



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Mise au point

Chimioradiothérapie préopératoire des cancers du rectum : ce que laissent présager les études en cours et à venir

Preoperative radiochemotherapy for rectal cancer: Forecasting the next steps through ongoing and forthcoming studies

G. Créhange^{a,*}, J.-F. Bosset^b, P. Maingon^a

^a Département de radiothérapie, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Professeur-Marion, 21000 Dijon, France

^b Service d'oncologie radiothérapie, CHU Jean-Minjoz, boulevard Flemming, 25000 Besançon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 mai 2011

Accepté le 24 mai 2011

Disponible sur Internet le 28 juillet 2011

Mots clés :

Cancers du rectum

Radiothérapie préopératoire

Chimiothérapie préopératoire

Chimiothérapie adjuvante

Chirurgie

Essais en cours

Keywords:

Rectal cancer

Preoperative radiotherapy

Preoperative chemotherapy

Adjuvant chemotherapy

Surgery

Ongoing studies

RÉSUMÉ

La chimioradiothérapie préopératoire étalée à base de 5-fluoro-uracile ou la radiothérapie préopératoire courte sans chimiothérapie sont les traitements néoadjuvants standard des cancers du rectum résécables de stades II–III. Les taux de rechutes locales sont faibles et reproductibles, variant entre 6 et 15 % après une chirurgie de type « exérèse totale du mésorectum ». Néanmoins, la prise en charge thérapeutique peut encore être améliorée : les taux de rechute métastatique restent inchangés autour de 30 à 35 %, alors que les séquelles fonctionnelles sphinctériennes et sexuelles sont importantes. L'objectif de ce travail était de passer en revue l'ensemble des essais en cours déclarés sur les moteurs de recherche de l'Institut national du cancer en France, des National Cancer Institute et National Institute of Health aux États-Unis, ainsi que des différents grands groupes coopérateurs. Les mots clés utilisés pour cette recherche étaient : « cancer rectal », « radiothérapie préopératoire », « phases II–III », « chimiothérapie préopératoire », « chimiothérapie adjuvante », « chirurgie ». Vingt-trois essais sont présentés dans cet article et regroupés sous différentes catégories, posant chacune une question stratégique : (1) place de la chimiothérapie adjuvante ; (2) optimisation de la radiothérapie préopératoire ; (3) place des nouveaux protocoles de radiosensibilisation et place de la chimiothérapie d'induction ; (4) optimisation des techniques chirurgicales et du *timing* de la chirurgie ; (5) place de la radiothérapie pour des tumeurs non résécables ou métastatiques.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Protracted preoperative radiochemotherapy with a 5-FU-based scheme, or a short course of preoperative radiotherapy without chemotherapy, are the standard neoadjuvant treatments for resectable stage II–III rectal cancer. Local failure rates are low and reproducible, between 6 and 15% when followed with a “Total Mesorectal Excision”. Nevertheless, the therapeutic strategy needs to be improved: distant metastatic recurrence rates remain stable around 30 to 35%, while both sphincter and sexual sequels are still significant. The aim of the present paper was to analyse the ongoing trials listed on the following search engines: the Institut National du Cancer in France, the National Cancer Institute and the National Institute of Health in the United States, and the major cooperative groups. Keywords for the search were: “rectal cancer”, “preoperative radiotherapy”, “phase II–III”, “preoperative chemotherapy”, “adjuvant chemotherapy” and “surgery”. Twenty-three trials were selected and classified in different groups, each of them addressing a question of strategy: (1) place of adjuvant chemotherapy; (2) optimization of preoperative radiotherapy; (3) evaluation of new radiosensitization protocols and/or neoadjuvant chemotherapy; (4) optimization of techniques and timing of surgery; (5) place of radiotherapy for non resectable or metastatic tumors.

© 2011 Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gcrehange@cgfl.fr (G. Créhange).

1. Introduction

La radiothérapie préopératoire est le traitement standard des patients atteints d'un cancer du rectum résécable. L'irradiation peut être délivrée selon deux standards validés avec un niveau de preuve I : soit radiothérapie courte (25 Gy en cinq fractions), suivie de la chirurgie dans la semaine, soit radiothérapie étalée en association avec une chimiothérapie à base de 5-fluoro-uracile, suivie d'une chirurgie après un intervalle de six à huit semaines [1–8]. Les taux de rechute locale pelvienne sont très faibles, compris entre 2,4 et 8 % quand une chirurgie optimale comportant une exérèse totale du mésorectum est associée [2,3]. Néanmoins, les taux de rechute métastatique restent stables, autour de 30–35 % et les taux de survie sans maladie et de survie globale à cinq ans sont respectivement de 50–55 % et 65 % [1]. Sur le plan fonctionnel, les résultats en termes de continence sphinctérienne et de toxicité sexuelle restent importants [9–12]. L'optimisation de la stratégie néoadjuvante est actuellement testée avec différents objectifs : (1) diminuer le taux de rechute métastatique et augmenter celui de survie spécifique grâce à une intensification de la chimiothérapie pré- ou postopératoire, (2) améliorer les résultats de la radiothérapie préopératoire par de nouveaux traitements radiosensibilisants ou grâce aux évolutions technologiques de la radiothérapie, (3) diminuer les séquelles fonctionnelles en testant de nouvelles stratégies chirurgicales, (4) améliorer l'évaluation de la réponse au traitement préopératoire afin de pouvoir s'orienter vers des traitements individuels adaptés (dits « à la carte »).

2. Méthodes

Nous avons réalisé une recherche sur plusieurs moteurs de recherche. Physician Data Query (PDQ) est une base de données américaine identifiant l'ensemble des essais cliniques en cours dans le monde et officiellement déclarés au National Cancer Institute (NCI). Le site www.clinicaltrials.gov donne accès au moteur de recherche du National Institute of Health (NIH). Les sites Internet de différents groupes coopérateurs affichant les protocoles en cours ou récemment fermés aux inclusions ont aussi été analysés : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pour l'Europe, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Southwest Oncology Group (SWOG) et l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pour les États-Unis. Pour la France, nous avons consulté les sites de l'Institut national du cancer (Inca : www.e-cancer.fr), de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) et du groupe digestif de la Fédération des centres de lutte contre le cancer (groupe Accord). Les mots clés utilisés pour cette requête ont été : « cancers du rectum » ; « radiothérapie préopératoire » ; « phases II–III » ; « chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante » et « chirurgie ». Nous avons retenu 23 études répondant aux objectifs énoncés plus haut d'optimisation de la radiothérapie préopératoire. Ces études ont été classées en fonction de la question posée selon cinq catégories :

- la place de la chimiothérapie adjuvante ;
- l'optimisation de la radiothérapie préopératoire ;
- la place des nouveaux protocoles de radiosensibilisation et place de la chimiothérapie d'induction ;
- l'optimisation des techniques et du *timing* de la chirurgie ;
- la place de la radiothérapie pour des tumeurs non résécables ou métastatiques.

3. Place de la chimiothérapie adjuvante

L'essai de l'EORTC n° 22921 a validé l'association d'une chimiothérapie à une radiothérapie préopératoire étalée comme un

nouveau standard [1]. Néanmoins, la place de la chimiothérapie adjuvante reste controversée. Les données actuelles de la littérature pour les tumeurs colorectales montrent globalement une amélioration du taux de contrôle local et/ou de survie globale quand une chimiothérapie postopératoire est associée [13]. L'essai de l'EORTC 22921 a confirmé le bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie dans la stratégie de radiothérapie préopératoire, mais sans pouvoir en établir le meilleur schéma de chimiothérapie [1]. Les probabilités de contrôle local étaient similaires chez les patients recevant une chimiothérapie et une radiothérapie préopératoires et chez ceux recevant une chimiothérapie postopératoire (avec ou sans chimiothérapie préopératoire). Une analyse exploratoire a mis en évidence un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour le sous-groupe de tumeurs considérées comme chimiosensibles (classées ypT0–2ypN0) [14]. Cette hypothèse doit maintenant être validée par un essai prospectif. L'essai récent QUick And Simple And Reliable (QUASAR) a randomisé 3239 patients avec une indication incertaine de chimiothérapie adjuvante entre surveillance et chimiothérapie et a montré une différence de taux de survie à cinq ans, faible (80 % contre 77 %, $p=0,05$), mais significative compte tenu de la puissance de l'essai [13]. L'analyse par sous-groupe (côlon contre rectum ± côlon) a confirmé un bénéfice plus marqué de la chimiothérapie pour les tumeurs rectales. Deux essais de phase III sont en cours pour répondre plus clairement à cette question. L'essai anglais Cancer Research United Kingdom (CRUK)–CHRONICLE pour les tumeurs rectales avec une résection dite R0 compare une chimiothérapie adjuvante par capécitabine–oxaliplatine et la surveillance. L'essai européen « AERO-R98 » pour les tumeurs rectales de stades II/III compare une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluoro-uracile et leucovorine à la même chimiothérapie avec de l'irinotécan. Dans ce dernier essai, une radiothérapie préopératoire est recommandée, mais non obligatoire.

4. Optimisation de la radiothérapie préopératoire

La toxicité tardive de la radiothérapie est un facteur limitant majeur. Plusieurs voies sont actuellement testées pour optimiser la radiothérapie préopératoire.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a plusieurs avantages théoriques dans les irradiations préopératoires du cancer rectal : (1) diminuer la toxicité urinaire et intestinale (grêle) pour des grands volumes d'irradiation, tout en augmentant la dose délivrée dans la tumeur (technique de complément intégré ou *simultaneous integrated boost* connue sous l'acronyme de « SIB-IMRT »). Aux États-Unis, un essai de phase II (RTOG 0822) visant à évaluer l'impact d'une RCMI préopératoire sur les taux de toxicité digestive est terminé depuis fin 2009. La publication des résultats est en attente. Un essai belge de phase II a évalué une radiothérapie préopératoire de type SIB-IMRT de 55,2 Gy sans chimiothérapie associée [15,16]. Les résultats en termes de toxicité digestive et de réponse métabolique étaient encourageants. Un essai randomisé de phase III (de non-infériorité) belge, coordonné par la même équipe (UZ Brussels), est en cours et compare cette stratégie à une chimioradiothérapie étalée classique.

L'essai polonais publié par Bujko et al., comparant une radiothérapie courte de cinq séances de 5 Gy et une chimioradiothérapie étalée de 50,4 Gy, n'a pas retrouvé de différence en termes de rechutes locales ou métastatiques [17]. En revanche, l'essai randomisé scandinave avait montré un plus mauvais résultat fonctionnel en termes de complications anales et sphinctériennes avec cette radiothérapie préopératoire [10,12]. Plusieurs stratégies d'optimisation de la radiothérapie 25 Gy en cinq fractions sont en cours d'évaluation. Le Massachusetts General Hospital et le Dana Farber Cancer Center à Boston conduisent un essai de phase II pour évaluer la faisabilité d'une RCMI préopératoire selon ce schéma court et hypofractionné.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2117536>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2117536>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)