



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication brève

Acquis et objectifs de la recherche clinique sur le cancer du rectum

Clinical research for rectal carcinoma: State of the art and objectives

P. Maingon^{a,*}, J.-M. Simon^a, C.-H. Canova^a, I. Troussier^a, N. Besson^{b,c},
É. Caillot^{b,c}, F. Huguet^{b,c}

^a Service d'oncologie radiothérapie, GHU La Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b Université Pierre-et-Marie-Curie, Sorbonne université, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France

^c Service d'oncologie radiothérapie, hôpital Tenon, 20, rue de la Chine, 75020 Paris, France

INFO ARTICLE

Mots clés :

Cancer du rectum
Recherche clinique
Radiothérapie
Chimioradiothérapie

Keywords:

Radiation oncology
Radiation oncology
Combined modality treatment
Chemoradiation
Clinical research

RÉSUMÉ

Le traitement des cancers du rectum repose sur une prise en charge pluridisciplinaire et le plus souvent sur une approche multimodale comprenant la gastro-entérologie, l'oncologie médicale, l'oncologie-radiothérapie et la chirurgie. Les différents objectifs qui doivent être discriminés dépendent des caractéristiques de la tumeur. Le défi de la prise en charge des petites tumeurs repose sur la conservation d'un sphincter fonctionnel sans risque de récurrence locale. Le traitement standard des maladies localement évoluées vise, par ordre de priorité, à guérir le malade en minimisant les séquelles tardives de la prise en charge. Chacune de ces situations cliniques se trouve désormais démembrée grâce aux progrès de la chirurgie et d'une approche personnalisée au patient à la caractéristique clinique de la maladie. Elles sont désormais l'objet d'études thérapeutiques spécifiques.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The treatment of rectal carcinoma is based on multidisciplinary strategy and multimodal approaches including gastrointestinal tract specialists, medical oncologists, radiation oncologists and surgery. The different objectives should be declined according to the characteristics of the tumours. The aim of the therapist would be to select the best strategy offering to the patient to be cured with as less as possible late adverse toxicity. The challenge of the treatment of small tumours is to maintain a functional anal sphincter while minimizing the risk of local recurrence. The standard treatment of locally advanced disease is aiming firstly to cure the patient and secondly to prevent late complications. Each of these clinical presentations of the disease has to be considered as a whole taking into account the new surgical techniques and a personalized approach adapted to the tumour. Nowadays they should be studied with dedicated clinical trials.

© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le traitement des cancers du rectum repose sur une prise en charge pluridisciplinaire et le plus souvent sur une approche multimodale comprenant la gastro-entérologie, l'oncologie médicale, l'oncologie-radiothérapie et la chirurgie. À ces spécialistes vient

s'ajouter, dans l'arbre décisionnel de la prise en charge des traitements, les spécialistes en imagerie, les radiodiagnosticiens ou spécialistes en médecine nucléaire, les pathologistes et bientôt les biologistes moléculaires. Les différents objectifs qui doivent être discriminés dépendent des caractéristiques de la tumeur (sa taille, sa localisation par rapport au sphincter, ses critères d'agressivité et son extension locorégionale). La mission des thérapeutes est de proposer la meilleure stratégie offrant au patient la possibilité de guérir de la tumeur avec un minimum de séquelles. Le défi de la prise en charge des petites tumeurs repose sur la conservation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.maingon@aphp.fr (P. Maingon).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.019>

1278-3218/© 2017 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

d'un sphincter fonctionnel sans risque de récurrence locale. Le traitement standard des maladies localement évoluées vise, par ordre de priorité, à guérir le malade en minimisant les séquelles tardives de la prise en charge. Chacune de ces situations cliniques se trouve désormais démembrée grâce aux progrès de la chirurgie et d'une approche personnalisée au patient à la caractéristique clinique de la maladie. Il est possible, même pour des maladies localement évoluées, de personnaliser la prise en charge thérapeutique, notamment à partir de l'évaluation précoce de la réponse tumorale à un traitement d'induction [1]. À chaque problématique clinique correspond désormais un spectre de protocole d'évaluation adaptée.

2. Tumeurs localisées de pronostic favorable

Le traitement standard du cancer du rectum est l'exérèse rectale précédée d'une chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients à risques de récurrence locale. La chirurgie d'exérèse complète du mésorectum est associée à une morbidité qui altère la qualité de vie. La chimioradiothérapie, si elle entraîne une réponse tumorale complète, rend la chirurgie extensive inutile. Les résultats de l'essai Greccar 2 suggère, pour les tumeurs rectales de stade T2, T3 sélectionnées, qu'une exérèse locale pourrait être une alternative raisonnable à la chirurgie radicale [2]. Cet essai a montré qu'une réponse histologique complète est plus fréquente en cas de petites tumeurs (40 % pour les tumeurs classées T2, T3, inférieures à 4 cm). Ces patients en situation de bonne réponse n'ont pas été atteints de métastase ganglionnaire dans le mésorectum. Enfin, cet essai a confirmé l'excellente valeur prédictive négative de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) initiale en cas de cancer cliniquement N0. Elle permet de confirmer que l'exérèse locale est une bonne alternative à la chirurgie radicale.

La préservation d'organe pour les cancers du rectum comporte, soit l'option observationnelle, soit la tumorectomie transanale. La stratégie observationnelle proposée par l'équipe d'Habr-Gama est difficile à reproduire en raison de la faible sensibilité de l'imagerie pour affirmer la réponse complète [3,4]. À l'opposé, la tumorectomie permet de bénéficier de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire afin de s'assurer de la réalité de la réponse tumorale et de la quantifier. Une mauvaise réponse constatée sur l'examen définitif permet de recommander une exérèse rectale radicale complémentaire.

La question pertinente actuelle est d'optimiser la réponse au traitement néoadjuvant afin d'augmenter le taux de réponse pathologique complète permettant de proposer une exérèse rectale limitée. Les solutions permettant d'améliorer les résultats basés sur ce critère principal sont de modifier la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie ou de proposer une chimiothérapie néoadjuvante avant la chimioradiothérapie, d'augmenter la dose de radiothérapie, d'introduire une curiethérapie de complément. L'addition de l'oxaliplatine à la capécitabine concomitante à la radiothérapie est associée à une augmentation de la toxicité sans bénéfice sur la réponse tumorale ni avantage sur la survie [5–7]. L'apport des thérapies ciblées comme des antiangiogéniques a été décevant [8,9]. La chimiothérapie néoadjuvante avant la chimioradiothérapie a été introduite pour les tumeurs localement avancées dans l'étude Greccar 4 et dans l'essai Prodigé 23 par le biais d'une trithérapie [10]. L'association de 5-fluoro-uracile-acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (folfrinnox) est également proposée dans l'étude Greccar 12. Son bras expérimental comporte quatre cycles de chimiothérapie d'induction avant la chimioradiothérapie, comparé dans une étude de phase 3 randomisée avec la chimioradiothérapie préopératoire. La chimioradiothérapie préopératoire comporte dans les deux bras de traitement une radiothérapie jusqu'à 50 Gy pour la tumeur rectale et de la capécitabine à 1600 mg/m²/j de radiothérapie (Cap50). L'objectif principal est

de comparer le taux de préservation d'organe entre ces deux bras expérimentaux un an après la chirurgie. Les objectifs secondaires sont classiques. Les critères d'inclusion concernent des tumeurs classées cT2T3, N0 ou N1 (en cas d'atteinte d'au plus trois ganglions), de taille inférieure ou égale à 8 cm, réduite à 4 cm pour des tumeurs localisées à moins de 10 cm de la marge anale. La chirurgie est programmée à la 10^e semaine, avec une évaluation de la réponse tumorale à la 8^e semaine après la fin du traitement néoadjuvant dans les deux bras. Une bonne réponse radiologique correspond à un résidu tumoral inférieur ou égal à 2 cm. L'exérèse locale est préconisée en cas de bonne réponse. L'ablation totale du mésorectum est indiquée en cas de mauvaise réponse. Deux cent dix-huit patients sont attendus sur une période d'inclusion de 36 mois.

Toujours dans le domaine de la conservation sphinctérienne, l'essai Opera s'attache à mesurer cet objectif à 3 ans lorsqu'est ajouté une radiothérapie endocavitaire de contact après une chimioradiothérapie standard pour les tumeurs classées T2, T2a ou T2b, N0 ou N1. Le bras standard comprend une radiothérapie externe de 45 Gy avec la capécitabine suivie d'un *boost* de 9 Gy en cinq fractions, comparé à un bras expérimental dans lequel, après les 45 Gy en 25 fractions, le complément local est adapté à la taille de la tumeur. Si la lésion résiduelle est de taille inférieure à 3 cm, le complément est apporté par trois fractions de 30 Gy de radiothérapie de contact dans la tumeur AVANT l'irradiation externe. Si la tumeur fait plus de 3 cm, le complément de traitement est délivré APRÈS la radiothérapie externe, après une période de 2 semaines. Cette étude de phase III, qui a débuté en mars 2015, doit inclure 236 patients.

L'étude PROSPECT, conduite par le National Cancer Institute (NCI), compare chez des patients atteints de tumeurs classées T2N1, T3N0, T3N1 un bras standard comportant une chimioradiothérapie précédant une chirurgie classique suivie de chimiothérapie adjuvante par association de 5-fluoro-uracile, acide folinique et oxaliplatine (folfox) à un bras expérimental comportant une chimiothérapie par folfox pour 12 semaines précédant une évaluation par IRM. Si la réponse est jugée supérieure à 20 % sur l'IRM d'évaluation, le patient est ensuite conduit à la chirurgie sans chimioradiothérapie préopératoire. Les malades à haut risque en situation postopératoire se verront proposer une chimioradiothérapie postopératoire. Cette étude a débuté en janvier 2012. Elle doit recruter 1060 patients et se terminer au cours de l'année 2017. L'analyse finale portant sur le taux de résection pelvienne R0, la survie sans maladie, le temps à récurrence locale, la réponse pathologique complète et la survie globale est attendue dans 8 ans.

3. Tumeurs localement évoluées

Les questions majeures posées par les études s'adressant à cette population sont de deux ordres : faire face à l'échec à distance qui devient prédominant dans cette population de patient et, quand elle est possible, contribuer à une conservation sphinctérienne fonctionnellement satisfaisante. Le standard fait appel à une chimioradiothérapie associant capécitabine et radiothérapie d'au minimum 45 Gy en 5 semaines. L'essai Prodigé 23 compare cette chimioradiothérapie préopératoire à une chimiothérapie par folfrinnox précédant la chimioradiothérapie préopératoire chez des patients atteints d'une maladie localement évoluée rectale. L'objectif principal est basé sur la survie sans maladie, mesurée à 3 ans. Quatre cent soixante patients sont attendus dans cette étude qui a débuté en 2012 et dont l'arrêt des inclusions vient d'être prononcé. Les patients étaient atteints de tumeurs classées cT3 ou cT4, considérées potentiellement résecables après chimioradiothérapie. L'autre approche, qui fait suite à l'essai Greccar 4, ayant testé l'induction par l'association folfrinnox puis la délivrance d'une association chimioradiothérapie adaptée à la réponse tumorale

volumétrique, est le protocole Greccar 14, étude prospective de phase 3 dont l'objectif principal est de comparer ce traitement personnalisé à une attitude standard préopératoire pour des patients atteints de tumeurs classées T3c ou T3d, T4a ou T4b, quel que soit le statut ganglionnaire avec une marge circonférentielle avec le *fascia recti* prédictive de moins de 2 mm. Le bras expérimental dans une randomisation 2-1 teste l'apport de six cycles de folfirinix avant une réévaluation par IRM et TEP puis de proposer, en fonction de la réponse mesurée sur l'IRM chez les patients en situation de réponse de plus de 60 % et avec une marge circonférentielle avec le *fascia recti* de plus de 1 mm, une chirurgie seule, sans chimioradiothérapie préopératoire. Pour les patients du groupe favorable, après réponse estimée entre 40 % et 60 %, le traitement comporte une chimioradiothérapie de 50 Gy associée à la capécitabine avant la chirurgie d'exérèse de type exérèse totale du mésorectum. Pour les patients du groupe défavorable, avec une réponse inférieure à 40 % ou une marge circonférentielle avec le *fascia recti* de moins de 1 mm, la chimioradiothérapie comporte un schéma Cap60 précédant la chirurgie. Le bras contrôle comporte une chimioradiothérapie à la dose de 50 Gy suivie d'une chirurgie. Le traitement systémique adjuvant est laissé à la discrétion de l'investigateur mais peut être clairement évité en cas de réponse complète ou pratiquement complète.

4. Études translationnelles

Ces études devront être systématiquement être associée aux études cliniques pour contribuer à évaluer avec la plus grande pertinence la réponse initiale des tumeurs aux traitements d'induction et pour déterminer avec précision les facteurs prédictifs de réponse. Parmi ces approches, l'étude RADON illustre une de ces démarches. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective qui a pour but de déterminer pour les adénocarcinomes rectaux si la présence, le taux et la cinétique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) tumoral circulant, au moment du diagnostic et au décours de la chimioradiothérapie préopératoire, permettent de prédire la réponse à la chimioradiothérapie et la survie des patients. Cette approche est particulièrement intéressante en appui d'une stratégie de « wait and see » (surveillance sans chirurgie en cas de réponse clinique complète après chimioradiothérapie préopératoire). Les objectifs secondaires sont l'analyse de l'impact de certaines mutations connues, telles que KRAS et TP53, sur la chimiosensibilité et la radiosensibilité des tumeurs. Elle doit permettre de déterminer si la présence d'ADN tumoral circulant au diagnostic, après chimioradiothérapie préopératoire, après chirurgie et à distance est corrélée avec la survie sans récurrence locale, à l'extension de la maladie à distance, et à la survie globale.

Un prélèvement sanguin est proposé à tous les patients vus en consultation pour un cancer du rectum localement avancé (T3, T4, atteinte ganglionnaire histologique), à qui il est proposé un traitement par chimioradiothérapie préopératoire suivi d'un traitement chirurgical dans les services d'oncologie radiothérapie de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (hôpital européen Georges-Pompidou, hôpital Henri-Mondor, groupe hospitalier universitaire La Pitié-Salpêtrière-Charles-Foix, hôpital Saint-Louis, hôpital Tenon). Les prélèvements sanguins sont réalisés à quatre temps différents de la prise en charge, en pré-thérapeutique, entre

une et quatre semaines avant le début de la chimioradiothérapie, intermédiaire (à la fin de la chimioradiothérapie), postchirurgicale (1 mois après le traitement chirurgical) et au cours de la surveillance (6 mois après l'intervention chirurgicale). Les analyses d'ADN tumoral circulant sont réalisées par extraction d'ADN, recherche de mutations, analyse sur puces à haute densité et *polymerase chain reaction* (PCR) digitale en gouttelettes.

5. Conclusion

Le traitement des cancers du rectum est toujours aussi passionnant pour l'oncologue radiothérapeute, alors que le pronostic locorégional semblait être un acquis définitif grâce à l'association de la chimioradiothérapie préopératoire et la chirurgie d'exérèse du mésorectum. Un panel d'études thérapeutiques porte désormais sur la conservation du sphincter et sur le pronostic global de la maladie avec une personnalisation des traitements qui repose sur l'évaluation initiale de la maladie grâce à l'imagerie, l'étude de la réponse aux traitements d'induction par l'imagerie et la biologie. Ces essais ne concernent peu de nouvelles drogues ou thérapies ciblées qui ont jusqu'à ce jour déçu dans ces objectifs.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Vendrely V, Denost Q, Amestoy F, Céliérier B, Smith D, Rullier A, et al. Stratégies de préservation d'organe dans le traitement des cancers du rectum. *Cancer Radiother* 2015;19:404–9.
- [2] 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;17:31056–65.
- [3] Habr-Gama A, Lynn PB, Jorge JM, São Julião GP, Proscurshim I, Gama-Rodrigues J, et al. Impact of organ-preserving strategies on anorectal function in patients with distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation. *Dis Colon Rectum* 2016;59:264–9.
- [4] São Julião GP, Ortega CD, Vailati BB, Habr-Gama A, Fernandez LM, Gama-Rodrigues J, et al. Magnetic resonance imaging following neoadjuvant chemoradiation and transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2017;6:196–203.
- [5] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or capecitabine plus radiation with or without oxaliplatin in rectal cancer patients: a phase III randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv248.
- [6] Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2773–80.
- [7] Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Étienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558–65.
- [8] Borg C, André T, Mantion G, Boudghène F, Mornex F, Maingon P, et al. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. *Ann Oncol* 2014;11:2205–10.
- [9] Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P, Coche JC, Humblet Y, Van Cutsem E, et al. Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer. *Ann Oncol* 2007;4:738–44.
- [10] Rouanet P, Rullier E, Lelong B, Maingon P, Tuech JJ, Pezet D, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma based on the tumor response to induction chemotherapy: preliminary results of the French phase II multicenter GRECCAR4 trial. *Dis Colon Rectum* 2017;60:653–63.