

# Les traitements adjuvants et néo-adjuvants des cancers colorectaux

Sophie Chapet  
Comité de cancérologie  
digestive  
CHU Tours

# Introduction (1)

Incidence: 22000 nouveaux cas de cancers du colon et 10000 du rectum par an en France

Probabilité de survie à 5 ans de 35 à 40 %

Qualité de l'exérèse chirurgicale: facteur pronostique majeur.

## Introduction (2)

Stade TNM: 2ème facteur pronostique  
conditionne l'indication du

Traitement adjuvant (chimiothérapie,  
radiothérapie)

Décision en concertation  
pluri disciplinaire: chirurgiens,  
gastroentérologues, oncologues  
médicaux et radiothérapeutes

## Introduction (3)

Cancer du colon:

degré d' invasion de la tumeur dans la paroi colique et extension ganglionnaire déterminent l'indication du traitement adjuvant par chimiothérapie

Cancer du rectum:

traitements néoadjuvants indiqués selon données de la rectoscopie et de l'échoendoscopie

# Traitements adjuvants des cancers coliques

# Traitement cancers coliques (1)

Avant 1988, 6 essais post opératoires avec 5 FU seul dans les stades III: non concluants en gain de survie mais très hétérogènes

*Méta-analyse de Buyse (1988):*

→ gain de survie globale de 3% sur 6781 pts K colorectal avec 5FU

→ diminution du risque de décès de 16% avec durée > 6 mois

## Traitement cancers coliques (2)

*Essai du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C01:*

1166 patients

→ chir seule

→ chir + chimio par 5FU-méthyl CCNU (MOF), 18 mois

→ chir + BCG

Gain de survie limite, 2% de leucémies  
1er essai randomisé avec bras témoin

# Traitement cancers coliques (3)

## Association 5FU-lévamisole

*1991, Moertel, essai multicentrique  
Mayo clinique*

◆ 971 patients, stades III

→ chir seule

→ chir + 5FU-lévamisole, 1 an

→ chir + lévamisole

rechutes: -41%

décès: -33% ( $p < 0,006$ )

◆ 325 patients, stades II: ≠ NS

## Traitement cancers coliques (4) Association 5FU-lévamisole

*Conférence de consensus du NCI, 1990:*  
5 FU + lévamisole: 1 an  
traitement de référence post  
opératoire des cancers coliques de  
stade III

# Traitement cancers coliques (5)

## Association 5 FU-acide folinique

potentialise inhibition de Thymidilate Synthase (réplication et réparation d'ADN)

*IMPACT*: analyse conjointe des essais rando de la FFCD, NCI Canada, GIVIO  
1493 patients (56% Dukes 'B, 44% C)

→ chir seule

→ chir + 5FU: 370-400 mg/m<sup>2</sup>+AF:  
200 mg/m<sup>2</sup>, 5J, 28 J, 6 cycles

# Traitement cancers coliques (6)

## *IMPACT:*

risque relatif de rechute: -35%

risque de décès: -22%

≠ significative dans le groupe stade C

*NSABP C03:* 1081 patients

→ chir + MOF

→ chir + 5FU + AF: 8 cycles

Probabilité de SSR à 3 ans:

64 versus 73% ( $p= 0.0004$ ) et de 71% à 79% dans les stades III

# Traitement cancers coliques (7)

Comparaison indirecte Impact et Intergroupe (Moertel)

Protocole      Durée (mois)      Survie 5 ans

5FU-Lev.	12	63%
Fufo hebdo	8	65%
Fufo faible	6	66%
Fufo faible+Lev	6	67%

3759 patients, 20% St II et 80% St III

5Fu + AF 6 mois = traitement adjuvant postopératoire de référence des St III

# Traitement cancers coliques (8)

Chimiothérapie adjuvante des St II?  
Etude intergroupe: ↗ NS SSR à 7ans

NSABP C03: absence de bénéfice

*Méta-analyse IMPACT2:*

998 patients,

→ chir seule

→ chir + 5FU

SSR à 5 ans: 73% versus 76%

Bénéfice: 1 pt/30 (toxicité g3-4: 20%)

Pas de chimiothérapie adjuvante hors  
essai dans les StII

# Traitement cancers coliques (9)

Chimiothérapie adjuvante: autres modalités

◆ 5fu oral: Essai japonais, 320 pts  
StII, III ↗SSR à 4ans de 63 à 76%

NSABP C06

◆ 5fu intraportal: + 5FU IV (EORTC)

◆ Optimisation schéma FU-AF

(PETACC2)

◆ Association 5FU+ LOHP (Mosaïque,  
NSABP C07) ou

5FU+irinotécan (FFCD, St III, Pc-)

◆ Ac monoclonal anti 17-1A

# Traitement cancers coliques (10)

## Perspectives d'avenir:

facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie

- ◆ Expression de la TS: basse ou élevée

- ◆ Instabilité génique: instabilité des microsatellites ou phénotype RER: (10-15% des K)

meilleur chimosensibilité: 460 patients,  
↗SSR à 5 ans de 49 à 64%

# Traitements adjuvants et néo-adjuvants des cancers du rectum

# Traitement du cancer du rectum (1)

## Impact potentiel de la radiothérapie

- ◆ Amélioration du contrôle local des tumeurs opérables par une RTE pré ou post opératoire
  - ◆ Rendre résécables des tumeurs localement évoluées par une RTE préopératoire
  - ◆ Augmenter les possibilités de conservation sphinctérienne pour les cancers du bas rectum

## Traitement du cancer du rectum (2)

### RTE préop. adjuvante à une chirurgie curative

- Bénéfice démontré sur le contrôle local si équivalent biologique de dose  $> 20$  Gy
- 14 essais randomisés publiés, 6350 pts
- Essais de RTE préopératoire:
  - hypofractionnée
  - intervalle radio-chir court ( $< 15$  J)
  - incluant tous les stades

# Traitement du cancer du rectum (3)

## RTE préop. adjuvante versus chirurgie seule

Essai	n	traitement	RL (%)	S.5ans
Gérard	228	chir	31	49
	231	34.5 Gy/15f	21 (p=0.023)	52 ns
Goldberg	239	chir	24	40
	228	15 Gy/3f	17 (p=0.04)	39 ns
Stock.I	425	chir	28	-
	424	25 Gy/5f	14 (p<0.01)	-
Stock.II	285	chir	21	-
	228	25 Gy/5f	10 (p<0.001)	-
Pahlman	585	chir	27	48
	583	25 Gy/5f	11 (p<0.01)	58

# Traitement du cancer du rectum (4)

## RTE préop. adjuvante à une chirurgie curative

### Efficacité:

↘ RL significative (4 essais)

Toxicité: dépend de la technique de RTE

*Stockholm I:* ↗ mortalité de 2 à 8%

*Pahlman:* ↗ mortalité de 3 à 15% selon  
nb de faisceaux

*Méta-analyse de Camma (Jama, 2000):*

↘ RL significative

bénéfice marginal survie à 5 ans

↗ morbidité sans ↗ mortalité postop.

## Traitement du cancer du rectum (5) RTE préop. adjuvante à une chirurgie curative

Récidives locales  $\cong$  25% par chir seule  
mais essais anciens.

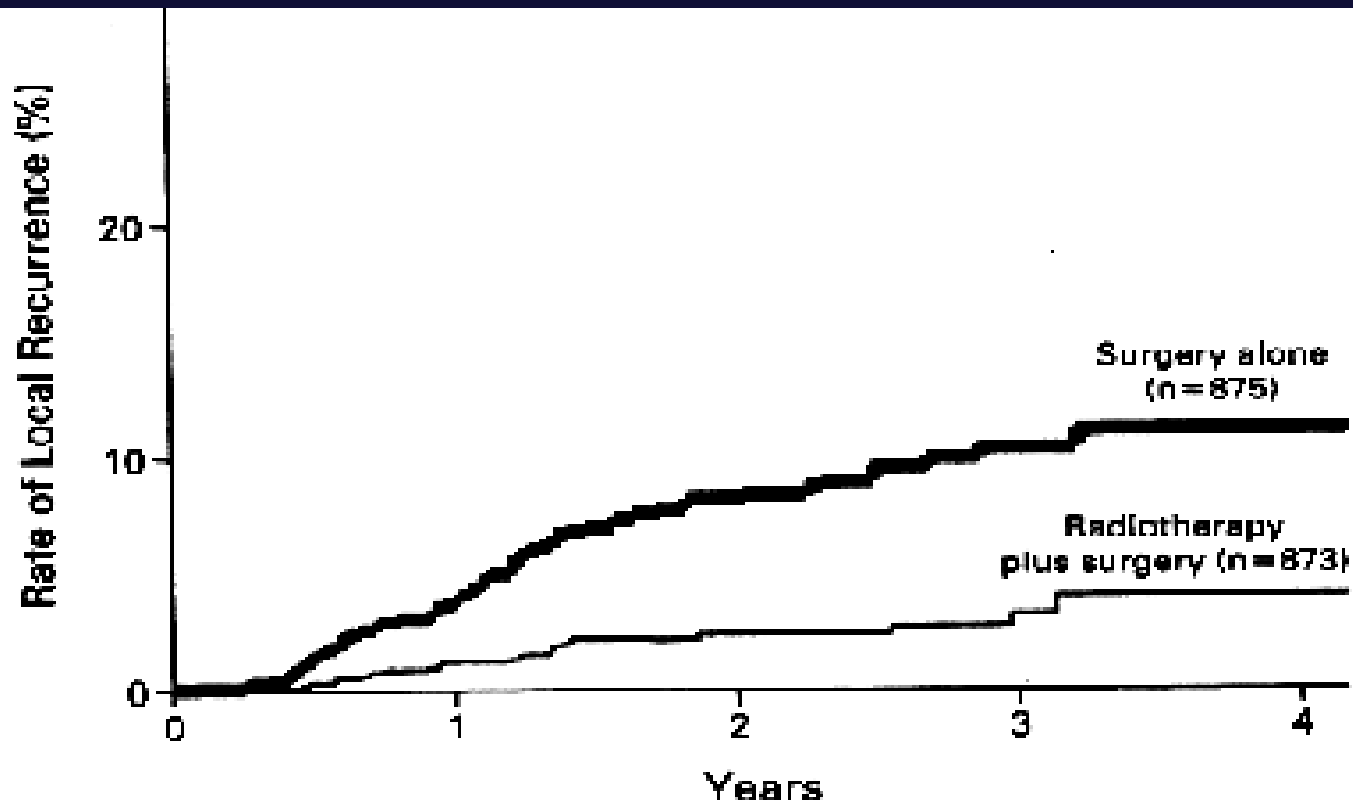
*MacFarlane, 1993, taux de RL de 5%  
avec exérèse complète du mésorectum*

Intérêt de la RTE préopératoire?

Essai prospectif hollandais, 1748 pts  
contrôle de qualité: chirurgie RTE  
anatomopathologie

*E. Kapiteijn, New England J Med, 2001*

# Traitement du cancer du rectum (6)



No. at Risk

Radiotherapy plus surgery	873	691	407	170	30
Surgery alone	875	688	408	173	37

**Figure 2. Rates of Local Recurrence in the Population of 1748 Eligible Patients Who Underwent Macroscopically Complete Local Resection, According to Treatment Group.**

At two years, the rate of local recurrence was 2.4 percent in the group assigned to radiotherapy and surgery and 8.2 percent in the group assigned to surgery alone ( $P < 0.001$ ).

# Traitement du cancer du rectum (7)

**TABLE 4. RESULTS OF UNIVARIATE LOG-RANK ANALYSES OF TWO-YEAR RATES OF LOCAL RECURRENCE AMONG THE 1748 ELIGIBLE PATIENTS WITH A MACROSCOPICALLY COMPLETE LOCAL RESECTION, ACCORDING TO SELECTED PROGNOSTIC VARIABLES.\***

VARIABLE	RADIOTHERAPY PLUS SURGERY		SURGERY ALONE		P VALUE
	NO. OF PATIENTS AT RISK	LOCAL RECURRENCE AT 2 YR %	NO. OF PATIENTS AT RISK	LOCAL RECURRENCE AT 2 YR %	
Overall	873	2.4	875	8.2	<0.001
Sex					
Male	555	2.5	557	7.2	<0.001
Female	318	2.2	318	9.8	<0.001
Distance of tumor from anal verge					
10.1–15 cm	262	1.3	271	3.8	0.17
5.1–10 cm	372	1.0	350	10.1	<0.001
≤5 cm	237	5.8	253	10.0	0.05
Type of resection					
Low anterior	577	1.2	603	7.3	<0.001
Abdominoperineal	248	4.9	232	10.1	0.02
Hartmann†	47	3.2	39	10.7	0.18
TNM stage					
I	265	0.5	244	0.7	0.15
II	251	1.0	241	5.7	0.01
III	298	4.3	324	15.0	<0.001
IV (distant metastases but complete local resection)	47	10.1	48	23.8	0.25

\*Patients with missing data were excluded from the analysis of local recurrence. Twenty-eight patients without a tumor (TNM stage 0) were excluded from the multivariate analysis because they were not at risk for local recurrence. In a Cox proportional-hazards analysis of age (as a continuous variable), the hazard ratio for local recurrence at two years was 0.99 (95 percent confidence interval, 0.95 to 1.04;  $P=0.77$ ) in the group of 873 patients assigned to radiotherapy and surgery and 1.01 (95 percent confidence interval, 0.99 to 1.04;  $P=0.21$ ) in the group of 875 patients assigned to surgery alone. TNM denotes tumor–node–metastasis.

†A Hartmann resection is a low anterior resection without the construction of an anastomosis.

# Traitement du cancer du rectum (8)

## RTE préop. adjuvante à une chirurgie curative

L'impact de la RTE reste majeur dans le contrôle local avec une chirurgie optimale

*Conférence de consensus (Paris, 1994):*  
Tumeurs localement évoluées: T3-T4, N1  
siégeant surtout sur le rectum sous  
péritonéal  
Position: procubitus, réplétion vésicale  
Dose: 40-45 Gy, normofractionnement  
Photons d'énergie > 6Mv, 3 ou 4 champs  
cachés focalisés, dosi informatisée



## Traitement du cancer du rectum (9) RTE postop. adjuvante à une chirurgie curative

La RTE postopératoire permet une  $\downarrow$  des  
récidives locales / chir seule

*Essai suédois (Pahlman, 1990) a comparé  
RTE pré et postopératoire:  $\downarrow$  RL de 12  
à 21% en faveur RTE préop. (p=0.02)*

Méta-analyse sur la RTE adjuvante des  
cancers du rectum:

*Colorectal Cancer Collaborative Group  
Lancet 2001, 358: 1291-1304*

# Traitement du cancer du rectum (10)

## RTE adjuvante à une chirurgie curative

8507 patients , 22 essais randomisés

- ↘ RL de 22% à 12,5% si RTE préop
- ↘ RL de 23 à 15,3% si RTE postop

versus chirurgie seule

Impact sur le contrôle local si  
équivalent biologique de dose > 30 Gy

- ↘ risque de décès par cancer si RTE  
préopératoire de 50% à 45%

# Traitement du cancer du rectum (11)

## Radio-chimiothérapie adjuvante

- ◆ But: potentialiser les effets anti-tumoraux sans majoration de la toxicité. Action sur les récurrences loco-régionales et / ou métastatiques

- ◆ RT-CT concomitantes évaluées et validées en post opératoire dans les essais nord-américains.

- ◆ Essais en cours en préopératoire

# Traitement du cancer du rectum (12)

## Radio-chimiothérapie adjuvante post op

Identification des patients nécessitant un traitement adjuvant (exclusion des T1,2, N0)

6 essais randomisés, 2000 pts,

*Essai du NCTG (Krook, 1991)*

RTE: 50 Gy

5FU+ MeCCNU (2), RTE 5FU+5FU MeCCNU

↘ RL: - 46%, ↘ méta: -37%

mortalité: - 29%

# Traitement du cancer du rectum (13)

## Radio-chimiothérapie adjuvante post op

*Intergroup 864751 (O'Connell, 1994):*  
inutilité du Me CCNU

↗ survie à 5 ans: 53 à 63%

↘ méta de 40 à 31% avec 5FU  
en perf continue

*Conférence de consensus NIH, 1990:*  
St II et III du rectum:  
RTE: 45-55 Gy + chimio à base de 5  
FU: 6 cycles

# Traitement du cancer du rectum (14)

## Radio-chimiothérapie adjuvante pré op

Etudes de faisabilité de phase II:

RTE: 45-50 Gy, 5 sem +

5FU bolus ou PC (2 cycles) ou

UFT: 300 mg / m<sup>2</sup>+AF:75 mg /m<sup>2</sup> 5 J / 7

Pas d' ↗ majeure des complications  
post opératoires

Augmentation du « downstaging »  
(dose dépendant) avec 25% de pièces  
stérilisées versus 10% par RTE  
exclusive si délai ≈ 5 sem

# Traitement du cancer du rectum (15)

## Radio-chimiothérapie adjuvante pré op

Impact sur les tumeurs rectales fixées  
Absence d'essai randomisé  
Définition de la non résécabilité  
Dose « seuil » de 45 Gy

*Mohiuddin, RTE dose de 55 Gy + 5FU  
en PC (2) chir: 6-8 sem après*

Downstaging: 75%

Résection complète: 94%

Pièces stérilisées: 10%

# Traitement du cancer du rectum (16)

## Radio-chimiothérapie adjuvante pré op

### Impact sur la préservation sphinctérienne

- ◆ Absence de données formelle sur le % de conservation après radio-chimio
- ◆ Aucune comparaison RTE versus RT-CT
- ◆ Séries pilotes (Rouanet, Rulier...):  
taux de préservation >70% après radio-chimio et résection intersphinctérienne pour des tumeurs du bas rectum avec des taux de RL  $\approx$  8-12%
- ◆ Qualité de vie post thérapeutique?

# Traitement du cancer du rectum (17)

## Radio-chimiothérapie adjuvante pré op

Essai de phase III de l'EORTC 22921

T3, T4, Nx, M0:

- RTE: 45 Gy, 3-10 semaines, chir
- RTE, 5 FU-AF (2), chirurgie
- RTE, chirurgie, 5 FU+ AF (4)
- RTE, 5 FU+AF(2), chir, 5FU+AF(4)

1000 patients, résultats en attente

# Traitement adjuvant du cancer du rectum (18)

## Synthèse et questions non résolues

### Radio-chimiothérapie:

- faisabilité satisfaisante
- potentialise le downstaging / RTE seule
- ↗ le % de pièces op. stérilisées (facteur prédictif sur la survie)
- Intérêt sur les tumeurs fixées

non validée en pratique standard en préopératoire, indiquée en postopératoire

Schéma optimal de la RTE et toxicité?  
Indication de chimio post opératoire si RTE préopératoire?

# Traitement adjuvant du cancer du rectum (19)

## Perspectives et développements futurs

### ◆ Nouvelles drogues en situation adjuvante

RT-CT avec UFT: 300 mg /m<sup>2</sup> /J + AF:  
75 mg/ m<sup>2</sup> 5 J / 7, J1 à J33

RTE: 45 Gy

Critère de jugement: réponse au traitement pré-op

Essai de phase II, Gamelin

### ◆ RTE avec modulation d'intensité

# Traitement adjuvant du cancer du rectum (20)

## Perspectives et développements futurs

### IMRT:

modulation de la dose à l'intérieur du faisceau:

- décomposition du faisceau en multiples petits faisceaux
- interposition dynamique de caches à l'intérieur du faisceau grâce au collimateur multilames



# Traitement adjuvant du cancer du rectum (21)

## Perspectives et développements futurs

