

Chimiothérapie neo-adjuvantes dans les cancers du rectum : perspectives

Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: New Points of View

P Maingon [1], P Rouanet [2]

1. Département de radiothérapie - Centre Georges-François Leclerc - Dijon.

2. Département de chirurgie - Institut de Cancérologie de Montpellier - Montpellier.

Mots clés

- ◆ Cancer du rectum
- ◆ Chimiothérapie
- ◆ Chirurgie
- ◆ Radiothérapie
- ◆ Stratégie thérapeutique

Résumé

Le traitement des cancers du rectum localement évolué pose une double question du contrôle oncologique loco-régional et de la morbidité thérapeutique. Les stratégies thérapeutiques du futur doivent désormais s'orienter vers un meilleur contrôle des évolutions métastatiques, observées chez 30 % des patients, sans obérer les résultats fonctionnels, ni augmenter le taux de complications post-opératoires. Pour optimiser les différentes options thérapeutiques, l'étude GRECCAR 4 a évalué l'apport de l'IRM, pour sélectionner les patients et pour évaluer la réponse tumorale à un traitement préopératoire intensifié. L'intérêt d'une chimiothérapie d'induction est d'améliorer le profil de tolérance avec une meilleure compliance au traitement médical par rapport aux séquences adjuvantes. Dans GRECCAR 4, le protocole FOLFIRINOX a précédé une évaluation par IRM avec lecture centralisée permettant d'intensifier la radiothérapie pour les non-répondeurs (une randomisation entre 2 niveaux de doses 50 et 60 Gy a été proposée) comparé à une désescalade de dose pour les patients bons répondeurs. Après l'inclusion de 197 patients au 1er octobre 2014, la tolérance au FOLFIRINOX est satisfaisante. La tolérance de la radio-chimiothérapie, chez les patients ayant reçu 60 Gy comparée aux patients ayant reçu 50 Gy est identique. L'analyse définitive des résultats à long terme, en terme de contrôle local et d'impact sur la maladie métastatique permettra de valider ces approches des maladies rectales localement avancées.

Keywords

- ◆ Rectal carcinoma
- ◆ Chemotherapy
- ◆ Radiotherapy
- ◆ Surgery
- ◆ Strategy of treatment

Abstract

Treatment of locally advanced rectal cancer rises to main questions regarding loco regional control and induced morbidity. Future therapeutics options will still obtain a better control of metastatic outcome, observed in 30% of the patients without jeopardizing functional results, nor increasing the rate of post-operative complications. In order to optimize the different therapeutic options, GRECCAR4 study has evaluated the contribution of MRI to select patients amenable to a new strategy and for evaluating the tumoral response to pre-operative intensified treatment. Induction chemotherapy is aiming to improve the tolerance and the compliance to the medical treatment as compared with the adjuvant setting. In GRECCAR 4, the FOLFIRINOX protocol was delivered before centralized evaluations with MRI of the tumoral response aiming to intensify radiation therapy for non-responders (testing 50 to 60 Gy in two arms) compared to the standard dose delivered for a good responders. Preliminary evaluations for 197 patients in October 2014 demonstrated that the tolerance to FOLFIRINOX is satisfactory. The tolerance of combined modality treatment with chemo-radiation receiving 60 Gy as compared with patients receiving 50 Gy is not different. A definitive analysis of long term results, in term of local control and impact on the metastatic disease is warranted to validate these approaches for locally advanced rectal cancers.

Les cancers du rectum représentent environ 15 000 nouveaux cas par an en France. Tout stade confondu, la probabilité de survie à 5 ans est d'environ 50 %. La standardisation de l'exérèse chirurgicale (TME) et l'apport des traitements néoadjuvants (radiochimiothérapie) ont permis d'améliorer la qualité du contrôle locorégional.

Le bilan d'extension initial (clinique, TDM, EER, IRM et PET-scan) précise au mieux le stade de la maladie et conduit à proposer une prise en charge adaptée au pronostic. L'atteinte ganglionnaire reste difficile à affirmer, aussi les stades localement évolués se définissent par l'importance du volume tu-

moral initial, le risque de marge radiaire positive et l'infiltration des organes de voisinage.

Merkel & al (23) ont bien précisé le pronostic de ces lésions opérées de première intention. Respectivement, le taux de récurrence locale (RL) et la survie spécifique à 5 ans sont décrits dans le tableau I.

Les cancers localement évolués du rectum (KRLE) correspondent bien à des tumeurs pT3 de plus de 5 mm de diffusion tumorale extra pariétale, des pT4 et des pN1-N2.

Le challenge thérapeutique actuel consiste à optimiser le bénéfice oncologique des traitements comparé à leurs éventuelles morbidités et leur impact sur la qualité de vie.

Correspondance :

Pr Philippe Maingon, Oncologie radiothérapie

Centre Georges François Leclerc - 1, rue Professeur Marion - BP 77980 - 21079 Dijon Cedex.

Tél. : 03 80 73 75 00 - E-mail : PMaingon@cgfl.fr

Disponible en ligne sur www.acad-chirurgie.fr

1634-0647 - © 2015 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

DOI : 10.14607/emem.2015.1.75

	Récidive locale	Survie à 5 ans
pT3 (< 5 mm), N0	10 %	85%
pT3 (> 5 mm), N0	26%	54%
pT4 ou tout pT, pN1	18%	65%
Tout pT, pN2	32%	35%

Tableau I. Pronostic des KRLE selon Merkel

Le cancer du rectum localement évolue et son traitement

Les cancers du rectum localement évolués (KRLE) posent le double problème du contrôle oncologique, local et systémique, et de la morbidité thérapeutique.

Les principales phases III conduites pour les cancers du rectum ont permis de démontrer que la radiochimiothérapie (RCT) préopératoire est supérieure à la post-opératoire, que l'addition de l'oxaliplatine au 5-Fu augmente la morbidité sans impact significatif sur la stérilisation tumorale, le contrôle local ou la survie.

Des essais sont en cours pour tester l'apport des traitements ciblés dans les associations néoadjuvantes (Inova) (40). La toxicité de la radiochimiothérapie associant Capécitabine-Oxaliplatine-Cetuximab a conduit à arrêter précocement l'essai Accord-14 dans les KRLE métastatiques.

Le standard actuel des traitements néoadjuvants pour les cancers localement évolués non métastatiques associe une radiothérapie de 50 Gy au 5 Fu, IV ou oral, continu (Tableau II).

En synthèse, les résultats concordent à démontrer une diminution du taux de récidive locale après radiochimiothérapie en favorisant la réponse histologique complète et facilitant la résection chirurgicale en marges saines (R0). Si le contrôle locorégional a été significativement optimisé grâce à l'association d'une radiochimiothérapie et une chirurgie de type TME, les progrès et stratégies thérapeutiques doivent s'orienter vers un meilleur contrôle des récidives métastatiques. La chirurgie seule ne guérit qu'un patient sur deux, la radiochimiothérapie améliore le pronostic régional mais garde un risque métastatique d'environ 30 % tout en exposant à des suites opératoires et des résultats fonctionnels altérés.

L'optimisation des thérapies multimodales demeure un véritable challenge pour la prise en charge des KRLE. Pour autant, doit-on intensifier systématiquement le traitement néoadjuvant, pour quels bénéfices et pour quelles morbidités ? La RCT doit-elle être précédée par une séquence de chimiothérapie d'induction ? Un surdosage d'irradiation tumorale permettrait-il d'améliorer la réponse tumorale, sans modifier la morbidité chirurgicale ? Face à ces interrogations, une alternative serait de pouvoir proposer à ces patients un traitement « à la carte », mieux adapté et répondant de manière adéquate à l'agressivité réelle de la maladie, évaluée précocement sur la réponse tumorale.

Vers une personnalisation des traitements

Alors que la réponse au traitement préopératoire reste le facteur pronostic majeur qui révèle l'agressivité de la tumeur, il n'existe pas aujourd'hui de facteurs biologiques prédictifs de la réponse tumorale.

Avec pour vocation de développer une chirurgie adaptée à la réponse individuelle des patients, l'essai GRECCAR 2, en cours d'inclusion, vise à démontrer que la désescalade chirurgicale est possible pour les tumeurs radiosensibles.

L'équipe brésilienne de Habr Gama (17) va plus loin dans le concept, puisqu'elle propose, en cas de réponse clinique complète, une simple exérèse de la cicatrice résiduelle et une conservation du rectum en l'absence de résidu tumoral.

RT-TME > TME		
Swedish (34)	5 x 5 Gy	1997/2005
Dutch (19)	5 x 5 Gy	2001/2007
RCT > RT		
FFCD 9203 (15)	45 Gy 5-Fu	2006
EORTC 22921 (6)	45 Gy 5-Fu	2005
Norway T4 (7)	50 Gy 5-FuLe	2008
RCT pré-op > RCT post-op		
German CAO/ARO (29)	50 Gy 5-FuLe	2004
NSABP R-03 (25)	50 Gy 5-FuLe	2009
CR07 (31)	(RT 5x5 vs RCT si CRM+)	2009
RCT pré-opératoire : Cap 50		
Accord 12 (16)	Cap 45 vs CapOx 50	2009
STAR (2)	Fu50 vs FuOx 50	2009

Tableau II. Principales études de Phase III dans les cancers du rectum

Ces travaux se heurtent à l'évaluation objective de la réponse tumorale après RCT et l'impossibilité de proposer « plus » aux tumeurs non répondantes.

L'équipe espagnole de Fernandez-Martos conduit actuellement un essai prospectif de désescalade chirurgicale (GEMCAD 0801) adaptée à la réponse tumorale précoce après CNA, évaluée selon les critères RECIST de l'IRM.

L'apport de l'IRM dans le bilan des KLRE

L'apport de l'IRM dans le bilan des KRLE est fondamental.

Au diagnostic initial, cet examen a permis de démarrer le groupe inhomogène des T3. Nous retiendrons pour notre étude la répartition et la classification IRM des T3 proposée par N. Smith et G. Brown (32) :

- T3a extension extramurale < 1mm
- T3b extension extramurale 1mm - 5mm
- T3c extension extramurale 5mm - 15mm
- T3d extension extramurale > 15mm

Les T3 évolués correspondent aux tumeurs de stade iT3 ≥ c, dont la marge de résection circonférentielle prédictive est inférieure à 2 mm (CRM ≤ 2 mm) ou pour lesquelles l'extension pariétale est supérieure à 5 mm (Extra Mural Spread ≥ 5 mm). Les tumeurs T4 sont formellement identifiées par cet examen.

Plusieurs études récentes affirment la valeur pronostique de l'IRM pour le bilan des KLRE.

L'étude internationale menée par le groupe MERCURY dans 11 centres (n=679) avait démontré une corrélation de 94.9 % entre les mesures IRM et anatomopathologique de l'extension extramurale chez des patients opérés en première intention (32).

Beets-Tan et al. (4) rapportent également que la corrélation entre la stadification diagnostique par IRM et les résultats anatomopathologiques peuvent être de 95 % pour les tumeurs rectales (pour le T) tout stade confondu. En particulier, cet auteur évalue la sensibilité et la spécificité de la technique à 95 % et 75 % respectivement pour des tumeurs T3 chez un observateur. Au total les valeurs prédictives positives et négatives de cet observateur étaient de 81 % et 93 % pour les tumeurs T3. Le statut ganglionnaire reste par contre difficile à prédire.

L'IRM constitue également un outil efficace pour l'évaluation de la réponse tumorale au traitement préopératoire. Plusieurs études suggèrent que la réduction de volume tumoral après RCT (radiochimiothérapie) peut être corrélée au taux de réponse histologique complète. Kang et al. (18) rapportent qu'une réduction du volume tumoral > 75 % prédit une pCR

Année	Publication
2005	Interpretation of Magnetic Resonance Imaging for Locally Advanced Rectal Carcinoma after Preoperative Chemoradiation Therapy. LJ Kuo, Dis Colon Rectum (21)
2005	How Accurate is Magnetic Resonance Imaging in Restaging Rectal Cancer in Patients Receiving Preoperative Combined Chemoradiotherapy? CC Chen, Dis Colon Rectum (11)
2006	Neoadjuvant Capecitabine and Oxaliplatin Followed by Synchronous Chemoradiation and Total Mesorectal Excision in Magnetic Resonance Imaging-Defined Poor-Risk Rectal Cancer. I Chau, JCO (10)
2007	Rectal Carcinoma: MRI with Histologic Correlation Before and After Chemoradiation Therapy. SD Allen, Am J Roentgenol (1)
2008	Mesorectal Fascia Invasion after Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Accuracy of MRImaging for Prediction. RA Vliegen, Radiology (36)
2009	Locally Advanced Rectal Cancer MR Imaging in Prediction of Response after Preoperative Chemotherapy and Radiation Therapy. B Barbaro, Radiology (3)
2009	Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response. JH Kang, Int J Radiat Oncol Biol Phys. (18)

Tableau III. Principales publications évaluant l'apport de l'IRM pour le bilan des KRLE

dans 3/4 des cas sur la base d'une étude conduite sur des tumeurs rectales T3-4 (n=84). Ces données ont été confirmées par une étude rétrospective menée au CRLC Val d'Aurelle chez 58 patients traités entre 2004 et 2009 pour une tumeur du rectum (< 10 cm de la marge anale) par radiochimiothérapie puis chirurgie TME. Dans cette série, l'absence de résidu tumoral a été corrélée dans la plupart des cas à une diminution du volume tumoral > 75 % (Tableau III).

Justificatif des traitements

La chimiothérapie d'induction

Proposer une chimiothérapie d'induction (CNA) courte et intensifiée peut être justifiée pour plusieurs raisons. La CNA permet de :

- Améliorer le profil de tolérance avec une meilleure compliance au traitement par rapport aux séquences adjuvantes (6,13,15). L'essai récent espagnol de Fernandez-Martos (13) qui comparait une séquence thérapeutique de RCT préopératoire standard à une chimiothérapie d'induction suivie d'une RCT, avec chirurgie TME pour les deux groupes, a conclu que la stratégie de CT d'induction fait très favorablement bénéficier les patients d'un meilleur profil de tolérance et d'une meilleure compliance au traitement. Quarante-quatre pourcent des patients ont reçu les quatre cycles de CAPOX d'induction contre 57 % dans le groupe adjuvant (p = 0.0001). Par ailleurs, 19 % des patients traités en séquence d'induction ont une toxicité de grade 3-4 contre 54 % recevant la séquence adjuvante (p = 0.0004).

Cette stratégie d'induction n'a cependant pas apporté d'amélioration sur la régression tumorale, le taux de réponse pathologique, le downstaging et la résection R0.

- Améliorer l'efficacité cytotoxique : La « naïveté » des cellules tumorales pourraient favoriser la distribution et diffusion cellulaire des molécules cytotoxiques, et permettre d'éradiquer des micrométastases potentielles, cela dans le cadre d'une compliance au traitement adaptée. Cette meilleure efficacité des drogues devrait permettre de diminuer le risque métastatique sous le seuil critique des 30 %.
- Débuter rapidement le traitement en supprimant le délai d'attente de la programmation de la radiothérapie.
- Evaluer précocement la réponse tumorale pour isoler les tumeurs répondeuses des non répondeuses. Ceci conduirait à désescalader la séquence thérapeutique des premières alors qu'il serait logique d'intensifier les secondes.
- Parmi les cinq essais de CNA actuellement publiés, et présentés dans le Tableau IV, on remarquera :
 - l'hétérogénéité des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante en termes de drogues mais également en nombre de cures ;
 - un taux de PCR faiblement augmenté par rapport à celui classiquement publié par RCT classique (sauf Calvo) ;
 - l'absence d'impact de la chimiothérapie néoadjuvante dans la phase II randomisée de Fernandez-Martos (13) ;
 - une morbidité, voire une mortalité non négligeable dans l'essai de Chua (12) ;
 - seule la récente publication de Schrag (30) adapte la suite de la séquence à la réponse tumorale précoce, en ne proposant pas de RCT aux tumeurs répondeuses à l'association Folfox-Beva.

Ces séries sont relativement peu importantes et manquent de recul pour pouvoir déduire le véritable impact oncologique de cette nouvelle association.

Pour le protocole GRECCAR 4, le choix du protocole d'induction FOLFIRINOX s'est fait sur le principe de l'association des drogues les plus actives dans le cancer colorectal. La chimiothérapie néoadjuvante associant l'oxaliplatine, l'irinotécan et le 5-Fu (protocole FOLFIRINOX) a été évaluée chez des patients (n=34) atteints d'un cancer colorectal avancé et présentant des métastases hépatiques initialement non résécables (38). Cette association FOLFIRINOX a démontré, après au maximum douze cycles, son efficacité sur le taux de réponse des métastases hépatiques secondaires au cancer colorectal (70.6 %) avec un profil de tolérance tout à fait acceptable, et permis leur résection dans 82.4 % des cas.

Pour les cas de KRLE et initialement métastatiques, notre expérience préliminaire montre une efficacité importante sur la tumeur primaire dans plus de 60 % des cas avec une disparition des symptômes fonctionnels dès la 1ère cure.

La rapidité de la réponse tumorale est un élément important, particulièrement déterminant dans cette situation, non seulement pour orienter la suite de la séquence thérapeutique mais également pour faire disparaître la symptomatologie rectale et notamment le risque occlusif.

		Protocole	PCR	R0	Conserv. Sphinct.	Toxicité	RL	DFS	FU (mois)
Calvo Ann Oncol 2006	Phase II N = 52	Folfox-4 x 2 Fu 50	29 %	-	68 %	D 6 %	-	-	-
Koeberle BrJC 2008	Phase II N = 60	Xelox x 1 Capox 45	23 %	100 %	84 %	D 20 % L 40 %	-	-	-
Chua Lanc On 2010	Phase II N = 105	Capox x 4 Cap 54	20 %	88 %	63 %	11.5 % 5 décès	6.3 %	68 %	55
Fernandez-Martos JCO 2010	Phase II R N = 108	Capox x 4 Capox 50	14 % ns	87 % ns	> 90 % ns	51 % ns	2 % ns	82 % / 76 %	22
Schrag ASCO 2010	Phase II N = 31	Folfox x 6 Beva x 4	27 %	100 %	100 %	C 6 %	-	-	-

D : Diarrhées grade III-IV / L : Lymphopénie / C : Cardiotoxicité

Tableau IV. Présentation des essais de Chimiothérapie néoadjuvante publiés

Dose (Gy)	Nombre patients	PCR (95%, IC)
< 50	481	0.09 (0.05, 0.14)
50-55	1631	0.14 (0.10, 0.19)
55-60	1726	0.15 (0.11, 0.19)
>60	894	0.17 (0.13, 0.22)

Tableau V. Taux de pCR en fonction de la dose (28)

Calvo et Chua (9,12) confirment la régression des symptômes cliniques dès la première cure avec la normalisation clinique au premier mois.

L'intensification de la radiothérapie pour les non répondeurs

Aucune donnée n'est disponible dans la littérature indiquant la dose totale de radiothérapie à délivrer chez des patients non répondeurs à une chimiothérapie néo-adjuvante. Il est cependant légitime, sur le plan oncologique, de proposer un schéma différent du traitement standard lorsque la tumeur n'a pas réagi sensiblement à un cocktail de drogues cytotoxiques. C'est ce que propose un des bras de traitement expérimental de cette étude. Les données radiobiologiques et cliniques le justifient :

- Il est clairement établi qu'un effet anti-tumoral est corrélé à la dose dans différents modèles tumoraux (34). La stérilisation locale des tumeurs peut être sensible à un différentiel de dose même modéré. En effet, une dose de 60 Gy ne laisse en moyenne dans la tumeur qu'une cellule survivante (considérant un taux de stérilisation de 37 %) alors qu'un sous-dosage à 50 Gy dans un dixième de la tumeur élèvera à 4 le nombre de cellules survivantes (et le taux de stérilisation ne sera plus que de 2 %). Inversement un complément à 70 Gy ne permettra d'accroître que faiblement la probabilité de stérilisation (40 %) mais augmentera le risque de complications.
- De plus, les phénomènes de réoxygénation sont diminués en cas de masse tumorale persistante réduisant les possibilités de formation de radicaux libres oxygénés due à une vascularisation fonctionnelle plus faible (5) et donc une radiosensibilité intrinsèque moindre (14). Pour une dose considérée, le volume tumoral conditionne le taux de réponse objective voire complète.
- Ces données appuient le choix d'une dose totale de 60 Gy chez les faiblement répondeurs afin d'augmenter la probabilité de stérilisation ou du moins de réponse tumorale.
- La dose totale a été montrée comme facteur indépendant de la réponse histologique complète (PCR) dans les schémas de chimioradiothérapie (28). A partir de 4732 patients, les taux de pCR étaient supérieurs pour des doses biologiques estimées équivalentes à un fractionnement standard plus élevées (Tableau V).
- Récemment, une analyse poolée sur données individuelles (22) a confirmé l'impact bénéfique d'une PCR sur la survie sans maladie (HR 0.54, IC 95 % 0.40-0.73).

Plusieurs faisceaux d'arguments permettent donc de proposer aux répondeurs « faibles » à un traitement néoadjuvant, une chimioradiothérapie intensifiée en termes de dose de radiothérapie afin d'obtenir une réoxygénation, une meilleure production de radicaux libres oxygénés, une radiosensibilité augmentée, une réduction voire une disparition de la masse tumorale macroscopique et donc une meilleure survie sans maladie.

En synthèse

- Les cancers du rectum localement évolués posent le double problème du contrôle oncologique, local et systémique, et de la morbidité thérapeutique.
- Après chirurgie seule la survie à 5 ans est de 54 % et le taux de récurrence locale de 26 %, après radio-chimiothérapie préopératoire, respectivement, de 66 % et de 18 %.

- La chirurgie seule ne guérit qu'un patient sur deux, la radio-chimiothérapie améliore le pronostic régional mais garde un risque métastatique d'environ 30 % tout en exposant à des suites opératoires et des résultats fonctionnels altérés. La chimiothérapie adjuvante, post opératoire, a un taux d'observance faible (50-80 %).
- La réponse au traitement préopératoire est le facteur pronostic majeur qui révèle l'agressivité de la tumeur. Aujourd'hui, il n'existe pas de facteurs biologiques prédictifs de réponse tumorale.
- Cette étude a pour objectif de personnaliser la prise en charge thérapeutique en fonction de la réponse tumorale précoce après chimiothérapie d'induction intensifiée et courte.
- L'évaluation volumétrique de la réponse tumorale par IRM permet de différencier les tumeurs très répondeuses des peu ou non répondeuses.
- Les tumeurs très répondeuses seront randomisées entre chirurgie d'emblée et radiochimiothérapie puis chirurgie (bras standard).
- Les tumeurs peu ou non répondeuses seront randomisées entre un protocole de radio-chimiothérapie intensifiée et le bras standard.
- L'utilisation d'une phase II randomisée permettra de répondre à trois questions :
 - l'IRM est-elle discriminante pour individualiser le pronostic tumoral après CNA courte et intensifiée ?
 - peut-on proposer une désescalade thérapeutique aux tumeurs très chimiosensibles ?
 - intensifier la radiothérapie a-t-elle un intérêt pour les tumeurs peu chimiosensibles voire chimiorésistantes ?
- L'objectif principal est de valider cette stratégie en respectant un seuil minimum de résection R0 supérieur ou égal à 90 % pour tous les bras.
- Cette personnalisation de la prise en charge devrait se traduire par une amélioration du pronostic oncologique et par une réduction des séquelles fonctionnelles dues aux traitements.
- Les résultats de cette stratégie personnalisée devraient permettre de mieux définir le bras expérimental d'une future phase III.

Schéma de l'étude GRECCAR 4

Il s'agit d'un essai de phase II, randomisé, ouvert, multicentrique international évaluant une stratégie thérapeutique multimodale personnalisée chez des patients atteints d'un cancer du rectum localement évolué.

Plan expérimental

Le schéma de l'étude est le suivant :

Sélection des patients

Les patients répondant aux critères d'éligibilité de cette étude seront inclus après la réalisation d'une IRM rectale visant à caractériser la tumeur, et définir le volume tumoral.

Chimiothérapie d'induction courte et intensifiée

Trithérapie :

- FOLFIRINOX - 2 mois - 4 cycles - pour tous les patients inclus dans l'essai.
- Irinotecan - 180 mg/m² - J1.
- Oxaliplatine - 85 mg/m² - J1.
- Elvovine - 200 mg/m² - J1.
- 5-Fu bolus - 400 mg/m² - J1.
- 5-Fu continu - 2400 mg/m² - 46 heures.

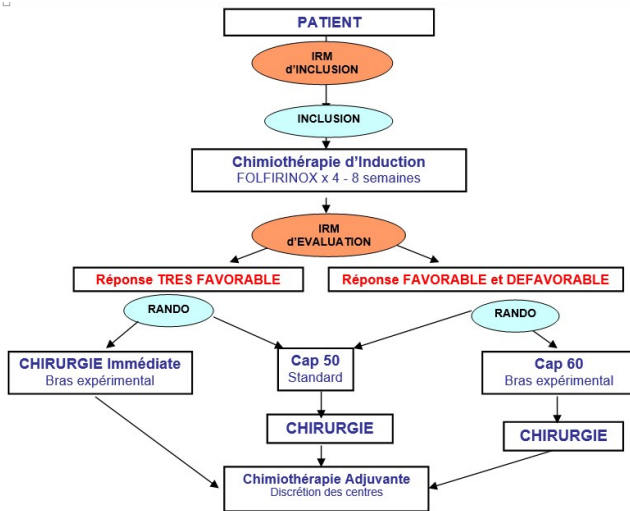


Figure 1. Etude GRECCAR 4, plan expérimental de l'essai.

Evaluation de la réponse tumorale précoce

L'évaluation de la réponse tumorale précoce à la chimiothérapie d'induction est réalisée par **IRM rectale**, sur la base de la modification du volume tumoral déterminée grâce à un logiciel semi-automatique de « contourage » de la tumeur. Une relecture centralisée systématique des IRMs sera effectuée par deux équipes de radiologues (Centre qui inclut et service de radiologie du Pr B. Gallix au CHU St Eloi à Montpellier). L'évaluation volumétrique de la réponse tumorale sera donnée extemporanément pour permettre la randomisation. Les résultats de l'IRM, corrélés aux observations cliniques, permettront de définir trois types de réponse tumorale à la chimiothérapie d'induction :

- **Réponse défavorable** : Pas de réponse et/ou Progression
 - = CRM prédictive qui reste inférieure à 1 mm, et/ou pas de modification du volume tumoral, et/ou diminution du volume tumoral inférieure à 50 %
 - **Réponse favorable**
 - = diminution du volume tumoral comprise entre 50 et 75 %
 - **Réponse très favorable**
 - = diminution du volume tumoral supérieure à 75 %
- Dans le cadre de cet essai, les réponses défavorables et favorables seront associées dans une même strate. La détermination du type de réponse tumorale permettra donc de partager l'effectif selon deux strates :
- Les patients « **très bons répondeurs** », pour lesquels la réponse aura été jugée très favorable ;
 - Les patients « **bons ou mauvais répondeurs** », pour lesquels la réponse aura été jugée favorable ou défavorable.

Randomisation - Personnalisation du traitement préopératoire

La randomisation est effectuée après évaluation de la réponse tumorale précoce. Cet essai randomise un bras standard (Cap 50) vs deux bras expérimentaux :

- Un bras d'intensification thérapeutique pour les patients « bons ou mauvais répondeurs » ;
- Un bras de désescalade thérapeutique pour les patients « très bons répondeurs ».

La randomisation est centralisée et effectuée par l'Unité de Biostatistiques du CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque (Montpellier).

A - Les patients « **très bons répondeurs** » = réponse très favorable seront randomisés entre :

- **Bras expérimental A** : Chirurgie *immédiate* (≤ 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie) ;
- **Bras standard B** : Cap 50.

- 50 Gy en technique 3D ou IMRT (volume d'irradiation < 2 l, 2 Gy séance, 5j/sem - 5 sem / 44 Gy en mini pelvis puis 6 Gy sur un volume réduit péri tumoral) + Capécitabine per os à la dose de 800 mg/m², deux fois par jour, délivrée les jours de la radiothérapie.

B - Les patients « **bons ou mauvais répondeurs** » = réponse favorable ou défavorable seront randomisés entre :

- **Bras standard C** : Cap 50 (identique au bras B) ;
- **Bras expérimental D** : Cap 60.

Radiothérapie intensifiée 60 Gy en technique 3D ou IMRT (44 Gy + 16 Gy de surimpression) + Capécitabine per os à la dose de 800 mg/m², deux fois par jour délivrée les jours de la radiothérapie.

La RCT devra débuter entre 2 et 4 semaines après la randomisation (soit entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine après l'inclusion).

Proctectomie radicale avec excision complète du mésorectum

La proctectomie sera réalisée chez tous les patients inclus :

- Pour le bras expérimental A : Chirurgie *immédiate* moins de 4 semaines après la fin de la CT d'induction ($\leq S12$).
- Pour les autres bras (B, C et D) : 6 à 8 semaines après la fin du traitement par RCT (22-24^{ème} semaine après l'inclusion). Ce délai doit être respecté pour permettre une réduction optimale du volume tumoral après irradiation.

Traitement adjuvant post opératoire

Le traitement postopératoire est laissé au libre choix de l'investigateur, selon les résultats anatomopathologiques définitifs, et les pratiques de chaque centre. Néanmoins, les recommandations émises par le comité scientifique de pilotage sont les suivantes :

- Pour les patients ypN1-2 : chimiothérapie selon le protocole FOLFOX x 6.
- Pour les patients ypN0 : surveillance ou CT par capécitabine (Fig 1).

Analyse intermédiaire

Cette analyse intermédiaire a été conduite sur 175 patients évaluables sur les 197 inclus dans l'étude en octobre 2014. 25 patients porteurs d'une réponse très favorable, soit 14 % de l'effectif, ont été identifiés. Les hypothèses initiales qui estimaient que ces réponses très favorables allaient être observées dans environ 40 % des cas, ne se sont pas trouvées confirmées. L'analyse intermédiaire et les recommandations données par les experts sollicités pour la revue indépendante du protocole, proposent de reformuler les hypothèses initiales avec 20 % de réponses très favorables et 80 % de réponses favorables ou défavorables.

La première conclusion de cette analyse intermédiaire est que la tolérance de la chimiothérapie d'induction chez les patients ayant reçu un traitement par radio-chimiothérapie délivrant 50 Gy associés à la CAPECITABINE est moins bonne que chez les patients ayant reçu la radio-chimiothérapie comportant une surimpression localisée sur la tumeur. Elle se manifeste par la nécessité d'introduire des réductions de dose de CAPECITABINE et par la constatation d'une toxicité digestive, notamment de diarrhées, statistiquement plus fréquentes dans le bras C en comparaison du bras D (P<0,001).

La deuxième conclusion à relever de cette analyse intermédiaire est que la quasi-totalité des patients a reçu le traitement par radio-chimiothérapie avec une excellente compliance et sans qu'il soit mis en évidence de différence de toxicité entre les 2 bras CAP 50 et CAP 60.

Pour 52 patients évaluables dans le bras C CAP 50, la réduction supérieure à 75 % du volume tumoral mesuré sur l'IRM d'évaluation a été constatée chez 10 % des patients. Une ré-

duction de 50 à 75 % du volume tumoral a été enregistrée chez 65 % des patients. L'absence de modification ou une progression de la maladie voire une réduction inférieure à 50 % a été enregistrée chez 25 % des patients. Ces différentes figures, dans le bras CAP 60, concernent 12 %, 70 % et 18 % des patients. En terme de réponse anatomopathologique, sur ces deux bras C et D, CAP 50 versus CAP 60, l'analyse portant sur 52 patients versus 51 patients, un stade ypT1 a été retrouvé dans 2 % des patients dans le bras CAP 50 versus 7 % dans le bras CAP 60 et une stadification de la maladie ypT2 a été enregistrée pour 20 % des patients dans le bras CAP 50 versus 21 % dans le bras CAP 60.

Concernant les résultats en terme de stérilisation ganglionnaire, 51 % des patients après CAP 50 versus 74 patients des patients dans le bras CAP 60 ont été dépourvus d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire.

Conclusion

La chimiothérapie d'induction par une trithérapie courte, chez des patients porteurs d'un adénocarcinome rectal localement avancé, est bien tolérée. Elle autorise une radiochimiothérapie préopératoire classique sans toxicité surajoutée même en augmentant la dose de radiothérapie jusqu'à 60 Gy sur un volume réduit. Les patients répondeurs sur l'IRM à l'issue de la chimiothérapie d'induction sont rares. Les caractéristiques de la maladie devront être soigneusement étudiées lors de l'analyse définitive de l'étude. GRECCAR 4 a constitué une excellente plateforme d'apprentissage et d'optimisation de la multidisciplinarité. Ces résultats, non seulement en terme de résécabilité de la tumeur mais également en terme de contrôle local et de survie sans maladie, devront être comparés à ceux obtenus dans la littérature dans cette même situation de sélection des patients. Elle repose la question de la place d'une chimiothérapie adjuvante post-opératoire après cette longue séquence thérapeutique clôturée par la chirurgie d'exérèse. Il est enfin posé la question de la validation en phase III d'une étude de personnalisation des traitements tel que le concept de l'étude GRECCAR 4 a été initié. Sur le même design de traitement, une étude française PRODIGE 23 comparant une radiochimiothérapie préopératoire aux mêmes traitements d'induction par FOLFIRINOX précédant la radiochimiothérapie préopératoire, est à l'heure actuelle en cours. L'étude PROSPECT, basée sur une approche semblable, initiée à l'issue d'une étude pilote du MSKCC est en cours aux Etats-Unis.

Discussions en séance

Commentaire de G Mantion

L'objectif de la chimiothérapie préopératoire dans le cancer du rectum est de réduire le taux des métastases de 30 % dans les 2 ans. Dans les travaux que tu as rapportés tu n'as pas fait état des résultats sur cet objectif. Par ailleurs s'agissant d'un traitement très long (12 à 18 mois) pour la totalité de la prise en charge, si on inclut chimiothérapie préopératoire, d'induction, radiochimiothérapie, chirurgie radicale puis chimiothérapie post-opératoire et fermeture de stomie, il paraît important pour améliorer la compliance, de cibler les patients à qui proposer cette chimiothérapie préopératoire sur des critères plus immédiats que la réponse de la tumeur après 4 à 6 cures. Par ailleurs la lourdeur des traitements peut poser des problèmes de tolérance en particulier chez les sujets âgés (objet d'une future séance commune avec l'Académie nationale de Médecine).

Réponse

La sélection des patients éligibles pour recevoir un traitement intensifié est complexe et incertaine. Elle reste un objectif majeur pour lequel nous ne disposons à ce jour, d'aucun mar-

queur prédictif tant biochimique que génomique. Seule l'IRM préopératoire permet de sélectionner les patients à plus haut risque d'évolution. Ces recherches de facteurs prédictifs de réponse au traitement doivent systématiquement être associées à tous les protocoles de modification de la stratégie de prise en charge des cancers localement avancés du rectum.

Question de B Nordlinger

Vous nous avez parlé de l'intérêt de la chimiothérapie précédant la radiochimiothérapie avant la résection des cancers du rectum. On a bien compris que le traitement du cancer du rectum ne pouvait qu'être multidisciplinaire. Pensez-vous que dans l'avenir certains patients porteurs de cancers du rectum seront traités par chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie ? Que conclut l'essai GRECCAR 4 sur ce point ?

Réponse

Un des objectifs de l'essai GRECCAR 4 était de montrer la faisabilité d'une chimiothérapie néo-adjuvante d'induction sans radiochimiothérapie préopératoire pour les patients excellents répondeurs au traitement médical d'induction. Seule l'analyse définitive des taux de récurrences locales chez les patients ayant bénéficié de cette approche permettra de répondre à cette interrogation. A l'étape actuelle de l'analyse, portant sur une proportion importante mais incomplète des patients, seul un faible pourcentage de patients est considéré comme très bon répondeur au traitement médical sans radiothérapie. Aucune conclusion ne peut être tirée avant une analyse effectuée avec un recul suffisant sur ces patients.

Commentaire de B Launois

On n'utilise plus l'écho endoscopie pour la stadification des cancers du rectum.

Réponse

L'utilisation de l'écho-endoscopie pour la stadification des cancers du rectum est désormais pratiquement exclusivement réservée aux tumeurs les plus précoces, de moins de 3 cm, afin d'apprécier l'extension préopératoire en profondeur de la lésion, dans le mur rectal. Pour toutes les autres lésions, l'IRM permettant notamment d'estimer la marge radiale circumférentielle, constitue l'examen de référence de la stadification des maladies avancées et localement avancées.

Références

- Allen SD, Padhani AR, Dzik-Jurasz AS, Glynn-Jones R. Rectal Carcinoma: MRI with Histologic Correlation Before and After Chemoradiation Therapy. *Am J Roentgenol.* 2007;188:442-51.
- Ashele A, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Tagliagambe A et al. on behalf of STAR Network Investigators. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adjuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(15S)Part I, abstract 4008.
- Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-9.
- Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CGMI, van Engelshoven JMA. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
- Bertuzzi A, Fasano A, Gandolfi A, Sinisgalli C. Reoxygenation and split-dose response to radiation in a tumour model with Krogh-type vascular geometry. *Bull Math Biol.* 2008;70:992-1012.
- Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L & Daban A. Preoperative radiation (preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. *N Eng J Med.* 2006;355: 1114-23.
- Brændengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3687-94.
- Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: The MERCURY research project. *Recent Results Cancer Res*

- 2005;165:58-74.
9. Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-Gonzalez JA, Gomez-Espi M, Lozano E, Garcia R, de la Mata D, Arranz JA, Garcia-Alfonso P, Perez-Manga G, Alvarez E. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol.* 2006;17:1103-10.
 10. Chau I, Brown G, Cunningham D, Tait D, Wotherspoon A, Norman AR, Tebbutt N, Hill M, Ross PJ, Massey A, Oates J. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:668-74.
 11. Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How Accurate is Magnetic Resonance Imaging in Restaging Rectal Cancer in Patients Receiving Preoperative Combined Chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum.* 2005;48:722-8.
 12. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, Oates JR, Brown G et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:241-8.
 13. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J et al. Phase II, Randomized Study of Concomitant Chemoradiotherapy Followed by Surgery and Adjuvant Capecitabine Plus Oxaliplatin (CAPOX) Compared With Induction CAPOX Followed by Concomitant Chemoradiotherapy and Surgery in Magnetic Resonance Imaging-Defined, Locally Advanced Rectal Cancer: Grupo Cancer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol.* 2010;28:859-65.
 14. Garcia-Barros M, et al. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science.* 2003;300:1155-9.
 15. Gérard JP, Bonnetain F, Conroy T, Chapet O, Bouche O. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) ± 5-FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
 16. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C et al. Comparison of Two Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regimens for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the Phase III Trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638-44.
 17. Habr-Gama A, Perez RO, Nodalin W, Sabbaga J, Ribeiro Jr U et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy. Long term results. *Ann Surg.* 2004;240:711-8.
 18. Kang JH, Kim YC, Kim H, Kim YW, Hur H et al. Tumor volume changes assessed by three-dimensional magnetic resonance volumetry in rectal cancer patients after preoperative chemoradiation: the impact of the volume reduction ratio on the prediction of pathologic complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1018-25.
 19. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
 20. Koeberte D, Burkhard R, von Moos R, Winterhalder R, Hess V et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy. *Br J Cancer* 2008;98:1204-9.
 21. Kuo LJ, Chern MC, Tsou MH, Liu MC, Jian JJ et al. Interpretation of Magnetic Resonance Imaging for Locally Advanced Rectal Carcinoma After Preoperative Chemoradiation Therapy. *Dis Colon Rectum* 2005;48:23-8.
 22. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11:835-44.
 23. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
 24. Merkel S & al. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:716-22
 25. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum : NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-30.
 26. Rouanet P, Saint-Aubert B, Lemanski C, Senesse P, Gourgou S et al. Restorative and nonrestorative surgery for low rectal cancer after high-dose radiation: long-term oncologic and functional results. *Dis Colon Rectum* 2002;45:305-13.
 27. Rouanet P. Preoperative treatment impact for ultralow rectal carcinoma sphincter preservation. *Cancer Radiother.* 2006;10:451-5.
 28. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20:176-83.
 29. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
 30. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Cercek A et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. 2010 ASCO Annual Meeting abstract n°3511.
 31. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Monson J, Grieve R, Khanna S et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-20.
 32. Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:20-31.
 33. Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of preoperative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1047-53.
 34. [No authors listed]. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med.* 1997;336:980-7.
 35. Tubiana et al. Précis de Radiobiologie, Ed. Masson, 1991.
 36. Vliegen RFA, Beets GL, Lammering G, Dresen RC, Rutten HJ, Kessels AG et al. Mesorectal fascia invasion after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy for locally advanced rectal cancer: accuracy of MR imaging for prediction. *Radiology.* 2008;246:454-62.
 37. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E & al. Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;5:316-21.
 38. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:195-201.
 39. Zauber NP & al. Molecular Genetic Changes Associated with Colorectal Carcinogenesis Are Not Prognostic for Tumor Regression Following Preoperative Chemoradiation of Rectal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:472-6.
 40. 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;25:2205-10.