

Place de la radiothérapie dans le cancer du rectum

M. MAHIOU,
Service d'Oncologie Radiothérapie,
Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

Résumé

La radiothérapie (RT) est indiquée dans la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes du rectum localement évolués de stade T3-T4 et/ou N1-3 M0. La RT pré-opératoire est préférée en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local par rapport à la RT post-opératoire. Toutefois, elle peut être réalisée après la chirurgie en cas de sous-estimation initiale du stade de la maladie. L'association d'une chimiothérapie à la RT longue augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans, par rapport à la RT seule (8% vs 16%), au prix d'une légère sur-toxicité. L'association d'une irradiation et d'une chimiothérapie concomitante est donc recommandée. Rarement réalisée à visée symptomatique, la radiothérapie peut, exceptionnellement, être proposée à visée curative pour des tumeurs de la jonction anorectale, en association avec une curiethérapie.

>>> Mots-clés

Cancer, rectum, radiothérapie, radio-chimiothérapie concomitante.

Introduction

Le traitement des cancers du rectum est multimodal puisqu'il fait intervenir, en plus de l'acte chirurgical, une radiothérapie pré-opératoire et éventuellement une chimiothérapie.

La radiothérapie est indiquée dans la prise en charge curative des adénocarcinomes du rectum, localement évolués de stade T3- T4 et/ou N1-3 M0 en situation pré-opératoire. Elle peut être réalisée après la chirurgie en cas de sous-estimation initiale du stade de la maladie. Elle peut exceptionnellement être proposée comme traitement curatif pour des tumeurs de la jonction anorectale, associée à une curiethérapie ^[1,21].

Abstract

Radiotherapy (RT) is indicated in the therapeutic management of locally advanced T3-T4 and/or N1-3 M0 rectal cancers. Pre-operatively delivered radiotherapy induces a significant low toxicity and improves local control and observance. Radiotherapy can also be delivered after surgery in case of initial stage disease underestimation. Administration of chemotherapy combined with long-term radiotherapy increases the tumour response and reduces the 5-year local recurrence despite more toxicity, compared to radiotherapy only (8% versus 16%). Combination of radiotherapy and chemotherapy is then highly recommended. Rarely used to improve symptoms and quality of life, radiotherapy can be considered for anorectal junction tumours treatment in association with a brachytherapy.

>>> Key-words

Cancer, rectum, radiotherapy, concomitant chemotherapy.

L'association d'une chimiothérapie concomitante augmente la réponse tumorale et réduit de moitié le taux de récurrence locale, au prix d'une légère toxicité supplémentaire ^[3,41]. La radiothérapie n'améliore pas le taux de survie globale et son impact est négatif sur les fonctions digestives et sexuelles, le risque restant toutefois modéré si l'on utilise des petits faisceaux d'irradiation, ne dépassant pas les 2^{ème} et 3^{ème} vertèbres sacrées.

L'irradiation pré-opératoire est préférée à l'irradiation post-opératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité dans le contrôle local de la maladie.

Les recommandations actuelles définissent la radiothérapie pré-opératoire comme le traitement standard du cancer du rectum localement avancé (T3-4 et/ou N+, M0) [SI-].

Modalités optimales de la radiothérapie néo-adjuvante

L'objectif de la radiothérapie néo-adjuvante est de diminuer le risque de récurrences locales après la chirurgie. Elle n'a pas d'effet sur la survie globale et ne modifie pas les indications chirurgicales, notamment le taux de conservation sphinctérienne. Aussi, est-il indispensable de désigner correctement les indications du traitement néo-adjuvant pour ne le proposer qu'aux patients pouvant en tirer bénéfice.

a. Bilan initial

Le bilan initial pré-thérapeutique est indispensable pour éviter de traiter inutilement des patients curables par la chirurgie seule et de les exposer à une sur-morbidité liée au traitement. Outre l'examen clinique avec toucher rectal, ce bilan doit comporter une écho-endoscopie rectale (EER), une imagerie par résonance magnétique (IRM) du pelvis et une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste pour apprécier l'extension locorégionale au niveau du mésorectum et du canal anal, les extensions ganglionnaires pelviennes et les métastases.

L'EER est l'examen le plus précis pour déterminer le degré d'invasion de la tumeur dans la paroi rectale. Il est aussi le plus recommandé pour évaluer le degré d'infiltration pariétale d'un cancer du rectum lorsque la tumeur est franchissable et n'est pas d'emblée localement évoluée au toucher rectal. L'IRM rectale est moins performante que l'EER pour l'analyse de l'extension tumorale dans la musculature, car elle surclasse en T3 les petites tumeurs T2.

L'IRM rectale est recommandée dans le cas des tumeurs T3 ou T4, pour préciser la marge circonférentielle. La performance diagnostique de l'IRM pour prédire l'envahissement des marges chirurgicales, avant tout traitement, est de plus de 90%.

b. Indications

Pour les stades I (T1- T2, N0, M0), la chirurgie est le traitement de référence. La radiothérapie, par contre, n'est indiquée que dans certaines situations particulières, discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :

- Radiothérapie pré-opératoire pour les tumeurs T2 situées sur la face antérieure ou tiers-inférieur du rectum.

- Radiothérapie endo-cavitaire exclusive chez les patients présentant une tumeur T1 bien différenciée.

Pour les stades II (T3-T4, N0, M0) et III (tout T, N1-2, M0), une radio-chimiothérapie pré-opératoire est indiquée

c. Type de radiothérapie ou de chimio-radiothérapie pré-opératoire

De multiples modalités de radiothérapie pré-opératoire ont été utilisées. Les paramètres suivants ont été étudiés : la dose délivrée, le fractionnement, le délai d'attente avant chirurgie, le stade tumoral et les toxicités aiguës et tardives.

Protocoles de référence

La dose délivrée est prescrite au point ICRU (International Commission for Radiation Units) des différents volumes.

- *Le schéma FUFOL 45* est le protocole de référence, et comporte l'association :

- Radiothérapie longue : 45-50 Gy/25-28 Fractions/5 semaines.

- Chimiothérapie à base de 5-Fluorouracil (350mg/m²/jour) et d'acide folinique (20 mg/jour), délivrée les cinq premiers jours de la première cure et la cinquième semaine de l'irradiation.

L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie pré-opératoire a été initialement proposée afin d'augmenter l'efficacité locale anti-tumorale, de rendre résectables des tumeurs localement évoluées initialement inextirpables et d'augmenter le taux de conservation sphinctérienne pour les tumeurs basses. Une intensification de chimiothérapie concomitante ne fait pas mieux que le 5-FU seul, en ce qui concerne les réponses histologiques complètes.

- *2. Le protocole « CAP 50 »* [6]

C'est le schéma actuel des bras contrôles dans les essais randomisés, 50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction), dans un petit volume irradié ne dépassant que rarement vers le haut la jonction S2/S3 et épargnant le canal anal pour les lésions du rectum moyen, avec réduction des volumes après 44 Gy. Pour ce schéma, la chimiothérapie concomitante utilise la capécitabine per os (1600 mg/rn' réparties en 2 doses matin et soir de 800 mg/m², uniquement les jours de séances de radiothérapie). Le délai de la résection chirurgicale est de 5 à 7 semaines après la fin de la radiothérapie.

- *Protocoles optionnels*

D'autres options peuvent être discutées en RCP : CAP 45, 5FU continu, dose par fraction de 1,8 Gy (au lieu de 2 Gy) avec des doses totales de 45 à 54 Gy, CAP50 avec

une dose de capécitabine de 825 mg/nr.

La radiothérapie pré-opératoire seule, sans chimiothérapie (contre-indications ou patients âgés et fragiles), avec le protocole court 25/5 dans un volume limité est bien adaptée à cette population âgée et permet d'éviter des déplacements nombreux [7]. Ce protocole a par ailleurs montré une efficacité sur le risque de récurrence locale, avec un niveau de preuve scientifique 1. Le protocole court 25/5/5 est un protocole de radiothérapie qui consiste à délivrer une dose de 25 Gy en 5 séances pendant 5 jours (1 séance par jour).

En l'absence de chirurgie, une irradiation exclusive, avec ou sans chimiothérapie, peut être indiquée à une dose équivalente de 55 à 65 Gy. Elle est souvent délivrée en deux parties, avec évaluation de la réponse avant un complément de dose.

d. Délai avant la chirurgie

Un délai court (1 semaine) entre la fin de l'irradiation et la chirurgie d'exérèse ne permet pas d'obtenir de réponse tumorale.

Un délai long (> 10 jours) augmente le taux de réponse tumorale. Le délai recommandé après radio-chimiothérapie est de 4 à 8 semaines. Les données récentes suggèrent que plus le délai est long, plus intense est la réponse tumorale, ce qui pourrait favoriser les résections RO des tumeurs localement évoluées.

Du fait du risque moindre de résection RI pour les tumeurs du moyen rectum, avec un envahissement limité du mésorectum (évalué par IRM), et sans adénopathie détectable, une radiothérapie néo-adjuvante sans chimiothérapie ou une chirurgie seule sont parfois discutées. Les données actuellement disponibles ne permettent pas encore d'établir un choix entre ces deux alternatives.

Pour les tumeurs du haut rectum sous-péritonéales, une radio-chimiothérapie pré-opératoire peut être discutée pour les tumeurs localement évoluées (notamment les tumeurs T4 résécables, ou T3 postérieures).

Elle peut également être proposée aux patients refusant la chirurgie ou ayant une contre-indication chirurgicale. Dans ce cas, une irradiation à dose tumoricide avec ou sans chimiothérapie peut être délivrée.

En l'absence d'adénopathies du mésorectum, les tumeurs du haut rectum dont le pôle inférieur n'envahit pas le mésorectum, ne relèvent pas d'une radiothérapie pré-opératoire.

Radiothérapie adjuvante

En l'absence d'un traitement néo-adjuvant, une radio-chimiothérapie adjuvante peut être discutée dans les cas suivants : envahissement ganglionnaire découvert aux résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire, exérèse chirurgicale non carcinologique RI (marge circonférentielle < 1 mm) ou R2, alternative à la reprise chirurgicale et traitement pré-opératoire avant la ré-intervention chirurgicale ou les tumeurs pT4.

La technique d'irradiation est voisine de celle en pré-opératoire. Elle englobe largement l'anastomose en cas de résection antérieure et la cicatrice périnéale en cas d'AAP.

Pour les patients de stade IV (Tout T-N, M1), il n'existe pas d'attitude standard. L'attitude dépend de la résécabilité de la métastase :

- Métastase synchrone résécable. La radiothérapie peut être discutée en association à la chimiothérapie, en traitement néo-adjuvant.

- Métastase non résécables : La radiothérapie associée à une chimiothérapie peut être indiquée afin de ralentir l'évolution locale de la maladie, notamment limiter ou retarder l'apparition de symptômes pelviens.

Une irradiation première avec escalade de dose peut également être envisagée afin de rendre la tumeur résécable. La décision doit être discutée dans le cadre d'une RCP et dépend notamment de l'existence ou non de symptômes liés à la tumeur.

- En cas de tumeur rectale symptomatique : selon l'intensité des symptômes, plusieurs attitudes peuvent être discutées :

- Une radiothérapie pré-opératoire courte (25 Gy en 5 fractions), suivie d'une chirurgie rectale à une semaine puis d'une chimiothérapie,

- Radio-chimiothérapie suivie d'une chimiothérapie seule ou associée à la chirurgie, selon la réponse au traitement néo-adjuvant.

- Tumeur rectale asymptomatique : une radiothérapie associée à une chimiothérapie efficace sur les métastases peut être indiquée dans ce cas.

En cas de récurrence locorégionale, l'exérèse chirurgicale constitue le traitement de référence. La radiothérapie (ou radio-chimiothérapie) peut être discutée en traitement exclusif ou pré-opératoire, en particulier en l'absence de radiothérapie lors du traitement initial.

Technique de traitement par radiothérapie

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

a. Examens nécessaires

à la préparation de la radiothérapie

- L'examen clinique avec un rapport détaillé sur l'état du patient, son poids, sa taille, un examen précis de l'appareil lympho-ganglionnaire et le toucher rectal.
- Les examens complémentaires (recto-sigmoidoscopie) et le bilan d'extension (scanner thoraco-abdominal) de

date récente.

- Le compte-rendu anatomo-pathologique des biopsies.
- L'IRM pelvienne

b. Choix de la position de traitement et immobilisation

- Patient en décubitus dorsal (mains sur la poitrine) ou ventral (mains au-dessus de la tête),
- Dispositif de contention comprenant un cale-genoux et un cale-pied, réglés en fonction du confort du patient,
- Marge anale repérée par un fil radio-opaque,
- Sonde intra-rectale souple, opacifiée avec du micro-paque scanner dilué.

Repositionnement



Steenbakkers, IJROBP 60 ; 5 : 1364-1372, 2004

Le rectum et la prostate sont déplacés en post par l'utilisation d'un repose genoux.

Le rectum plus que la prostate, résultant en un gain dosimétrique par rapport à un traitement sans repose genoux



Kneefix



Feetfix

Indissociables pour un repositionnement osseux précis à 3 mm

Canule rectale pour la préparation uniquement n'amène apparemment pas de modification de la position du patient.



c. Protocole d'acquisition des scanographies

- Acquisition de L4-L5 jusqu'à quelques cm au-dessous des petits trochanters, en coupes jointives de 2 à 5 mm d'épaisseur.
- Acquisition de tous les volumes d'intérêt (volume cible et organes à risque).
- Toute scanographie montrant un rectum anormalement distendu doit être refaite.
- Transférer les données du scanner à la console de contourage.

d. Délimitation des volumes d'intérêt

Deux référentiels d'aide à la délimitation sont proposés par les sociétés savantes^[81] : Société française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société française des jeunes Radiothérapeutes Oncologues (SFJRO), Association de formation continue en oncologie radiothérapie (Afcor) et Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

e. Volume cible

Volume cible macroscopique (*Gross Tumor Volume GTV*) : comprenant la tumeur rectale décelée cliniquement (TR) et radiologiquement (IRM), les ganglions métastatiques péri-rectaux et éventuellement la partie infiltrée des organes adjacents (prostate, vessie, utérus, vagin).

Volume cible anatomo-clinique (*Clinical Target Volume CTV*) : couvre le GTV, en plus du rectum, le mésorectum (principal site de récurrence), les chaînes ganglionnaires iliaques internes bilatérales et les chaînes ganglionnaires pré-sacrées (site de récurrence fréquent).

En cas d'amputation abdomino-pelvienne programmée, le sphincter anal et éventuellement la fosse ischio-rectale sont pris dans le CTV. Il est également indiqué d'inclure les chaînes ganglionnaires iliaques externes dans le CTV, en cas d'atteinte des organes adjacents (prostate, vessie, utérus, vagin).

L'inclusion des chaînes inguinales dans le CTV est à discuter en RCP, en cas d'atteinte du canal anal ou du tiers inférieur du vagin.

Volume cible prévisionnel (*Planning Target Volume PTV*) = CTV+ 1 cm.

f. Définition des organes à risque

La toxicité est liée à l'irradiation involontaire mais incontournable d'un volume plus ou moins important d'organes sains [91].

- **Intestin grêle** : dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm³, sans dépasser 40 Gy dans un grand volume,
- **Vessie** : la dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume vésical (V60 < 50%),
- **Têtes, cols fémoraux et grands trochanters** : la dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10% d'un volume osseux délimité par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu (V50 s 10%),
- **Canal anal** : la dose est à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose.

Toxicité aiguë liée à la radiothérapie : les effets aigus en cours de traitement sont l'asthénie, les nausées, la diarrhée (7 à 30%) et l'érythème cutané.

La toxicité augmente avec le volume irradié et la dose par fractions, et est diminuée par l'utilisation de faisceaux multiples. Les complications chirurgicales induites sont l'augmentation modérée des pertes sanguines préopératoires et l'augmentation du taux de désunions ou d'infections périnéales après AAP.

Deux méta-analyses ont montré une augmentation de la morbidité post-opératoire globale après radiothérapie préopératoire [10,11]. Il n'y a pas eu d'augmentation du taux de fistules anastomotiques, d'occlusions du grêle ou d'abcès pariétaux dans les études récentes.

La toxicité précoce observée dans les essais anciens a ensuite été réduite par l'utilisation de faisceaux multiples et une meilleure définition des volumes.

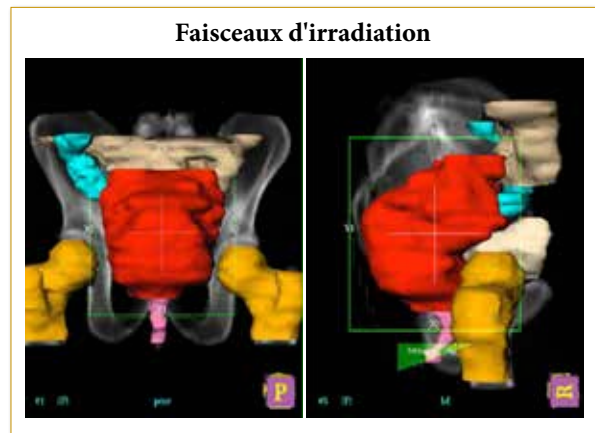
Toxicité tardive : la radiothérapie préopératoire courte 5x5 Gy a entraîné une toxicité aiguë et tardive dans les essais randomisés suédois Stockholm I et II sur 1.027 patients, comprenant une augmentation des complications thromboemboliques, des fractures osseuses (bassin et col fémoral), des occlusions digestives et une mortalité non liée au cancer [121].

g. Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation

- Détermination des faisceaux de traitement en 3 champs (deux latéraux et un postérieur) ou en 4 champs (deux

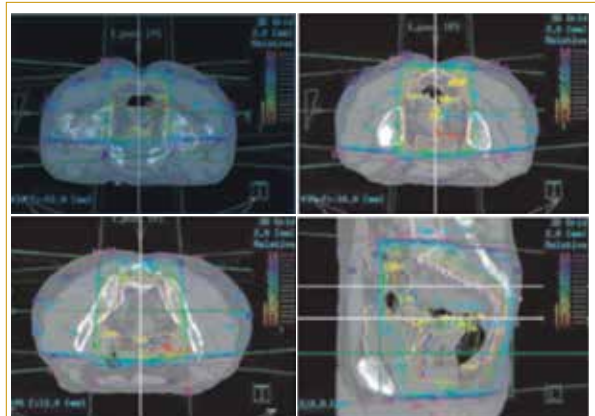
antéro-postérieur et postéro-antérieur et deux champs latéraux : technique dite en boîte).

- Choix de l'énergie des photons : 18MV, voire mixage avec 6MV.
- Protection optimale des OAR par caches en utilisant le collimateur multilames (MLC).
- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.



h. Représentation graphique des doses

- Calcul et tracé de la distribution de dose dans les 3 plans.
- Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.



P. Blanchard et al./ Cancer/Radiothérapie 14 suppl. 1 (2010) S111-S119

i. Validation et visa du plan de traitement

Se fait conjointement par l'oncologue radiothérapeute et le radio-physicien. Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

j. Déroulement et contrôle du traitement

- Vérification de l'identité du patient (nom, prénom, numéro du dossier et éventuellement la photo du patient),
- Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé lors de la simulation,
- Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement,
- Vérification des paramètres de l'irradiation,
- Contrôle du positionnement et de la balistique par imagerie : les bons positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle lors de la première séance de traitement, à répéter si possible une fois par semaine,
- Délivrance du traitement.

Conclusion

La prise en charge des CCR doit être pluridisciplinaire associant gastroentérologues, chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, radiologues et anatomo-pathologistes. La décision de la stratégie thérapeutique doit être adaptée à chaque patient. La qualité de l'exécution chirurgicale et la qualité de la radiothérapie dans le cancer du rectum sont des facteurs primordiaux de la réussite thérapeutique, aussi bien sur le plan vital que fonctionnel. La radiothérapie est efficace sur le contrôle local de la maladie, mais n'influence pas la survie des patients. Par contre, elle contribue à l'augmentation du taux de conservation sphinctérienne.

Date de soumission

31 Janvier 2020.

Liens d'intérêts

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

Références

1. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-46.
2. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, 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 multicenter, randomized trial. *Lancet*, 2009; 373:811-20.
3. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC09203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620-5.
4. Bosset JF, Colette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy with rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
5. Thésaurus national de cancérologie digestive de la Société nationale française de gastroentérologie (SNFGE) (TNCD Rectum 2013).
6. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Rennequin C, Etienne PL, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-65.
7. Nijkamp J, Kusters M, Beets- Tan RG, Martijn R, Beets GL, van de Velde CJ, et al. Three-dimensional analysis of recurrence patterns in rectal cancer: the cranial border in hypo-fractionated preoperative radiotherapy can be lowered. *Int J Radiat Oncol-Biol Phys* 2011;80:103-10.
8. Myerson RI, Garofalo MC, El Naqa I, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009;74:824-30.
9. Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques. *Cancer Radiother* 2016; 20.
10. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomized trials. *Lancet* 2001;358: 1291-304.
11. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
12. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedermark B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996;78:968-76.

Retrouvez tous les numéros
de l'année 2020 sur
www.el-hakim.net



 [elhakim.revuemedicale](https://www.facebook.com/elhakim.revuemedicale)

 [el_alg](https://twitter.com/el_alg)

 [linkedin.com/in/el-hakim](https://www.linkedin.com/in/el-hakim)

 [elhakimmedecine](https://www.instagram.com/elhakimmedecine)