionnel, depuis mon arrivée dans le service de chirurgie digestive du CHU de Besançon. Je n'en serais pas là sans vous.

Je remercie le Professeur Yves Panis pour son enseignement chirurgical. Votre rigueur et vos qualités humaines continuent de m'inspirer au quotidien. Soyez assurés de mon profond respect et de mon amitié sincère.

Je remercie le Professeur Christophe Borg pour sa disponibilité et son enseignement. Ta connaissance et ta passion pour la Recherche continue de forcer mon admiration.

Je remercie le Professeur Cécile Brigand d'avoir accepté de juger mon travail mais surtout pour son soutien à la fois professionnel et personnel depuis déjà de nombreuses années. Merci pour tout encore une fois.

Je remercie le Professeur Reza Kianmanesh d'avoir accepté de juger mon travail. Au-delà de notre amitié et de nos passions communes, soyez assuré de mon profond respect.

Je remercie les Professeurs Adeline Germain et Olivier Facy d'avoir accepté de juger mon travail. J'espère que ce ne sera que le début d'une longue collaboration interrégionale.

Je remercie évidemment le Dr Dewi Vernerey et Aurélia Meurisse pour leur aide précieuse dans les statistiques parfois complexes et leur disponibilité. Concilier dogmatisme statistique et pragmatisme chirurgical est possible !

Je remercie le groupe GRECCAR pour sa collaboration à ce travail ayant permis l'élaboration des bases de données et faire avancer modestement la recherche.

Je remercie enfin mes collègues et mes proches qui m'ont soutenu pour voir aboutir ce travail.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
GENERALITES .....	10
RAPPORTS ENTRE RECTUM ET PROSTATE .....	13
HYPOTHESES .....	14
OBJECTIFS .....	23
<b>CANCER DU RECTUM APRES CANCER DE PROSTATE.....</b>	<b>25</b>
MORBIDITE ET PRONOSTIC ONCOLOGIQUE DU CANCER DU RECTUM APRES CANCER DE PROSTATE : ETUDE REGIONALE EXPLORATOIRE.....	26
MATERIEL ET METHODES.....	26
RESULTATS .....	28
MORBIDITE ET PRONOSTIC ONCOLOGIQUE DU CANCER DU RECTUM APRES CANCER DE PROSTATE : ETUDE MULTICENTRIQUE NATIONALE.....	29
MATERIEL ET METHODES.....	29
RESULTATS .....	31
DISCUSSION .....	46
STRATEGIES CHIRURGICALES DE RETABLISSEMENT DE CONTINUITE COLORECTALE APRES CANCER DE PROSTATE.....	48
MATERIEL ET METHODES.....	48
RESULTATS .....	50
DISCUSSION .....	54
<b>CANCER DU RECTUM ET CANCER DE PROSTATE SYNCHRONES .....</b>	<b>56</b>
PRISE EN CHARGE DE CANCERS SYNCHRONES DU RECTUM ET DE LA PROSTATE .....	57
MATERIEL ET METHODES.....	57
RESULTATS .....	59
DISCUSSION .....	63
<b>DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>66</b>

DISCUSSION GENERALE .....	67
PERSPECTIVES .....	68
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>69</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>81</b>

# **INTRODUCTION**

## GENERALITES

### 1. *Cancer du rectum*

Avec 43 336 nouveaux cas estimés en 2018, le cancer colorectal est le troisième en France en incidence et est responsable de 17 117 décès par an représentant la deuxième cause de mortalité par cancer (1). L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 71 ans.

Dans les stades localisés le traitement du cancer du rectum peut consister en une résection endoscopique pour les petites tumeurs peu invasives de type in situ (Tis) et T1sm1 ou en une ablation du rectum avec exérèse du mésorectum pour les tumeurs plus infiltrantes.

Dans les stades plus avancés, en cas de lésion T3-T4 et/ou atteinte ganglionnaire locale évaluée par IRM pelvienne ou écho-endoscopie endorectale, l'exérèse chirurgicale sera précédée d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante et une chimiothérapie post-opératoire pourra compléter le traitement (2). La résection rectale nécessite le plus souvent la confection d'une stomie temporaire de protection en cas d'anastomose afin de réduire la fréquence et la gravité d'une fistule anastomotique (3). Lorsqu'une indication d'amputation abdomino-périnéale est posée, cette stomie est définitive.

La chirurgie du cancer du rectum a incontestablement été bouleversée par l'exérèse totale du mésorectum (TME) depuis la publication des travaux de Heald (4-7). Par sa technique, il a réussi à considérablement réduire le risque de récurrence tumorale locorégionale. En effet, la technique d'exérèse TME a permis de diminuer ce risque à 4 % alors qu'auparavant il était estimé entre 15 et 40 % (8-10). Ces résultats s'expliquent par le fait que le mésorectum contient des dépôts tumoraux à distance de la tumeur rectale et parfois en-dessous expliquant le risque de récurrence locale en cas d'exérèse incomplète (11).

L'amélioration des résultats oncologiques a également été possible avec le développement de la radiothérapie préopératoire (12). La radiothérapie néoadjuvante rectale délivre habituellement une dose totale de 45 à 50 Gy sur une zone d'intérêt comportant le rectum et épargnant autant que possible les organes aux alentours (vessie, utérus, intestin grêle). Elle est délivrée pendant 5 semaines (étalement) avec 5 séances par semaine (fractionnement). Concomitamment à l'irradiation pelvienne il est prescrit une chimiothérapie orale radio-sensibilisante par capecitabine (Xeloda®) à une dose-intensité inférieure à celle prescrite en situation adjuvante ou métastatique.

La radio-chimiothérapie a montré son intérêt dans plusieurs études randomisées permettant notamment un meilleur contrôle local de la maladie, c'est-à-dire une diminution du risque de récurrence tumorale pelvienne (2, 12). Elle est devenue un traitement de référence dans les tumeurs du moyen et bas rectum de stades II et III qui constituent la majeure partie des stades auxquels sont découverts les cancers du rectum résécables (13). Elle n'apporte toutefois aucun bénéfice clairement établi en survie globale pour les patients (14).

## *2. Cancer de prostate*

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans avec près de 50 430 nouveaux cas en 2015 (1). Il est responsable d'environ 8500 décès par an. Cependant les taux de survie globale ne cessent de s'améliorer.

Dans les stades localisés il existe trois options thérapeutiques : la prostatectomie totale, la radiothérapie externe et la curiethérapie. Certaines équipes proposent également des traitements focaux par destruction aux ultrasons (HIFU) ou cryothérapie. Dans les pays développés il existe des disparités de traitement. Par exemple, il existe une préférence pour

l'option chirurgicale aux Etats-Unis alors qu'en France la radiothérapie externe est plus souvent privilégiée. Le choix entre ces modalités est fait sur des critères histologiques (score de Gleason et classification TNM) et biologique (taux de PSA) regroupés au sein de la classification pronostique de d'Amico (15). D'autres facteurs interviennent également dans le processus décisionnel comme l'âge physiologique du patient et son choix exprimé après information par son médecin référent (16).

## RAPPORTS ENTRE RECTUM ET PROSTATE

La prostate et le rectum sont tous les deux des organes pelviens aux rapports très étroits puisque les vésicules séminales et la prostate se situent immédiatement en avant du rectum, respectivement dans sa portion moyenne et basse. Ils ne sont séparés que par l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers (Figure 1). Cette aponévrose ou fascia, constituée d'une fine lame de tissu conjonctif, recouvre à sa partie supérieure la face postérieure des vésicules séminales jusqu'à atteindre la capsule prostatique postérieure. Plus épaisse et dense au niveau de la base de la prostate et des vésicules séminales, elle s'amincit progressivement jusqu'à sa terminaison sur le centre tendineux du périnée et la partie supérieure du muscle recto-urétral (17).

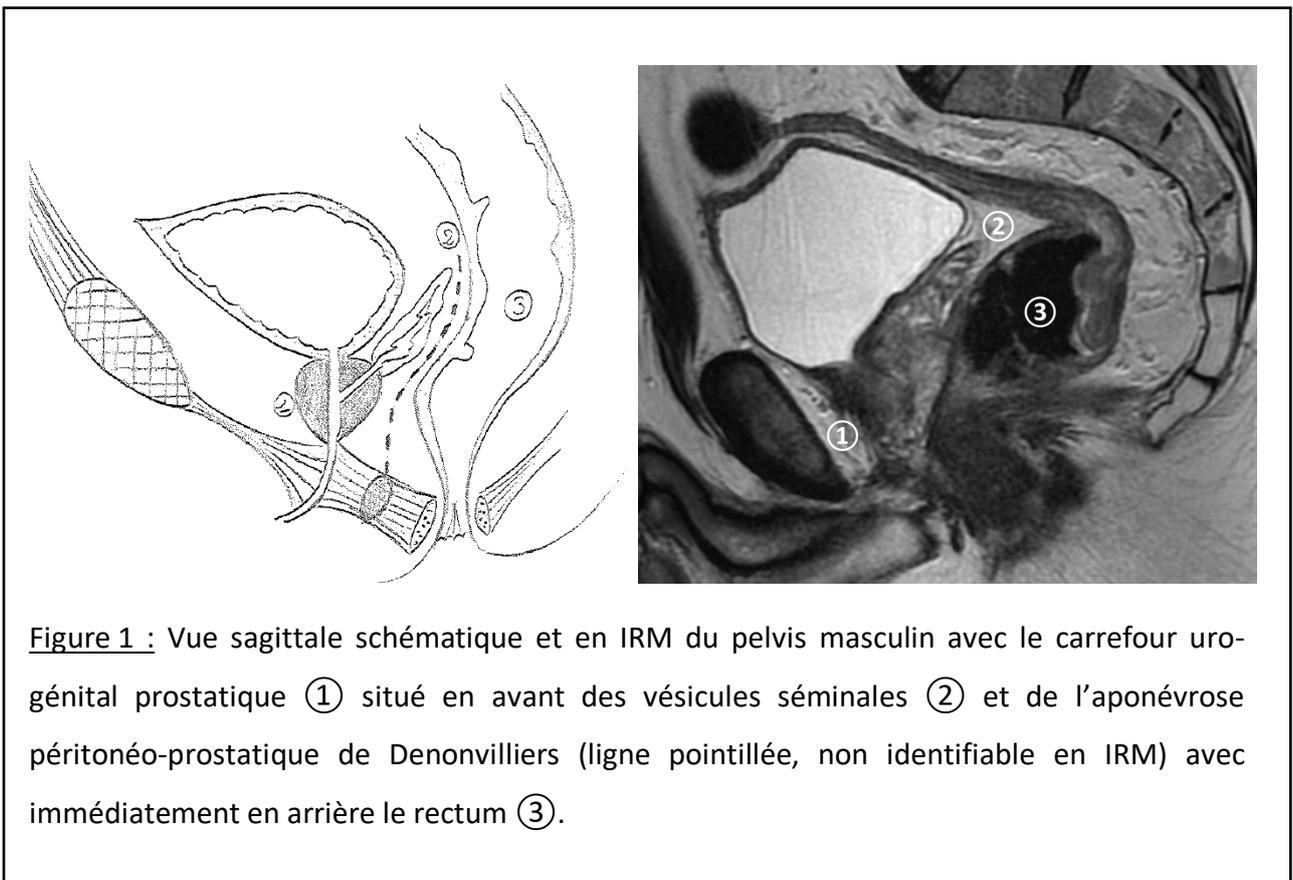


Figure 1 : Vue sagittale schématique et en IRM du pelvis masculin avec le carrefour urogénital prostatique ① situé en avant des vésicules séminales ② et de l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers (ligne pointillée, non identifiable en IRM) avec immédiatement en arrière le rectum ③.

## HYPOTHESES

A l'initiation de ce travail et après une revue exhaustive de la littérature il apparaissait que très peu de publications avaient rapporté les résultats de l'exérèse des tumeurs du rectum chez des patients ayant bénéficié d'un traitement local pour un cancer de prostate. Plusieurs traitements à visée curative du cancer de prostate nous semblaient pouvoir influencer les modalités et les résultats de la chirurgie d'un cancer du rectum ultérieur.

### *3. Radiothérapie prostatique*

Le principe de la radiothérapie oncologique est de traiter des tumeurs en émettant des radiations ionisantes par le biais de faisceaux de particules, le plus souvent des photons. Les rayonnements ionisants vont provoquer dans les tissus la formation de radicaux libres dont la cible finale est la double hélice d'ADN. Les lésions irréversibles de l'ADN vont aboutir à la mort cellulaire. La radiothérapie doit donc délivrer une dose de rayonnement nécessaire et suffisante dans un volume cible donné, en évitant autant que possible les tissus sains environnants. Afin d'y parvenir une délimitation de la zone à irradier sera à effectuer sur la base d'un scanner de simulation. Ainsi l'efficacité de la radiothérapie sera le résultat d'un compromis entre :

- Le volume tumoral macroscopique (GTV) correspondant au volume apparent de la tumeur, visible sur les examens d'imagerie.
- Le volume anatomo-clinique (CTV) comprenant la tumeur et ses extensions locales potentielles, c'est le volume qui doit impérativement être traité.

- Le volume cible prévisionnel (PTV) équivalent au CTV auquel il faut ajouter les marges d'incertitude liées aux mouvements du malade et éventuellement ceux de la tumeur.

Le radiothérapeute assisté par un physicien doit donc s'assurer d'une dose efficace sur le volume à irradier tout en prenant en compte les organes de voisinage qui doivent être épargnés au maximum.

La radiothérapie moderne utilise une technique conformationnelle tridimensionnelle. Elle nécessite un accélérateur linéaire d'électrons produisant des faisceaux de photons ou d'électrons et un repérage du volume cible et des organes critiques par un scanner de simulation préalable. Les techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité nécessitent des accélérateurs linéaires équipés de collimateurs multilames de dernière génération et de logiciels spécifiques et permettent une augmentation de dose au-delà de 80 Gy. Toutes ces améliorations techniques permettent de réduire la toxicité tardive par rapport à la radiothérapie conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement la toxicité (18, 19).

La radiothérapie externe de conformation avec ou sans modulation d'intensité (IMRT) est ainsi la deuxième option de traitement dans le cancer de prostate. Elle permet également un traitement curateur en délivrant une dose minimale de 74 Gy pouvant aller jusqu'à 80 Gy au niveau la loge prostatique. Elle est indiquée en association à une hormonothérapie en cas de cancer à haut risque ou localement avancé. Elle est moins pourvoyeuse de séquelles génito-urinaires que le traitement chirurgical mais peut entraîner des lésions radiques avec séquelles définitives (cystite, rectite). Le risque de cancer secondaire a également été décrit. Il a été démontré pour le cancer de prostate que le taux de contrôle local tumoral est corrélé à la dose délivrée (20, 21).

Concernant les volumes d'irradiation, le volume initial comprend la loge prostatique dans son ensemble avec au moins pour la première partie du traitement le tiers interne des vésicules séminales (Image 1).

Une irradiation pelvienne antérieure et une maladie inflammatoire rectale active constituent des contre-indications à la radiothérapie externe.

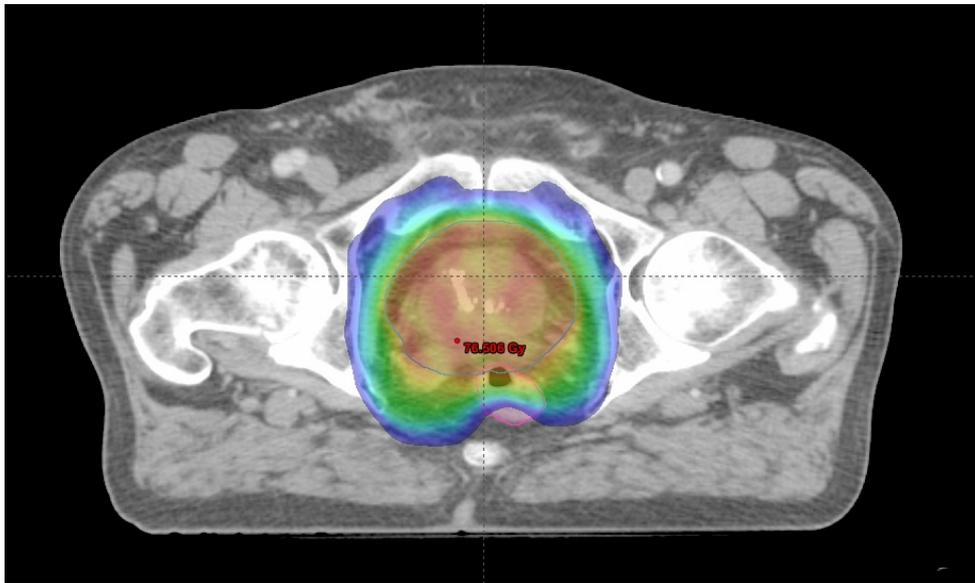


Image 1 : Exemple de courbes de dosimétrie au cours d'une radiothérapie de prostate. La prostate reçoit dans ce cas 76 Gy (plage rouge) et le rectum reçoit environ 50 Gy (plages vertes et bleues).

La radiothérapie externe est généralement délivrée en association avec une hormonothérapie et peut donc constituer une option curative alternative à la prostatectomie.

La radiothérapie peut également être indiquée en situation adjuvante à la prostatectomie, principalement en cas de tumeur pT3 ou de marges de résection envahies

microscopiquement (22-26). Dans ce cas, le champ d'irradiation inclut la loge de prostatectomie et éventuellement les territoires du curage ganglionnaire.

Même si la radiothérapie externe conformationnelle expose à moins de complications fonctionnelles que la prostatectomie, ses principaux effets secondaires peuvent néanmoins entraîner une atteinte du système urinaire avec des troubles de la miction ainsi qu'une atteinte par contiguïté du champ d'irradiation du rectum et de l'intestin grêle, responsable d'une rectite ou d'une iléite radique (Image 2). Toutefois, les séquelles sur la fonction érectile sont moins fréquentes et moins importantes qu'après une prostatectomie.

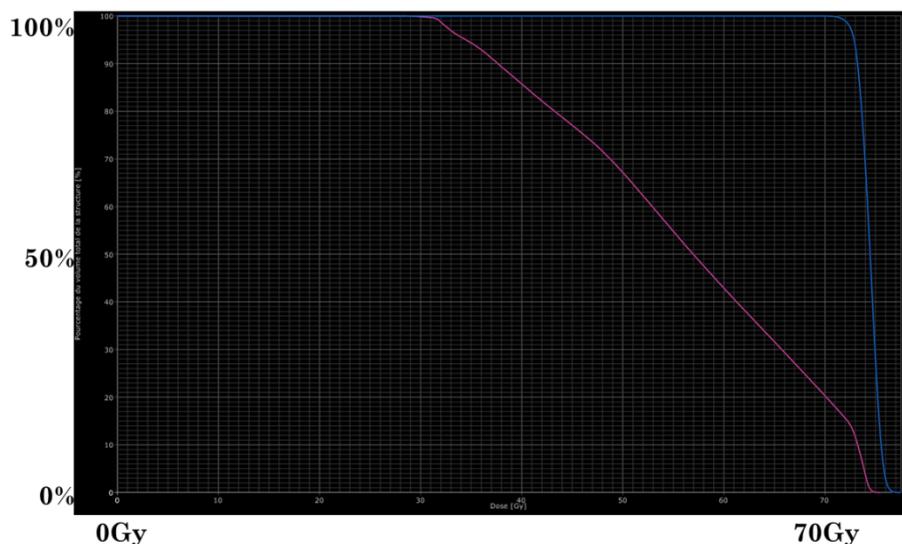


Image 2 : Exemple de courbe de dosimétrie rectale au cours d'une radiothérapie externe pour cancer de prostate. La courbe bleue indique la dosimétrie prostatique et la courbe violette la dosimétrie rectale. Ainsi 50 % du volume rectal reçoit une dose supérieure à 50Gy.

Une conséquence moins connue de la radiothérapie externe de prostate est le risque potentiel de développer à long terme un cancer secondaire radio-induit. Le fait qu'un rayonnement énergétique à partir d'une source externe puisse induire des lésions cancéreuses, par le biais d'un processus mutationnel faisant intervenir des cassures dans la double hélice d'ADN, est connu depuis longtemps (27). On sait également après les expériences des survivants aux évènements d'Hiroshima et de Tchernobyl qu'un cancer radio-induit survient généralement 5 ans après une exposition à des radiations ionisantes (28-30). Concernant le rectum il semblerait, sur la base de plusieurs études épidémiologiques exploitant les registres américains SEER, que la radiothérapie externe utilisée dans le domaine médical est pourvoyeuse de cancers secondaires survenant de façon significativement plus fréquente dans les zones intéressées par le champ d'irradiation (31-34). Cependant d'autres publications font état de l'absence d'incidence accrue de cancer après irradiation prostatique laissant cette question encore largement débattue (35-38).

La radiothérapie externe de prostate est une radiothérapie à hautes doses délivrant en général plus de 74 Gy. Ceci a pour conséquence de contre-indiquer formellement toute irradiation ultérieure en raison du risque de dépassement des doses maximales admissibles des organes de voisinage. Ainsi un patient aux antécédents de radiothérapie prostatique ne peut bénéficier d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante pour une tumeur rectale même si une indication théorique existe. Dès lors aucune stratégie alternative n'a fait l'objet d'études ou de recommandations pour cette situation particulière.

Un antécédent de radiothérapie externe prostatique chez un patient présentant une tumeur rectale pose donc un problème de prise en charge et de plan de traitement au

moment du diagnostic. Dans cette situation, l'absence de radio-chimiothérapie néoadjuvante pourrait exposer à un risque de récurrence locale plus important.

Par ailleurs l'impact d'une irradiation de prostate sur la dissection chirurgicale du rectum n'est pas décrit dans la littérature. Une radiothérapie pelvienne préalable pourrait avoir comme effet d'induire une fibrose importante des tissus péri-prostatiques avec pour conséquence une majoration des difficultés de l'exérèse pelvienne et des complications post-opératoires.

#### *4. Prostatectomie totale*

La prostatectomie totale associée à un curage ilio-obturateur est un des traitements curatifs de référence du cancer localisé de la prostate. Il s'agit d'une intervention majeure aboutissant à l'exérèse de la totalité de la glande prostatique ainsi que des vésicules séminales. Elle est réservée à des patients en bon état général, sans comorbidités majeures et il est en général admis que cette procédure s'adresse à des patients de moins de 75 ans même s'il n'existe pas de limite d'âge absolue. Ses principales séquelles consistent en des troubles de la fonction urinaire à type d'incontinence et de la fonction sexuelle à type de troubles de l'érection. C'est pourquoi une bonne sélection des patients, susceptibles de bénéficier de ce traitement en fonction des troubles mictionnels préexistants, est impérative. Par ailleurs la prostatectomie totale est classiquement indiquée devant des tumeurs de risque faible à intermédiaire.

La prostatectomie totale peut s'effectuer par voie ouverte rétropubienne ou périnéale, ou par voie laparoscopique transpéritonéale ou extrapéritonéale. Elle peut être assistée par robot. Cependant aucune de ces voies d'abord n'a fait la preuve de sa

supériorité en termes de qualité d'exérèse carcinologique ou de réduction des séquelles fonctionnelles (39).

Codifiée par Walsh, la prostatectomie totale consiste à réaliser l'exérèse de la prostate en totalité associée à l'ablation des vésicules séminales et au rétablissement de la continuité de l'appareil urinaire par une anastomose vésico-urétrale tutorisée par une sonde urinaire (40). La difficulté de la prostatectomie doit concilier une exérèse carcinologique complète avec la préservation des fibres nerveuses cheminant au contact de la prostate et notamment des nerfs caverneux, essentiels pour une fonction érectile de bonne qualité. L'intervention se termine par un drainage de la loge de prostatectomie en laissant un drain aspiratif à distance de l'anastomose.

Un curage ganglionnaire ilio-obturateur bilatéral, éventuellement étendu aux aires iliaques internes et externes pourra être associé à la prostatectomie. Son intérêt est essentiellement pronostique et permet de mieux estimer le statut ganglionnaire.

Une prostatectomie totale dite « de rattrapage » peut être proposée aux patients présentant une récurrence localisée précoce après un traitement par irradiation (41).

L'absence de fermeture des plans de dissection pelvienne va entraîner la formation d'adhérences et de fibrose post-opératoires et la loge de prostatectomie sera progressivement réoccupée par le rectum.

Le défi technique qui s'impose au chirurgien viscéral souhaitant réaliser l'exérèse d'une tumeur rectale après prostatectomie radicale va consister à identifier un plan de dissection antérieure au cours du temps chirurgical pelvien. En effet, notamment pour les tumeurs du rectum les plus antérieures, la prostatectomie peut nécessiter une dissection en avant de l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers. Or ce plan aura déjà été

disséqué par le chirurgien urologue au cours de la prostatectomie, afin de minimiser le risque d'envahissement des marges de résection prostatique. Dès lors l'ouverture de ce plan de dissection va de façon inhérente entraîner un remaniement des tissus de la loge de prostatectomie. La formation d'une zone de cicatrisation en avant du rectum pourrait avoir comme conséquence la perte de repères anatomiques antérieurs.

La modification des rapports antérieurs de la loge rectale après prostatectomie pourrait ainsi être responsable de plusieurs difficultés opératoires supplémentaires :

- La nécessité de réaliser une exérèse élargie en avant en raison de l'impossibilité à distinguer un éventuel envahissement tumoral.
- Une exérèse potentiellement incomplète du mésorectum antérieur avec un non-respect du plan du fascia recti.
- Le risque de plaie de l'urètre ou de la vessie englobés dans la zone de fibrose et difficilement identifiables.
- Une possible augmentation du risque de fistule anastomotique en raison de la présence d'une anastomose vésico-prostatique à proximité.

### *5. Cancers synchrones*

La découverte de deux tumeurs rectale et prostatique synchrones pose le problème de leur prise en charge combinée. En effet, en l'absence de métastases à distance, un traitement optimal doit pouvoir être proposé en prenant en compte les impératifs oncologiques et les spécificités de chaque tumeur tout en veillant à ne pas majorer les toxicités et complications. Dès lors plusieurs options peuvent être envisagées : radiothérapie prostatique exclusive ou élargie au rectum et au mésorectum, exérèse rectale seule ou

pelvectomy totale, traitement personnalisé conservateur en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant, etc.

## OBJECTIFS

A partir de ces hypothèses, plusieurs problématiques pouvant affecter la prise en charge du cancer du rectum après cancer de prostate ont été identifiées. Ces problématiques ont été explorées à travers une cohorte régionale et deux cohortes françaises multicentriques rétrospectives.

La cohorte régionale a été obtenue à partir des données du registre départemental des tumeurs du Doubs et du Territoire de Belfort qui recense systématiquement et prospectivement à partir de données sources multiples (par exemple : laboratoires d'anatomopathologie) l'ensemble des cas de cancers diagnostiqués chez les personnes résidant dans le département du Doubs depuis 1978 et le Territoire de Belfort. Nous avons également utilisé la base de données du logiciel IdeoRCP® qui enregistre systématiquement l'ensemble des décisions prises au cours des réunions multidisciplinaires de cancérologie à Besançon et Montbéliard concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients de Franche-Comté atteints de cancers digestifs.

Les cohortes multicentriques ont été obtenues grâce à la participation des centres chirurgicaux membres du groupe GRECCAR (Groupe de REcherche dans le CANcer du Rectum). Ce groupe coopérateur rassemble des chirurgiens colorectaux francophones experts dans leur domaine et a vocation à promouvoir une recherche clinique de haut niveau en proposant régulièrement des essais cliniques amenant à une modification des pratiques (42-48).

La première cohorte multicentrique comprenait des données cliniques à partir de patients pris en charge entre janvier 2001 et décembre 2015 pour un cancer du rectum. Les patients avaient tous un antécédent de cancer de prostate pris en charge soit par prostatectomie totale, soit par radiothérapie pelvienne, soit par les deux modalités.

La deuxième cohorte multicentrique a consisté à actualiser et élargir la première cohorte du GRECCAR en restreignant la période d'inclusion entre janvier 2005 et décembre 2018 d'une part, et en n'incluant que les patients pris en charge pour un cancer du moyen et du bas rectum d'autre part. Les patients présentant des tumeurs rectale et prostatique synchrones ont été inclus dans cette cohorte en vue d'une analyse séparée.

Trois objectifs principaux ont été établis afin de répondre aux problématiques identifiées :

- 1) Explorer et identifier les conséquences en termes de morbidité opératoire et de pronostic oncologique en cas de chirurgie pour cancer du rectum chez un patient ayant été traité préalablement d'un cancer de prostate.
- 2) A partir des résultats du premier travail, il a été ensuite envisagé de pouvoir proposer une stratégie chirurgicale visant à réduire le risque de complications chirurgicales en cas d'anastomose colorectale ou coloanale au moment de la chirurgie d'exérèse rectale après antécédent de cancer de prostate.
- 3) Enfin, les modalités de la prise en charge d'un cancer du rectum et d'un cancer de prostate synchrones ont été décrites afin d'explorer les résultats oncologiques et chirurgicaux de différentes stratégies non standardisées.

# **CANCER DU RECTUM APRES CANCER DE PROSTATE**

# **Morbidité et pronostic oncologique du cancer du rectum après cancer de prostate : étude régionale exploratoire**

## **MATERIEL ET METHODES**

### *Schéma de l'étude*

Il s'agit d'une étude régionale, multicentrique, descriptive, rétrospective, menée sur une période allant du 1<sup>er</sup> janvier 1978 au 31 mai 2013.

Au moment du lancement de notre étude, le registre départemental avait validé les données jusqu'à l'année 2009. Afin d'identifier les patients remplissant les critères d'inclusion fixés, nous avons donc interrogé le registre avec les critères suivants :

- Patients ayant un cancer de la prostate (code CIM10 C61X) entre 1978 et 2009
- Résidant dans le département du Doubs ou du Territoire de Belfort
- Sélection de la tumeur rectale ultérieure :
  - Cas invasif uniquement.
  - Code topographique CIMO3 correspondant à C19 ou C20, hors cas hématologique. Les codes C19 et C20 correspondent respectivement aux tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne et du rectum.
  - Résidant dans le département du Doubs au moment du diagnostic.
  - Date de diagnostic ultérieure à la date du cancer de la prostate et comprise entre 1978 et 2009.

### Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de décrire les conséquences d'un traitement local de la prostate sur l'exérèse ultérieure d'un cancer du rectum en termes de morbidité et de résultats carcinologiques.

### Analyse statistique

Les analyses descriptives ont été réalisées à l'aide de statistiques usuelles. Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les variables quantitatives ont été rapportées selon leur médiane ou leur moyenne, avec calcul de l'écart-type et des extrêmes. L'analyse des relations entre les variables a été réalisée par un test exact de Fisher ou un test du Chi deux pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, il s'agissait d'un test t de Student ou un test non paramétrique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel PASW Statistics 18 v18.0.0.

## RESULTATS

Brièvement, nous avons identifié 41 patients ayant bénéficié de 1978 à 2013 d'une résection rectale carcinologique après antécédent de cancer de prostate (25 avaient bénéficié d'une prostatectomie totale et 26 une radiothérapie externe).

Chez les patients avec antécédent de radiothérapie prostatique, aucune différence significative concernant les éléments de morbidité opératoire et post-opératoire n'a été retrouvée dans cette série. Il n'existait pas non plus de différence en termes de majoration du saignement chirurgical pendant l'intervention et de transfusion de concentrés globulaires pendant toute la durée de l'hospitalisation.

Par contre, la morbidité post-opératoire était significativement plus importante dans le groupe des patients avec antécédent de prostatectomie (33,3% vs. 6,3% ;  $p=0,048$ ) alors qu'aucune différence n'était retrouvée concernant la morbidité constatée pendant l'intervention chirurgicale. Les pertes hémorragiques et le taux de transfusion sanguine n'étaient pas non plus différents entre les deux groupes.

En analyse univariée, un antécédent de prostatectomie tendait à être un facteur péjoratif de morbidité chirurgicale même si la différence n'atteignait pas la significativité (OR=5 ; IC95% [0,9-27,0] ;  $p=0,06$ ). L'antécédent de prostatectomie était également responsable d'un allongement significatif de la durée moyenne d'intervention et d'une tendance à une diminution de la marge circonférentielle d'exérèse. Le taux de stomie définitive, tous patients confondus, atteignait 41,7 % dans notre série.

Les résultats de cette étude préliminaire et exploratoire nous ont incité à poursuivre nos travaux de recherche afin de déterminer avec plus de précision et à plus grande échelle l'impact d'un antécédent de cancer de prostate sur la prise en charge d'un cancer du rectum.

# **Morbidité et pronostic oncologique du cancer du rectum après cancer de prostate : étude multicentrique nationale**

## **MATERIEL ET METHODES**

### *Schéma de l'étude*

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant des patients pris en charge pour un adénocarcinome du rectum. Entre janvier 2001 et décembre 2015 les patients avec antécédent de cancer de prostate (groupe PC) traités par irradiation et/ou prostatectomie dans neuf centres experts français étaient comparés à des patients sans antécédent de cancer de prostate (groupe noPC) inclus durant la même période dans deux centres possédant une base de données cliniques. Les patients traités pour le cancer de prostate par hormonothérapie exclusive et pour le cancer du rectum par tumorectomie seule étaient exclus ainsi que les patients présentant des tumeurs synchrones.

Un protocole d'étude a été établi en vue de la réalisation de cette étude (Annexe 1).

### *Objectifs de l'étude*

Les objectifs principaux étaient les résultats oncologiques définis par la survie sans récurrence locale, la survie sans récurrence et la survie globale à partir de la date de la chirurgie rectale.

Les objectifs secondaires étaient les résultats chirurgicaux définis par le type de résection, le taux d'anastomose réalisée, la voie d'abord chirurgicale, le taux de conversion en laparotomie, la perforation tumorale chirurgicale, la durée opératoire, le taux de transfusion peropératoire, la morbidité postopératoire, le taux de fistule anastomotique, la durée

d'hospitalisation, le taux de réadmission, les complications tardives et le taux de stomie définitive. La morbidité chirurgicale majeure était définie comme un grade supérieur ou égal à 3 dans la classification de Dindo-Clavien dans les 30 premiers jours suivant le geste d'exérèse rectale (49). Les données ont été collectées à l'aide d'un cahier de recueil dédié (Annexe 2).

### Analyse statistique

Les variables continues et catégorielles ont été analysées par leur médiane et leur fréquence respectivement. Les médianes et fréquences des groupes PC et NoPC ont été comparées avec les tests Wilcoxon-Mann-Whitney et chi-deux respectivement. La récurrence locale était estimée par une courbe d'incidence cumulative et les courbes de survie sans récurrence et de survie globale ont été estimées par une analyse de Kaplan-Meier.

Une première analyse a été réalisée dans la cohorte globale avec comparaison des caractéristiques des patients des groupes PC et NoPC.

Une analyse multivariée par modèle de Cox a été réalisée pour déterminer les paramètres associés aux données de survie. Puis un appariement avec construction d'un score de propension a été planifié afin de gommer une hétérogénéité potentielle des caractéristiques cliniques des deux groupes de patient au moment de la prise en charge. Un appariement 3 : 1 (3 patients du groupe NoPC appariés à 1 patient du groupe PC) a été réalisé afin d'obtenir deux groupes bien équilibrés et comparables.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC). L'étude a été menée en accord avec les recommandations STROBE (50).

## RESULTATS

### Original article

# Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy

Z. Lakkis<sup>1</sup>, D. Vernerey<sup>4</sup>, D. Mege<sup>5</sup>, J.-L. Faucheron<sup>6</sup>, Y. Panis<sup>7</sup>, J.-J. Tuech<sup>8</sup>, J. H. Lefevre<sup>9</sup>, A. Brouquet<sup>10</sup>, F. Dumont<sup>11</sup>, C. Borg<sup>2</sup>, A.-S. Woronoff<sup>3</sup>, A. Meurisse<sup>4</sup>, B. Heyd<sup>1</sup> and E. Rullier<sup>12</sup>, on behalf of the French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR)

Departments of <sup>1</sup>Digestive Surgery and <sup>2</sup>Medical Oncology and <sup>3</sup>Doubs and Belfort Territory Cancer Registry, University Hospital of Besançon, and <sup>4</sup>Methodological and Quality of Life Unit in Oncology, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche 1098, University Hospital of Besançon, Besançon, <sup>5</sup>Department of Digestive and General Surgery, Timone Hospital, Marseille, <sup>6</sup>Colorectal Unit, Department of Surgery, Michallon University Hospital, Grenoble, <sup>7</sup>Department of Colorectal Surgery, Beaujon Hospital, Clichy, <sup>8</sup>Department of Digestive Surgery, Rouen University Hospital, Rouen, <sup>9</sup>Department of General and Digestive Surgery, Saint-Antoine Hospital, Sorbonne Université, and <sup>10</sup>Department of Digestive and Oncological Surgery, Bicêtre Hospital, Paris, <sup>11</sup>General Surgical Oncology Department, Gustave Roussy, Villejuif, and <sup>12</sup>Department of Colorectal Surgery, Haut-Lévêque Hospital, Pessac, France

Correspondence to: Dr Z. Lakkis, Department of Digestive and Surgical Oncology – Liver Transplantation Unit, Centre Hospitalier Régional Universitaire Besançon, 3 Boulevard Alexandre Fleming, 25 000 Besançon Cedex, France (e-mail: zlakkis@chu-besancon.fr)

**Background:** Specific surgical and oncological outcomes in patients with rectal cancer surgery after a previous diagnosis of prostate cancer have not been well described. The aim of this study was to compare surgical outcomes in patients with rectal cancer with or without a history of prostate cancer.

**Methods:** Patients who had surgery for rectal cancer with (PC group) or without (no-PC group) previous curative treatment for prostate cancer were enrolled between January 2001 and December 2015. Comparisons between the two groups were performed by multivariable Cox analysis, and after propensity score matching in a 3:1 ratio for demographic and tumour characteristics, and surgical and oncological outcomes.

**Results:** A total of 944 patients with rectal cancer were enrolled, of whom 10.8 per cent had a history of prostate cancer. After matching, 83 patients who had received treatment for prostate cancer were compared with 249 who had not. The PC and no-PC groups were similar regarding patient characteristics. Extended total mesorectal excision, conversion to open surgery, transfusion and tumour perforation were more frequent in the PC group than in the no-PC group. Major surgical morbidity (28 versus 17.2 per cent;  $P = 0.036$ ), anastomotic leakage (25 versus 13.7 per cent;  $P = 0.019$ ) and permanent stoma (41 versus 12.4 per cent;  $P < 0.001$ ) occurred more frequently in the PC group. Local recurrence was increased significantly in the PC group (17 versus 8.0 per cent;  $P = 0.019$ ), and resulted in a significant decrease in disease-free and overall survival.

**Conclusion:** Prostate cancer treatment increases short- and long-term surgical morbidity in patients with rectal cancer, and impairs oncological outcomes.

Presented in part to the 13th Congress of the Société Française de Chirurgie Digestive, Marne-la-Vallée, France, November 2017

Paper accepted 15 February 2019

Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.11176

## Introduction

Prostate cancer and rectal cancer are the most common pelvic cancers in men<sup>1</sup>. Changes in life expectancy may result in more patients developing rectal cancer following a previous prostate cancer. It has been suggested that high-dose pelvic irradiation for prostate cancer could increase the incidence of rectal cancer<sup>2,3</sup>.

The prostate and rectum are separated only by Denonvilliers' fascia. Prostate cancer can be treated either by

high-dose radiotherapy (RT) and/or prostatectomy<sup>4</sup>, so rectal cancer management in patients with a history of prostate cancer could be compromised, leading to suboptimal outcomes. In this setting, two scenarios are possible depending on the previous prostate cancer treatment. If high-dose RT was used, the anterior wall of the rectum received the same dose of irradiation, and so further treatment is contraindicated even in patients with locally advanced T3–T4 rectal cancer. In addition, during

prostatectomy the posterior dissection plane is defined by the anterior rectal wall<sup>5</sup>; further rectal surgery could therefore be more challenging owing to loss of the usual anatomical landmarks. Small retrospective studies have suggested increased surgical morbidity in rectal cancer surgery following high-dose RT. No association between previous prostate cancer treatment including prostatectomy and rectal cancer surgery outcomes has been reported<sup>6,7</sup>.

This study aimed to compare oncological and surgical outcomes of rectal cancer surgery in patients with or without a history of prostate cancer treatment.

## Methods

This retrospective multicentre study included men with rectal adenocarcinoma located 0–15 cm from the anal verge as assessed by MRI and treated by rectal excision. Patients in the PC group had a previous history of pelvic irradiation or prostatectomy, and were enrolled consecutively between January 2001 and December 2015 in nine tertiary centres. The no-PC group comprised patients with no history of prostate cancer who were enrolled consecutively from two centres in the same time interval. Exclusion criteria were: patients treated by local excision, patients who received hormone therapy alone for prostate cancer, and those with synchronous rectal and prostate cancers. Preoperative assessment for rectal cancer included colonoscopy, pelvic MRI, and chest and abdominal CT<sup>8</sup>.

### Prostate cancer treatment

RT for prostate cancer consisted of intensity-modulated radiation therapy or standard external-beam RT involving three-dimensional conformal RT, based on a CT definition of two planned target volumes. Prostate brachytherapy consisted of implantation of radioactive seeds directly into the prostate. Prostatectomy was performed either open or laparoscopically, and involved removal of the entire prostate gland and seminal vesicles<sup>5</sup>. The decision between these three potentially curative treatments was at the discretion of dedicated multidisciplinary teams according to the D'Amico classification<sup>9</sup>.

### Perioperative treatment for rectal cancer

Preoperative long-course chemoradiotherapy (CRT) or short-course RT was indicated for T3–T4 or N1–N2 mid–low rectal cancers. CRT comprised 50 Gy delivered over 5 weeks with concomitant administration of 5-fluorouracil or capecitabine<sup>10</sup>. Preoperative RT without chemotherapy consisted of 25 Gy delivered in five fractions over 5 consecutive days<sup>11</sup>. Patients with

pN1–N2 pathology received chemotherapy for 6 months after surgery. Additionally, patients in the PC group with a locally advanced rectal cancer who had undergone pelvic RT previously received preoperative chemotherapy, at the discretion of the multidisciplinary team.

Adjuvant treatment was discussed at the multidisciplinary team meeting in each centre before and after surgery.

### Surgery

Rectal surgery was planned between 6 and 8 weeks after CRT and within 1 week after RT. All patients had rectal excision, performed by an open or laparoscopic approach. Patients with high rectal tumours underwent partial mesorectal excision, whereas those with mid or low rectal tumours had total mesorectal excision (TME)<sup>12</sup>. Sphincter preservation was achieved by using a conventional low rectal stapled or a manual coloanal anastomosis. Tumours involving the anal sphincter or levator ani muscles were treated by abdominoperineal resection.

### Pathological assessment

Pathological examination was performed according to French national guidelines<sup>13</sup> and included pTNM classification<sup>14</sup>. The circumferential resection margin was defined by the absence (R0, tumour-free margin over 1 mm) or presence (R1, tumour-free margin 1 mm or less) of microscopic tumour invasion. Specimens were examined for the presence of perforation.

### Endpoints

The primary endpoints were oncological outcomes: overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and local recurrence-free survival (LRFS). OS was defined as the interval between the date of rectal surgery and date of death. All causes of death, including postoperative deaths, were considered for survival estimation. Surviving patients were censored at the date of last assessment. DFS was defined as the interval between the date of rectal surgery and date of death or rectal cancer recurrence. Patients without rectal cancer recurrence were censored at the date of last assessment. LRFS was defined as the interval between the date of surgery and date of death or local rectal cancer recurrence. Patients without local rectal cancer recurrence were censored at the date of last assessment.

Local recurrence was defined as tumour recurrence within the pelvic or perineal area. Metastatic recurrence was defined as distant metastasis to abdominal or extra-abdominal organs and nodal metastasis beyond

**Table 1 Characteristics of patients with or without a history of prostate cancer in the total cohort**

	Prostate cancer (n = 102)	No prostate cancer (n = 842)	P†
<b>Age (years)*</b>	72 (68–78)	63 (56–70)	< 0.001
Unknown	2	0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	27 (24–28)	25 (23–28)	0.049
Unknown	19	14	
<b>Prostate cancer treatment</b>			
RT	44 (43.1)	–	
Radical prostatectomy	32 (31.4)	–	
Brachytherapy	8 (7.8)	–	
Radical prostatectomy and RT	18 (17.6)	–	
<b>Interval between prostate and rectal cancers (years)*</b>	4 (2–8)	–	
Unknown	14	–	
<b>Rectal tumour location</b>			0.356‡
High	21 (20.8)	144 (17.1)	
Mid–low	80 (79.2)	698 (82.9)	
Unknown	1	0	
<b>Rectal cancer neoadjuvant therapy</b>			< 0.001§
None	65 (63.7)	232 (27.6)	
Long-course CRT	24 (23.5)	577 (68.5)	
Short-course RT	3 (2.9)	18 (2.1)	
CT alone	9 (8.8)	15 (1.8)	
CT then CRT	1 (1.0)	0 (0)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are median (i.q.r.). RT, radiotherapy; CRT, chemoradiotherapy; CT, chemotherapy. †Wilcoxon–Mann–Whitney test, except ‡ $\chi^2$  test and §Fisher’s exact test.

pelvic lymph nodes. All patients were followed with clinical examination and thoracoabdominopelvic CT every 6 months up to 5 years.

Secondary endpoints were surgical and postoperative outcomes: type of resection, rate of anastomosis, surgical approach, rate of conversion to open surgery, intraoperative tumour perforation, duration of operation, intraoperative blood transfusion, postoperative morbidity, rate of anastomotic leakage, duration of hospital stay, readmission, late complications and permanent stoma. Morbidity was graded according to the Dindo–Clavien classification<sup>15</sup>. Severe morbidity was defined as any complication with a grade of III–V. All anastomotic dehiscence with leakage into the pelvic cavity and isolated pelvic abscesses with no evidence of fistula were considered as anastomotic leakage according to the International Study Group of Rectal Cancer definition<sup>16</sup>.

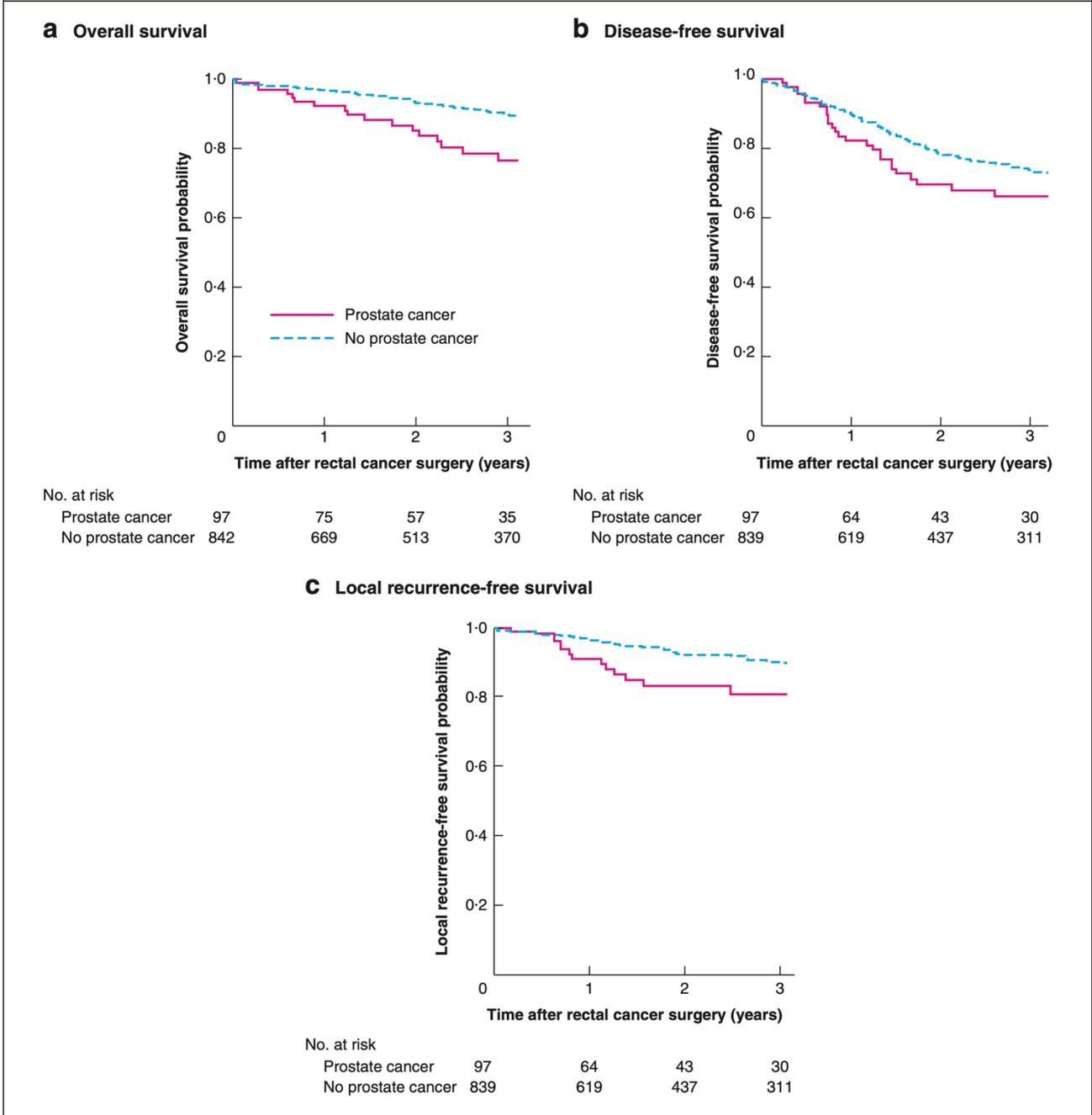
### Statistical analysis

Continuous variables are described as median (i.q.r.), and categorical variables as frequency with percentage. Medians and proportions were compared between PC and no-PC groups using Wilcoxon–Mann–Whitney

and  $\chi^2$  tests (or Fisher’s exact test, if appropriate) respectively. Follow-up time was estimated using the reverse Kaplan–Meier method. OS, DFS and LRFS were estimated by Kaplan–Meier analysis, and compared using the log rank test.

The primary analysis was done using data from the total population, with comparison of characteristics and outcomes between the PC and the no-PC groups. Cox proportional hazards models were used to estimate the hazard ratios (HRs) and 95 per cent confidence intervals for factors associated with OS, DFS and LRFS. Then, a sensitivity analysis was used to assess the robustness of the association between history of prostate cancer and OS, DFS and LRFS identified by the primary Cox multivariable analysis. A propensity score approach was applied to deal with potential heterogeneity in baseline characteristics between patients who had rectal cancer with and without a history of prostate cancer. Two methods were used to address the potential confounding effect of the unbalanced factors: inverse probability of treatment weighting (IPTW) and propensity score matching<sup>17</sup>. Propensity score construction was based on probability estimation with a non-parsimonious multivariable logistic regression model including main parameters distributed unequally between the PC and no-PC groups. HRs and 95 per cent confidence

**Fig. 1** Kaplan–Meier curves of survival after rectal cancer surgery for patients in the total cohort with or without a history of prostate cancer



**a** Overall, **b** disease-free and **c** local recurrence-free survival. **a**  $P < 0.001$ , **b**  $P = 0.037$ , **c**  $P = 0.009$  (log rank test).

**Table 2** Factors associated with overall, disease-free and local recurrence-free survival after rectal cancer surgery in multivariable adjusted analysis

	No. of patients	No. of events	Hazard ratio	P
<b>Overall survival (death events)</b>				
History of prostate cancer				0.042
No	828	83	1.00 (reference)	
Yes	81	20	1.69 (1.02, 2.81)	
Age (per year)	909	103	1.05 (1.03, 1.07)	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				< 0.001
20–25	346	30	1.00 (reference)	
< 20	54	6	1.94 (0.80, 4.69)	
25–30	375	41	1.22 (0.76, 1.96)	
> 30	134	26	2.85 (1.67, 4.86)	
Location of rectal cancer				0.676
High	155	19	1.00 (reference)	
Mid–low	754	84	0.90 (0.54, 1.49)	
<b>Disease-free survival (death or relapse events)</b>				
History of prostate cancer	828	186		0.030
No	82	28	1.00 (reference)	
Yes			1.60 (1.05, 2.43)	
Age (per year)	905	210	1.00 (0.99, 1.02)	0.556
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				0.625
20–25	346	74	1.00 (reference)	
< 20	54	12	1.22 (0.66, 2.24)	
25–30	376	97	1.22 (0.90, 1.66)	
> 30	134	31	1.16 (0.76, 1.77)	
Location of rectal cancer				0.110
High	154	43	1.00 (reference)	
Mid–low	756	171	0.76 (0.54, 1.07)	
<b>Local recurrence-free survival (local relapse events)</b>				
History of prostate cancer				0.007
No	828	59	1.00 (reference)	
Yes	82	14	2.33 (1.27, 4.30)	
Age (per year)	905	73	1.02 (0.99, 1.04)	0.144
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				0.378
20–25	346	22	1.00 (reference)	
< 20	54	3	1.06 (0.32, 3.56)	
25–30	376	35	1.52 (0.89, 2.60)	
> 30	134	13	1.62 (0.81, 3.24)	
Location of rectal cancer				0.574
High	154	14	1.00 (reference)	
Mid–low	756	59	0.85 (0.47, 1.52)	

Values in parentheses are 95 per cent confidence intervals.

intervals were estimated by means of the IPTW Cox model. The propensity score matching technique, based on the calliper method with a ratio of 3 : 1 (3 patients in no-PC group matched with 1 from PC group), was used to select two samples with well balanced characteristics.

All analyses were performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). *P* < 0.050 was considered statistically significant, and all tests were

two-tailed. This study was performed according to the STROBE guidelines<sup>18</sup>.

## Results

### Characteristics of total cohort

Overall, 944 men had rectal excision for rectal cancer; 102 had a history of prostate cancer (PC group) and 842 did not

Table 3 Secondary outcomes in the total cohort			
	Prostate cancer (n = 102)	No prostate cancer (n = 842)	P†
<b>Operative outcomes</b>			
Type of resection			< 0.001
Anterior resection	78 (76.5)	765 (90.9)	
Abdominoperineal resection	22 (21.6)	72 (8.6)	
Pelvic exenteration	2 (2.0)	5 (0.6)	
Unknown	0	0	
Primary anastomosis	70 (68.6)	768 (91.2)	< 0.001
Unknown	0	0	
Diverting ileostomy	49 of 70 (70)	651 of 768 (84.8)	0.001
Unknown	0	2	
Surgical approach			< 0.001
Open	65 (64.4)	222 (26.4)	
Laparoscopic	36 (35.6)	620 (73.6)	
Unknown	1	0	
Conversion to open operation	10 (36)	73 (12.8)	0.003‡
Unknown	8	51	
Intraoperative tumour perforation	10 (9.9)	7 (0.9)	< 0.001‡
Unknown	1	75	
Duration of operation (min)*	210 (180–270)	240 (210–300)	0.025§
Unknown	39	437	
Intraoperative blood transfusion	14 (15)	24 (3.1)	< 0.001‡
Unknown	11	63	
<b>Postoperative outcomes</b>			
Clavien–Dindo grade ≥ III complications	26 (26.0)	161 (20.6)	0.045
Unknown	2	59	
Anastomotic leakage	24 (23.5)	119 (14.1)	0.040
Unknown	0	1	
Duration of hospital stay (days)*	15 (11–23)	10 (7–15)	< 0.001§
Unknown	8	216	
Readmission	9 (9)	18 (2.1)	< 0.001‡
Unknown	5	0	
Late complications	11 (11)	7 (0.8)	< 0.001‡
Unknown	6	0	
Permanent stoma	46 (45.1)	93 (11.0)	< 0.001
Unknown	0	0	
<b>Pathological outcomes</b>			
Tumour category			< 0.001
Tis/T0	6 (5.9)	121 (14)	
T1–T2	24 (23.5)	286 (34)	
T3	63 (61.8)	407 (48)	
T4	9 (8.8)	28 (3)	
Node category			0.693
N0	69 (67.6)	536 (64)	
N1	25 (24.5)	224 (27)	
N2	8 (7.8)	82 (9.7)	
Metastasis category			0.383
M0	92 (90.2)	734 (87.2)	
M1	10 (9.8)	108 (12.8)	

Table 3 Continued			
	Prostate cancer (n = 102)	No prostate cancer (n = 842)	P†
Resection margin			0.023
R0	88 (86.2)	745 (88.5)	
R1	11 (10.8)	93 (11.0)	
R2	3 (2.9)	4 (0.5)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are median (i.q.r.). † $\chi^2$  test, except ‡Fisher's exact test and §Wilcoxon–Mann–Whitney test.

Table 4 Characteristics of patients with or without a history of prostate cancer in the propensity score-matched cohort			
	Prostate cancer (n = 83)	No prostate cancer (n = 249)	P†
<b>Age (years)*</b>	72 (67–77)	71 (66–78)	0.704
Unknown	0	0	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	27 (24–28)	27 (25–29)	0.899
Unknown	0	0	
<b>Prostate cancer treatment</b>			
RT	30 (36)	–	
Radical prostatectomy	29 (35)	–	
Brachytherapy	8 (10)	–	
Radical prostatectomy and RT	16 (19)	–	
<b>Interval between prostate and rectal cancers (years)*</b>	4 (2–8)	–	
Unknown	12	–	
<b>Rectal tumour location</b>			0.763‡
High	18 (22)	58 (23.3)	
Mid–low	65 (78)	191 (76.7)	
Unknown	0	0	
<b>Rectal cancer neoadjuvant therapy</b>			< 0.001§
None	51 (61)	76 (30.5)	
Long-course CRT	22 (27)	159 (63.9)	
Short-course RT	1 (1)	6 (2.4)	
CT alone	8 (10)	8 (3.2)	
CT then CRT	1 (1)	0 (0)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are median (i.q.r.). RT, radiotherapy; CRT, chemoradiotherapy; CT, chemotherapy. †Wilcoxon–Mann–Whitney test, except ‡ $\chi^2$  test and §Fisher's exact test.

(no-PC group). Demographic and clinical characteristics are shown in *Table 1*. Patients in the PC group were significantly older (72 *versus* 63 years;  $P < 0.001$ ) and had a higher BMI (27 *versus* 25 kg/m<sup>2</sup>;  $P = 0.049$ ) than those in the no-PC group.

### Primary outcomes in total cohort

Median follow-up was 2.9 (i.q.r. 2.3–3.6) years in the PC group and 2.9 (2.7–3.1) years in the no-PC group ( $P = 0.283$ ). OS, DFS and LRFS were significantly longer in the no-PC group (*Fig. 1*).

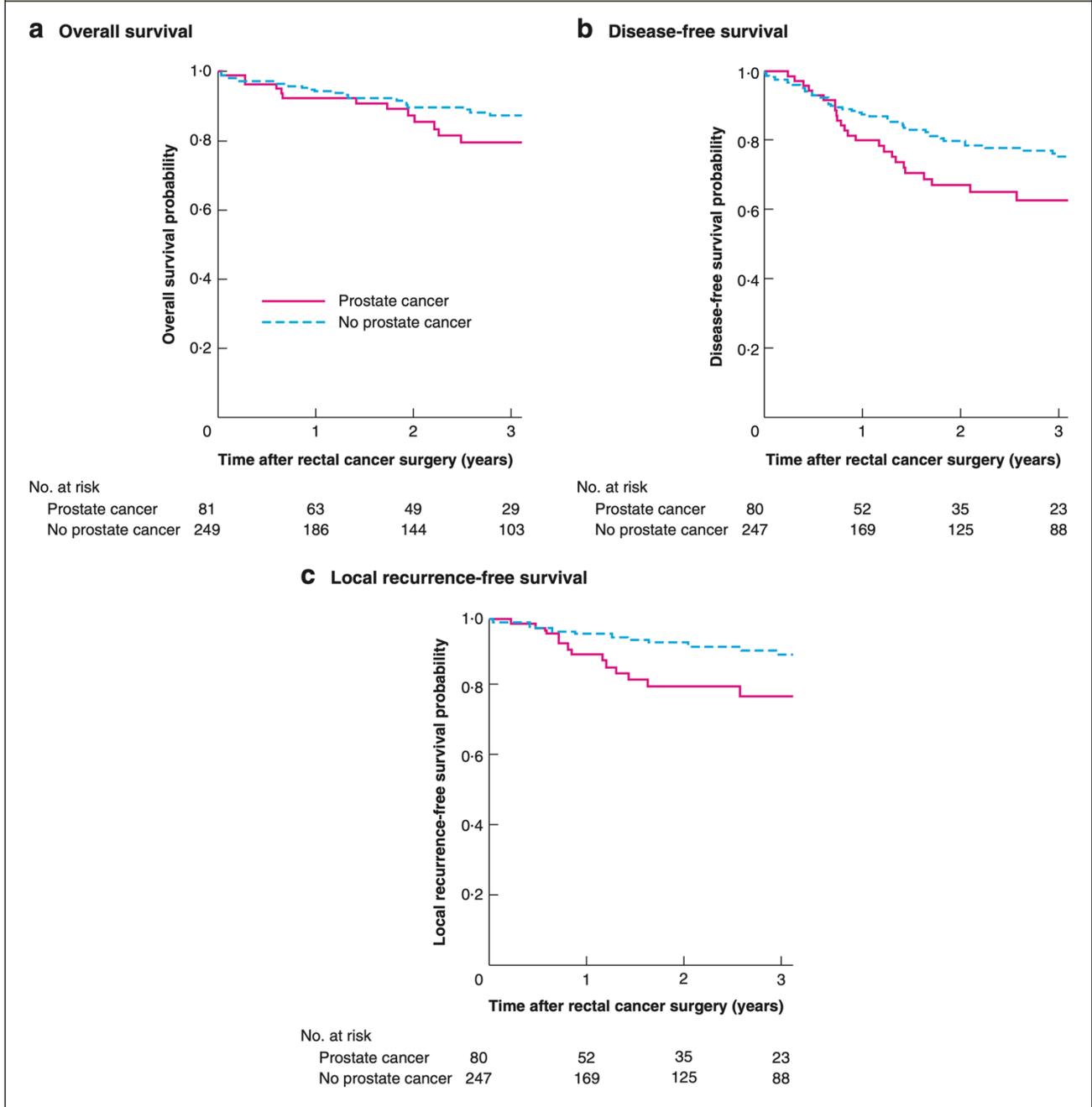
In multivariable Cox analysis with adjustment for potential confounding variables, history of prostate cancer

was independently associated with worse OS, DFS and LRFS: HR 1.69 (95 per cent c.i. 1.02 to 2.81;  $P = 0.042$ ), 1.60 (1.05 to 2.43;  $P = 0.030$ ) and 2.33 (1.27 to 4.30;  $P = 0.007$ ) respectively (*Table 2*).

### Secondary outcomes in total cohort

Operative and postoperative outcomes are detailed in *Table 3*. Restoration of bowel continuity was performed significantly less often in the PC group (68.6 *versus* 91.2 per cent;  $P < 0.001$ ) and the severe morbidity rate was higher (26.0 *versus* 20.6 per cent;  $P = 0.045$ ). The R0 resection rate was higher in the no-PC group (88.5 *versus* 86.2 per cent;  $P = 0.023$ ).

**Fig. 2** Kaplan–Meier curves of survival after rectal cancer surgery for patients in the propensity score-matched cohort with or without a history of prostate cancer



a Overall, b disease-free and c local recurrence-free survival. PC, prostate cancer. a  $P = 0.046$ , b  $P = 0.025$ , c  $P = 0.016$  (log rank test).

Outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy

Table 5 Secondary outcomes in the propensity score-matched cohort			
	Prostate cancer (n = 83)	No prostate cancer (n = 249)	P†
<b>Operative outcomes</b>			
Type of resection			0.011‡
Anterior resection	66 (80)	223 (98.6)	
Abdominoperineal resection	15 (18)	26 (10.4)	
Pelvic exenteration	2 (2)	0 (0)	
Unknown	0	0	
Primary anastomosis	62 (75)	219 (88.0)	0.004
Unknown	0	0	
Diverting ileostomy	45 of 62 (73)	185 of 219 (84.5)	0.032
Unknown	0	0	
Surgical approach			< 0.001
Open	49 (60)	66 (26.5)	
Laparoscopic	33 (40)	183 (73.5)	
Unknown	1	0	
Conversion to open operation	9 (33)	24 (13.9)	0.022‡
Unknown	6	10	
Intraoperative tumour perforation	6 (7)	1 (0.4)	0.002‡
Unknown	1	18	
Duration of operation (min)*	215 (180–290)	240 (200–280)	0.189§
Unknown	31	132	
Intraoperative blood transfusion	12 (16)	9 (3.9)	< 0.001
Unknown	9	21	
<b>Postoperative outcomes</b>			
Clavien–Dindo grade ≥ III complications	23 (28)	40 (17.2)	0.036
Unknown	1	17	
Anastomotic leakage	21 (25)	34 (13.7)	0.019
Unknown	0	1	
Duration of hospital stay (days)*	15 (11–23)	10 (8–16)	< 0.001§
Unknown	7	57	
Readmission	9 (11)	2 (0.8)	< 0.001‡
Unknown	3	0	
Late complications	10 (13)	1 (0.4)	< 0.001‡
Unknown	4	0	
Permanent stoma	34 (41)	31 (12.4)	< 0.001
Unknown	0	0	
<b>Pathological outcomes</b>			
Tumour category			0.005
Tis/T0	5 (6)	38 (15.3)	
T1–T2	19 (23)	81 (32.5)	
T3	54 (65)	126 (50.6)	
T4	5 (6)	4 (1.6)	
Node category			0.504
N0	54 (65)	158 (63.5)	
N1	23 (28)	62 (24.9)	
N2	6 (7)	29 (11.6)	
Metastasis category			0.229
M0	75 (90)	212 (85.1)	
M1	8 (10)	37 (14.9)	

Table 5 Continued			
	Prostate cancer (n = 83)	No prostate cancer (n = 249)	P†
Resection margin			0.207‡
R0	73 (88)	224 (90.0)	
R1	7 (8)	23 (9.2)	
R2	3 (4)	2 (0.8)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are median (i.q.r.). † $\chi^2$  test, except ‡Fisher's exact test and §Wilcoxon–Mann–Whitney test.

### Propensity score approach

In a sensitivity analysis, potential biases identified during description of the total cohort were minimized by using a propensity score estimated by an unconditional multivariable logistic regression model including age, BMI and rectal tumour location based on preoperative imaging (high *versus* mid–low) (Table S1, supporting information). The model exhibited good discrimination with an area under the curve of 0.762 (Fig. S1, supporting information) and good calibration ( $P = 0.238$ , Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test). A propensity score value for each patient was then calculated based on the multivariable model (Fig. S2, supporting information). Patients without a history of prostate cancer were matched considering their nearest neighbour, with a calliper of 0.05 and ratio of 3 : 1, with patients who had experienced prostate cancer.

In the IPTW analysis, history of prostate cancer remained significantly associated with a higher risk of death (909 patients, 103 events; HR 1.81, 95 per cent c.i. 1.27 to 2.56;  $P < 0.001$ ) and recurrence (905 patients, 210 events; HR 1.99, 1.31 to 3.02;  $P = 0.001$ ). A similar tendency was observed for DFS (905 patients, 210 events; HR 1.22, 0.93 to 1.58;  $P = 0.147$ ).

After propensity score matching, 83 of 102 patients (81.4 per cent) in the PC group could be matched successfully with 249 in the no-PC group. There were no statistically significant differences between the two matched groups in baseline clinical characteristics used to construct the propensity score: age ( $P = 0.704$ ), BMI ( $P = 0.899$ ) and tumour location ( $P = 0.763$ ) (Table 4). Patients in the no-PC group received neoadjuvant therapy more frequently ( $P < 0.001$ ).

### Primary outcomes in the matched cohort

OS, DFS and LRFS rates were significantly higher in the no-PC group (Fig. 2). After a median follow-up of 2.7 years in the matched groups, the local recurrence rate was significantly higher in the PC group (17 *versus* 8.0 per cent;  $P = 0.019$ ).

### Secondary outcomes in the matched cohort

Primary anastomosis ( $P = 0.004$ ) and a laparoscopic approach (40 *versus* 73.5 per cent;  $P < 0.001$ ) were performed significantly less often in the PC group (Table 5). Conversion to open surgery, unexpected intraoperative tumour perforation and intraoperative blood transfusion were all increased significantly in the PC group.

Rates of severe morbidity (28 *versus* 17.2 per cent;  $P = 0.036$ ) and anastomotic leakage (25 *versus* 13.7 per cent;  $P = 0.019$ ) were significantly higher in the PC group. At the end of follow-up, 41 per cent of patients in the PC group and 12.4 per cent in the no-PC group had a permanent stoma ( $P < 0.001$ ). Local tumour category was significantly more advanced in the PC group ( $P = 0.005$ ), whereas nodal stage was comparable between groups ( $P = 0.504$ ). There was no difference in R0 resection rate ( $P = 0.207$ ).

### Discussion

Using a large multi-institutional cohort, multivariable Cox analysis and propensity score matching, the present study showed that a past history of prostate RT or prostatectomy for prostate cancer increased the risk of anastomotic leakage and permanent stoma after rectal excision for cancer. Furthermore, the rate of local recurrence was almost doubled in the PC group, resulting in shorter DFS and OS compared with that in the no-PC group.

Although the reasons for the relationship between a past history of local treatment for prostate cancer and an increased risk of local recurrence after rectal cancer resection remain unclear, various hypotheses can be considered. Even though preoperative RT is currently advocated to improve local control of rectal cancer<sup>11</sup>, this treatment was performed less often in the PC group. This is probably related to the more advanced disease observed pathologically in the PC group. Thus, the increased rate of local recurrence might be due to the lack of preoperative RT. In addition, the adverse oncological impact of anastomotic leakage after rectal resection has been reported

previously<sup>19</sup>. The present study was not designed to investigate the mechanisms underlying the prognostic impact of anastomotic leakage. However, locoregional inflammation owing to leakage might induce angiogenic responses translating into tumour stimulation<sup>20</sup>. In this study, the anastomotic leak rate was significantly higher in the PC group and this might have led to a higher rate of local recurrence.

Anastomotic leakage is a feared complication after rectal resection. In recent RCTs<sup>21,22</sup>, anastomotic leak rates ranged from 13 to 18 per cent. In the GRECCAR-6 trial<sup>23</sup>, all patients received preoperative CRT and 15 per cent experienced anastomotic leakage. To date, no study has investigated the risk of colorectal anastomotic leakage in rectal cancer surgery after prostatectomy. In the present study, the anastomotic leak rate in the no-PC group was comparable to published values, whereas it reached 25 per cent in the PC group. This might be explained by the technical difficulty of rectal excision following prostatectomy or the effect of RT. It is interesting to note the significantly increased rate of late complications in the group of patients with a history of prostatectomy. Five of ten patients who had previously undergone prostatectomy experienced late rectourethral fistula, up to 2 years after rectal resection and without any evidence of local recurrence. With such a high rate of anastomotic leakage and late complications after previous prostate cancer treatment, a diverting stoma after construction of a primary colorectal anastomosis or delayed coloanal anastomosis should be considered in selected patients<sup>24</sup>. These issues raise the question of whether rectal cancer surgery after prostate cancer could be managed better in dedicated high-volume centres.

The higher rate of local recurrence in the PC group in this study possibly highlights the need for rectal tumour downstaging. Obviously neoadjuvant RT is contraindicated where there has been previous prostate irradiation. Neoadjuvant chemotherapy alone has been used in rectal cancer surgery as an alternative to neoadjuvant CRT, with similar effects<sup>25</sup>. Thus, a tailored preoperative strategy using neoadjuvant chemotherapy alone could be offered to patients with locally advanced rectal cancer and previously irradiated prostate cancer.

In addition to its retrospective nature, some limitations of the present study warrant discussion. Differences between the PC and no-PC groups might have a prognostic impact. However, confounding factors were taken into consideration using two different techniques (Cox regression and propensity score matching) and the adverse impact of previous prostate cancer treatment on outcomes was confirmed. Patients were treated in a number of centres, which could have introduced bias, but these were all high-volume units. Regarding the greater use of a diverting ileostomy

in the no-PC group, it remains unclear whether this influenced the rate of anastomotic leakage. The majority of local recurrences in the PC group developed within 1 year of treatment. This could be explained by either more aggressive tumour behaviour or incomplete TME as the TME specimen quality could not be assessed retrospectively. Finally, details about adjuvant chemotherapy could not be retrieved, although it remains unclear whether this has an impact on survival after rectal resection<sup>26</sup>.

Patients with a history of prostate cancer treated with RT or prostatectomy are at higher risk of anastomotic leakage, permanent stoma, local recurrence and reduced survival after surgery for rectal cancer. Careful consideration should be given to the restoration of bowel continuity, and preoperative chemotherapy might be recommended for locally advanced tumour with a history of previous pelvic irradiation.

### Acknowledgements

The authors thank F. Bonnetain (University Hospital of Besançon) who contributed to the design of the study.

*Disclosure:* The authors declare no conflict of interest.

### References

- Nash GF, Turner KJ, Hickish T, Smith J, Chand M, Moran BJ. Interactions in the aetiology, presentation and management of synchronous and metachronous adenocarcinoma of the prostate and rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 2012; **94**: 456–462.
- Margel D, Baniel J, Wasserberg N, Bar-Chana M, Yossepowitch O. Radiation therapy for prostate cancer increases the risk of subsequent rectal cancer. *Ann Surg* 2011; **254**: 947–950.
- Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 2006; **107**: 991–998.
- Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; **26**(Suppl 5): v69–v77.
- Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; **28**: 473–490.
- Buscail E, Blondeau V, Adam JP, Pontallier A, Laurent C, Rullier E *et al.* Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis* 2015; **17**: 973–979.
- Guandalino M, Dupré A, François M, Leroy B, Antomarchi O, Buc E *et al.* Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol* 2015; **112**: 802–808.
- Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L *et al.*; French Research Group of Rectal Cancer

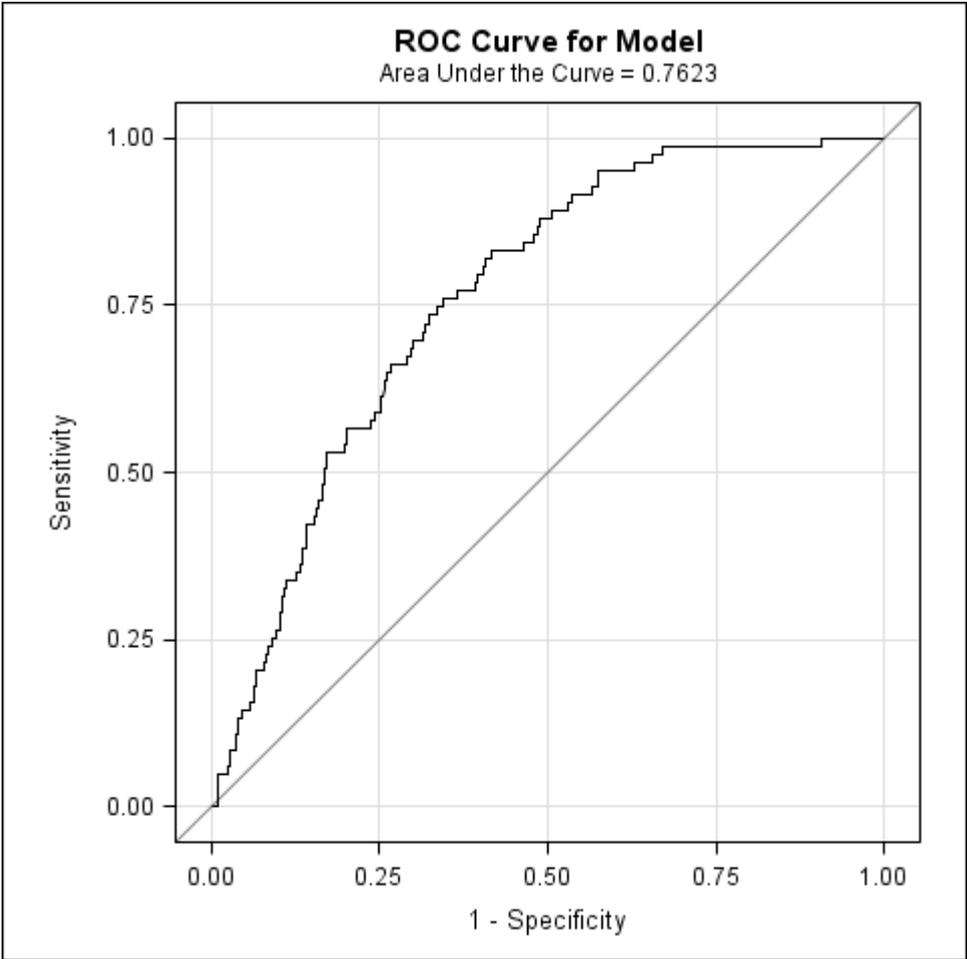
- Surgery (GRECCAR) and the French National Society of Coloproctology (SNFCP). Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis* 2017; **19**: 115–122.
- 9 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–974.
  - 10 Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L *et al.*; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1114–1123.
  - 11 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T *et al.*; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 638–646.
  - 12 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; **69**: 613–616.
  - 13 Rullier A, Laurent C. [Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What quality criteria are important for surgical excision of rectal cancer?] *Gastroenterol Clin Biol* 2007; **31**(Spec No 1): 1S34–1S51, 1S91–1S95.
  - 14 Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). *AJCC Cancer Staging Manual* (7th edn). Springer: New York, 2010.
  - 15 Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; **240**: 205–213.
  - 16 Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A *et al.* Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; **147**: 339–351.
  - 17 Austin PC, Schuster T. The performance of different propensity score methods for estimating absolute effects of treatments on survival outcomes: a simulation study. *Stat Methods Med Res* 2016; **25**: 2214–2237.
  - 18 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; **370**: 1453–1457.
  - 19 Hain E, Maggiori L, Manceau G, Mongin C, Prost À la Denise J, Panis Y. Oncological impact of anastomotic leakage after laparoscopic mesorectal excision. *Br J Surg* 2017; **104**: 288–295.
  - 20 Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ *et al.* Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**: 208–214.
  - 21 van der Pas MH, Haglund E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC *et al.*; COLOrectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic *versus* open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 210–218.
  - 22 Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, Panis Y, Meunier B, Cotte E *et al.*; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR). To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial. *Ann Surg* 2017; **265**: 474–480.
  - 23 Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C *et al.* Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3773–3780.
  - 24 Remzi FH, El Gazzaz G, Kiran RP, Kirat HT, Fazio VW. Outcomes following Turnbull–Cutait abdominoperineal pull-through compared with coloanal anastomosis. *Br J Surg* 2009; **96**: 424–429.
  - 25 Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L *et al.* Modified FOLFOX6 with or without radiation *versus* fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3300–3307.
  - 26 Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L *et al.* Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; **16**: 200–207.

### Supporting information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

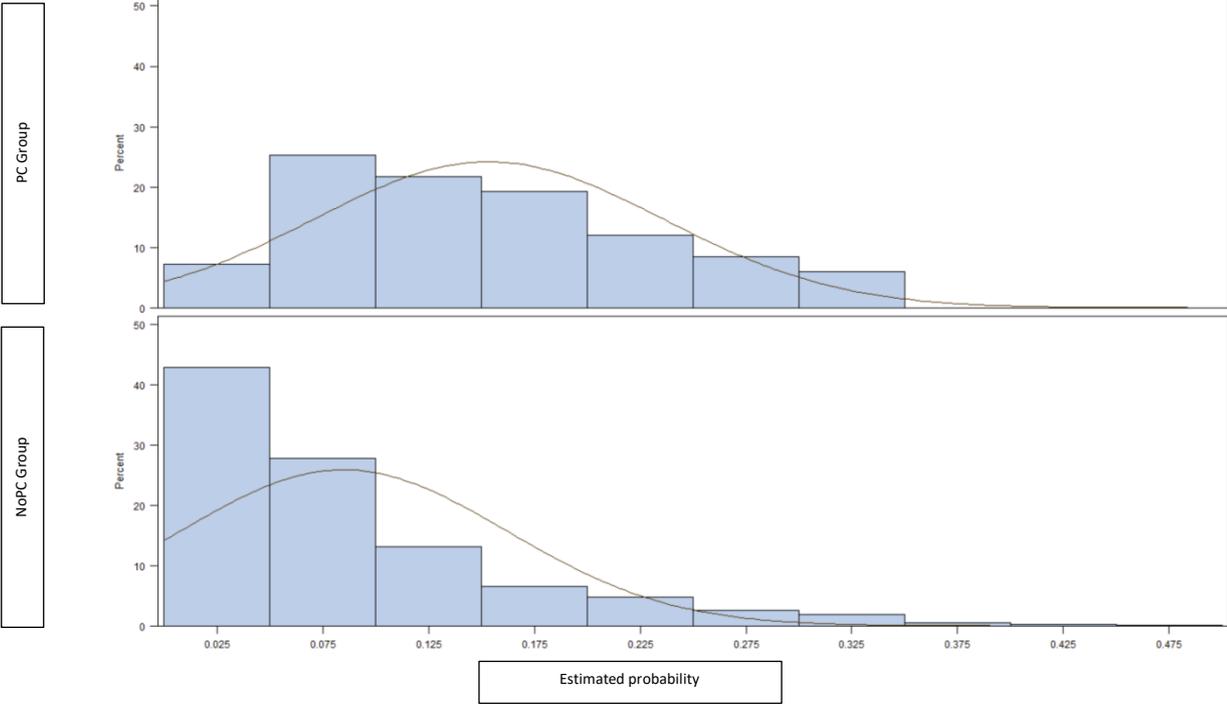
**SUPPLEMENTARY FIGURE 1.**

Unconditional multivariable logistic regression ROC Curve analysis.



**SUPPLEMENTARY FIGURE 2.**

Distribution of the history of prostate cancer probability estimated by the logistic multivariable model in patients with and without history of prostate cancer.



PC and NoPC respectively indicate patients with and without a history of prostate cancer.

**SUPPLEMENTARY TABLE 1.**

Unconditional Multivariate logistic analysis of factors associated with a history of prostate cancer for the construction of the propensity score (n=911)

	<b>Number of patients</b>	<b>Number of patients with a history of prostate cancer</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
<b>Age - years</b>	911	83	1.095	[1.067; 1.124]	<0.001
<b>BMI</b>					
[20-25[	346	23	1	-	
=<20	54	3	1.056	[0.294; 3.798]	
[25-30[	376	41	1.758	[1.010; 3.060]	
>=30	135	16	2.138	[1.060; 4.311]	0.109
<b>Localization of rectal cancer</b>					
High	155	18	1		
Mid-Low	756	65	0.745	[0.418; 1.325]	0.316

Abbreviations: BMI, body mass index

## DISCUSSION

Cette étude, publiée en 2019, a été la première à montrer une augmentation de la morbidité chirurgicale en cas d'exérèse rectale après antécédent de cancer de prostate traité par radiothérapie et/ou prostatectomie (51). Ces résultats ont validé notre hypothèse « anatomique » de départ d'une possible conséquence en cas de prostatectomie sur la chirurgie rectale ou d'augmentation des difficultés opératoires en cas de radiothérapie prostatique.

De façon bien plus inattendue nos résultats ont montré un impact clairement péjoratif d'un antécédent de cancer de prostate sur la survie des patients pris en charge pour un cancer du rectum. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer ces résultats.

Tout d'abord, les patients ayant déjà été irradiés au niveau pelvien pour un cancer de prostate n'ont pas pu bénéficier d'une radiothérapie classiquement indiquée en cas de cancer du rectum localement avancé (52). Ceci est cohérent avec le fait que les tumeurs dans le groupe PC étaient de stade plus évolué en raison d'une plus faible exposition à un traitement néoadjuvant. Dès lors une augmentation du taux de récurrence locale semble logique. Cependant cela ne permet pas d'expliquer une diminution de la survie globale et de la survie sans récurrence car la radiothérapie/radio-chimiothérapie n'a jamais montré son bénéfice en termes de survie à long terme.

Plusieurs études ont montré un possible lien entre la survenue d'une fistule anastomotique post-opératoire et une survie diminuée mais ce lien reste aujourd'hui débattu (53-57). Le rationnel reposerait sur des phénomènes inflammatoires locaux en cas de fistule induisant une stimulation pro-angiogénique favorisant la récurrence tumorale locale (58). Dans notre étude, les patients avec antécédent de cancer de prostate ont

effectivement présenté un taux significativement plus élevé de fistule anastomotique pouvant être responsable d'une survie moindre.

Les résultats de cette étude posent le problème des stratégies ultérieures à définir chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'une radiothérapie néoadjuvante en raison d'une irradiation préalable. Le risque d'exérèse incomplète avec marges positives et la survie altérée doivent interroger sur la possibilité de recourir à une chimiothérapie néoadjuvante systématique afin d'obtenir un effet de downstaging préopératoire et un meilleur contrôle de la maladie. Le bénéfice d'une chimiothérapie néoadjuvante a déjà été démontré dans des études publiées et fait actuellement l'objet de nombreuses études prospectives randomisées (59).

Enfin, le taux élevé de complications majeures postopératoires en cas d'antécédent de cancer de prostate semble entraîner un taux rédhibitoire de stomie définitive. Notre étude n'a pas permis de déterminer si une partie des stomies a été proposée dans un second temps en raison d'un mauvais résultat fonctionnel dû au traitement du cancer de prostate ou en raison du taux plus élevé de fistule anastomotique (60-62).

Néanmoins au vu de ces résultats, il nous est apparu essentiel de pouvoir explorer une stratégie de rétablissement de continuité exposant à un taux de fistule plus faible.

# Stratégies chirurgicales de rétablissement de continuité colorectale

## après cancer de prostate

### **MATERIEL ET METHODES**

#### Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective incluant des patients, avec antécédent de cancer de prostate traité par irradiation et/ou prostatectomie, pris en charge dans quatorze centres experts français entre janvier 2008 et décembre 2018 pour un adénocarcinome du moyen et du bas rectum. Les patients traités pour le cancer de prostate par hormonothérapie exclusive ou curiethérapie, et pour le cancer du rectum par tumorectomie seule, étaient exclus ainsi que les patients présentant des tumeurs synchrones.

#### Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si un rétablissement de continuité avec anastomose colorectale ou coloanale exposait à une morbidité accrue au moment de la prise en charge du cancer du rectum après antécédent de cancer de prostate.

Les objectifs secondaires étaient les résultats chirurgicaux définis par la voie d'abord chirurgicale, le taux de conversion en laparotomie, la durée opératoire, le taux de transfusion peropératoire, le taux de fistule anastomotique, la durée d'hospitalisation, les complications tardives, le taux de stomie définitive, le taux de résection incomplète et le taux de récurrence locale. La morbidité chirurgicale majeure était définie comme un grade supérieur ou égal à 3 dans la classification de Dindo-Clavien dans les 30 premiers jours suivant le geste d'exérèse rectale.

### Analyse statistique

Les variables continues et catégorielles ont été analysées par leur médiane et leur fréquence respectivement. Les médianes et fréquences des groupes avec (AS+) et sans (AS-) rétablissement de continuité ont été comparés avec les tests Wilcoxon-Mann-Whitney et chi-deux respectivement.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC). L'étude a été menée en accord avec les recommandations STROBE (50).

## RESULTATS

Entre janvier 2008 et décembre 2018, 126 patients pris en charge pour un cancer du moyen/bas rectum avec antécédent de cancer de prostate traité par radiothérapie et/ou prostatectomie ont été inclus. 80 patients ont bénéficié d'un rétablissement de la continuité digestive (groupe AS+) et 46 ont eu d'emblée une stomie définitive (groupe AS-). Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le Tableau 1. Dans le groupe AS+, les patients étaient significativement plus jeunes ( $p=0,01$ ) et avaient un taux plus élevé de prostatectomie ( $p<0,01$ ) pour le traitement du cancer de prostate. Il y avait également significativement plus de tumeurs localisées dans le moyen rectum ( $p<0,01$ ).

Les données chirurgicales sont rapportées dans le Tableau 2. Dans le groupe AS- les patients ont été pris en charge majoritairement par amputation abdomino-périnéale (76%). L'approche laparoscopique était de 56% dans le groupe AS+ et de 33% dans le groupe AS-. Le taux de conversion était élevé dans les deux groupes mais non significativement différent.

**Tableau 1** : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients pris en charge pour un cancer du rectum avec rétablissement de continuité (AS+) et sans anastomose (AS-) après cancer de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>AS + (n= 80)</b>	<b>AS - (n=46)</b>	<b>p value</b>
Age (year)	71 (66-78)	76 (71-82)	0.01
Unknown	0	1	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 (24-28)	26 (24-28)	0.48
Unknown	1	1	
ASA score, n (%)			0.54
1	5 (9)	1 (5)	
2	38 (69)	14 (67)	
3	12 (22)	5 (24)	
4	0 (0)	1 (5)	
Unknown	25	25	
Smoking status, n (%)			0.62
Yes	17 (27)	7 (22)	
Unknown	16	14	
Prostate cancer treatment, n (%)			<0.01
EBRT	24 (30)	29 (63)	
Prostatectomy	40 (50)	11 (24)	
Prostatectomy + EBRT	16 (20)	6 (13)	
Unknown	0	0	
Rectal tumor location, n (%)			<0.01
Mid rectum	46 (57)	12 (26)	
Low rectum	34 (42)	34 (74)	
Unknown	0	0	
Mean distance from anal verge (cm)	8 (5-10)	3 (2-5)	<0.01
Unknown	25	22	
Rectal cancer preoperative treatment, n (%)			0.53
None	45 (56)	25 (57)	
Long course CRT	23 (29)	9 (20)	
Short course RT	2 (2)	1 (2)	
Chemotherapy	10 (12)	8 (18)	
Chemotherapy then CRT	0 (0)	1 (2)	
Unknown	0	2	

Continuous variables are reported as medians (interquartile range) unless indicated otherwise; BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists; EBRT, External beam radiotherapy; CRT, chemoradiotherapy; RT, radiotherapy.

**Tableau 2 :** Données chirurgicales des patients pris en charge pour un cancer du rectum avec rétablissement de continuité (AS+) et sans anastomose (AS-) après cancer de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>AS + (n= 80)</b>	<b>AS - (n=46)</b>	<b>p value</b>
Type of surgical procedure			<0.01
Anterior resection	78 (97)	7 (15)	
Abdominoperineal resection	/	35 (76)	
Pelvic exenteration	2 (2)	4 (9)	
Unknown	0	0	
Type of surgical approach			0.03
Open	30 (37)	28 (61)	
Laparoscopy	45 (56)	15 (33)	
Robotic	1 (1)	1 (2)	
TaTME	4 (5)	2 (4)	
Unknown	0	0	
Conversion to open	13 (31)	6 (43)	0.51
Unknown	4	2	
Anastomosis			
Stapled	42 (52)		
Handsewn	29 (36)	/	/
Delayed	10 (12)		
Unknown	1		
Diverting stoma	59 (74)	/	/
Operative time, min, median (IQR)	283 (207-397)	256 (210-317)	0.43
Unknown	16	2	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; IQR indicates interquartile range; TaTME, Transanal total mesorectal excision.

Concernant l'objectif principal de l'étude, la morbidité globale n'était pas significativement différente entre les 2 groupes ( $p=0,08$ ) comme rapporté dans le Tableau 3. Le taux de fistule anastomotique était de 21% dans le groupe AS+. Aucune fistule n'était observée après anastomose coloanale différée mais cette différence n'était pas significative. Enfin il y avait significativement plus de résections incomplètes dans le groupe AS- ( $p=0,03$ ).

**Tableau 3 :** Données postopératoires et anatomopathologiques des patients pris en charge pour un cancer du rectum avec rétablissement de continuité (AS+) et sans anastomose (AS-) après cancer de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>AS + (n= 80)</b>	<b>AS - (n=46)</b>	<b>p value</b>
Clavien-Dindo classification			0.08
I-II	59 (74)	40 (87)	
III-IV-V	19 (24)	6 (13)	
Unknown	0	0	
Anastomotic leakage	17 (21)	/	/
Leakage after colorectal anastomosis	9 of 42 (53)		
Leakage after coloanal anastomosis	8 of 28 (47)		0.16
Leakage after delayed coloanal anastomosis	0 of 10 (0)		
Unknown	0		
Mean hospital stay, days, median (IQR)	12 (9-17)	16 (12-21)	<0.01
Unknown	1	2	
Permanent stoma	13 (16)	46 (100)	<0.01
Unknown	0	0	
<hr/>			
Tumour stage			0.22
T0	7 (9)	2 (4)	
T1-T2	25 (31)	8 (18)	
T3	43 (54)	30 (67)	
T4	5 (6)	5 (11)	
Unknown	0	1	
Nodal stage			0.29
N0	54 (67)	26 (58)	
N1	20 (25)	37 (30)	
N2	6 (7)	8 (6)	
Unknown	0	1	
Metastatic stage			0.77
M0	9 (11)	4 (9)	
M1	71 (89)	41 (91)	
Unknown	0	1	
Margin resection			0.03
R0	73 (91)	35 (76)	
R1	6 (7)	10 (22)	
R2	1 (1)	1 (2)	
Unknown	0	0	
Local recurrence	8 (10)	5 (11)	1
Unknown	0	0	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; IQR indicates interquartile range.

## DISCUSSION

Notre objectif était d'évaluer la possibilité de modifier la stratégie chirurgicale en cas de cancer du rectum après antécédent de cancer de prostate en raison du taux de morbidité élevé rapporté (51). Cette étude, incluant la plus grande série de patients pris en charge pour un cancer du rectum après cancer de prostate, n'a pas mis en évidence de différence significative en termes de morbidité chirurgicale suggérant qu'un rétablissement de continuité est une option envisageable. La réalisation d'une chirurgie de type hyper-Hartmann ou amputation abdomino-périnéale ne semble donc pas devoir être la règle.

Même si notre étude n'a pas permis de montrer une diminution significative de la morbidité en lien avec le type d'anastomose réalisée, il est toutefois intéressant de noter qu'aucune fistule anastomotique n'a été retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une anastomose coloanale différée. L'absence de différence significative peut s'expliquer par le faible effectif dans ce sous-groupe. Néanmoins il faut rappeler que l'anastomose coloanale différée, décrite par Jacques Baulieux, a été associée à une diminution du taux de fistule anastomotique et permettrait d'éviter la confection d'une iléostomie de protection temporaire dans la prise en charge du cancer du rectum (63-65). Les anglo-saxons ont également rapporté des résultats similaires (66-68). L'anastomose coloanale différée a également montré son intérêt dans des situations complexes telles que la prise en charge d'une fistule recto-vaginale complexe ou la réfection d'anastomose coloanale après fistule chronique (69, 70). Il serait donc logique de proposer cette intervention en cas de chirurgie rectale après antécédent de cancer de prostate.

Notre étude présente néanmoins une limite principale. Tout d'abord les patients des deux groupes avaient des caractéristiques significativement différentes et notamment la localisation de la tumeur qui différait significativement entre le moyen et le bas rectum.

Cette différence explique probablement le taux d'amputation abdomino-périnéale très élevé dans le groupe AS-, et probablement également le taux d'exérèse incomplète plus élevée. En raison du caractère rétrospectif de l'étude, il n'était en effet pas possible de savoir si l'indication d'amputation était posée sur un envahissement de l'appareil sphinctérien ou en raison de difficultés chirurgicales ne permettant pas la réalisation d'une anastomose. Afin de gommer ce biais, il aurait été souhaitable de procéder à un appariement des patients sur la base des caractéristiques significativement différentes dans la cohorte globale. Cependant cet appariement est rendu difficile par les effectifs faibles. L'autre principale limite est le caractère rétrospectif de l'étude inhérent à la rareté du cancer du rectum après cancer de prostate. Une étude de cohorte prospective semble néanmoins difficilement envisageable.

**CANCER DU RECTUM ET  
CANCER DE PROSTATE  
SYNCHRONES**

## **Prise en charge de cancers synchrones du rectum et de la prostate**

### **MATERIEL ET METHODES**

#### *Schéma de l'étude*

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique incluant des patients pris en charge entre janvier 2008 et décembre 2018 pour un adénocarcinome du rectum avec découverte d'un cancer de prostate synchrone. Seuls les patients ayant bénéficié d'une exérèse rectale carcinologique avec exérèse totale du mésorectum étaient inclus. Les différentes modalités de traitement du cancer de prostate étaient considérées (radiothérapie, curiethérapie et prostatectomie) ainsi que les stratégies de surveillance seule et de traitement par hormonothérapie exclusive.

#### *Objectifs de l'étude*

Les objectifs étaient de décrire les différentes stratégies de prise en charge des cancers synchrones. Les résultats chirurgicaux étaient définis par le type de résection, le taux d'anastomose digestive réalisée, la voie d'abord chirurgicale, le taux de conversion en laparotomie, la durée opératoire, la morbidité postopératoire, le taux de fistule anastomotique, la durée d'hospitalisation, le taux de stomie digestive définitive.

#### *Analyse statistique*

Les variables continues et catégorielles ont été analysées par leur médiane et leur fréquence respectivement. Étant donné le caractère exploratoire et descriptif de l'étude,

aucun test statistique comparatif n'a été réalisé. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC). L'étude a été menée en accord avec les recommandations STROBE (50).

## RESULTATS

25 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 71 ans et l'indice de masse corporelle médian était de 28kg/m<sup>2</sup>. Les données démographiques et cliniques sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients pris en charge un cancer du rectum synchrone d'un cancer de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>n=25</b>
Age (year)	71 (67-75)
Unknown	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (24-29)
Unknown	2
ASA score, n (%)	
1	6 (26)
2	13 (57)
3	4 (17)
Unknown	2
Smoking status, n (%)	4 (2-8)
Yes	8 (33)
Unknown	1
Rectal tumor location, n (%)	
Mid rectum	12 (48)
Low rectum	13 (52)
Unknown	0
Mean distance from anal verge (cm)	7 (3-9)
Unknown	4

Continuous variables are reported as medians (interquartile range); BMI, body mass index; ASA, American Society of Anesthesiologists.

12 patients (50%) ont bénéficié d'une radiothérapie prostatique exclusive avec complément d'irradiation au niveau rectal suivie d'une exérèse totale du mésorectum. 5 patients (21%) au total ont bénéficié d'une pelvectomie totale après radio-chimiothérapie rectale (1 patient) ou après radiothérapie prostatique avec complément d'irradiation rectale

(4 patients). Les modalités de traitement sont détaillées de façon exhaustive dans le Tableau

2.

Tableau 2 : Modalités de traitement des cancers du rectum et de prostate chez des patients présentant des tumeurs synchrones.

	<b>n=25</b>
Separated treatments, n (%)	
PC surveillance and CRT followed by TME	2 (8)
PC hormonotherapy and CRT followed by TME	3 (12)
PC brachytherapy and CRT followed by TME	1 (4)
Combined treatments	
Pelvic RT then TME	12 (50)
Pelvic RT then prostatectomy and TME	1 (4)
CRT then pelvic exenteration	1 (4)
Pelvic RT then pelvic exenteration	4 (17)
Unknown	1

Values in parentheses are percentages; PC, prostate cancer; CRT, rectal chemoradiotherapy; TME, total mesorectal excision; RT, radiotherapy.

Les données opératoires chirurgicales opératoires sont résumées dans le Tableau 3. Brièvement, 13 patients (60%) ont été opérés par résection antérieure du rectum avec un rétablissement de continuité réalisé dans tous les cas. Une majorité de patients a été prise en charge par laparoscopie en première intention avec cependant un taux de conversion de 20% (2 patients sur 12).

Le taux de morbidité globale était de 64% (Tableau 4). Deux patients (11%) ont présenté une fistule anastomotique nécessitant à chaque fois une réintervention chirurgicale. Un patient (4%) est décédé dans la période post-opératoire après pelvectomie totale en raison d'une occlusion sur hernie interne. Le taux de stomie définitive était de 40% (10 patients).

Concernant le résultat anatomopathologique, deux patients (8%) présentaient une tumeur classée ypT4 et un envahissement ganglionnaire mésorectal était mis en évidence chez huit patients (32%). Le taux d'exérèse microscopiquement complète R0 était de 96%.

Aucune récurrence locale n'a été diagnostiquée durant la période de suivi des patients.

**Tableau 3 :** Caractéristiques des procédures chirurgicales de la prise en charge du cancer du rectum chez les patients présentant des tumeurs synchrones du rectum et de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>n=25</b>
Type of surgical procedure, n (%)	
Anterior resection	15 (60)
Abdominoperineal resection	4 (16)
Anterior resection and prostatectomy	1 (4)
Pelvic exenteration	5 (20)
Unknown	0
Type of surgical approach, n (%)	
Open	9 (36)
Laparoscopic	15 (60)
Conversion	3 (20)
TaTME	1 (4)
Unknown	0
Anastomosis	<b>n=18</b>
Stapled	8 (47)
Handsewn	7 (41)
Delayed	2 (12)
Unknown	1
Diverting stoma	13 (72)
Operative time, min, median (IQR)	368 (160-700)
Unknown	3

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; IQR indicates interquartile range; TaTME, Transanal total mesorectal excision.

**Tableau 4 :** Données chirurgicales postopératoires et résultats anatomopathologiques et oncologiques des patients pris en charge pour des tumeurs synchrones du rectum et de prostate.

<b>Characteristic</b>	<b>n=25</b>
Overall morbidity, n (%)	16 (64)
Unknown	0
Dindo classification	
I	6 (24)
II	6 (24)
III	3 (12)
IV	0 (0)
V	1 (4)
Anastomotic leakage, n (%)	2 of 18 (11)
Unknown	0
Mean hospital stay, days, median (IQR)	13 (9-18)
Unknown	0
Permanent stoma	10 (40)
Unknown	0
<hr/>	
ypT stage	
T0	2 (8)
T1-T2	10 (40)
T3	11 (44)
T4	2 (8)
ypN stage	
N0	17 (68)
N1	7 (28)
N2	1 (4)
ypM stage	
M0	24 (96)
M1	1 (4)
Margin resection	
R0	24 (96)
R1	1 (4)
R2	0 (0)
Local recurrence, n (%)	0 (0)
Unknown	0
Follow-up, years, median (IQR)	2.6 (2.0-5.7)

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; IQR indicates interquartile range.

## DISCUSSION

Cette étude est la plus grande série de patients pris en charge à visée curative pour un cancer du moyen ou du bas rectum synchrone d'un cancer de prostate. Les principaux résultats montrent qu'une chirurgie rectale associée ou non à un traitement concomitant de cancer de prostate présente des risques acceptables de morbidité post-opératoire et un taux satisfaisant d'exérèse carcinologique optimale.

A ce jour la plus grande série publiée dans la littérature est celle de l'équipe du St Vincent's University Hospital. L'équipe a rapporté dans une première étude en 2012 des résultats portant sur neuf patients présentant un cancer du rectum et un cancer de prostate synchrones dont quatre présentaient des métastases du cancer du rectum prises en charge par chimiothérapie à visée palliative (71). La série a été actualisée en 2016 dans une nouvelle publication portant cette fois sur dix patients dont neuf ont finalement été opérés (72). Les auteurs suggèrent qu'un traitement optimal consisterait à délivrer une radiothérapie à haute dose au niveau prostatique (70 à 79 Gy) avec un complément de dose au niveau pelvien (50 à 54 Gy) suivie d'une exérèse totale du rectum par résection antérieure, amputation abdomino-périnéale ou pelvectomie totale. Notre étude a, de façon comparable, retrouvé une majorité de patients pris en charge par radiothérapie pelvienne ciblée sur la prostate et le rectum suivie d'une chirurgie rectale sans prostatectomie. Au vu du taux élevé d'exérèse pouvant être considérée optimale, il apparaît que cette stratégie pourrait la plus appropriée en cas de tumeur prostatique à haut risque et de tumeur rectale localement avancée. En effet, la prise en charge du cancer de prostate est décidée sur la base de l'estimation du risque de récurrence à partir de la classification de D'Amico permettant de classer les tumeurs en trois catégories : faible risque, risque intermédiaire et risque élevé (15). En fonction du risque, trois stratégies peuvent être alors discutées : surveillance active, radiothérapie à

haute dose (>74 Gy en 37 fractions ou 60Gy en 20 fractions) et prostatectomie radicale (73). Pour les patients ne pouvant bénéficier d'une stratégie de surveillance active, se pose alors la question du choix entre un traitement par radiothérapie ou par prostatectomie radicale. Concernant le cancer du rectum, en cas de tumeur localement avancée, il faudra dans tous les cas proposer une radio-chimiothérapie néoadjuvante et une exérèse totale du mésorectum. Dès lors associer une prostatectomie totale et une exérèse rectale avec rétablissement de continuité semble une stratégie risquée avec une morbidité cumulée des gestes opératoires et une juxtaposition des anastomoses digestive et urinaire. A notre connaissance, seul un cas avec ce type de prise en charge a été publiée ; nous rapportons dans cette série le deuxième cas (74).

Le principal biais de notre étude est le caractère rétrospectif ne permettant pas de disposer de l'ensemble des données d'intérêt et notamment les paramètres des tumeurs de prostate. Cependant une étude prospective semble difficilement réalisable en raison de la faible incidence des cancers synchrones (75). Il ne s'agit pas non plus d'une étude comparative en raison du faible nombre de patients inclus, il est donc difficile de définir formellement une stratégie optimale pour chaque cas de figure. Néanmoins la prise de décision initiale devrait se faire sur la base du risque de chacune des deux tumeurs en appliquant les standards thérapeutiques actuels (76). A partir de ce postulat nous avons donc élaboré un algorithme de prise en charge des cancers synchrones en fonction du risque estimé du cancer de prostate selon d'Amico et de l'évaluation du cancer du rectum selon qu'il s'agisse d'une tumeur localisée ou localement avancée (Figure 1). Cependant la validation méthodologique de cet algorithme ne pourrait reposer que sur un accord d'experts devant la faible incidence des cas rendant impossible une validation prospective.

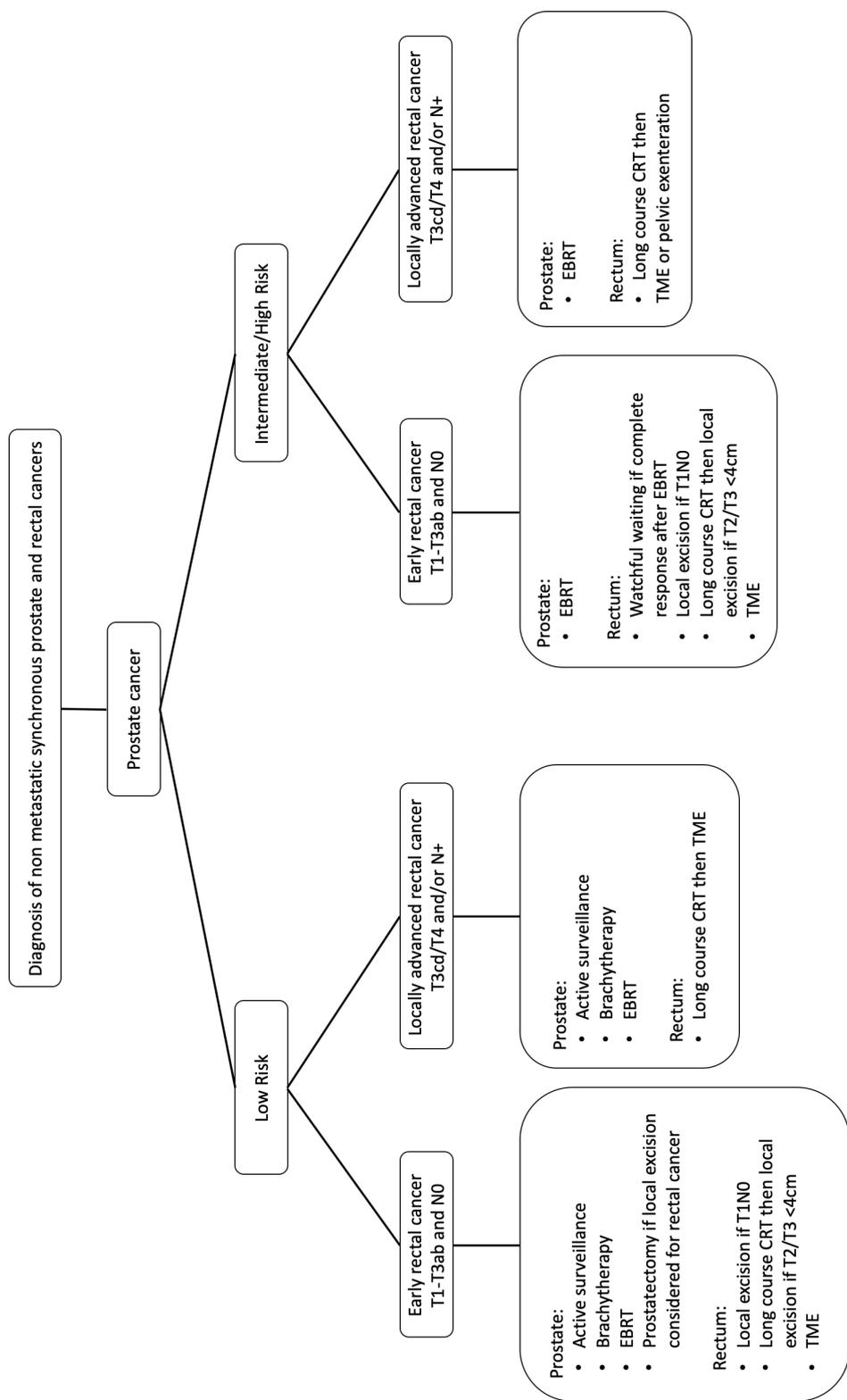


Figure 1 : Proposition d’algorithme de prise en charge des patients pris en charge pour un cancer du rectum synchrone d’un cancer de prostate.

# **DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

## DISCUSSION GENERALE

A partir de ce travail il a été établi, avec le plus haut niveau de preuve à ce jour, que la prise en charge d'un patient pour un cancer du rectum après cancer de prostate expose à un niveau significativement plus élevé de complications chirurgicales, de séquelles fonctionnelles et de récives locale et métastatique. A l'échelle individuelle, la probabilité de présenter ces deux tumeurs métachrones est faible mais des données croissantes semblent montrer une augmentation du risque de cancer de rectum après cancer de prostate (32-34).

Au-delà de la simple observation du taux plus élevé de complications chirurgicales (et de fistule anastomotique augmentant le taux de stomie définitive), un des principaux résultats et enjeu majeur de notre travail est la mise en évidence d'un taux significativement plus élevé de récive du cancer du rectum en lien direct avec un stade tumoral plus avancé, notamment en raison d'un antécédent fréquent d'irradiation pelvienne contre-indiquant une réirradiation avant chirurgie rectale. Dans cette situation la question d'une chimiothérapie néoadjuvante se pose dans l'objectif de contrôler la maladie, d'obtenir une diminution de la taille tumorale voire du stade tumoral et de réduire le risque d'exérèse incomplète. Récemment plusieurs études ont montré des résultats prometteurs en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante en chirurgie colorectale (59, 77, 78).

La spécificité de la prise en charge des cancers du rectum et de prostate découverts de façon synchrone tient au fait que chacune des deux tumeurs nécessite une prise en charge oncologique propre, tenant compte de l'état physiologique du patient et adaptée au stade tumoral de découverte. Cependant la prise en charge globale ne peut se résumer à une addition de deux stratégies et nécessite une décision multidisciplinaire (79).

## PERSPECTIVES

Si des travaux avaient déjà suggéré l'impact péjoratif d'un antécédent de radiothérapie pelvienne sur les complications de la chirurgie rectale, le rôle d'une prostatectomie antérieure n'avait jusqu'alors pas été étudié (80, 81). Il serait ainsi intéressant de pouvoir comparer le rôle et l'impact de chacune de ces modalités dans la survenue des complications au cours de la chirurgie du cancer du rectum, et ainsi pouvoir proposer une stratégie personnalisée.

Enfin, d'autres situations similaires comprenant des antécédents de traitement complexe de pathologies pelviennes pourraient constituer des facteurs de risque de complications en chirurgie rectale et nécessiteraient d'être étudiées de façon plus approfondie telles qu'un antécédent d'hystérectomie ou de radiothérapie pour cancer du col de l'utérus (82).

Concernant les tumeurs du rectum et de prostate de découverte synchrone, nous avons proposé, à partir des différentes situations cliniques potentielles, un algorithme de traitement qui nécessite d'être validé. Toutefois une telle validation ne pourrait se faire sur la base de données rétrospectives, même à grande échelle, en raison de la faible incidence des tumeurs synchrones. Une validation par la recherche d'un consensus de Delphes pourrait être alors une alternative (83).

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice : Santé Publique France, 2019.
2. 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.
3. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjordahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007;246(2):207-14.
4. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med*. 1979;22(3):277-81.
5. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *The British journal of surgery*. 1982;69(10):613-6.
6. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Archives of surgery*. 1998;133(8):894-9.
7. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986;1(8496):1479-82.
8. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-9.
9. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993;341(8843):457-60.
10. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg*. 1995;82(10):1297-9.

11. Nash GF, Turner KJ, Hickish T, Smith J, Chand M, Moran BJ. Interactions in the aetiology, presentation and management of synchronous and metachronous adenocarcinoma of the prostate and rectum. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(7):456-62.
12. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46.
13. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-82.
14. Bonnetain F, Bosset JF, Gerard JP, Calais G, Conroy T, Mineur L, et al. What is the clinical benefit of preoperative chemoradiotherapy with 5FU/leucovorin for T3-4 rectal cancer in a pooled analysis of EORTC 22921 and FFCD 9203 trials: surrogacy in question? *Eur J Cancer.* 2012;48(12):1781-90.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-74.
16. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3376-85.
17. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am.* 2001;28(3):473-90.

18. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-72.
19. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):1990-6.
20. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(5):1097-105.
21. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1233-9.
22. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296(19):2329-35.
23. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
24. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8.

25. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4178-86.
26. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181(3):956-62.
27. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Ancukiewicz M, Hall E, Goitein M, et al. Secondary carcinogenesis in patients treated with radiation: a review of data on radiation-induced cancers in human, non-human primate, canine and rodent subjects. *Radiat Res.* 2007;167(1):12-42.
28. Cardis E, Howe G, Ron E, Bebeshko V, Bogdanova T, Bouville A, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot.* 2006;26(2):127-40.
29. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2000;154(2):178-86.
30. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.* 2007;168(1):1-64.
31. Abdel-Wahab M, Reis IM, Wu J, Duncan R. Second primary cancer risk of radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer: an analysis of SEER data. *Urology.* 2009;74(4):866-71.
32. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005;128(4):819-24.

33. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol*. 2008;180(5):2005-9; discussion 9-10.
34. Margel D, Baniel J, Wasserberg N, Bar-Chana M, Yossepowitch O. Radiation therapy for prostate cancer increases the risk of subsequent rectal cancer. *Ann Surg*. 2011;254(6):947-50.
35. Hinnen KA, Schaapveld M, van Vulpen M, Battermann JJ, van der Poel H, van Oort IM, et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4510-5.
36. Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(3):661-8.
37. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, et al. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(5):1141-5.
38. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of Secondary Cancer Development After High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy and Image-Guided Brachytherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011.
39. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology*. 2009;55(5):1037-63.
40. Walsh P. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In : Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A eds. *Campbell's urology*. Philadelphia WB Saunders, 1998 : 2565-2588.

41. Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8198-203.
42. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Valverde A, Lelong B, Rivoire M, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10093):469-79.
43. Lelong B, de Chaisemartin C, Meillat H, Cournier S, Boher JM, Genre D, et al. A multicentre randomised controlled trial to evaluate the efficacy, morbidity and functional outcome of endoscopic transanal proctectomy versus laparoscopic proctectomy for low-lying rectal cancer (ETAP-GRECCAR 11 TRIAL): rationale and design. *BMC Cancer*. 2017;17(1):253.
44. Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer: The GRECCAR 5 Randomized Trial. *Ann Surg*. 2017;265(3):474-80.
45. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3773-80.
46. Prudhomme M, Alline M, Chauvat J, Fabbro-Perray P, Ripoché J, Bertrand MM, et al. Primary prevention of peristomal hernias via parietal prostheses: A randomized, multicentric study (GRECCAR 7 trial). *Dig Liver Dis*. 2016;48(7):812-6.
47. Cotte E, Villeneuve L, Passot G, Boschetti G, Bin-Dorel S, Francois Y, et al. GRECCAR 8: impact on survival of the primary tumor resection in rectal cancer with unresectable synchronous metastasis: a randomized multicentre study. *BMC Cancer*. 2015;15:47.
48. Bretagnol F, Panis Y, Rullier E, Rouanet P, Berdah S, Dousset B, et al. Rectal cancer surgery with or without bowel preparation: The French GRECCAR III multicenter single-blinded randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(5):863-8.

49. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
50. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7.
51. Lakkis Z, Vernerey D, Mege D, Faucheron JL, Panis Y, Tuech JJ, et al. Morbidity and oncological outcomes of rectal cancer impaired by previous prostate malignancy. *Br J Surg.* 2019;106(8):1087-98.
52. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *The lancet oncology.* 2014;15(2):184-90.
53. Hain E, Maggiori L, Manceau G, Mongin C, Prost AIDJ, Panis Y. Oncological impact of anastomotic leakage after laparoscopic mesorectal excision. *Br J Surg.* 2017;104(3):288-95.
54. Wang S, Liu J, Wang S, Zhao H, Ge S, Wang W. Adverse Effects of Anastomotic Leakage on Local Recurrence and Survival After Curative Anterior Resection for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2017;41(1):277-84.
55. Espin E, Ciga MA, Pera M, Ortiz H, Spanish Rectal Cancer P. Oncological outcome following anastomotic leak in rectal surgery. *Br J Surg.* 2015;102(4):416-22.
56. Jang JH, Kim HC, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Anastomotic Leak Does Not Impact Oncologic Outcomes After Preoperative Chemoradiotherapy and Resection for Rectal Cancer. *Ann Surg.* 2019;269(4):678-85.

57. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253(5):890-9.
58. Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ, et al. Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: a prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(2):208-14.
59. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil and Leucovorin With Radiation in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: Initial Results of the Chinese FOWARC Multicenter, Open-Label, Randomized Three-Arm Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3300-7.
60. Hallbook O, Sjobahl R. Anastomotic leakage and functional outcome after anterior resection of the rectum. *The British journal of surgery.* 1996;83(1):60-2.
61. Mongin C, Maggiori L, Agostini J, Ferron M, Panis Y. Does anastomotic leakage impair functional results and quality of life after laparoscopic sphincter-saving total mesorectal excision for rectal cancer? A case-matched study. *International journal of colorectal disease.* 2014;29(4):459-67.
62. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2001;88(3):400-4.
63. Sage PY, Trilling B, Waroquet PA, Voirin D, Girard E, Faucheron JL. Laparoscopic delayed coloanal anastomosis without diverting ileostomy for low rectal cancer surgery: 85 consecutive patients from a single institution. *Tech Coloproctol.* 2018;22(7):511-8.

64. Baulieux J, Olagne E, Ducerf C, De La Roche E, Adham M, Berthoux N, et al. [Oncologic and functional results of resections with direct delayed coloanal anastomosis in previously irradiated cancers of the lower rectum]. *Chirurgie*. 1999;124(3):240-50; discussion 51.
65. Olagne E, Baulieux J, de la Roche E, Adham M, Berthoux N, Bourdeix O, et al. Functional results of delayed coloanal anastomosis after preoperative radiotherapy for lower third rectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2000;191(6):643-9.
66. Cutait DE, Cutait R, Ioshimoto M, Hyppolito da Silva J, Manzione A. Abdominoperineal endoanal pull-through resection. A comparative study between immediate and delayed colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(5):294-9.
67. Remzi FH, El Gazzaz G, Kiran RP, Kirat HT, Fazio VW. Outcomes following Turnbull-Cutait abdominoperineal pull-through compared with coloanal anastomosis. *Br J Surg*. 2009;96(4):424-9.
68. Hallet J, Milot H, Drolet S, Desrosiers E, Gregoire RC, Bouchard A. The clinical results of the Turnbull-Cutait delayed coloanal anastomosis: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2014;18(6):579-90.
69. Corte H, Maggiori L, Treton X, Lefevre JH, Ferron M, Panis Y. Rectovaginal Fistula: What Is the Optimal Strategy?: An Analysis of 79 Patients Undergoing 286 Procedures. *Ann Surg*. 2015;262(5):855-60; discussion 60-1.
70. Boullenois H, Lefevre JH, Creavin B, Calmels M, Voron T, Debove C, et al. What is the functional result of a delayed coloanal anastomosis in redo rectal surgery? *ANZ J Surg*. 2019;89(5):E179-E83.
71. Kavanagh DO, Quinlan DM, Armstrong JG, Hyland JM, O'Connell PR, Winter DC. Management of synchronous rectal and prostate cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(11):1501-8.

72. Lavan NA, Kavanagh DO, Martin J, Small C, Joyce MR, Faul CM, et al. The curative management of synchronous rectal and prostate cancer. *Br J Radiol.* 2016;89(1057):20150292.
73. NICE Guidance - Prostate cancer: diagnosis and management: (c) NICE (2019) Prostate cancer: diagnosis and management. *BJU Int.* 2019;124(1):9-26.
74. Gys B, Fransis K, Hubens G, Van den Broeck S, Op de Beeck B, Komen N. Simultaneous laparoscopic proctocolectomy (TaTME) and robot-assisted radical prostatectomy for synchronous rectal and prostate cancer. *Acta Chir Belg.* 2019;119(1):47-51.
75. Sturludottir M, Martling A, Carlsson S, Blomqvist L. Synchronous rectal and prostate cancer--the impact of MRI on incidence and imaging findings. *Eur J Radiol.* 2015;84(4):563-7.
76. Lakkis Z, Manceau G, Bridoux V, Brouquet A, Kirzin S, Maggiori L, et al. Management of rectal cancer: the 2016 French guidelines. *Colorectal Dis.* 2017;19(2):115-22.
77. Foxtrot Collaborative G. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1152-60.
78. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2019.
79. Colonias A, Farinash L, Miller L, Jones S, Medich DS, Greenberg L, et al. Multidisciplinary treatment of synchronous primary rectal and prostate cancers. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(5):271-4; quiz 1 p following 4.

80. Buscail E, Blondeau V, Adam JP, Pontallier A, Laurent C, Rullier E, et al. Surgery for rectal cancer after high-dose radiotherapy for prostate cancer: is sphincter preservation relevant? *Colorectal Dis.* 2015;17(11):973-9.
81. Guandalino M, Dupre A, Francois M, Leroy B, Antomarchi O, Buc E, et al. Previous radiation for prostate neoplasm alters surgical and oncologic outcomes after rectal cancer surgery. *J Surg Oncol.* 2015;112(8):802-8.
82. Sabbagh C, Mauvais F, Chatelain D, Regimbeau JM. Short-term pathological and oncological outcomes after rectal cancer resection in patients with prior pelvic irradiation for another cancer. *Dig Liver Dis.* 2013.
83. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(4):401-9.

# **ANNEXES**

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p>	<h2>Étude GRECCAR</h2>	<p><i>Réf :</i></p> <p>N° Version : 3</p> <p>Date : 01/03/2015</p> <p>Page 82 sur 39</p>	 <p>C·H·U Hôpitaux de Bordeaux</p>
---	------------------------	--	---

## Étude rétrospective multicentrique évaluant la morbidité d'une exérèse rectale après cancer de prostate

<p><b>Investigateurs Principaux</b></p>	<p>Noms : <b>Professeur Eric Rullier et Docteur Etienne Buscaïl</b> Chirurgie digestive CHU de Bordeaux – Hôpital Saint-André - Bordeaux <a href="mailto:eric.rullier@chu-bordeaux.fr">eric.rullier@chu-bordeaux.fr</a> ; <a href="mailto:ebuscaïl@me.com">ebuscaïl@me.com</a></p> <p>Noms : <b>Professeur Bruno Heyd et Docteur Zaher Lakkis</b> Chirurgie digestive CHRU de Besançon – boulevard Fleming - Besançon <a href="mailto:bruno.heyd@univ-fcomte.fr">bruno.heyd@univ-fcomte.fr</a> ; <a href="mailto:zlakkis@chu-besancon.fr">zlakkis@chu-besancon.fr</a></p>
<p><b>Promoteur</b></p>	<p>Nom : <b>CHRU de Besançon</b> 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex <a href="mailto:recherche@chu-besancon.fr">recherche@chu-besancon.fr</a></p>
<p><b>Méthodologistes</b></p>	<p>Noms : <b>Professeur Franck Bonnetain et Dewi Vernerey</b> Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie CHRU de Besançon – boulevard Fleming - Besançon <a href="mailto:franck.bonnetain@univ-fcomte.fr">franck.bonnetain@univ-fcomte.fr</a> ; <a href="mailto:dvernerey@chu-besancon.fr">dvernerey@chu-besancon.fr</a></p>
<p><b>Data Manager</b></p>	<p>Nom : <b>Audrey Foubert</b> Unité de Méthodologie et de Qualité de Vie en Cancérologie CHRU de Besançon – boulevard Fleming - Besançon <a href="mailto:afoubert@chu-besancon.fr">afoubert@chu-besancon.fr</a></p>

### SYNOPSIS

<b>Titre</b>	Étude rétrospective multicentrique évaluant la morbidité d'une exérèse rectale après cancer de prostate
<b>Numéro d'enregistrement</b>	
<b>Phase</b>	Étude rétrospective
<b>Promoteur</b>	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon 2, place Saint-Jacques 25030 BESANCON cedex
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Pr Bruno HEYD et Pr Eric RULLIER
<b>Justification/ Rationnel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prostate et le rectum sont tous les deux des organes pelviens aux rapports très étroits.</li> <li>• La radiothérapie externe de prostate est une radiothérapie à hautes doses délivrant en général plus de 74 Gy. Une radiothérapie antérieure pourrait avoir comme effet d'induire une fibrose importante des tissus péri-prostatiques avec conséquence une difficulté supplémentaire pendant le temps d'exérèse pelvienne. L'impact d'une irradiation antérieure de prostate sur la dissection chirurgicale du rectum n'est pas décrit dans la littérature.</li> <li>• Le défi technique qui s'impose au chirurgien viscéral souhaitant réaliser l'exérèse d'une tumeur rectale après prostatectomie radicale va consister à identifier un plan de dissection antérieur au cours du temps chirurgical pelvien. La formation d'une zone de fibrose en avant du rectum est la conséquence de la mise en cicatrisation dirigée après ablation de la prostate. La perte de repères anatomiques antérieurs au cours d'une résection rectale après prostatectomie pourrait donc résulter en plusieurs difficultés opératoires supplémentaires.</li> <li>• Aucune étude dans la littérature ne décrit les conséquences d'un antécédent de traitement localisé de cancer de prostate sur une exérèse rectale carcinologique.</li> <li>• <u>Hypothèse</u> : Un antécédent de traitement de cancer de prostate localisé augmenterait la morbidité chirurgicale de la résection rectale</li> </ul>
<b>Nombre de centres</b>	Etude multicentrique : Centres GRECCAR
<b>Objectifs</b>	<u>Objectif principal</u> : L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence une

	<p>augmentation de la morbidité pelvienne au cours d'une résection rectale carcinologique après antécédent de traitement localisé de cancer de prostate.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluer le taux de conservation sphinctérienne et de stomie définitive</li> <li>• Evaluer le taux de perforation tumorale chirurgicale</li> <li>• Evaluer le taux de résection incomplète</li> <li>• Estimer la survie sans récurrence locale</li> </ul>
<b>Type d'étude</b>	Etude descriptive et comparative cas-témoins
<b>Nombre de patients</b>	444
<b>Critères de sélection des patients</b>	<p><u>Critères d'inclusion</u></p> <p><u>Pour les cas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients de sexe masculin</li> <li>• Adénocarcinome du rectum (pôle inférieur ≤ 15cm de la marge anale) réséqué par voie antérieure ou par amputation abdomino-périnéale avec exérèse partielle ou totale du mésorectum, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014.</li> <li>• Un antécédent de cancer de prostate localisé traité par prostatectomie totale et/ou radiothérapie externe et/ou curiethérapie.</li> </ul> <p><u>Critères d'inclusion</u></p> <p><u>Pour les témoins</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients de sexe masculin</li> <li>• Adénocarcinome du rectum (pôle inférieur ≤ 15cm de la marge anale) réséqué par voie antérieure ou par amputation abdomino-périnéale avec exérèse partielle ou totale du mésorectum, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014.</li> </ul> <p><u>Critères de non-inclusion</u></p> <p><u>Pour les cas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un cancer du rectum réséqué par voie transanale ou traité par simple stomie de dérivation.</li> <li>• Un cancer de prostate traité par hormonothérapie exclusive.</li> <li>• L'absence de données médicales pour la chirurgie rectale, tels que le compte-rendu opératoire et les données d'hospitalisation.</li> </ul>

	<p><u>Critères de non-inclusion</u> <u>Pour les témoins</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un cancer du rectum réséqué par voie transanale ou traité par simple stomie de dérivation.</li> <li>• Un antécédent de cancer de prostate.</li> <li>• L'absence de données médicales pour la chirurgie rectale, tels que le compte-rendu opératoire et les données d'hospitalisation.</li> </ul>
<p><b>Critères d'évaluation</b></p>	<p><u>Critère principal :</u> Tout événement infectieux du site opératoire pelvien survenant dans les 3 mois suivant l'intervention chirurgicale consistant en l'ablation du rectum sera considéré comme un événement de morbidité pelvienne. Ainsi une fistule anastomotique urinaire, colo-rectale/colo-anale, un abcès ou une collection pelvienne seront considérés comme des complications spécifiques.</p> <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de conservation sphinctérienne et de stomie définitive</li> <li>- Taux de perforation tumorale chirurgicale</li> <li>- Taux de résection incomplète défini par le compte-rendu anatomopathologique</li> <li>- Survie sans récurrence locale</li> </ul>
<p><b>Durée de l'étude</b></p>	<p>Période d'inclusion : 6 mois</p>
<p><b>Méthodologie statistique</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothèse H0 : Le taux de morbidité pelvienne dans le cadre d'une chirurgie rectale carcinologique sans antécédent de traitement localisé de cancer de prostate est de P0=16%.</li> <li>• Hypothèse H1 : Le taux de morbidité pelvienne dans le cadre d'une chirurgie rectale carcinologique avec antécédent de traitement localisé de cancer de prostate est de P1=57%.</li> <li>• Risque de première espèce alpha : 5%</li> <li>• Risque de deuxième espèce bêta : 10%</li> <li>• Puissance : 90%</li> <li>• 1 analyse intermédiaire et 2 analyses au total</li> <li>• Ratio cas/témoins : 1/2</li> <li>• Hazard ratio : 2</li> <li>• Nombre de patients nécessaires : 444 (148 cas et 296 témoins)</li> </ul>
<p><b>Calendrier</b></p>	<p>Début prévu de l'étude : Avril 2015</p>

### Calendrier de l'étude

Période d'inclusion estimée : 6 mois

Début de l'étude : Avril 2015

Fin des inclusions : Septembre 2015

Saisie et analyse des résultats : Octobre à Novembre 2015

## TABLE DES MATIERES

<b>I Informations générales</b>	<b>89</b>
<b>II justification scientifique de la recherche</b>	<b>90</b>
II-1 Rationnel	90
Références à la littérature scientifique	97
<b>III OBJECTIFS GENERAUX DE LA RECHERCHE</b>	<b>101</b>
III-1 Description de l'objectif principal	101
III-2 Description des objectifs secondaires	101
<b>IV CONCEPTION DE LA RECHERCHE</b>	<b>103</b>
IV-1 Critères d'évaluation principaux et secondaires.	103
IV-2 Description de la méthodologie de la recherche, visites et examens prévus.	104
IV-3 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais	105
IV-4 Description du ou des médicaments expérimentaux	106
IV-5 Durée prévue de participation des personnes	106
IV-6 Description des règles d'arrêt	106
IV-7 Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux	106
IV-8 Insu	106
IV-9 Données recueillies dans le cahier d'observation	106
<b>V POPULATION ETUDIEE</b>	<b>108</b>
V-1 Critères d'inclusion	108
V-2 Critères de non-inclusion	108
V-3 Procédure d'arrêt prématuré de traitement et procédure d'exclusion de la recherche	109
<b>VI TECHNIQUES APPLIQUEES AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE</b>	<b>110</b>
VI-1 Description du ou des techniques nécessaires à la réalisation de la recherche	110
<b>VII EVALUATION</b>	<b>110</b>
VII-1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité	110
VII-2 Méthodes et calendrier	110
<b>VIII EVALUATION DE LA SECURITE</b>	<b>111</b>
VIII-1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité	111
VIII-2 Procédure relatives aux évènements indésirables	111
VIII-3 Modalités et durée de suivi des personnes	111
<b>IX STATISTIQUES</b>	<b>112</b>
IX-1 Analyses intermédiaires	112
IX-2 Nombre de sujets nécessaires	112
IX-3 Degré de signification statistique prévu	112
IX-4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche	113
IX-5 Description des modalités de l'analyse	113
IX-6 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.	114
<b>X DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE</b>	<b>115</b>
X-1 Données et documents sources	115
X-2 Cahier d'observation	115
X-3 Modifications des données du cahier d'observations	116
X-4 Confidentialité	116
<b>XI CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE</b>	<b>118</b>

<b>XII CONSIDERATIONS ETHIQUES</b>	<b>120</b>
XII- 1 Avis consultatif du CPP	120
XII- 2 Information et consentement du sujet	120
<b>XIII TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS</b>	<b>121</b>
<b>ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE</b>	<b>121</b>
XIII – 1 Traitement des données	121
XIII – 2 Conservation des documents et des données	121
XIII – 3 Droit d'accès des patients	122
<b>XIV FINANCEMENT ET ASSURANCE</b>	<b>122</b>
XIV-1 Financement	122
XIV-2 Conventions	122
XIV-2-1 Centre investigateur	122
XIV-2-2 Investigateur	123
<b>XV REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</b>	<b>124</b>
<b>XVI LISTE DES ANNEXES</b>	<b>125</b>

### I INFORMATIONS GENERALES

Étude rétrospective multicentrique évaluant la morbidité d'une exérèse rectale après cancer de prostate : étude GRECCAR

- ✘ Numéro de code du protocole et numéro EudraCT :
- ✘ Le numéro de la version et la date

N° de Version	Date de création du document

- ✘ Le nom et les coordonnées du promoteur :  
CHRU de Besançon  
2 place Saint-Jacques  
25030 BESANCON Cedex
- ✘ Le nom, la qualité et les coordonnées du responsable de la recherche au niveau du promoteur :  
Pr. Marie-Christine WORONOFF-LEMSI  
Président de la DRCI  
CHRU de Besançon  
2, place Saint-Jacques  
25030 Besançon cedex
- ✘ Le nom et la qualité du ou des investigateurs et les coordonnées du ou des lieux de recherche :  
Pr Eric RULLIER  
Chirurgie Digestive  
CHU de Bordeaux – Hôpital Saint-André  
33000 Bordeaux  
  
Pr Bruno HEYD  
Chirurgie Digestive  
CHRU de Besançon  
Boulevard Fleming  
25030 Besançon cedex

## II JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

### II-1 Rationnel

#### II-1.1 Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme après 50 ans avec près de 70000 nouveaux cas en 2011. Il est responsable d'environ 8500 décès par an. Dans les stades localisés le traitement repose sur trois options thérapeutiques : la prostatectomie totale, la radiothérapie externe et la curiethérapie. Certaines équipes proposent également des traitements focaux par destruction aux ultrasons (HIFU) ou cryothérapie. La prostatectomie totale, la radiothérapie externe et la curiethérapie sont les trois modalités de traitement sont couramment utilisées dans les pays développés avec des disparités en fonction des pays avec par exemple une préférence pour l'option chirurgicale aux États-Unis alors qu'en France la radiothérapie externe est plus souvent privilégiée. Le choix entre ces modalités est fait sur des critères histologiques (score de Gleason et classification TNM) et biologique (taux de PSA) regroupés au sein de la classification pronostique de d'Amico [1].

La prostate est un organe pelvien se situant immédiatement dans la partie postérieure et inférieure de la symphyse pubienne et sous la vessie à laquelle elle adhère par sa base. Ses rapports se font en avant avec la symphyse pubienne, en arrière avec la paroi antérieure du rectum dont elle n'est séparée que par l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers. Codifiée par Walsh, la prostatectomie totale consiste à réaliser l'exérèse de la prostate en totalité associée à l'ablation des vésicules séminales et au rétablissement de la continuité de l'appareil urinaire par une anastomose vésico-urétrale tutorisée par une sonde urinaire [2]. L'intervention se termine par un drainage de la loge de prostatectomie en laissant le drain aspiratif à distance de l'anastomose. L'absence de fermeture des plans de dissection pelvienne va entraîner la formation d'adhérences et de fibrose post-opératoires et la loge de prostatectomie sera progressivement réoccupée par le rectum.

La radiothérapie externe de conformation avec ou sans modulation d'intensité est la deuxième option majeure de traitement. Elle permet également un traitement curateur en délivrant une dose minimale de 74 Gy pouvant aller jusqu'à 80 Gy au niveau la loge prostatique. Elle est indiquée en association à une hormonothérapie en cas de cancer à haut risque ou localement avancé. Elle est moins pourvoyeuse de séquelles génito-urinaires que le traitement chirurgical mais peut entraîner des lésions radiques avec des séquelles définitives (cystite, rectite). Le risque de cancer secondaire a également été décrit. La radiothérapie externe est généralement délivrée en association avec une hormonothérapie et peut donc constituer une option curative alternative à la prostatectomie. Même si la radiothérapie externe conformationnelle expose à moins de complications fonctionnelles que la prostatectomie, ses principaux effets secondaires peuvent néanmoins être une atteinte du système urinaire avec des troubles de la miction

ainsi qu'une atteinte par contiguïté du champ d'irradiation du rectum et de l'intestin grêle. Ainsi certains patients peuvent présenter une rectite ou une iléite radique. Toutefois les séquelles sur la fonction érectile sont moins fréquentes et importantes qu'après une prostatectomie et sont le plus souvent gérables par un traitement médical. La radiothérapie externe de prostate est une radiothérapie à hautes doses délivrant en général plus de 74 Gy. Une radiothérapie antérieure pourrait avoir comme effet d'induire une fibrose importante des tissus péri-prostatiques. L'impact d'une irradiation de prostate sur la dissection chirurgicale pelvienne n'est pas décrit dans la littérature.

### II-1.2 Cancer du rectum

Avec 40520 nouveaux cas en 2011, le cancer colorectal est le troisième en France en incidence et est responsable de 17526 décès par an représentant la deuxième cause de mortalité par cancer. L'âge moyen du diagnostic se situe autour de 70 ans. Dans les stades métastatiques la combinaison de chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles aux biothérapies telles que les anticorps monoclonaux ont permis un gain indéniable en survie globale. Les localisations secondaires hépatiques, pulmonaires ou péritonéales ne contre-indiquent plus une stratégie curative. La résection des métastases hépatiques associée à une chimiothérapie péri-opératoire, la chimio-hyperthermie intra-péritonéale et les instruments de radiofréquence font partie de l'arsenal thérapeutique des chirurgiens et des oncologues digestifs [3]. Dans les stades localisés le traitement du cancer du rectum peut consister en une résection endoscopique pour les petites tumeurs peu invasives de type Tis et T1sm1 ou en une ablation du rectum avec exérèse du mésorectum pour les tumeurs plus infiltrantes. Dans les stades plus avancés, en cas de lésion T3-T4 et/ou atteinte ganglionnaire locale évaluée par IRM pelvienne ou échographie endorectale, l'exérèse chirurgicale sera précédée par une radiochimiothérapie néoadjuvante et une chimiothérapie post-opératoire complétera le traitement.

La chirurgie du cancer du rectum a incontestablement été bouleversée par l'exérèse totale du mésorectum depuis la publication des travaux de Heald [4-6]. Par sa technique, il a été le premier à obtenir des résultats carcinologiques extrêmement bons en termes de récurrence locorégionale. En effet, la technique d'exérèse TME a permis de diminuer ce risque à 4% alors qu'auparavant il était estimé entre 15 et 40% [7-9]. Ces résultats s'expliquent par le fait que le mésorectum contient des dépôts tumoraux à distance de la tumeur rectale et parfois en-dessous expliquant le risque de récurrence locale en cas d'exérèse incomplète. Les études anatomo-cliniques ont montré qu'on ne retrouvait pas de présence de cellules tumorales au-delà de 4cm en-dessous du pôle inférieur de la tumeur ; la marge distale de sécurité doit donc être au minimum de 5cm. Ceci permet de ne réaliser qu'une exérèse partielle du mésorectum pour les tumeurs du haut rectum alors que l'exérèse doit impérativement être totale pour les tumeurs du moyen et bas rectum. La résection dite TME permet également de préserver les plexus nerveux pelviens sympathiques et parasympathiques desquels naissent les nerfs caverneux essentiels à la fonction sexuelle [10].

Sur le plan fonctionnel, la particularité de la chirurgie rectale par rapport à la chirurgie colique est le fait de devoir discuter la possibilité de réaliser une chirurgie conservatrice, c'est-à-dire envisager la conservation du sphincter anal avec réalisation d'une anastomose colorectale ou coloanale par opposition à une amputation abdomino-périnéale. L'intervention la plus fréquemment pratiquée est la résection antérieure du rectum avec anastomose colorectale mécanique transsuturée d'après la technique de Knight et Griffen [11]. Elle est indiquée pour les tumeurs basses situées ne relevant pas d'une amputation abdomino-périnéale.

En cas de rétablissement de la continuité, la confection d'une stomie latérale de protection est recommandée dans la résection des tumeurs rectales basses afin de réduire le risque de fistule anastomotique [12-14]. En effet en cas d'exérèse TME, il semblerait exister un plus grand risque de dévascularisation du moignon rectal et par conséquent une ischémie fréquente de la zone anastomosée [15]. Un test d'étanchéité doit également éliminer un défaut de l'anastomose [16].

La résection rectale avec exérèse totale du mésorectum peut être effectuée par laparotomie ou par abord coelioscopique sans différence sur le plan oncologique ou fonctionnel [17-20]. Lorsqu'une radio-chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée, la chirurgie rectale a généralement lieu dans un délai de six à huit semaines après la fin de l'irradiation afin d'optimiser le taux de réponse tumorale [21-24].

### **II-1.3 Facteurs de risque de morbidité pelvienne en chirurgie rectale**

Au premier plan de la morbidité pelvienne chirurgicale après résection du rectum se trouve la fistule de l'anastomose colorectale. De nombreuses études ont cherché à identifier les facteurs de risque de fistule anastomotique en chirurgie rectale carcinologique.

Dans la série de 272 patients de Rullier et al., le taux de fistule atteint 12% et en cas de fistule symptomatique le taux de mortalité peut atteindre 6 à 22% [25]. Le sexe masculin et une anastomose réalisée à moins de 5 cm de la marge anale multiplient le risque de fistule anastomotique respectivement par 2,7 et 6,5. L'obésité est également retrouvée comme facteur de risque.

L'analyse du registre suédois retrouve le même taux de 12% de fistule symptomatique avec une mortalité de 7,5% [26]. Le sexe masculin, une anastomose basse, une radiothérapie préopératoire et des problèmes techniques pendant l'intervention chirurgicale sont reconnus comme des facteurs de risque significatifs.

Dans une large étude de registre américaine portant sur plus de 72000 patients, Kang et al. a identifié la perte de poids et la malnutrition, les troubles hydro-électrolytiques, le sexe masculin et la confection d'une stomie de protection comme facteurs de risque indépendants de fistule colorectale [27].

L'étude réalisée à partir du registre danois par Bertelsen et al. montre que le tabagisme multiplie le risque de fistule colorectale par 1,88 [28].

Dans la série personnelle de Min Ro Lee, une anastomose à moins de 5cm de la marge anale (OR=5,32 p=0,006) et le recours à une transfusion sanguine (OR=3,90 p=0,032) sont les deux seuls facteurs de risque de fistule mis en évidence [29].

La série laparoscopique sud-coréenne publiée par Park et al. rapporte un taux de fistule à 6,3% sur 1609 patients [30]. Une anastomose basse, l'absence de stomie de protection, le sexe masculin, une radiochimiothérapie néoadjuvante, une tumeur localement avancée, une transfusion de concentrés globulaires et de multiples rangées d'agrafage sont significativement associés à la survenue d'une fistule anastomotique.

L'étude de la Cleveland Clinic associe fortement l'obésité avec une augmentation du risque de fistule anastomotique même si une proctectomie chez des patients obèses aboutit aux mêmes résultats oncologiques et fonctionnels [31].

Bien que la fistule anastomotique soit une des principales causes de morbidité et de mortalité après chirurgie colorectale, sa signification sur le pronostic oncologique est très discutée. De nombreuses études aux résultats opposés ont été publiées à ce jour.

Ainsi pour plusieurs auteurs la survenue d'une désunion anastomotique augmenterait significativement le risque de récurrence locale [32-34]. Une récente méta-analyse de Mirnezami et al. a ainsi retrouvé un doublement du taux de récurrence locale et une diminution de la survie globale en cas de fistule anastomotique [35]. Ces résultats sont en contradiction avec ceux publiés par Smith et al. au MSKCC et Eriksen et al. en Norvège qui ne retrouvent pas d'association entre fistule anastomotique et récurrence locale [36 - 37]. Une autre étude internationale ayant regroupé les résultats de plusieurs essais cliniques (Swedish Rectal Cancer Trial, Dutch TME trial, CAO/ARO/AIO-94 trial, EORTC 22921 trial et Polish Rectal Cancer Trial) n'a pas mis en évidence aucun impact d'une fistule symptomatique sur la survie spécifique liée au cancer [38].

D'autres études seront donc nécessaires afin de mieux comprendre la signification exacte de la fistule anastomotique en chirurgie rectale sur les résultats oncologiques de survie des patients.

### II-1.4 Critères de qualité en chirurgie carcinologique rectale

Comme pour la plupart des tumeurs solides, l'exérèse complète en marges saines dite résection R0 est l'objectif que doit atteindre tout chirurgien afin de réduire le risque de récurrence locorégionale et d'améliorer la survie des patients [39 - 40]. En chirurgie rectale la marge circonférentielle ou radiaire est un facteur déterminant de la récurrence locale. En effet en cas d'atteinte de la marge de section radiaire (résection dite R1), le taux de récurrence locale dépasse 25%. Une marge minimale de 2 millimètres est donc recommandée [41 - 42].

Concernant le curage ganglionnaire un nombre minimal de 12 ganglions est recommandé en chirurgie colique car il a un intérêt à la fois pronostique et thérapeutique [43-45]. Pour les tumeurs classés pN1, la survie à 8 ans passe de 56 à 90% en fonction du nombre des ganglions prélevés et pour les tumeurs classés pN2 de 43 à 71%. Cependant le taux de ganglions prélevés en chirurgie rectale peut être influencé par l'effet de la

radiothérapie néoadjuvante et un faible nombre de ganglions présent dans le curage pourrait au contraire être un facteur de bon pronostic en faveur d'une réponse tumorale [46].

L'exérèse du mésorectum est également un critère de qualité déterminant en chirurgie rectale [47]. Phil Quirke, un anatomopathologiste britannique, a établi une classification permettant d'apprécier la résection du mésorectum à l'examen anatomopathologique. Cette classification distingue les grades « complet », « presque complet » et les grades « incomplets ». L'analyse repose sur l'étude de plusieurs critères (épaisseur et aspect lisse du méso, profondeur des brèches, effet de cône, régularité de la marge de résection, musculature visible). En cas de mésorectum dit incomplet, le taux de récurrence locale est significativement augmenté par rapport à un mésorectum dit complet [48].

L'étendue de la proctectomie vers le bas est également un facteur déterminant puisque, contrairement à la chirurgie colique où le dogme des « 5cm » prévaut toujours, il est possible pour les tumeurs les plus basses situées de réduire cette marge distale afin d'éviter une amputation abdomino-périnéale et réaliser une conservation sphinctérienne. Ces avancées ont été rendues possibles par des études cliniques dans les années 1980 mettant en évidence l'absence d'extension microscopique au-delà de 2cm en dessous du pôle inférieur de la tumeur rectale [49 - 50].

Plus récemment des études anatomo-cliniques ont montré qu'une marge distale de 1cm était le plus souvent suffisante pour obtenir une exérèse macroscopiquement et microscopiquement complète [51]. Actuellement il est donc recommandé pour les tumeurs haut situées de sectionner le rectum et le mésorectum 5cm sous la limite inférieure de la tumeur et pour les tumeurs bas situées (moins de 5cm de la marge anale) d'obtenir une marge distale minimale de 1cm.

### II-1.5 Résection rectale après cancer de prostate

La prostate et le rectum sont tous les deux des organes pelviens aux rapports très étroits puisque les vésicules séminales et la prostate se situent immédiatement en avant du rectum, respectivement dans sa portion moyenne et basse. Ils ne sont séparés que par l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers.

#### II-1.5.1 Après prostatectomie

Le défi technique qui s'impose au chirurgien viscéral souhaitant réaliser l'exérèse d'une tumeur rectale après prostatectomie radicale va consister à identifier un plan de dissection antérieur au cours du temps chirurgical pelvien. En effet, comme nous l'avons précédemment et notamment pour les tumeurs du rectum les plus antérieures, la proctectomie va nécessiter une dissection en avant de l'aponévrose péritonéo-prostatique de Denonvilliers. Or ce plan aura déjà été « emprunté » par le chirurgien urologue au cours de la prostatectomie, d'après la technique de référence décrite par Walsh, afin de minimiser le risque d'envahissement des marges de résection. Dès lors l'ouverture de ce plan de dissection va de façon inhérente entraîner un remaniement des tissus de la loge

de prostatectomie. La formation d'une zone de fibrose en avant du rectum est la conséquence de la mise en cicatrisation dirigée après ablation de la prostate. La perte de repères anatomiques antérieurs au cours d'une résection rectale après prostatectomie pourrait donc résulter en plusieurs difficultés opératoires supplémentaires :

- Une nécessité de réaliser une exérèse élargie en avant en raison de l'impossibilité à distinguer la zone de fibrose d'un envahissement tumorale.

Un risque de plaie de l'urètre ou de la vessie englobés dans la zone de fibrose et difficilement identifiable.

L'absence de zone antérieure de comblement et d'adossement pour une anastomose colorectale, la loge prostatique étant vidée.

### II-1.5.2 Après radiothérapie externe de prostate

La radiothérapie externe de prostate est une radiothérapie à hautes doses délivrant en général plus de 74 Gy. Ceci a pour conséquence de contre-indiquer formellement toute irradiation ultérieure en raison du risque de dépassement des doses maximales admissibles des organes de voisinage. Par exemple, selon les recommandations de la Société Française de Radiothérapie Oncologique et l'Institut National du Cancer, les doses maximales admissibles pour la paroi rectale sont de 60Gy, 70Gy et 74Gy pour respectivement 50%, 25% et 5% du volume rectal au maximum. Au-delà de ces doses il existe un risque important de nécrose rectale. Ainsi un patient aux antécédents de radiothérapie prostatique ne pourrait bénéficier d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante pour une tumeur rectale même si une indication théorique existait.

Dès lors aucune stratégie alternative n'a fait l'objet d'études ou de recommandations pour cette situation particulière. En cas de tumeur dont l'exérèse serait rendue incertaine d'un point de vue carcinologique, une réduction tumorale au préalable pourrait être obtenue par l'administration d'une chimiothérapie systémique exclusive. Différents schémas de chimiothérapie pourraient être administrés. Par analogie aux traitements des sites métastatiques des cancers colorectaux, en particulier les métastases hépatiques, un traitement par FOLFIRINOX (une tri-chimiothérapie à base de 5-Fluorouracile, irinotecan et oxaliplatine) pourrait permettre une réduction tumorale optimale. Ces stratégies de chimiothérapie néoadjuvante nécessitent toutefois une validation et ne sont actuellement pas un standard thérapeutique.

Un antécédent de radiothérapie externe prostatique chez un patient présentant pose donc un problème de prise en charge et de plan de traitement au moment du diagnostic. Dans cette situation, l'absence de réalisation d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante pourrait exposer à un risque de récurrence locale plus important.

Par ailleurs l'impact d'une irradiation de prostate sur la dissection chirurgicale du rectum n'est pas décrit dans la littérature. Une radiothérapie antérieure pourrait avoir comme effet d'induire une fibrose importante des tissus péri-prostatiques avec conséquence une difficulté supplémentaire pendant le temps d'exérèse pelvienne. Sur la base du modèle

de la radiothérapie préopératoire rectale, plusieurs études anciennes et récentes ont montré une morbidité accrue après résection rectale en cas d'irradiation [52 - 53].

### II-1.6 Intérêt d'une étude multicentrique rétrospective

Après une revue exhaustive de la littérature il apparaît que très peu de publications ont été faites sur l'exérèse des tumeurs du rectum chez des patients ayant bénéficié d'un traitement localisé pour un cancer de prostate.

Ainsi à notre connaissance, seuls deux articles ont décrit les conséquences sur la morbidité de la chirurgie d'une radiothérapie externe pour cancer de prostate administrée au préalable.

Cho et al. a étudié huit cas de patients traités pour un cancer de la charnière rectosigmoïdienne après radiothérapie pour cancer de la prostate [54]. Sur le plan épidémiologique et diagnostique, les auteurs n'ont pas mis en évidence de particularités liées aux caractéristiques de la tumeur rectale ayant entraîné un retard à la prise en charge, c'est-à-dire que le tableau et la présentation clinique n'ont pas eu comme conséquence une erreur diagnostique. Aucune complication spécifique n'a été imputée à la radiothérapie prostatique. Les auteurs concluent que la radiothérapie de prostate ne doit pas faire méconnaître une autre pathologie tumorale sous-jacente ; et plus précisément des rectorragies après radiothérapie doivent faire rechercher en priorité un saignement d'origine digestive. Pour Cho et al. la radiothérapie de prostate n'augmente pas la morbidité de l'exérèse rectale.

Sabbagh et al. a, au contraire, montré dans une étude rétrospective comparative une augmentation de la mortalité, de la morbidité et de l'envahissement de la marge circonférentielle rectale au cours d'une proctectomie chez des patients ayant reçu au préalable un traitement par radiothérapie pour cancer de prostate ou cancer de l'endomètre [55]. En prenant comme groupe témoin une cohorte de patients traités par un schéma néoadjuvant classique de radio-chimiothérapie, les auteurs mettent en évidence une morbidité accrue passant de 30% à 77,7% chez les patients précédemment irradiés ( $p=0,01$ ). Quant au taux d'envahissement de la marge radiaire, il atteint 66% dans ce groupe alors qu'il est de 13% dans le groupe témoin ( $p=0,001$ ). Les auteurs en concluent qu'il est nécessaire d'envisager chez les patients aux antécédents de radiothérapie pelvienne d'autres stratégies thérapeutiques comme une chimiothérapie néoadjuvante ou une chirurgie d'exérèse plus élargie.

Ces deux études apportent des résultats contradictoires et par ailleurs aucune étude n'a fait état de l'impact d'un antécédent de prostatectomie radicale sur une résection rectale ultérieure.

Une étude multicentrique rétrospective permettrait donc de colliger une série de cas afin de mieux comprendre l'impact d'un antécédent de traitement localisé de cancer de prostate sur la qualité et la sécurité d'une exérèse rectale carcinologique.

### En conclusion,

La prostate et le rectum sont tous les deux des organes pelviens aux rapports très étroits.

La radiothérapie externe de prostate est une radiothérapie à hautes doses délivrant en général plus de 74 Gy. Une radiothérapie antérieure pourrait avoir comme effet d'induire une fibrose importante des tissus péri-prostatiques avec conséquence une difficulté supplémentaire pendant le temps d'exérèse pelvienne. L'impact d'une irradiation de prostate sur la dissection chirurgicale du rectum n'est pas décrit dans la littérature.

La formation d'une zone de fibrose en avant du rectum est la conséquence de la mise en cicatrisation dirigée après prostatectomie. La perte de repères anatomiques antérieurs au cours d'une résection rectale après prostatectomie pourrait donc résulter en une morbidité accrue.

Aucune étude dans la littérature ne s'est intéressée aux conséquences d'un antécédent de traitement localisé de cancer de prostate sur une exérèse rectale carcinologique.

Une étude rétrospective multicentrique permettrait de colliger une série de cas afin de mieux comprendre l'impact d'un antécédent de traitement localisé de cancer de prostate sur la qualité et la sécurité d'une exérèse rectale carcinologique

### Références à la littérature scientifique

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
2. Walsh P. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In : Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A eds. Campbell's urology. Philadelphia WB Saunders, 1998 : 2565-2588.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? Br J Surg. 1982 Oct;69(10):613-6.
5. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol. 1998 Sep;15(2):66-71.

6. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun 28;1(8496):1479-82.
7. Heald RJ. Total mesorectal excision is optimal surgery for rectal cancer: a Scandinavian consensus. *Br J Surg*. 1995 Oct;82(10):1297-9.
8. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894-9.
9. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1993 Feb 20;341(8843):457-60.
10. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg*. 2000 Oct;87(10):1288-99.
11. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery*. 1980 Nov;88(5):710-4.
12. Huser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2008 Jul;248(1):52-60.
13. Matthiessen P, Hallbook O, Rutegard J, Simert G, Sjordahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):207-14.
14. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 May;96(5):462-72.
15. Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson E, Heald RJ. Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998 Apr;85(4):526-9.
16. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lloyd D, Everson NW. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg*. 1990 Oct;77(10):1095-7.
17. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1718-26.
18. Kang SB, Park JW, Jeong SY, Nam BH, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): short-term outcomes of an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):637-45.
19. Penninckx F, Kartheuser A, Van de Stadt J, Pattyn P, Mansvelt B, Bertrand C, et al. Outcome following laparoscopic and open total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013 Sep;100(10):1368-75.
20. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Furst A, Lacy AM, Hop WC, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):210-8.
21. de Campos-Lobato LF, Geisler DP, da Luz Moreira A, Stocchi L, Dietz D, Kalady MF. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: the impact of longer interval between chemoradiation and surgery. *J Gastrointest Surg*. 2011 Mar;15(3):444-50.

22. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2396.
23. Habr-Gama A, Perez RO, Proscuschim I, Nunes Dos Santos RM, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jul 15;71(4):1181-8.
24. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD, Wong D, Paty PB, Weiser M, et al. Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*. 2004 Mar;47(3):279-86.
25. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg*. 1998 Mar;85(3):355-8.
26. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis*. 2004 Nov;6(6):462-9.
27. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg*. 2013 Jan;148(1):65-71.
28. Bertelsen CA, Andreassen AH, Jorgensen T, Harling H, Danish Colorectal Cancer G. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis*. 2010 Jan;12(1):37-43.
29. Lee MR, Hong CW, Yoon SN, Lim SB, Park KJ, Park JG. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2006 Sep-Oct;53(71):682-6.
30. Park JS, Choi GS, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):665-71.
31. Aytac E, Lavery IC, Kalady MF, Kiran RP. Impact of obesity on operation performed, complications, and long-term outcomes in terms of restoration of intestinal continuity for patients with mid and low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jun;56(6):689-97.
32. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg*. 2003 Oct;90(10):1261-6.
33. Fujita S, Teramoto T, Watanabe M, Kodaira S, Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol*. 1993 Oct;23(5):299-302.
34. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H, et al. Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg*. 2007 Dec;94(12):1548-54.
35. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 May;253(5):890-9.
36. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer G. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis*. 2005 Jan;7(1):51-7.

37. Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):1034-8.
38. den Dulk M, Marijnen CA, Collette L, Putter H, Pahlman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009 Sep;96(9):1066-75.
39. Bhangu A, Ali SM, Darzi A, Brown G, Tekkis P. Meta-analysis of survival based on resection margin status following surgery for recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012 Dec;14(12):1457-66.
40. Cass AW, Million RR, Pfaff WW. Patterns of recurrence following surgery alone for adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer.* 1976 Jun;37(6):2861-5.
41. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH, Pathology Review C, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):350-7.
42. Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009 Oct;52(10):1723-9.
43. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2912-9.
44. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20;25(18):2573-9.
45. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol.* 2003 Jan-Feb;10(1):65-71.
46. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Rawet V, Pereira DD, Sousa AH, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum.* 2008 Mar;51(3):277-83.
47. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet.* 1986 Nov 1;2(8514):996-9.
48. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1729-34.
49. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg.* 1983 Aug;198(2):159-63.
50. Williams NS. The rationale for preservation of the anal sphincter in patients with low rectal cancer. *Br J Surg.* 1984 Aug;71(8):575-81.
51. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer.* 1995 Aug 1;76(3):388-92.

52. Enker WE, Merchant N, Cohen AM, Lanouette NM, Swallow C, Guillem J, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg.* 1999 Oct;230(4):544-52; discussion 52-4.
53. Stevens KR, Jr., Fletcher WS, Allen CV. Anterior resection and primary anastomosis following high dose preoperative irradiation for adenocarcinoma of the recto-sigmoid. *Cancer.* 1978 May;41(5):2065-71.
54. Cho KJ, Christie D. Rectosigmoid cancer after radiotherapy for prostate cancer can be detected early and successfully treated. *Australas Radiol.* 2006 Jun;50(3):228-32.
55. Sabbagh C, Mauvais F, Chatelain D, Regimbeau JM. Short-term pathological and oncological outcomes after rectal cancer resection in patients with prior pelvic irradiation for another cancer. *Dig Liver Dis.* 2013 Jul 20.

### III OBJECTIFS GENERAUX DE LA RECHERCHE

#### III-1 Description de l'objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence une augmentation du taux de morbidité pelvienne au cours d'une résection rectale carcinologique après antécédent de traitement localisé de cancer de prostate.

#### III-2 Description des objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer comparativement différents paramètres chez des patients avec antécédent de traitement localisé de cancer de prostate :

Évaluer le taux de conservation sphinctérienne et de stomie définitive

Évaluer le taux de perforation tumorale chirurgicale au cours de la dissection pelvienne

Évaluer le taux de résection tumorale incomplète

Estimer la survie sans récurrence locale après résection rectale

### IV CONCEPTION DE LA RECHERCHE

#### IV-1 Critères d'évaluation principaux et secondaires.

##### Critère principal :

Tout événement infectieux du site opératoire survenant dans les 3 mois suivant l'intervention chirurgicale consistant en l'ablation du rectum sera considéré comme un événement de morbidité chirurgicale pelvienne. Ainsi, une fistule urinaire, anastomotique, un abcès ou une collection pelvienne seront considérés comme des complications spécifiques. Les éléments de morbidité seront rapportés selon la classification des complications chirurgicales postopératoires de Dindo et Clavien (voir Annexe 2).

##### Critères secondaires :

#### Taux de conservation sphinctérienne et de stomie définitive

La conservation sphinctérienne est définie par la possibilité de réaliser une anastomose digestive permettant de maintenir une continuité colorectale ou coloanale. Ainsi, une amputation abdomino-périnéale implique un échec de conservation sphinctérienne.

Une stomie définitive est définie par la mise en place d'une colostomie ou d'une iléostomie définitive en raison de l'impossibilité à réaliser un rétablissement de continuité.

#### Taux de perforation tumorale chirurgicale au cours de la dissection pelvienne

La perforation tumorale est définie par la survenue d'une effraction tumorale dans le champ opératoire au cours de la dissection chirurgicale ou par la description sur le compte-rendu d'anatomopathologie d'une zone de perforation macroscopique sur la tumeur.

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p>	<h2>Étude GRECCAR</h2>	<p><u>Réf :</u></p> <p>N° Version : 3</p> <p>Date : 01/03/2015</p> <p>Page 104 sur 39</p>	 <p>C·H·U Hôpitaux de Bordeaux</p>
---	------------------------	---	---

### Taux de résection incomplète

Une résection incomplète est définie sur le compte-rendu anatomopathologique ou sur le compte-rendu opératoire par un envahissement tumoral de la marge radiaire et/ou longitudinale de la pièce d'exérèse chirurgicale. Un envahissement microscopique sera classé R1 et un envahissement macroscopique sera classé R2.

### Survie sans récurrence locale

La récurrence locale est définie comme la preuve histologique ou radiologique de la récurrence pelvienne du cancer rectal après son ablation. Une récurrence métastatique à distance du pelvis (foie, poumons, etc.) ne sera pas considérée comme une récurrence locale.

La survie sans récurrence locale est l'intervalle de temps calculé entre la date de l'exérèse de la tumeur rectale et la date du diagnostic de la récurrence locale.

## IV-2 Description de la méthodologie de la recherche, visites et examens prévus.

### **Design :**

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective et comparative de type cas-témoins qui inclura au total 444 patients.

### **Déroulement de l'étude :**

#### **Screening et inclusion des patients**

Les patients inclus devront respecter les critères d'inclusion et de non-inclusion.

Concernant la sélection des patients dits « cas », l'intervention chirurgicale aboutissant à l'exérèse rectale doit impérativement avoir lieu entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014.

Dans l'objectif de maîtriser les facteurs de risques confondants de la morbidité chirurgicale au cours d'une résection rectale carcinologique nous procéderons à un appariement des cas et des témoins sur les principaux facteurs de risque de morbidité pelvienne décrits dans la littérature et ceci dans chaque centre.

Chaque patient « cas » inclus devra à l'inclusion être apparié de 2 patients « témoins ». L'appariement des 2 patients « témoins » devra être effectué selon la méthode suivante. Les deux patients « témoins » devront avoir les mêmes caractéristiques que le patient « cas » :

Localisation de la tumeur : haut, moyen, bas rectum

Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) : <20, 20-25, 25-30, >30

Traitement néoadjuvant (radiothérapie/radiochimiothérapie) pour les témoins des cas « prostatectomie » uniquement.

Les patients seront numérotés de la façon suivante :

Numéro du centre sur 2 chiffres + lettre C ou T (C pour Cas, T pour témoin) + n° d'inclusion chronologique du patient dans le centre sur 3 chiffres.

### **Calendrier de l'étude**

Durée d'inclusion des patients : 6 mois

Début de l'étude : Avril 2015

Fin des inclusions : Septembre 2015

Saisie et analyse des résultats : Octobre à Novembre 2015

### **IV-3 Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais**

*On réalisera un appariement des patients témoins par rapport aux patients cas dans chaque centre d'inclusion avant de minimiser les biais par rapport à la technique chirurgicale qui peut être différente en fonction des centres.*

*L'appariement sera effectué sur des critères de localisation tumorale, d'indice de masse corporelle et de traitement néoadjuvant de la tumeur rectale (pour les cas « prostatectomie »).*

#### IV-4 Description du ou des médicaments expérimentaux

*Non applicable*

#### IV-5 Durée prévue de participation des personnes

*Non applicable*

#### IV-6 Description des règles d'arrêt

*Non applicable*

#### IV-7 Procédures de comptabilité du ou des médicaments expérimentaux

*Non applicable*

#### IV-8 Insu

*Non applicable*

#### IV-9 Données recueillies dans le cahier d'observation

Un cahier d'observation papier sera utilisé pour le recueil des données cliniques. Il sera rempli par un attaché de recherche clinique.

Il n'est pas prévu dans cette étude que les données du CRF soient considérées comme des données sources. Toutes les données recueillies dans le CRF devront donc figurer dans le dossier source (dossier médical du patient).

Les données recueillies dans le CRF sont :

Données d'identification du patient : 1<sup>ère</sup> lettre du nom et 1<sup>ère</sup> lettre du prénom, mois et année de naissance, n° de patient.

Critères d'inclusion et de non inclusion.

Données générales : Date de décès et cause ou date de dernières nouvelles.

Caractéristiques de la tumeur prostatique (pour le groupe prostate) : date de début du traitement, type de traitement et caractéristiques du traitement.

Caractéristiques de la tumeur rectale : localisation, caractéristiques du traitement néoadjuvant, classification tumorale, résultats anatomopathologiques, caractéristiques de la chirurgie, complications, récurrence tumorale.

### V POPULATION ETUDIEE

#### V-1 Critères d'inclusion

Pour les cas :

Patients de sexe masculin.

Adénocarcinome du rectum (pôle inférieur  $\leq$  15cm de la marge anale) réséqué par voie antérieure ou par amputation abdomino-périnéale avec exérèse partielle ou totale du mésorectum, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014.

Un antécédent de cancer de prostate localisé traité par prostatectomie totale et/ou radiothérapie externe et/ou curiethérapie.

Pour les témoins :

Patients de sexe masculin.

Adénocarcinome du rectum (pôle inférieur  $\leq$  15cm de la marge anale) réséqué par voie antérieure ou par amputation abdomino-périnéale avec exérèse partielle ou totale du mésorectum, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2014.

#### V-2 Critères de non-inclusion

Pour les cas :

Un cancer du rectum réséqué par voie transanale ou traité par simple stomie de dérivation.

Un cancer de prostate traité par hormonothérapie exclusive.

L'absence de données médicales pour la chirurgie rectale, tels que le compte-rendu opératoire et les données d'hospitalisation.

Pour les témoins :

Un cancer du rectum réséqué par voie transanale ou traité par simple stomie de dérivation.

Un antécédent de cancer de prostate.

L'absence de données médicales pour la chirurgie rectale, tels que le compte-rendu opératoire et les données d'hospitalisation.

### V-3 Procédure d'arrêt prématuré de traitement et procédure d'exclusion de la recherche

#### Arrêt prématuré d'étude

À tout moment, l'investigateur de même que le promoteur se réservent le droit d'interrompre prématurément l'essai pour une raison médicale et/ou administrative. Ceci n'interviendra qu'après concertation mutuelle. Les raisons d'arrêt doivent être documentées de façon appropriée et l'arrêt de l'essai devra être notifié aux autorités compétentes concernées.

#### Sortie d'étude

*Non applicable*

#### Déviations au protocole

Toute déviation au protocole doit faire l'objet d'un rapport à l'investigateur principal et au promoteur dès que possible.

#### Retrait de consentement

*Non applicable*

### VI TECHNIQUES APPLIQUEES AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

VI-1 Description du ou des techniques nécessaires à la réalisation de la recherche

*Non applicable*

### VII EVALUATION

VII-1 Description des paramètres d'évaluation de l'efficacité

*Non applicable*

VII-2 Méthodes et calendrier

*Non applicable*

## VIII EVALUATION DE LA SECURITE

VIII-1 Description des paramètres d'évaluation de la sécurité

*Non applicable*

VIII-2 Procédure relatives aux évènements indésirables

*Non applicable*

VIII-3 Modalités et durée de suivi des personnes

*Non applicable*

## IX STATISTIQUES

### IX-1 Analyses intermédiaires

Une analyse intermédiaire est prévue lorsque la moitié des cas et des témoins auront été recueilli en utilisant l'alpha Spending Function et des frontières établies selon la méthode d'O'Brien Fleming pour rejeter H0 ou H1.

### IX-2 Nombre de sujets nécessaires

L'objectif est de montrer qu'il y a une augmentation de l'incidence du taux de sepsis pelvien dans les 3 mois suivant l'intervention chirurgicale consistant en l'ablation du rectum lorsque le patient a un antécédent de traitement localisé de cancer de prostate.

Nous posons donc les deux hypothèses suivantes :

Hypothèse H0 : Le taux de morbidité pelvienne dans le cadre d'une chirurgie rectale carcinologique sans antécédent de traitement localisé de cancer de prostate est de **P0=16%**.

Hypothèse H1 : Le taux de morbidité pelvienne dans le cadre d'une chirurgie rectale carcinologique avec antécédent de traitement localisé de cancer de prostate est de **P1=57%**.

Avec un risque de première espèce bilatéral de 5%, une puissance de 90%, une analyse intermédiaire et un ratio cas-témoins de 1:2, il est requis d'inclure 444 patients (148 cas et 296 témoins).

### IX-3 Degré de signification statistique prévu

Le risque de première espèce alpha est fixé à 5%.

Le risque de deuxième espèce beta est fixé à 10%.

La puissance statistique du test (1-beta) est donc de 90%.

### IX-4 Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Une analyse intermédiaire est prévue quand la moitié des cas et des témoins auront été recueilli en utilisant l'alpha Spending Function et des frontières établies selon la méthode d'O'Brien Fleming pour rejeter.

### IX-5 Description des modalités de l'analyse

Les analyses seront réalisées avec les logiciels SAS (version 9.3), Stata V12 ou R (en libre accès, version 2.15).

En premier lieu sera réalisée une description des caractéristiques cliniques des cas et des témoins. La description des variables qualitatives s'exprimera par des pourcentages et celle des variables quantitatives par des moyennes (écart-type) ou des médianes (min/max). Les caractéristiques seront ensuite comparées entre les 2 groupes (cas vs témoins) par des tests t ou Wilcoxon pour les variables quantitatives et des tests du Chi-2 ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Analyse des critères définis par des taux (taux de conservation sphinctérienne, taux de stomie définitive, etc...)

L'analyse sera réalisée par le biais de régressions logistiques conditionnelles afin de tenir compte de l'appariement des cas et des témoins pour estimer les odds ratios et leur

intervalle de confiance à 95% CI. Des ajustements sur des facteurs confondant non maîtrisés dans l'appariement des cas et des témoins pourront être faits.

La bonne calibration du modèle sera évaluée par le test d'Hosmer et Lemeshow et sa performance sera appréciée à l'aide de l'aire sous la courbe (AUC).

Une validation interne par technique de bootstrap sera également proposée afin d'asseoir la robustesse des résultats observés.

### Analyse de la survie sans récurrence locale

La survie sans récurrence locale sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée selon la présence d'un antécédent ou pas de traitement pour cancer de prostate par un test du Log-Rank.

Les données de survie seront résumées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées sous forme de taux, médianes et intervalle de confiance à 95 %.

### IX-6 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.

Un plan d'analyse sera réalisé avant le gel de la base de données.

### X DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

#### X-1 Données et documents sources

##### Définition :

Documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche.

Exemples : dossiers médicaux, fichiers administratifs, comptes rendus de laboratoire, notes de service, agendas et carnets d'autoévaluation des personnes se prêtant à la recherche, registres de dispensation de la pharmacie, enregistrements d'appareils automatisés, copie ou transcription authentifiée, microfiches, négatifs de photographie, microfilms ou supports magnétiques, radiographies, partie du cahier d'observation dans laquelle les données sont recueillies directement conformément aux dispositions du protocole, dossiers concernant les personnes se prêtant à la recherche et documents relatifs à la recherche conservés à la pharmacie, dans les laboratoires et dans les services médicotechniques impliqués dans cette recherche

#### X-2 Cahier d'observation

Le terme « cahier d'observation » désigne tout document quel que soit son support (par exemple support papier, optique, magnétique ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche et devant être transmises au promoteur.

Un exemplaire du cahier d'observation sera utilisé et complété pour chaque patient inclus dans l'étude. Les cahiers d'observation devront être remplis à l'aide d'un stylo à encre indélébile et complétés de manière lisible.

Il est de la responsabilité de l'investigateur de s'assurer du remplissage, de la relecture des cahiers d'observation ainsi que de leur approbation. Les cahiers d'observation devront être signés par l'investigateur ou par un membre autorisé. Ces signatures attestent de l'exactitude de l'information contenue. À tout moment, l'investigateur aura la responsabilité propre de l'exactitude et de l'authenticité de toutes les données cliniques et des résultats de laboratoire saisis dans le cahier d'observation.

Les personnes autorisées à compléter le cahier d'observations et à faire des corrections ou des changements/ajouts au cahier d'observations seront indiquées sur une page de signature.

Les exemplaires originaux sont la propriété du CHRU de Besançon et ne pourront être cédés à un tiers sans autorisation écrite du CHU excepté aux représentants du CHU de Besançon ainsi qu'aux autorités réglementaires.

### X-3 Modifications des données du cahier d'observations

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront proprement barrées laissant la donnée initiale lisible. Les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Toutes les corrections devront être faites sur le cahier d'observations original.

Lorsque des changements au cahier d'observations sont nécessaires, à la suite d'un déplacement d'un cahier d'observations original du lieu d'étude, de tels changements seront documentés sur un formulaire de correction de donnée qui sera signé par l'investigateur.

Le correcteur fluide ou le crayon de papier ne seront pas utilisés.

### X-4 Confidentialité

Selon les BPC, la confidentialité consiste au maintien du secret, vis-à-vis des personnes non autorisées, concernant les informations relatives à la recherche et aux personnes qui s'y prêtent.

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche biomédicale (par exemple, moniteurs, assistants de recherche clinique, auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais...) respectent les exigences de confidentialité prévues à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique.

Les dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des médicaments expérimentaux, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus sont prévus à l'article R. 5121-13 du code de la santé publique.

Sans préjudice des sanctions ordinales qui peuvent être prises par ailleurs, ces obligations s'appliquent dans les conditions et sous les peines prévues aux articles 226-13 et 226-14 du code pénal.

Conformément à l'article R. 5121-13 du Code de la Santé Publique, les investigateurs et les personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

Ils ne pourront, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au ministre chargé de la santé, aux médecins inspecteurs de santé publique, aux pharmaciens inspecteurs de santé publique, au directeur général et aux inspecteurs de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur.

Les investigateurs s'assureront que la confidentialité des données des patients est préservée. Tout document contenant des données relatives au patient et susceptible d'être communiqué au promoteur sera rendu anonyme. Les documents non transmis au promoteur comme le consentement éclairé signé seront conservés par l'investigateur dans une confiance absolue.

Tout produit, matériel, information orale ou écrite et documentation non publiée fournis, y compris le protocole, les annexes, les procédures et les cahiers de recueil des données ne pourront être remis ou divulgués, en totalité ou partie, à un tiers non autorisé sans l'accord préalable de l'investigateur principal ou coordonnateur ou du porteur de projet ou du promoteur. Toutes les parties signataires du présent protocole devront considérer comme confidentielles toutes les informations acquises ou déduites durant l'essai et prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter toute violation de leur confidentialité, à l'exception des informations devant être divulguées en conformité avec la loi.

## XI CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

### Définition du contrôle de qualité :

Techniques et activités à caractère opérationnel mises en œuvre dans le cadre du système d'assurance de la qualité, pour vérifier que les exigences de qualité applicables aux activités liées à la recherche sont satisfaites.

### Définition de l'assurance qualité :

Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies par écrit, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Lors des visites de contrôle de qualité, l'investigateur principal et les investigateurs devront mettre à disposition les documents suivants :

consentements éclairés, notes d'information

les cahiers d'observation avec les documents "source" (dossiers médicaux, radiographies de thorax, carnets de rendez-vous, etc....)

gestion des produits éventuels.

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur pourra s'assurer du suivi et de la bonne réalisation de l'étude, et notamment du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, des enregistrements et rapports, en accord avec les Procédures mises en place au sein du CHRU de Besançon et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les investigateurs associés acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de Qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique.

Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

consentement éclairé

respect du protocole de l'essai et des procédures qui y sont définies

qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc.).

## XII CONSIDERATIONS ETHIQUES

L'investigateur s'engage à ce que cette étude soit réalisée en conformité avec la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 concernant les recherches biomédicales, le décret d'application n° 2006-477 du 26/04/2006 modifiant le chapitre I er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales ainsi que les arrêtés en vigueur.

L'investigateur et le promoteur s'engagent à suivre les règles de bonnes pratiques cliniques (BPC) des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, mentionnées à l'article L. 1121-3 du code de la santé publique et à l'arrêté du 23 avril 2004.

### XII- 1 Avis consultatif du CPP

Aucune intervention spécifique n'étant réalisée sur l'homme, cette étude entre dans le champ d'application des études non interventionnelles.

Un avis consultatif sera demandé au CPP.

L'ouverture de centres supplémentaires fera l'objet d'un amendement présenté au CPP et ne pourra être effective qu'après accord du CCTIRS et déclaration auprès de la CNIL.

### XII- 2 Information et consentement du sujet

Un code d'identification sera attribué à chaque sujet inclus dans l'étude. La liste d'identification des sujets comprenant les numéros de code associés aux noms et adresses complètes des sujets inclus dans l'essai sera conservée par l'investigateur et ne sera pas disponible pour le promoteur.

Les sujets seront informés dans la note d'information qui leur sera remise que les données résultant de l'étude seront analysées et conservées informatiquement. En particulier, il sera précisé que les données individuelles les concernant ne seront accessibles qu'à l'investigateur et qu'une inspection par les autorités officielles ou un audit de qualité par des représentants du promoteur portant sur ces données est possible.

### **XIII TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES A LA RECHERCHE**

#### XIII – 1 Traitement des données

Les données recueillies dans les CRF seront saisies dans une base de données dédiée à l'étude via un logiciel de capture et gestion des données (Clinsight).

Des contrôles de cohérence seront programmés sur la base afin de s'assurer de la qualité des données saisies.

#### XIII – 2 Conservation des documents et des données

Pour permettre les évaluations et/ou les audits des autorités réglementaires, du promoteur ou son représentant, l'investigateur archivera les documents d'étude y compris les documents permettant l'identification de tous les patients inclus dans l'étude ou toute information suffisante permettant de faire le lien entre le cahier d'observation et les données sources, tous les originaux des formulaires de consentement signés, toutes les copies des cahiers d'observation, les formulaires de déclaration des événements indésirables graves, les documents source, les enregistrements détaillés des traitements prescrits. Les enregistrements seront maintenus par l'investigateur, conformément aux recommandations de BPC, à la réglementation en vigueur ou à la convention signée entre les partenaires, durant la plus longue période d'archivage couverte par ces textes.

Aucun document relatif à l'étude sur les sites ne pourra être détruit sans l'autorisation préalable du promoteur. Si l'investigateur décide d'affecter les documents d'étude à une autre partie ou de les déplacer vers un autre lieu, il doit conserver dans son service un document permettant la traçabilité du dossier et le notifier au promoteur.

Si l'investigateur décide de supprimer ou changer un ou plusieurs centres d'étude, ou s'il décide de se retirer de l'étude pour une quelconque raison, le CHRU de Besançon en sera préalablement informé. Les documents d'étude devront alors être transférés à un autre représentant comme un autre investigateur, à une tierce institution ou au CHU de Besançon. L'investigateur devra obtenir l'autorisation écrite du CHRU de Besançon avant

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p>	<h2>Étude GRECCAR</h2>	<p><u>Réf :</u> N° Version : 3 Date : 01/03/2015 Page 122 sur 39</p>	 <p>C·H·U Hôpitaux de Bordeaux</p>
---	------------------------	--	---

de transférer tout document d'étude, même si les conditions relatives à l'archivage sont respectées.

### XIII – 3 Droit d'accès des patients

Conformément à la loi en vigueur, les patients disposent d'un droit d'accès à leur dossier médical. Conformément à la loi de janvier 2002, les patients et leurs proches se verront communiquer l'endroit où ils pourront s'enquérir des résultats de l'étude. Conformément à la loi « Informatique et Libertés » (loi 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée par la loi 2004-801 du 6 Août 2004) le type de données recueillies concernant les sujets participant à cette étude serait adressé à la CNIL si ce recueil n'entrait pas dans le cadre de la méthodologie de référence MR001. Les sujets seront informés de cette procédure et de leur droit d'accès et de rectification des données les concernant.

Un traitement des données personnelles va être mis en œuvre pour permettre l'analyse des résultats, dans des conditions assurant leur confidentialité. Ces données pourront, dans des conditions garantissant leur confidentialité, être transmises aux Autorités de santé françaises ou étrangères.

Le patient dispose d'un **droit d'accès** et **de rectification**.

Le patient dispose également d'un **droit d'opposition** à la transmission de vos données personnelles utilisées dans le cadre de cette étude. Ces droits s'exercent auprès du médecin Investigateur qui le suit dans le cadre de l'étude et qui connaît son identité.

## XIV FINANCEMENT ET ASSURANCE

### XIV-1 Financement

*Non applicable*

### XIV-2 Conventions

*Non applicable*

### XIV-2-1 Centre investigateur

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p>	<p><b>Étude GRECCAR</b></p>	<p><u>Réf :</u></p> <p>N° Version : 3</p> <p>Date : 01/03/2015</p> <p>Page 123 sur 39</p>	 <p>C·H·U Hôpitaux de Bordeaux</p>
---	-----------------------------	---	---

Lorsqu'une recherche est conduite dans un établissement de santé, le promoteur fait connaître préalablement pour information au directeur de l'établissement et le cas échéant au pharmacien chargé de la gérance de la pharmacie à usage intérieur les renseignements prévus respectivement aux articles R 1123.63 et R 1123-64 du code de la Santé publique.

Une convention financière sera établie entre le promoteur et chaque centre investigateur précisant notamment le remboursement d'éventuels coûts prévus par la recherche (temps d'ARC, dosages, frais de déplacement, etc.).

#### XIV-2-2 Investigateur

Un contrat de démarrage sera signé avec l'investigateur coordonnateur de l'étude. Il sera possible de prévoir qu'un contrat de démarrage soit signé avec chaque investigateur participant à l'étude.

Par ce contrat, l'investigateur s'engage à mener son projet à terme dans les conditions définies par le protocole et selon la législation en vigueur. Le promoteur s'engage à mettre en place un système d'assurance qualité, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

 <p>CHRU Besançon centre hospitalier régional universitaire</p>	<h2>Étude GRECCAR</h2>	<p><u>Réf :</u> N° Version : 3 Date : 01/03/2015 Page 124 sur 39</p>	 <p>C·H·U Hôpitaux de Bordeaux</p>
---	------------------------	--	---

### XV REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

- L'Investigateur transmettra au Promoteur une copie des résultats des essais qui feront l'objet de communications à des congrès (Posters) et/ou publications scientifiques.
- Sur lesdites communications et/ou publications scientifiques relatives à l'essai, l'Investigateur mentionnera :
  - Le Promoteur du projet : « Centre Hospitalier Universitaire de Besançon » sans distinction du site Jean Minjoz ou Saint Jacques.
  - La source de financement
- Les auteurs de la communication ou publication seront définis conformément aux recommandations internationales : International Committee of Medical Journal Editors « Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals » Updated October 2007, à défaut d'accord entre les investigateurs.

([http://www.icmje.org/roles\\_a.html](http://www.icmje.org/roles_a.html))

## XVI LISTE DES ANNEXES

### XVI-1 ANNEXE 1 : Déclaration d'Helsinki

#### **DECLARATION D'HELSINKI DE L'ASSOCIATION MEDICALE MONDIALE Recommandations à l'adresse des médecins dans le domaine de la recherche biomédicale portant sur des sujets humains**

Adoptée par la 18e Assemblée Médicale Mondiale  
Helsinki (Finlande), Juin 1964  
et amendée par les  
29e Assemblée Médicale Mondiale, Tokyo (Japon), Octobre 1975  
35e Assemblée Médicale Mondiale, Venise (Italie), Octobre 1983  
41e Assemblée Médicale Mondiale, Hong Kong, Septembre 1989  
et  
48e Assemblée générale  
Somerset West (République d'Afrique du Sud), Octobre 1996

#### **INTRODUCTION**

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'être humain. Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Ethique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il lui procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale.

L'objet de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique spécialement à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre, d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou thérapeutique à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoires à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et des règles internes de leur propre pays.

#### **I - PRINCIPES DE BASE**

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation

réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate, ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.

2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis pour examen, commentaire et conseil à un comité désigné spécialement à cet effet, indépendant du chercheur et du sponsor, à condition que la création de ce comité indépendant soit conforme aux lois et règlements en vigueur dans le pays où s'effectuent les recherches expérimentales.

3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.

4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.

5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.

6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.

7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.

8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.

10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.

11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet. Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.

12. Le protocole de la recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

### **II - RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AUX SOINS MEDICAUX (Recherche clinique)**

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et les inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques ou thérapeutiques en usage.
3. Lors d'un examen clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles. Cela n'exclut pas l'utilisation du placebo pour les examens pour lesquels il n'existe pas de méthode thérapeutique ou diagnostique prouvée.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au I-2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale à des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

### **III - RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS**

#### **(Recherche biomédicale non clinique)**

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.
2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
4. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

XVI-2 ANNEXE 2 : Classification de Dindo-Clavien

Grade	Définition
<b>Grade I</b>	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade I
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe
<b>IVb</b>	Défaillance multiviscérale
<b>Grade V</b>	Décès

**Étude rétrospective multicentrique évaluant la morbidité**

## d'une exérèse rectale après cancer de prostate

### CAHIER DE RECUEIL DE DONNEES

ANNEE DE NAISSANCE : |\_|\_|\_|\_|

CENTRE D'INCLUSION : .....

GROUPE : Antécédent cancer de prostate

Témoin

#### Fiche à renvoyer :

- Par mail : [zlakkis@chu-besancon.fr](mailto:zlakkis@chu-besancon.fr)
- Par fax : 03.81.66.83.66
- Par courrier : CHRU Besançon  
Service Chirurgie Digestive - Consultations  
2 boulevard Alexandre Fleming 25030 Besançon

#### A inclure dans le dossier :

- Photocopie fiche d'anatomopathologie de la tumeur rectale
- Photocopie du compte-rendu opératoire de la résection rectale

## Données générales

Date de naissance : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Décès : oui  non

Si décès, date : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Si décès, cause : cancer rectal  autre

Date de dernières nouvelles : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

Indice de masse corporelle : |\_|\_|

Tabagisme actif : Oui  Non

### Caractéristiques de la tumeur rectale

- Localisation de la tumeur rectale : Haut rectum  Moyen rectum  Bas rectum
- Date du début du traitement de la tumeur rectale : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|
- Type de traitement néoadjuvant :  
Aucun  Radiochimiothérapie  Radiothérapie seule  Chimiothérapie seule
- Classification tumorale pTNM : T |\_| N |\_| M |\_|
- Nombre de ganglions examinés : |\_|\_|
- Perforation tumorale peropératoire : Oui  Non
- Difficultés peropératoires de dissection : Oui  Non
- Marges de résection : R0  R1  R2
- Qualité d'exérèse du mesorectum : Complet  Presque complet  Incomplet
- Marge circonférentielle minimale : |\_|\_| mm
- **Marge circonférentielle minimale antérieure : |\_|\_| mm**
- Type de résection chirurgicale :  
Résection antérieure  Amputation-abdomino-périnéale  Pelvectomie totale
- Type d'anastomose :  
Aucune  Colo-rectale  Colo-anale  Autre
- Stomie temporaire de protection : Oui  Non
- Hauteur de l'anastomose (par rapport à la marge anale) : |\_|\_| cm
- Voie d'abord : Laparotomie  Cœlioscopie  Cœlio-Robot
- Durée d'intervention (incision à fermeture) : |\_|\_|\_| min
- Transfusion sanguine : Oui  Non
- Grade de morbidité post-opératoire selon Dindo-Clavien (0 à 5) : |\_|
- Morbidité chirurgicale post-opératoire (description aussi précise que possible) :





**Titre :** Impact pronostique et thérapeutique du cancer de prostate sur la prise en charge du cancer du rectum.

**Mots clés :** cancer du rectum ; cancer de prostate ; chirurgie ; radiothérapie ; prostatectomie ; complications ; fistule anastomotique ; récurrence locale.

**Résumé :** Le rectum et la prostate sont deux organes pelviens aux rapports anatomiques intimes. La survenue préalable ou concomitante d'un cancer de prostate pourrait modifier les résultats et la prise en charge du cancer du rectum. A l'aide de trois cohortes rétrospectives multicentriques, trois objectifs ont été définis. Premièrement, évaluer l'impact d'un antécédent de cancer de prostate sur la morbidité et le pronostic du cancer du rectum opéré. Ensuite, évaluer la morbidité d'une stratégie de rétablissement de continuité digestive. Enfin, étudier la prise en charge et les modalités de traitement cancers du rectum et de prostate synchrones.

Un antécédent de cancer de prostate augmentait significativement le taux de fistule anastomotique au

cours de la chirurgie rectale (25% vs. 14% ;  $p=0,019$ ) ainsi que le taux de récurrence locale (17% vs. 8% ;  $p=0,019$ ). Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation significative de la morbidité chirurgicale en cas de réalisation d'une anastomose digestive ( $p=0,08$ ). La réalisation d'une anastomose coloanale différée pourrait être la solution la moins morbide. Enfin, en cas de tumeurs synchrones, nous avons montré qu'une prise en charge à visée curative simultanée était possible pour les deux tumeurs et qu'un algorithme de traitement pourrait aider à la prise de décision.

La prise en charge d'un cancer du rectum métachrone ou synchrone d'un cancer de prostate est une situation peu fréquente. Une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée est essentielle.

**Title:** Prognostic and therapeutic impact of prostate cancer on rectal cancer management.

**Keywords:** rectal cancer; prostate cancer; surgery; radiotherapy; prostatectomy; complications; anastomotic leakage; local recurrence.

**Abstract:** Rectum and prostate are two pelvic organs with intimate anatomical relationships. Previous or synchronous prostate cancer may alter outcomes and management of rectal cancer. Using data from three multicenter retrospective cohorts, three objectives have been explored. First, assessing the impact of a history of prostate cancer on morbidity and prognosis of resected rectal cancer. Then, assessing safety and morbidity of a strategy with bowel restorative surgery. Finally, describing management and treatment of synchronous rectal and prostate cancer.

A history of prostate cancer significantly increased the

rate of anastomotic leakage at rectal surgery (25% vs. 14%,  $p = 0.019$ ) and local recurrence rate (17% vs. 8%,  $p = 0.019$ ). Then, we did not find any significant increased morbidity when digestive anastomosis was performed ( $p = 0.08$ ). Delayed coloanal anastomosis might be a safe option. Finally, simultaneous curative management is possible for synchronous prostate and rectal cancers; an algorithm could help decision-making.

Management of metachronous or synchronous rectal and prostate cancers is uncommon. Multidisciplinary and specialized decision is paramount.