

# LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU RECTUM CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE : quel bénéfice pour quel traitement ?

P. MARTINIVE (1), S. ALLEPAERT (2), D. VANDAELE (3), M. POLUS (3), C. COIMBRA (4), L. KOHNEN (4), J. COLLIGNON (5), E. LENNERTS (6), J. VANDERICK (1), P. COUCKE (7)

**RÉSUMÉ :** Dans les années à venir, nous serons de plus en plus amenés à prendre en charge des patients âgés en oncologie. Dans ce contexte, quelles sont les évidences scientifiques à notre disposition qui nous permettent de prendre en charge de façon correcte cette population oncologique âgée ? Les patients âgés présentent souvent de multiples co-morbidités pouvant interférer avec le traitement oncologique rendant d'autant plus complexe leur prise en charge. Le pic d'incidence du cancer du rectum se situe autour des 80 ans, loin au-dessus de l'âge moyen des patients inclus dans les études cliniques. La survie globale des patients traités pour un cancer du rectum s'est améliorée au cours de la dernière décennie, essentiellement pour des patients de moins de 75 ans. Le traitement du cancer du rectum nécessite une approche multidisciplinaire. L'évaluation gériatrique en fait partie intégrante. Elle permet de définir au mieux la stratégie thérapeutique en fonction de l'état général du patient, de son contexte neuropsychologique, fonctionnel et social. La radiothérapie joue un rôle majeur dans le traitement du rectum. Quelle est sa place chez les personnes âgées ? Bénéficient-elles également de la radiothérapie, comme la population jeune sélectionnée dans les études contrôlées ? Quel est l'impact de ce traitement sur la qualité de vie ? Voilà des questions essentielles auxquelles nous allons tenter d'apporter une réponse.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer colorectal - Gériatrie - Radiothérapie - Sujet âgé - Tumeur rectale*

**RADIOTHERAPY FOR ELDERLY PATIENT WITH RECTAL CANCER : WHICH BENEFIT ?**

**SUMMARY :** Age acts as a major risk factor of cancer. In the near future, with the aging of the population, we will treat more and more elderly patients with oncologic disease. Unfortunately, these patients are often excluded from randomized trials. How can we, therefore, define guidelines for this particular population of patients? Moreover, older patients often present multiple morbidities synchronously with the oncologic disease. This constellation of diseases makes the therapeutic strategy even more difficult. The highest incidence of rectal cancer is observed at 80 years old or above. This is significantly older than the mean age of the population included in clinical trials. Although, the prognosis of young patients with rectal cancer has improved over the past few decades, this is not the case for patients over 75 years old. A geriatric evaluation, as a part of a multidisciplinary approach, may allow to better select patient able to benefit from a combined treatment. Radiotherapy plays a crucial role in the treatment of rectal cancer. There are no solid data currently available on the real impact of radiotherapy on survival in an elderly population with rectal cancer. Do these patients really benefit from this treatment and what is the impact of radiotherapy on their quality of life? This review will try to give some answers to these important questions.

**KEYWORDS :** *Colorectal cancer - Geriatry - Elderly - Radiotherapy - Rectal tumour*

## INTRODUCTION

Le vieillissement progressif de la population a pour conséquence, non seulement, une augmentation sensible du nombre de cancers, mais également un nombre croissant de patients âgés dans nos services de radiothérapie et d'oncologie. La stratégie thérapeutique à adopter avec les patients gériatriques peut se révéler extrêmement difficile. Ceci s'explique, d'une part, par un manque de repères scientifiques évidents et, d'autre part, par une tolérance diffé-

rente au traitement dans une population rendue fragile par de nombreuses comorbidités. Les patients âgés sont largement sous-représentés dans les études contrôlées qui constituent le fondement de «*l'Evidence Based Medicine*». Les raisons d'exclusion sont souvent l'âge ( $\geq 75$  ans) et la présence de comorbidités (ex : cardiaque, respiratoire, diabète,...). Souvent, le praticien considère que ces patients ne sont plus aptes à entrer dans une étude clinique et, par conséquent, celle-ci n'est pas proposée. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer, dans cette population âgée, des patients présentant un état général et médical tellement précaire qu'un traitement anti-cancéreux puisse se révéler plus néfaste que bénéfique, voire même entraîner plus rapidement la mort du patient (1, 2).

Le cancer colorectal, dont le cancer du rectum en représente un tiers, est une des pathologies cancéreuses les plus fréquentes dans le monde, avec un million de nouveaux cas et 500.000 morts par an. En Europe occidentale et

(1) Chef de Clinique, (6) Chef de Clinique Adjoint, (7) Professeur, Université de Liège, Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Gériatrie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Service de Gastro-Entérologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Digestive, CHU de Liège.

(5) Chef de Clinique, Service d'Oncologie, CHU de Liège.

en Amérique du Nord, il constitue la deuxième cause de mortalité par cancer. L'incidence du cancer colorectal augmente avec l'âge pour atteindre un pic d'incidence vers 80 ans (3). Ces données épidémiologiques soulignent, une fois de plus, la discordance entre la population de patients recrutés dans les études cliniques et les patients rencontrés quotidiennement au cabinet de consultation. Bien que souvent associé au cancer du côlon, le cancer du rectum constitue une entité à part. Les différences entre le cancer du rectum et le cancer du côlon se marquent au niveau anatomique, fonctionnel, moléculaire et génétique (ex : les mutations des gènes *Kras* et *Braf*). Ces différences se répercutent dans la prise en charge thérapeutique du cancer du rectum. Par exemple, dans le cancer du rectum, le traitement chirurgical est souvent précédé ou suivi d'une (chimio-) radiothérapie, ce qui n'est pas le cas dans le cancer du côlon. De plus, l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum après une (chimio-) radiothérapie néoadjuvante n'est pas complètement élucidée (4).

Au cours de ces dernières décennies, la survie des patients atteints d'un cancer du rectum s'est progressivement améliorée. L'introduction de nouvelles techniques chirurgicales, comme la «*Total Mesorectal Excision*» (TME) et l'abandon progressif de la (chimio-) radiothérapie adjuvante remplacée par une approche de (chimio-) radiothérapie néoadjuvante, ont largement contribué à l'amélioration du contrôle local tumoral ainsi qu'à l'augmentation de la survie des patients. Néanmoins, ce bénéfice en survie n'est pas équivalent pour toutes les tranches d'âges; les patients de plus de 75 ans ne semblent pas en bénéficier (3).

Face à cette constatation, une réflexion de fond doit être entreprise sur la prise en charge des patients âgés ( $\geq 75$ ans) atteints d'un cancer du rectum. Tout d'abord, quelles sont les évidences scientifiques qui sont applicables à cette population de plus de 75 ans ? Pouvons-nous transposer, sur une population âgée, les résultats des études cliniques obtenus avec une population de patients «jeunes» ? Pouvons-nous appliquer les mêmes traitements à deux populations de patients («jeunes *versus* âgés») dont le seul point commun est la tumeur rectale ? Existe-t-il des outils permettant de mieux sélectionner ces patients et ainsi de définir une prise en charge thérapeutique plus adaptée à chaque individu ? Dans cette revue, nous allons tenter de répondre à ces questions en nous basant sur les données disponibles dans la littérature.

## QU'EST-CE UNE PERSONNE ÂGÉE EN ONCOLOGIE ?

Quel que soit l'âge, la tolérance aux traitements anti-cancéreux est très variable d'un patient à l'autre, mais cette variabilité est d'autant plus marquée chez les patients âgés. La population oncologique gériatrique apparaît d'emblée très hétérogène avec des patients qui toléreront très bien les traitements et d'autres qui présenteront des toxicités sévères nécessitant des réductions de dose, une pause thérapeutique, voire même une interruption définitive du traitement. Des outils permettant d'identifier, dans cette classe d'âge, les patients capables de supporter et de bénéficier d'un traitement oncologique seraient précieux. L'utilisation de l'âge comme seul facteur décisionnel apparaît fort réducteur et inadéquat. Il est préférable de se baser sur «l'âge physiologique» qui reflète mieux les capacités et les réserves des patients. L'évaluation gériatrique va prendre en compte de multiples variables comme : les capacités fonctionnelles du patient, la mobilité du patient, l'état cognitif, les comorbidités médicales, la dépression, la polymédication, le statut nutritionnel et l'encadrement social. Cette évaluation gériatrique a pour objectifs d'estimer l'autonomie du patient, d'éviter les réhospitalisations et/ou l'institutionnalisation ainsi que de prévoir et d'identifier précocement les éventuelles complications. Néanmoins, l'évaluation oncologique de la personne âgée nécessite, en plus d'une évaluation gériatrique classique, de répondre à deux questions fondamentales : (a) L'espérance de vie du patient sera-t-elle déterminée par le cancer ou par les comorbidités du patient ? (b) Quel sera l'impact du cancer et des traitements (chimiothérapie – radiothérapie – chirurgie) sur la qualité de vie du patient et sur son pronostic vital ? Afin de répondre à ces questions, plusieurs facteurs majeurs doivent être pris en compte dans l'évaluation du patient (tableau I). Seule une collaboration étroite entre les oncologues et les gériatres permet d'optimiser la prise en charge oncologique des personnes âgées (3, 5-7).

## LA PLACE DU TRAITEMENT NÉOADJUVANT DANS LE CANCER DU RECTUM CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Les études épidémiologiques montrent que la survie à 5 ans des patients atteints d'un cancer du rectum a augmenté progressivement de 60% à 70% au cours des deux dernières décennies. Ce gain est en grande partie attribuable

TABLEAU I. QUELQUES EXEMPLES D'ÉCHELLES D'ÉVALUATIONS GÉRIATRIQUES DONT IL FAUT TENIR COMPTE DANS L'ÉVALUATION ONCOLOGIQUE DU PATIENT ÂGÉ

L'état fonctionnel du patient	L'échelle de Karnofsky /OMS L'ADL ( <i>Activities of Daily Life</i> ) L'iADL ( <i>instrumental Activities of Daily Life</i> ).
L'équilibre et la marche	Le <i>get up and go</i> Le Tinetti
L'évaluation sociale	Le type de domicile Les aidants L'intervention de tierces personnes ...
Les comorbidités	Le CCI ( <i>Charlson-Comorbidity-Index</i> ) Le CIRS-G ( <i>Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric</i> )
L'état cognitif	MMSE ( <i>Mini Mental Scale Examination</i> )
L'état nutritionnel	Le MNA ( <i>Mini Nutritional Assesment</i> ) L'IMC ( <i>Indice de Masse Corporelle</i> ) L'albuminémie
Autres :	Les douleurs L'état cutané Les troubles sensoriels ...

à l'introduction et à l'utilisation systématique de la chirurgie selon la technique de la résection en totalité du mésorectum (TME) et de la (chimio-) radiothérapie préopératoire (8, 9). Malheureusement, ce bénéfice n'est observable que dans la population de moins de 75 ans. Pour les patients âgés, la survie à 5 ans reste inchangée et plafonne autour de 43% (10, 11). Cela s'explique par une mortalité postopératoire à 1 et à 6 mois largement plus importante dans la population âgée, comparativement à une population similaire plus jeune. Par exemple, dans la Dutch TME-Study, la mortalité en postopératoire des patients âgés comparativement à une population plus jeune est respectivement, à 1 mois de 7% *versus* 2,5% et à 6 mois de 14% *versus* 3,3% ( $p < 0,0001$ ) (12). Cette augmentation significative de la mortalité s'explique, en partie, par une augmentation de la fréquence des complications postopératoires, mais surtout par le fait que l'issue de ces complications est plus fréquemment mortelle chez la personne

âgée et ce, même quand la fréquence de survenue de la complication n'excède pas celle de la population jeune (6). Par exemple, l'incidence du lâchage de suture est la même quelle que soit la population. Par contre, on observe une augmentation de la mortalité chez les patients âgés (57% *versus* 8,2%) (10). Vu l'importante morbidité et mortalité postopératoires, il apparaît justifié de se poser la question de l'utilité d'un traitement néoadjuvant de (chimio-) radiothérapie chez des patients âgés.

Il est unanimement reconnu que la (chimio-) radiothérapie préopératoire diminue significativement les risques de récidives locales du cancer du rectum mais, jusqu'à présent, aucune étude n'a clairement démontré un bénéfice sur la survie globale du patient (8, 9). Par ailleurs, aucune étude randomisée ne s'est spécifiquement intéressée à la question du bénéfice du traitement néoadjuvant chez la personne âgée. La littérature concernant ces patients est très pauvre et le peu de données disponibles sont, la plupart du temps, issues de l'analyse d'une sous-population. Contrairement à la majorité des études, la Dutch TME-Study n'a pas fait de discrimination au niveau de l'âge des patients (9). Dans son analyse de sous-population issue de la Dutch TME-Study, Rutten et coll. ont montré la faisabilité, avec une toxicité acceptable pour l'âge, d'un traitement préopératoire de type court (5 x 5 Gy) suivi, dans les 5 jours (idéalement 3 jours), de la TME (12). Bien qu'il y ait une légère augmentation de la mortalité postopératoire à 6 mois dans le bras ayant reçu de la radiothérapie par rapport à la chirurgie seule, cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p = 0,27$ ). La mortalité n'est d'ailleurs pas plus influencée significativement ni par le stade TNM, ni par le type d'intervention chirurgicale. Tout comme dans une population jeune, la radiothérapie néoadjuvante (5 x 5 Gy = 25 Gy) chez le patient âgé réduit significativement les récidives locales à 5 ans par rapport à la chirurgie seule (5,4% *versus* 14%;  $p=0,02$ ). Par contre, le bénéfice d'un traitement néoadjuvant semble, paradoxalement, plus important chez les patients âgés. En effet, en particulier dans cette population âgée, la radiothérapie néoadjuvante a un impact bénéfique sur la survie sans métastases à distance (81% *versus* 69%;  $p = 0,07$ ) et sur la survie sans cancer (81% *vs* 66%;  $p = 0,03$ ), ce qui n'est pas le cas pour une population plus jeune. Ces résultats suggèrent que l'efficacité de ce schéma de radiothérapie est supérieure chez la personne âgée comparée à une population plus jeune (10, 12, 13).

Une étude rétrospective, récemment publiée, basée sur la population Hollandaise, stratifiée 642 patients ( $\geq 75$  ans) opérés pour un cancer du rectum pT2-3N0-2M0 entre ceux qui ont bénéficié d'une radiothérapie pré-opératoire (5 x 5 Gy) (346 patients) et ceux qui ont seulement bénéficié d'une chirurgie (296 patients). Cette étude confirme les observations précédentes avec une amélioration du contrôle local pour le groupe irradié (2% vs 6% de récurrences locales,  $p < 0,002$ ) mais malheureusement une augmentation de la fréquence des complications postopératoires pour ce groupe de patients (58% vs 42%,  $p < 0,0001$ ). Ces complications sont essentiellement des infections profondes : lâchage de sutures et abcès pelviens. La mortalité à 30 jours est identique pour les 2 groupes. Il est important de signaler que, indépendamment du traitement de radiothérapie, les co-morbidités influencent significativement le risque de complications postopératoires. Des co-morbidités sévères comme le diabète, un problème cérébro-vasculaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) multiplient par 4 le risque de mortalité à 30 jours (14).

Bien que, dans le nord de l'Europe, ce schéma court soit considéré comme étant le «standard» de traitement néo-adjuvant pour le cancer du rectum localement avancé, nos régions et le sud de l'Europe préfèrent un traitement de radiothérapie plus étalé dans le temps (25 x 1,8 Gy = 45 Gy), associé avec de la chimiothérapie concomitante (8, 15). Dans ce cas, la TME est pratiquée 6 à 8 semaines après la fin du traitement combiné. L'intérêt de ce traitement réside, essentiellement, dans la réduction de la taille de la tumeur («downsizing») au moment de l'opération. Malheureusement, il y a très peu, voire pas du tout, de données sur les patients âgés dans ces études cliniques de radiochimiothérapie (généralement, en raison d'une limite d'âge à 75 ans) (8, 16). L'adjonction de la chimiothérapie à la radiothérapie augmente significativement la toxicité aiguë du traitement, facteur non négligeable quand il s'agit de la personne âgée (17, 18).

Le problème se pose essentiellement pour les patients nécessitant une réduction du volume tumoral («downsizing») avant la chirurgie, mais dont l'état général ne permet pas un traitement long (chimio-) radiothérapie. Dans ce cas, la proposition de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) d'administrer un schéma court de (5 x 5 Gy), et d'attendre 6-8 semaines avant de pratiquer la TME pour obtenir une régression tumorale, apparaît comme

une alternative thérapeutique acceptable (5). En effet, Veenhof et coll. ont montré, avec cette séquence de traitement, que 11% des patients avaient une réponse complète. Ce chiffre passe à 43% si on inclut les patients chez qui on ne trouve que quelques cellules tumorales au sein d'un tissu cicatriciel (ypT0 et ypT1). Ces résultats sont comparables avec ceux obtenus après la radiochimiothérapie (19). Deux autres études rétrospectives ont également démontré la faisabilité de la technique, avec des résultats très encourageants et une excellente tolérance au traitement (20, 21). Soulignons toutefois qu'il s'agit là d'études rétrospectives avec un nombre limité de patients et une certaine prudence est donc de mise. Actuellement, une étude prospective randomisée, multicentrique à trois bras (Stockholm III), compare l'efficacité et la toxicité d'un schéma court classique (5x5Gy suivi de la TME dans les 5 jours après la fin de la radiothérapie) *versus* ce même schéma court mais avec la TME qui s'effectue 6-8 semaines après la fin de la radiothérapie *versus* un schéma long (25X1,8Gy) de 5 semaines de radiothérapie et une opération 6-8 semaines après la fin de la radiothérapie (22). L'analyse intermédiaire, sur la toxicité et la morbidité du traitement, ne montre pas de différences significatives entre les 3 bras de l'étude. Les résultats sur l'efficacité du traitement en termes de contrôle local et de survie du patient sont attendus avec intérêt (22).

#### Y A-T-IL TOUJOURS UNE PLACE POUR LA (CHIMIO-) RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE ?

Le traitement adjuvant (postopératoire) permet une meilleure sélection des patients et évite ainsi de «surtraiter» des patients dont le stade clinique a été surévalué. Par contre, ce traitement comporte de nombreux désavantages. Le premier de ceux-ci est la relative hypoxie du lit chirurgical, diminuant ainsi l'efficacité de la radiothérapie en générant une certaine radiorésistance des cellules cancéreuses laissées après l'opération. De plus, en postopératoire, la présence d'intestin grêle dans la zone d'irradiation est beaucoup plus fréquente, augmentant, de ce fait, fortement la toxicité du traitement. Presque la moitié des patients doivent interrompre le traitement en raison de manifestations indésirables. Plus de 50 % des patients ne commencent pas leur traitement de radiochimiothérapie dans des délais acceptables (idéalement < 8 semaines en postopératoire). Finalement, le contrôle local obtenu avec le traitement adjuvant est deux fois

moins bon qu'avec un traitement préopératoire (16, 23).

### QUEL TRAITEMENT DE RADIOTHÉRAPIE ?

La prise en charge des patients âgés nécessite une approche multidisciplinaire mais, avant toute chose, une évaluation gériatrique complète permettant de déterminer correctement le pronostic vital et les capacités du patient à tolérer les traitements anti-cancéreux. Si le patient âgé est en état de supporter une chirurgie, il n'y a pas de raison de le priver d'un traitement néoadjuvant sur le seul critère de l'âge. Relevons d'ailleurs que l'analyse des sous-groupes semble démontrer que les patients âgés bénéficient plus du traitement néoadjuvant que leurs homologues plus jeunes. De plus, il apparaît que c'est l'acte chirurgical qui pèse le plus lourd dans la morbidité et la mortalité à 1 et 6 mois après l'opération. Dans le cas d'une tumeur extirpable en marge saine, une radiothérapie courte sera préférée pour des raisons de tolérance immédiate et de logistique plus adaptée à la personne âgée. Néanmoins, en cas de comorbidités sévères, d'un PFS > 2 ou d'un âge avancé (> 85 ans) le bénéfice d'un traitement combiné peut être oblitéré par la survenue des complications (14). Si une réduction de volume tumoral est nécessaire avant la chirurgie pour assurer une résection en marge saine, un long délai entre la fin de la radiothérapie et l'intervention (6-8 semaines) est de mise afin d'obtenir le «downsizing» souhaité. Les «standards» de traitement conseillent un traitement long de radiothérapie (5 semaines de traitement). Tout comme démontré dans une population plus jeune, la radiochimiothérapie est probablement plus efficace qu'une radiothérapie seule, mais ce gain n'a pas été formellement démontré chez les personnes âgées. Donc, ce gain hypothétique doit être correctement évalué en tenant compte du risque accru de toxicité chez le patient de plus de 75 ans. On gardera, bien entendu, à l'esprit que ces patients semblent mieux répondre à la radiothérapie que leurs homologues plus jeunes (10, 12) et qu'une grande partie de l'efficacité du traitement en termes de contrôle local est perdue en cas de pause thérapeutique due à la toxicité. Enfin, pour les patients dont l'état général laisse à supposer qu'ils ne sont pas aptes à supporter un traitement long, mais dont une réduction de volume tumoral est nécessaire, le schéma court de 5 x 5 Gy, suivi de 6-8 semaines par une TME, apparaît comme une alternative possible. Finalement, certains patients ne peuvent bénéficier d'un traitement

curatif; dans ce cas, la radiothérapie peut également jouer un rôle à visée symptomatique et/ou à visée de contrôle local de la maladie. La dose ainsi que le fractionnement devront être évalués et adaptés à chaque patient.

### CONCLUSION

Il apparaît évident que la prise en charge oncologique du patient gériatrique est éminemment compliquée et nécessite une approche multidisciplinaire. L'évaluation gériatrique est recommandée pour différencier les sujets qui pourraient bénéficier d'un traitement, notamment de radiothérapie, des sujets à haut risque de toxicité et de complications (24). On ne peut que recommander la plus grande prudence dans l'interprétation et la transposition, chez le patient gériatrique, des résultats des études cliniques effectuées dans une population jeune.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Pignon T, Rafaramino F, Scalliet P.— Cancer and the elderly. Management. Decision aspects. *Rev Med Interne*, 2000, **21**, 765-776.
2. Pignon T, Scalliet P.— Radiotherapy in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1998, **27**, 129-130.
3. Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, et al.— EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev*, 2010, **36**, 83-90.
4. Bujko K, Bujko M.— Adjuvant chemotherapy for rectal cancer. *Lancet*, 2008, **371**, 1502-1503.
5. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, et al.— Treatment of the elderly colorectal cancer patient : SIOG expert recommendations. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 5-16.
6. Colorectal Cancer Collaborative Group.— Surgery for colorectal cancer in elderly patients : a systematic review. *Lancet*, 2000, **356**, 968-974.
7. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, et al.— Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient : what clinicians need to know? *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1019-1025.
8. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al.— Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 1114-1123.
9. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al.— Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 638-646.
10. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, et al.— Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol*, 2008, **9**, 494-501.
11. Shahir MA, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, et al.— Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients : a population-based study. *Eur J Cancer*, 2006, **42**, 3015-3021.

12. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, et al.— Survival of elderly rectal cancer patients not improved : analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 2295-2300.
13. Martijn H, Vulto JC.— Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer? *Eur J Cancer*, 2007, **43**, 2301-2306.
14. Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH, et al.— Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol*, 2013, **39**, 1087-1093.
15. Valentini V, Glimelius B.— Rectal cancer radiotherapy: Towards European consensus. *Acta Oncol*, 2010, **49**, 1206-1216.
16. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.— Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 1731-1740.
17. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al.— Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers : results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4620-4625.
18. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P.— Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2009, **124**, 2966-2972.
19. Veenhof AA, Bloemena E, Engel AF, et al.— The relationship of histological tumor regression grade (TRG) and two different time intervals to surgery following radiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2009, **24**, 1091-1096.
20. Radu C, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B.— Short-course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer - a retrospective study. *Radiother Oncol*, 2008, **87**, 343-349.
21. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al.— Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol*, 2009, **92**, 210-214.
22. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, et al.— Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg*, 2010, **97**, 580-587.
23. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al.— Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016) : a multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2009, **373**, 811-820.
24. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al.— Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, **55**, 241-252.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Martinive, Service de Radiothérapie, CHU de Liège, Belgique.  
Email : philippe.martinive@chu.ulg.ac.be