

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE ET DE LA RADIOCHIMIOOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU RECTUM

Martin Housset, Juliette Thariat. Hôpital européen G Pompidou – AP-HP

Le traitement du cancer du rectum non métastatique, repose avant tout sur la chirurgie, dont la qualité est très certainement le principal facteur pronostique. Les techniques chirurgicales actuelles permettent de proposer chez la majorité des patients un traitement plus efficace et le plus souvent moins mutilant, tout en respectant (voir améliorant) les règles d'une chirurgie carcinologique. La radiothérapie reste, pour la majorité des équipes, un traitement complémentaire à cette chirurgie, pour diminuer le taux de récurrences locales et si possible améliorer la survie. Différentes stratégies d'associations radio-chirurgicales ont été étudiées (préopératoire ou postopératoire, associée ou non à une chimiothérapie concomitante) pour aboutir à des protocoles thérapeutiques le plus souvent admis par la majorité des équipes, bien que ne correspondant pas aux principales conférences de consensus.

LA RADIOTHERAPIE DES CANCERS DU RECTUM EN 2005 VA AVOIR DEUX OBJECTIFS :

- Bien sur l'amélioration du pronostic locorégional et donc de la survie pour les lésions opérables
- Mais aussi poser la question d'une amélioration du taux de conservation sphinctérienne pour des lésions rectales basses.

QUEL EST LA MEILLEURE CHRONOLOGIE POUR LA RADIOTHERAPIE (EN PRE OU EN POST OPERATOIRE) ? FAUT-IL UNE CHIMIOOTHERAPIE CONCOMITANTE, RADIOSENSIBILISANTE ?.

1- La radiothérapie préopératoire

Le rationnel de la radiothérapie préopératoire est d'essayer d'augmenter le taux de contrôle pelvien, et de diminuer le volume tumoral. Elle peut permettre d'envisager, dans une population sélectionnée relevant initialement d'une amputation, une chirurgie avec conservation sphinctérienne.

Le schéma court (25 Gy en 5 fractions et 5 jours) :

Ce sont les équipes Suédoises qui ont mis en évidence l'efficacité de cette irradiation en préopératoire. Les premiers essais ont démontré une amélioration du taux de contrôle locorégional, mais aussi de la survie globale pour les patients initialement opérés de façon

curative (1-3). Ce bénéfice, évident dans des stades II et III ($p=0,02$) est plus discutable dans les Stades I. La surmortalité postopératoire immédiate observée dans l'essai Stockholm I, n'a plus été retrouvée dans les autres études, grâce à une amélioration des techniques d'irradiation. Cette radiothérapie courte, sur 5 jours, ne modifie pas l'extension tumorale ou/et ganglionnaire pour les patients opérés dans les 7 jours, et ne permet donc pas d'envisager une modification de l'indication chirurgicale posée avant tout traitement (conservation sphinctérienne ou amputation).

Dans les années 90, a été mis en évidence l'importance de l'exérèse totale du mésorectum, qui a permis de réduire le risque de rechutes pelviennes de 30 % à moins de 10 % en comparaison avec des séries chirurgicales historiques (4). Cette technique chirurgicale n'étant pas utilisée dans les premiers essais de radiothérapie préopératoire, l'intérêt des associations radiochirurgicales a été remise en question par beaucoup d'équipes, jusqu'à la publication d'un essai randomisé Hollandais portant sur 1 861 patients et comparant une chirurgie d'exérèse du mésorectum précédée ou non d'une irradiation préopératoire courte. Cet essai a mis en évidence une diminution du risque de rechute pelvienne en cas de radiothérapie préopératoire (2,4 % vs 8,2 %, $p < 0,001$). Ce bénéfice est retrouvé pour les tumeurs dont le pôle inférieur est situé entre 0 et 10 cm de la marge anale et pour les stades II et III (20). La radiothérapie préopératoire reste donc indispensable y compris en cas d'exérèse du mésorectum, à condition d'exclure les lésions haut situées ou de faible extension locale.

Irradiation préopératoire sur 5 semaines :

Ces techniques de radiothérapie préopératoire utilisent un fractionnement plus long avec une dose totale de 40 à 50,4 Gy en 4 à 6 semaines, avec une chirurgie différée à 6 à 8 semaines après la fin de l'irradiation. Ce schéma de radiothérapie permet de réduire dans un essai prospectif le taux de récidives pelviennes, le taux de rechutes métastatiques et d'augmenter la survie sans récidive sans d'augmentation du taux de complications (5).

Ces irradiations préopératoires sont maintenant le plus souvent associées à une chimiothérapie concomitante par 5 FU, à visée radiosensibilisante avec des taux de réponses complètes histologiques sur la pièce opératoire de 15 à 30 % (6-7). Le 5 FU en perfusion continue, en concomitant avec la radiothérapie, apparaît la meilleure modalité d'administration (8) avec une diminution de l'extension tumorale et ganglionnaire de 61 et 45% respectivement. Cette modalité de radio-chimiothérapie s'adresse surtout aux tumeurs bas situées, plus ou moins fixées et/ou associées à une atteinte ganglionnaire au bilan initial.

En France, en 2005, la radiothérapie préopératoire (45 à 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy), sans chimiothérapie concomitante, est encore bien implantée car correspondant aux recommandations de la Conférence de Consensus. Cette approche sera très certainement modifiée avec les résultats des essais EORTC 22921 et FFCO 9203. Ces deux études montrent un bénéfice en faveur d'une radio-chimiothérapie concomitante préopératoire, vs une radiothérapie conventionnelle, avec des taux de réponse histologique complète de 15% [ASCO 2004 #3504, 3626]. De plus, il semble exister une corrélation entre la survie et réponse histologique [ASCO 2004 #3505]. Cependant la toxicité de ces associations est majorée (9), justifiant une sélection des indications.

2- La radiothérapie postopératoire

L'intérêt théorique de la radiothérapie post-opératoire est de réserver l'irradiation pelvienne aux seules formes à haut risque de rechute loco-régionale. Le stade pTNM de la pièce opératoire permet de distinguer deux groupes pronostiques avec un groupe à faible risque de rechute pelvienne pour les patients classés T1N1, T2N1 ou T3N0 et un groupe à haut risque pour les patients classés T3 N+ ou T4 (18 à 24 % de rechutes pelviennes) qui justifient un traitement postopératoire, en l'absence de traitement néo-adjuvant (10).

Mais si la radiothérapie post-opératoire seule diminue dans plusieurs essais le taux de récidives pelviennes elle ne modifie pas la survie globale. En revanche, plusieurs essais prospectifs ont mis en évidence, une diminution du taux de récidives locorégionales et un gain de survie en faveur d'une radio-chimiothérapie concomitante post-opératoire (11-12). Le consensus du NIH est ainsi une radio-chimiothérapie concomitante postopératoire à 50,4 Gy, pour toutes les lésions T3, T4 ou N+, plus 6 cycles de chimiothérapie à base de 5FU. La chimiothérapie la plus efficace, concomitante à une irradiation postopératoire, est le 5FU en perfusion continue (13).

Mais dans la plupart de ces essais la chirurgie était sub-optimale car sans exérèse totale du mésorectum, mais il est plus que probable que cette radiochimiothérapie postopératoire a une influence sur le contrôle pelvien. Ces associations en postopératoire sont le plus souvent responsables d'une morbidité plus importante et d'une moindre observance que en préopératoire.

3- Radio (-chimio) thérapie pré ou post opératoire ?

L'essai Uppsala a comparé une radiothérapie préopératoire de 25 Gy en 5 fractions à une radiothérapie postopératoire à 60 Gy. Il a mis en évidence une différence significative, en

faveur de la radiothérapie préopératoire, pour le taux de rechutes pelviennes (13 et 22% ; $p=0,02$), mais sans différence pour la survie (14).

Les résultats de l'essai du NSABP R-03 (MS Roh ; ASCO 2004#3505), comparant une radiochimiothérapie en pré ou en postopératoire montrent une amélioration du taux de contrôle tumoral, de la survie sans récurrence, du taux de conservation sphinctérienne en faveur du bras préopératoire, mais non significatif. Le taux de réponse complète obtenu après la radiochimiothérapie préopératoire est de 25% et l'obtention d'une rémission complète, après radiochimiothérapie, est un facteur pronostique significatif pour la survie globale et la DFS.

L'essai du German CAO/ARO/AIO (15) confirme la supériorité d'une radiochimiothérapie préopératoire vs une radiochimiothérapie postopératoire. Plus de 800 patients ont été inclus dans cette étude. Le taux de récurrences locales est de 6 % vs 13 % ($p=0.02$), avec une moindre toxicité (14 vs 24% ; $p=0.01$), mais sans bénéfice sur la survie globale.

Deux méta analyses sur les essais de radiothérapie ou radiochimiothérapie pré et/ou postopératoire vs une chirurgie exclusive, confirment une diminution significative du taux de rechutes pelviennes chez les patients traités avec une association radio-chirurgicale. Ce bénéfice est surtout en faveur d'une irradiation préopératoire (16-17), mais seule la méta analyse de Camma retrouve une amélioration de la survie.

L'UTILISATION DE NOUVEAUX AGENTS DE CHIMIOThERAPIE DE MANIERE CONCOMITANTE A LA RADIOTHERAPIE FAIT L'OBJET DE NOMBREUSES ETUDES.

Plusieurs essais de phase II associant le 5 FU IV à l'oxaliplatine ou à l'irinotécan ont permis d'augmenter les taux de réponse histologique (18, 19, ASCO 2004 : #3607, #3696), mais avec une toxicité parfois souvent majorée.

L'utilisation de chimiothérapies par voie orale semble efficace dans les associations de radiochimiothérapie. Les dérivés du 5 FU sous forme orale [ASCO 2004#3538, 3559, 3676], sont actuellement évalués en les comparant à la forme IV du 5FU dans l'essai NSABP R04, ou associés à l'oxaliplatine [essai CORE, ASCO 2004#3552, 3560, 3637].

RADIOTHERAPIE ET TRAITEMENT CONSERVATEUR :

Selon les équipes le nombre de patients relevant d'une amputation varie de 20 à 40 %. L'hypothèse que la radiothérapie puisse diminuer ce taux impose de conserver une bonne fonction sphinctérienne, une bonne qualité de vie et de ne pas augmenter le risque de récurrences pelviennes.

Ces 20 dernières années plusieurs essais randomisés ont comparé une chirurgie seule avec une radiothérapie préopératoire suivie d'une chirurgie immédiate (2,5,6,20). Dans aucun de ces essais n'a été mis en évidence de différence en taux de conservation. Par contre l'essai de Lyon R90-01 comparant une chirurgie immédiate à une chirurgie différée, après radiothérapie première, met en évidence une augmentation significative du taux de réponses complètes et une augmentation du taux de conservation sphinctérienne, mais NS, en faveur d'une chirurgie différée (21). Toute approche conservatrice reposant sur une radiothérapie première impose une chirurgie différée à 5 ou 6 semaines.

Trois études ont comparé une radiothérapie classique à une radiochimiothérapie concomitante préopératoire (22, ASCO 2004 : #3504, #3626). Seule l'étude de l'EORTC 22921 montre un bénéfice en taux de conservation (52.4% vs 55.6%). Par contre l'essai du German CAO/ARO/AIO (15) comparant un radiochimiothérapie préopératoire, avec chirurgie différée à une radiochimiothérapie postopératoire, outre un bénéfice en survie, met en évidence une augmentation significative du taux de conservation sphinctérienne (19% vs 39%) en faveur du traitement néo-adjuvant.

Une autre approche, pour augmenter le taux de conservation sphinctérienne, est une augmentation de la dose d'irradiation délivrée en préopératoire. L'essai Lyon 96-02, qui teste cette hypothèse, montre une augmentation du taux de traitement conservateur de 44% à 76%, avec une bonne fonction sphinctérienne (23).

Dans tous les cas l'obtention d'une réponse tumorale complète est un facteur pronostique majeur, et une modification de la chirurgie doit en tenir compte, d'autant plus que la réponse tumorale est un facteur prédictif de la réponse ganglionnaire à un traitement néo-adjuvant (24,25).

Au total l'extension de l'indication d'un traitement conservateur demeure complexe, et de nombreux facteurs interviennent : le patient, l'extension tumorale, la réponse au traitement néo-adjuvant et le chirurgien. Une telle approche doit être pratiquée dans le cadre d'études prospectives.

BIBLIOGRAPHIE:

- 1/ Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1990 Jul 1;66(1):49-55.
- 2/ Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med*. 1997 Apr 3;336(14):980-7. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539.
- 3/ Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B; Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):896-902.
- 4/ Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 28;1:1479-82.
- 5/ Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. Medical Research Council Rectal Cancer Research Working Party. *Lancet* 1996;348:1605-10.
- 6/ Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, Bosset JF, Gignoux M, Arnaud JP, Desai C, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg*. 1988;208:606-14.
- 7/ Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Manton G, Pelissier EP, Mercier M, Chaillard G, Horiot JC. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:323-7.
- 8/ Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, Allen PK, Lynch PM, Guber G, Wolff R, Rich TA, Skibber J. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:1027-38.
- 9/ J.F. Bosset, G. Calais and A. Daban et al., EORTC Radiotherapy Group. Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group, *Eur J Cancer* 2004;40:219–224
- 10/ Tepper JE. Adjuvant radiation therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:3709-11.
- 11/ Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985;312: 1465-72
- 12/ Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, Kubista TP, Poon MA, Meyers WC, Mailliard JA, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:709-15.
- 13/ O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331:502-7.
- 14/ Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993 ;36:564-72
- 15/ R. Sauer, Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94), *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:124–5
- 16/ Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer : a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358:1291-304

- 17/ Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284:1008-15.
- 18/ Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, Barbet N, Atlan D, Adeleine P, Freyer G. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol*. 2003 ;21(6):1119-24.
- 19/ Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, Lin A, Bastidas JA, Young H, Dunphy EP, Fisher G. Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):132-7.
- 20/ E. Kapiteijn, C.A. Marijnen and I.D. Nagtegaal et al., for the Dutch ColoRectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *N Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
- 21/ Y. François, C.J. Nemoz and J. Baulieux et al., Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter saving surgery for rectal cancer: the Lyon R 90.01 randomized trial, *J Clin Oncol* 1999: 2396–2402.
- 22/ K. Bujko, M.P. Nowacki and A. Nasierowska-Guttmejer et al., Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy, *Radiother Oncol* 2004;72: 15–24
- 23/ J.P. Gerard, O. Chapet and C. Nemoz et al., Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96-02 randomized trial, *J Clin Oncol* 2004; 22: 2404–2409.
- 24/ Read TE, Andujar JE, Caushaj PF, Johnston DR, Dietz DW, Myerson RJ, Fleshman JW, Birnbaum EH, Mutch MG, Kodner IJ. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: histologic response of the primary tumor predicts nodal status. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47:825-31.
- 25/ Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004 ;240:711-7; discussion 717-8.