

Traitement néo-adjuvant du cancer du rectum

Dr Jean-Marc Gornet

Service de Gastroentérologie

Hôpital Saint-Louis



Le cancer du rectum : une entité différente du cancer du colon

- **Une chirurgie bien codifiée MAIS :**
 - ✓ Courbe d'apprentissage
 - ✓ Décision et technique parfois complexe (bas rectum)
- **La chimiothérapie :**
 - ✓ Stratégie péri-op toujours discutée si T localisée
- **La radiothérapie :**
 - ✓ Souvent nécessaire, critères de qualité impératifs
- **L'imagerie :**
 - ✓ IRM pelvienne indispensable, lecture difficile
- **L'histologie de la pièce :**
 - ✓ Importance de la standardisation du CR pour la décision post-op

➤ **Prise en charge pluridisciplinaire en centre expert**

Les tumeurs ne relevant pas d'un traitement néo-adjuvant

- **Cancer du haut rectum :**

- ✓ au dessus de la réflexion péritonéale
- ✓ 10 à 15 cm de la marge anale ou a plus de 7 cm du bord inférieur du sphincter
- Chirurgie d'emblée si T localisée, section du mésorectum 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur

- **Cancer localisés du bas et du moyen rectum : cas particuliers**

- ✓ Tumeurs T1sm1, N0, < 3 cm : exérèse endoscopique monobloc
- ✓ Tumeurs T1sm2 sans critères péjoratifs : endoscopie seule ou chirurgie ?
- ✓ Tumeurs T1sm3, T2N0 : chirurgie
- ✓ Tumeurs T3N0 < 4 cm : radiochimiothérapie néoadjuvante (RTCT) ou chirurgie d'emblée ?

Traitement néo-adjuvant du cancer du rectum avec métastases synchrones

□ Pas de standard validé

- **Si métastases non résécables :**
 - polychimiothérapie (incluant thérapie ciblée)
 - RT concomitante si tumeur symptomatique ?
- **Si métastases résécables :**
 - RTCT (RT : schéma court ou long + Folfox) puis chirurgie
 - CT pré-op (Folfox x 6), chirurgie, CT post-op (Folfox X 6)

Traitement médico-chirurgical des cancers du rectum localisés : Pourquoi ?

Séries historiques :

- **Après chirurgie seule sans exérèse totale du mésorectum :**
 - ✓ Récidives métastatiques ET récidives locales :
 - ✓ 15-30%, difficilement gérables, très douloureuses
 - **Augmenter la survie globale**
 - **Améliorer le contrôle local**

Rôle de la RT pré-opératoire

□ **La RT pré-op diminue le risque de rechute locale de moitié après chirurgie seule :**

▪ **sans exérèse totale du mésorectum :**

➤ Frykhol et al 1993 (n=471pts; Suivi médian 5 ans) : 13 vs 22% (p=0,02)

▪ **avec exérèse totale du mésorectum :**

➤ Van Gijn et al 2011 (n=1861 pts; suivi médian 12 ans) :) : 5% vs 11% (p < 0,0001)

□ **La RT n'a pas d'impact démontré sur la survie globale**

Radiothérapie ou Radiochimiothérapie néo-adjuvante ?

□ Une supériorité démontrée de la RTCT

- **Meilleur contrôle local**
 - ✓ EORTC 22921 : 11,8% vs 22,4%
 - ✓ FFCD9902 : 8,1% vs 16,5%
- **Meilleur taux de réponse histologique complète**
 - ✓ EORTC 22921 : 13,7% vs 5,3%
 - ✓ FFCD9902 : 11,4% vs 3,6%
- Toxicité aigue supérieure mais acceptable

Quel schéma de radiothérapie ?

Résultats à 5 ans	5x5Gy	50,4Gy (1,8/ fraction)
Nbre pts	162	161
Récidive locale (NS)	7.5%	5,7%
Métastases	27%	30%
Complications tardives sévères (NS)	5.8%	8.2%
AAP	37%	31%
Survie globale	74%	70%

Les schémas courts et longs sont équivalents
Contrôle local et survie comparables
Toxicité comparable

Quelle chimiothérapie ?

Le 5 FU en monothérapie reste le traitement de référence :

- 5 FU IV : bolus J1-J5 (Fufol) ou perfusion continue
- Xeloda non inférieur au 5 FU IV

L'ajout d'Oxaliplatine est inefficace :

- Plus de toxicité de grade III-IV
- Taux de résection et de conservation sphinctérienne identique
- Taux de réponse histologique complète et envahissement de la marge circonférentielle identiques

Ont été peu étudiés :

- **L'Irinotecan : une phase II randomisée négative**
- **Les thérapies ciblées (Cetuximab, Bevacizumab) : études de phase II négatives**
(objectif principal : taux de réponse histologique complète)

Quel schéma de Radiochimiothérapie en pratique ?

En France : CAP 50

- **50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction)**
 - Photons de haute énergie (3 ou faisceaux)
 - Irradiation conformationnelle 3D
 - Volume d'irradiation réduit épargnant le canal anal avec réduction des volumes après 44 Gy

- **Chimiothérapie concomitante :**
 - **Xeloda 1600 mg/m² en deux prises les jours de RT**

- **Chirurgie : 7 +/- 1 semaine après la fin de la RT**

Radiothérapie pré-opératoire ou post-opératoire ?

	RTCT pré-op.	RTCT post-op.	
Nbre pts	393	396	
Conservation sphinctérienne	39%	19%	p = 0.004
Rechute locale à 10 ans	7,1%	10.1%	p=0.048
Survie à 10 ans	59.9%	59.6%	NS

Radiothérapie pré-opératoire ou post-opératoire ?

	RTCT pré-op.	RTCT post-op.	
Nbre pts	399	237	
Toxicité aigue grade 3-4	27%	40%	P= 0.001
Toxicité chronique grade 3-4	14%	24%	P= 0.01

Un rationnel fort pour un traitement pré-opératoire

Quels sont les candidats à la RTCT néoadjuvante ?

- **Cancers du bas et du moyen rectum :**
 - **N+ quel que soit le T**
 - **Tumeurs T3/T4 quel que soit le N**
 - **Evaluer la réponse thérapeutique avant chirurgie**
 - Candidats sélectionnés à un trt conservateur
 - **Stratégie post-opératoire selon histo de la pièce**
 - Apport probable du Folfox adjuvant si N+
 - Apport possible si T4N0
 - Pas de bénéfice si réponse histologique complète

Conclusion

- **La radiochimiothérapie néoadjuvante à base de 5 FU augmente le taux de contrôle local et de réponse histologique complète des tumeurs T3/T4 et/ou N+**
- **Elle n'apporte aucun bénéfice sur :**
 - Le taux d'épargne sphinctérienne
 - La survie sans progression et la survie globale
- **De nouvelles stratégies sont nécessaires pour améliorer le pronostic (survie à 5 ans, 55%)**
 - Intérêt des stratégies péri-opératoires intensifiées ?