

LES TRAITEMENTS ADJUVANTS ET NEO-ADJUVANTS DES CANCERS COLORECTAUX

S. Chapet

Clinique d'Oncologie Radiothérapie CHU Tours

Introduction

Avec une incidence de 22000 nouveaux cas de cancers coliques et 10000 nouveaux cas de cancers du rectum par an, en France, le cancer colorectal constitue 15% des cancers et occupe le 1^{er} rang pour l'ensemble homme-femme.

Tous stades confondus la probabilité de survie à 5 ans varie de 35 à 40%.

Parmi les facteurs pronostiques identifiés la qualité de l'exérèse est primordiale. Le niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi colique et l'extension ganglionnaire sont déterminants pour l'indication ou non d'un traitement adjuvant par chimiothérapie. Pour les cancers du rectum l'indication du traitement néo-adjuvant par radiothérapie s'appuie sur les données de la rectoscopie et de l'échographie par voie endo-rectale.

Dans tous les cas la décision thérapeutique d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant relève d'une concertation multi disciplinaire réunissant: chirurgiens, gastroentérologues, oncologues médicaux et oncologues radiothérapeutes.

1-Traitements adjuvants des cancers coliques

Jusqu'en 1988, 6 essais contrôlés avaient étudié l'intérêt post opératoire d'une chimiothérapie par 5 fluoro-uracile (5FU) dans les stades III de l'UICC (ou stades C de Dukes) sans avantage significatif retrouvé sur la survie, mais avec des effectifs, des doses et des durées de traitements très hétérogènes.

La publication en 1988, de la méta-analyse de Buyse regroupant les observations de 6791 patients traités pour un cancer colo-rectal dans des essais randomisés suggérait une amélioration de la survie de l'ordre de 3% chez les patients recevant une chimiothérapie à base de 5FU. La réduction du risque de décès était de 16 % quand l'administration de 5FU se prolongeait au-delà de 6 mois.

L'association de 5FU-méthyl CCNU et Oncovin testé chez 1166 patients dans le cadre d'un essai du NSABP (C01) avait retrouvé un gain de survie limite au prix d'un taux de 2% de leucémies chimio-induites.

Association 5FU-lévamisole

Après des études préliminaires ayant montré des résultats positifs en adjuvant de l'association 5 FU-lévamisole (anti-parasitaire ayant des propriétés immunomodulatrices), Moertel pour le NCI a publié les résultats d'un essai randomisé multi-centrique comparant la chirurgie seule à la chirurgie associée au lévamisole et à la chirurgie associée au 5FU-lévamisole. Parmi les 971 patients de stade III, il existait une diminution très significative du risque de rechute (41%, $p < 0,0001$) et une réduction du nombre des décès de 30% dans le bras combiné: chirurgie, 5FU, lévamisole. En 1990, la conférence de consensus du NCI avait établi ce traitement comme la référence des traitements adjuvants post opératoires des cancers coliques de stade III.

Association 5FU-acide folinique (AF)

A partir de 1993, l'association « Fufol » est devenue l'alternative au 5 FU-lévamisole. Trois larges études randomisées : française (FFCD), canadienne et italienne comparant la chirurgie seule à la chirurgie suivie de 6 cures de 5 FU: 370 à 400 mg / m²+ AF : 200 mg / m² / J, 5 jours tous les 28 jours pour les stades B et C de Dukes et l'analyse groupée de ces données sous le sigle impact ont démontré une réduction du risque relatif de rechute de 35 % et de décès de 22% chez les patients traités par chimiothérapie post opératoire. Ces valeurs étaient significatives dans le sous-groupe des stades III.

La comparaison indirecte des différents résultats de l'étude impact et du schéma de Moertel (5FU-lévamisole) a conclu à une efficacité équivalente du 5FU-AF mensuel pendant 6 mois, du FUfol hebdomadaire pendant 8 mois et du 5FU-lévamisole durant 1 an.

Au total, l'association 5 FU-AF 6 mois est devenue le traitement adjuvant post opératoire de référence des stades III.

L'indication de la chimiothérapie adjuvante des stades II est controversée, les différentes études nord américaines n'ayant pas retrouvé de valeur significative en terme de réduction du nombre de récidive. Une méta-analyse regroupant les essais impact, ceux de la Mayo Clinic et celui de Francini comparant la chimiothérapie par 5FU-AF à un bras contrôle a colligé les observations de 998 patients. Aucune différence significative n'a été retrouvée, les survies étant respectivement de 82 et 80% avec et sans traitement adjuvant. Le risque de décès dans le groupe des stades II étant beaucoup plus faible que dans celui des stades III, le bénéfice attendu ne peut être estimé qu'à un patient sur 30 au prix d'une toxicité grade 3-4 prévisible chez 20% des patients.

Au total, en dehors d'essai randomisé comportant un bras témoin avec chirurgie seule, la chimiothérapie adjuvante des stades II n'est pas recommandée.

Les alternatives au traitement systémique

Une des alternatives au traitement adjuvant par chimiothérapie systémique 5FU-AF est la chimiothérapie orale par les prodrogues du 5 FU tels que le tégaful (UFT) associée à l'AF. Une étude japonaise a retrouvé un bénéfice significatif en terme de survie chez des patients porteurs de carcinomes colorectaux de stade II, III par un traitement d' UFT: 400 mg / J pendant 2 ans post opératoire par rapport à un groupe témoin. Les essais sur patients métastatiques ont montré une équivalence d'efficacité de la chimiothérapie IV par rapport à cette chimiothérapie orale avec une toxicité muqueuse moindre. Les résultats des essais randomisés en adjuvant comparant l'administration IV versus per os du 5FU-AF sont en attente.

L'autre traitement adjuvant testé depuis de nombreuses années est la chimiothérapie intra-portale post opératoire précoce. Si son efficacité a été retrouvée en terme de diminution de l'incidence des métastases hépatiques et d'allongement de la survie dans des essais pilotes, ces résultats n'ont pas été confirmés dans un essai randomisé plus large incluant plus de 1000 patients et comparant la chirurgie seule à la chirurgie suivie d'une perfusion postopératoire de 5FU et d'héparine. L'efficacité de la chimiothérapie intra portale est donc probable; elle présente l'avantage d'un traitement court en général bien supporté mais les données actuelles de la littérature ne permettent pas de l'indiquer en remplacement de la chimiothérapie systémique. Les modalités d'association de ces 2 traitements n'ont pas encore été clairement précisées.

De multiples essais d'immunothérapie ont été rapportés au fil des années sans résultats formels. L'anticorps monoclonal 17-1A a fait l'objet de résultats contradictoires, avec un essai randomisé associant l'anticorps ou non à la chimiothérapie adjuvante chez 2761 patients. La survie était significativement inférieure en cas de traitement adjuvant par immunothérapie seule. Les données présentées dans une autre étude posant la même question au congrès de l'ASCO 2002 étaient tout à fait inverses.

Les essais en cours

Ils portent essentiellement sur l'optimisation du schéma 5FU-AF, avec par exemple la comparaison du Fufol faible au LV5FU2 (protocole plus dosé en 5FU) dans les stades III.

L'autre axe de recherche porte sur l'association d'une 2^{ème} drogue type irinotécan ou oxaliplatine au 5FU. On peut citer l'essai de la FFCD qui a comparé chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostic (envahissement ganglionnaire de plus de 3 ganglions prélevés, tumeur perforée ou tumeur réséquée chez un patient occlus) le LV5FU2 au LV5FU2-irinotécan, dont les résultats sont en attente.

2-Traitements adjuvants et néo-adjuvants des cancers du rectum

Si la qualité de l'exérèse chirurgicale est le facteur pronostique majeur de la réussite thérapeutique du cancer du rectum le risque de récurrence loco-régionale est notable pour les T3 T4 malgré l'amélioration des techniques opératoires incluant l'exérèse du mésorectum en totalité.

La radiothérapie préopératoire

En Europe, une dizaine d'essais randomisés d'irradiation préopératoire, en général hypofractionnée (5 séances de 5 Gy en 5 jours) colligeant environ 4600 observations ont démontré l'intérêt de la radiothérapie sur le contrôle local avec une réduction significative du risque de récurrence locale dans 4 essais. La méta-analyse de Camma, publiée en 2000, regroupant 14 essais de radiothérapie préopératoire a conclu à une réduction significative du risque de récurrence locale et une diminution de la mortalité par cancer. De même la méta-analyse publiée en 2001, dans le Lancet provenant du Colorectal Cancer Collaborative Group regroupant les données de 8507 patients ayant eu une irradiation adjuvante à la chirurgie montrait une diminution du risque de récurrence locale de 46% si l'irradiation était réalisée en préopératoire et de 37% en post opératoire avec un bénéfice marginal sur la survie. L'analyse de la toxicité préopératoire dans les différentes études n'a pas retrouvé d'augmentation de la mortalité post opératoire mais une augmentation de la morbidité (augmentation des pertes sanguines).

Plus récemment la radiothérapie pelvienne préopératoire a été utilisée en normofractionnement. En délivrant ainsi une dose de 45 Gy en 25 fractions et 5 semaines, on obtient des taux de stérilisation histologiques complète de 7 à 10% quand la chirurgie est faite 1 à 2 mois plus tard. Les modalités de la radiothérapie ont été décrites dans la conférence de consensus de 1994. Le traitement doit être réalisé en procubitus avec réplétion vésicale, aux photons de haute énergie (> 6 Mv) par des faisceaux multiples, avec caches personnalisés (protégeant les têtes fémorales, les anses grêles...), dosimétrie informatisée et approche conformationnelle.

Ainsi appliquée, qu'elle soit hypofractionnée ou normofractionnée la radiothérapie préopératoire est indiquée dans les T3 et T4 car elle réduit de moitié le risque de récurrence locale. Une équipe hollandaise a publié en 2001 un très large essai contrôlé (sur le plan des techniques chirurgicales, d'irradiation et d'anatomo-pathologie), randomisé, ayant comparé chez 1748 patients après exérèse macroscopiquement complète la chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée ou non d'une irradiation hypofractionnée. Les taux de récurrence locale étaient de 2,4% et 8,2% selon qu'il y avait eu ou non une radiothérapie.

Seules les tumeurs du haut rectum (pôle inférieur entre 10 et 15 cm de la marge anale) et les stades I peuvent être traitées sans irradiation.

Au total, l'impact de la radiothérapie est donc majeur sur le contrôle local des stades II et III du cancer du rectum.

La radio-chimiothérapie des cancers du rectum

Plusieurs essais randomisés américains regroupant environ 2000 patients ont établi le bénéfice de la radio-chimiothérapie post opératoire des carcinomes de Dukes B et C sur le contrôle loco-régional, la survie et l'incidence des métastases. La supériorité de la radio-chimiothérapie sur la radiothérapie seule ou la chimiothérapie seule a été démontrée avec une diminution du risque de récurrence locale et métastatique de 34% et une réduction de la mortalité de 29%.

En préopératoire la radio-chimiothérapie a surtout été utilisée pour rendre extirpable des tumeurs rectales fixées en augmentant ainsi le « downstaging » par la combinaison des 2 thérapeutiques. D'autres études de phase II ont confirmé la faisabilité de ces associations préopératoires en tentant d'augmenter le taux de préservation sphinctérienne dans des séries de patients sélectionnés.

Au total, la radio-chimiothérapie préopératoire n'a pas encore un bénéfice clairement validé et ne peut être recommandée en pratique courante. Sa place sera probablement mieux définie lorsque les résultats de l'essai de l'EORTC dont les inclusions (environ 1000 patients) viennent de s'achever qui posait la question du rôle de la chimiothérapie adjuvante et néoadjuvante par rapport à la séquence radio-chirurgicale seront publiés. Une autre question reste non résolue : celle de savoir à quels patients proposer une chimiothérapie post opératoire quand la radiothérapie préopératoire a été réalisée ? En cas d'envahissement ganglionnaire probablement si l'on raisonne par analogie avec les cancers du colon mais aucune étude publiée ne permet à l'heure actuelle de le valider.

Perspectives de développement

Parmi les voies de recherche actuelles il faut citer les possibilités d'utiliser d'autres drogues que le 5FU en combinaison avec la radiothérapie : irinotécan, oxaliplatine...

L'essai de phase II associant l'UFT: 300 mg / m² / J et l'AF: 75 mg / m² / J en concomitant à l'irradiation préopératoire est actuellement en cours d'évaluation.