

STRATÉGIE «WATCH AND WAIT» DANS LA PRISE EN CHARGE DES ADÉNOCARCINOMES DU RECTUM

LABILLE V (1), LOUIS E (1), LOLY C (1)

RÉSUMÉ : Actuellement, la prise en charge classique de l'adénocarcinome localement avancé du moyen et du bas rectum consiste d'abord en de la radio-chimiothérapie pré-opératoire. Ce traitement est ensuite habituellement suivi d'une chirurgie rectale avec exérèse du mésorectum. Le taux de récurrence locale est assez bas, toutefois au prix d'une morbidité non négligeable (séquelles fonctionnelles urinaires, anales et sexuelles). Se pose alors la question d'une éventuelle épargne chirurgicale et donc d'une préservation d'organe chez des patients bien sélectionnés en réponse complète après radio-chimiothérapie. Les chercheurs brésiliens font office de pionniers dans le domaine. Déjà en 2004, leurs publications suggéraient que la stratégie de surveillance rapprochée («Watch and Wait») était sûre et efficace chez les patients en réponse clinique complète. D'autres publications ont suivi et tendent à confirmer qu'il n'y a pas de risque oncologique à proposer une surveillance attentive chez ces patients bien sélectionnés, en rémission complète clinique, endoscopique et iconographique sur base de la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans ces conditions, une stratégie de surveillance attentive permet d'éviter la morbi-mortalité opératoire sans compromis oncologique. La surveillance est donc multi-modale: clinique et endoscopique, mais également basée sur l'IRM.

MOTS-CLÉS : Adénocarcinome du rectum - Radio-chimiothérapie - Chirurgie rectale - Préservation d'organe

«WATCH AND WAIT» STRATEGY IN THE MANAGEMENT OF RECTAL ADENOCARCINOMA

SUMMARY : Currently, the standard management of locally advanced adenocarcinoma of the middle and lower rectum consists in first intention of pre-operative radio-chemotherapy. This treatment is then usually followed by rectal surgery with removal of the mesorectum. The local recurrence rate is quite low, but at the cost of a non negligible morbidity (urinary, anal and sexual functional sequelae). This raises the question of a possible sparing of surgery and therefore organ preservation in well selected patients with a complete response after radio-chemotherapy. The Brazilians are pioneers in this field. Already in 2004, their publications suggested that the «Watch and Wait» strategy was safe and effective in patients with a complete clinical response. Other publications have followed and tend to confirm that there is no oncological risk in proposing a «watch and wait» strategy for these well selected patients in complete clinical, endoscopic and iconographic remission on the basis of magnetic resonance imaging (MRI). In these conditions, an attentive surveillance strategy allows to avoid operative morbi-mortality without oncological compromise. Monitoring is therefore multi-modal, clinical and endoscopic, but also based on MRI.

KEYWORDS : Adenocarcinoma of the rectum - Radio-chemotherapy - Rectal surgery - Organ preservation

INTRODUCTION

L'adénocarcinome est le type histologique de tumeur rectale le plus fréquent. Tous stades confondus, le taux de survie à 5 ans est d'environ 55 %.

Le traitement repose habituellement sur la résection chirurgicale, avec, en particulier, une exérèse totale du mésorectum, souvent précédée d'une radio-chimiothérapie dite néo-adjuvante. Cette radio-chimiothérapie est recommandée pour les cancers T3-T4 et/ou N+ du moyen et bas rectum ou pour toutes les tumeurs qui, en résonance magnétique nucléaire, sont à 1 mm ou moins du *fascia recti*, quels qu'en soient le siège et le stade. Elle est toujours discutée en concertation d'oncologie multidisciplinaire (1). La radio-chimiothérapie pré-opératoire permet jusqu'à 15-25 % de réponse complète tumorale.

L'équipe brésilienne du Docteur Habr-Gama fût la première à suggérer qu'en cas de réponse clinique complète, une surveillance attentive chez des patients bien sélectionnés pouvait se substituer à la prise en charge chirurgicale, sans compromis oncologique (2). Le devenir de 361 patients atteints d'un adénocarcinome du rectum avait été étudié entre 1991 et 2005. Les patients avaient tous reçu un traitement par radio-chimiothérapie classique (50,4 Gy + chimiothérapie à base de 5FU). De cette cohorte, 122 patients étaient en réponse clinique complète à 8 semaines et ont donc été suivis. De ces 122 patients, 23 ont progressé dans l'année et ont été opérés d'une chirurgie rectale complète de rattrapage. Dans ce groupe de patients, les survies sans récurrence et globale étaient égales à celles des patients opérés dans un délai classique après radio-chimiothérapie.

Une autre publication, antérieure, de la même équipe avait étudié le devenir de 265 patients sur 10 ans. Les résultats suggéraient déjà que l'avenir oncologique des patients en surveillance était identique à celui des patients opérés. Dans ce groupe chirurgical, on retrouvait un pourcentage non négligeable de stomies définitives et

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

d'autres morbidités post-opératoires (3). Depuis lors, plusieurs équipes ont publié leurs résultats, lesquels tendent à corroborer les données brésiliennes (4). Une revue récente reprenant les résultats de 23 études met également en évidence la pertinence de l'attitude plus conservatrice «Watch and Wait» (5). Cette modalité de surveillance a d'abord été proposée par certaines équipes aux sujets âgés ou à risque, puis progressivement aux sujets plus jeunes.

QU'EST-CE QU'UNE RÉPONSE CLINIQUE COMPLÈTE ?

Une réponse clinique complète peut être définie comme suit, selon les critères de l'équipe brésilienne pré-citée qui possède une des expériences les plus importantes : toucher rectal normal, associé éventuellement à des téléangiectasies, un blanchissement de la muqueuse ou de la fibrose (3). *A contrario*, la persistance d'un ulcère, d'une lésion sténosante ou d'un nodule tumoral suggère une réponse incomplète. Cependant, une muqueuse macroscopiquement saine peut cacher des cellules néoplasiques résiduelles. Inversement, des anomalies muqueuses, comme certaines ulcérations, peuvent paraître suspectes, mais ne pas révéler d'anomalie histologique significative. Il n'y a donc pas toujours de corrélation entre l'aspect macroscopique et l'analyse histologique.

QUELLES SONT LES DIFFICULTÉS ET COMMENT AMÉLIORER LA DÉTECTION DES LÉSIONS RÉSIDUELLES ?

La majorité des récurrences survient durant la première année de suivi, ce qui suggère qu'identifier la maladie résiduelle microscopique n'est pas aisé.

Une étude publiée en 2016 (6) a analysé, durant 10 ans, l'évolution de 100 patients ayant bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie classique et qui présentaient, après le traitement, une réponse clinique complète - ou presque complète - confirmée en imagerie par IRM. Les patients en réponse clinique et IRM complète (61/100) furent inclus dans le groupe «Watch and Wait». Les patients en réponse presque complète sur le plan clinique et en IRM (39/100) furent répartis en deux groupes : soit chirurgie par voie transanale (15/100), soit réévaluation à 3 mois et inclusion dans le schéma de surveillance en

cas de réponse clinique complète (24/100). On a pu noter un taux variable de rechutes locale, ganglionnaire ou à distance dans les différents groupes, y compris chez les patients en réponse clinique complète. Une réponse clinique complète n'est donc pas toujours synonyme de réponse histologique complète (7, 8)

Des moyens ont donc été étudiés afin d'améliorer la détection des lésions résiduelles. On peut considérer, dès lors, que la réponse clinique complète doit également s'accompagner d'une réponse complète en IRM et, éventuellement, d'une disparition de l'hyper-métabolisme rectal en tomographie à émission de positons (PET-scanner). Ces deux méthodes d'imagerie ont, en effet, montré un avantage significatif dans la détection de lésions résiduelles (9-11). Une étude de 2016 suggère même que le taux de régression tumorale mesuré en résonance magnétique permet de détecter dix fois plus de réponse histologique que le toucher rectal et l'évaluation endoscopique (10).

Concernant le PET-scanner, un groupe de chercheurs a démontré en 2012 que l'évaluation à 12 semaines après la radio-chimiothérapie constituait un avantage significatif et un outil non négligeable dans l'évaluation des patients en réponse clinique complète chez lesquels une abstention chirurgicale était envisagée. En effet, sur les 99 patients suivis, 23 étaient en réponse clinique complète. Le PET-scanner avait détecté 18 patients en réponse complète. Dans cette étude, le PET-scanner avait 93 % de sensibilité, avec une valeur prédictive positive de 87 %. Le pourcentage de précision était de 85 %, et celui de l'évaluation clinique et endoscopique de 91 %. Le PET-scanner a permis de corriger certaines erreurs diagnostiques, permettant d'atteindre un taux de précision global de 96 % (11). L'utilisation du PET-scanner, conjointement à l'évaluation clinique, endoscopique et par IRM, fait de plus en plus partie des habitudes, le tout dans l'optique d'améliorer la sélection de patients éligibles pour la surveillance rapprochée.

COMMENT SURVEILLER LES PATIENTS SELON LE PROTOCOLE «WATCH AND WAIT» ?

Il n'existe, à l'heure actuelle, pas de consensus clair concernant le follow-up. Nos habitudes consistent à surveiller les patients par IRM pelvienne, toucher rectal et rectoscopie de manière très rapprochée, toutes les 8 à 12 semaines durant les 2 premières années de suivi, puis

de manière un peu plus espacée les 3 années suivantes. Le dosage du CEA et le bilan par scanner thoraco-abdomino-pelvien font également partie de la surveillance, comme c'est le cas pour les patients ayant été opérés afin de détecter les éventuelles récidives à distance. Les modalités de suivi varient selon les centres, mais avec une surveillance multimodale et rapprochée durant au moins 5 ans (12, 13).

QUELLES SONT LES LIMITATIONS ET LES PERSPECTIVES ?

Bien que l'inclusion de l'IRM dans l'évaluation de la réponse après le traitement par radiochimiothérapie ait permis de détecter plus de lésions résiduelles que l'examen clinique et la rectoscopie seuls, des recherches sont actuellement toujours en cours afin d'affiner les critères de sélection des patients. Le but est d'inclure dans la stratégie de surveillance les patients présentant le plus faible risque de récidive locale, le tout basé sur un profil de risque individuel (14).

Par ailleurs, plusieurs études en cours tentent de déterminer comment améliorer le taux de réponse clinique complète. Une hypothèse serait la majoration de la dose de radiothérapie, comme le suggère une étude de 2015 réalisée chez des patients avec un stade débutant de néoplasie rectale. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer si les très bons résultats de cette étude sont attribuables aux hautes doses de radiothérapie, ou au bon pronostic en raison du stade tumoral débutant (15). L'hypothèse d'une majoration des doses de chimiothérapie est également à l'étude. Enfin, il reste encore à déterminer le timing le plus adéquat pour la réévaluation après le traitement par radiochimiothérapie. Actuellement, cette réévaluation est réalisée entre 8 et 12 semaines, mais les données à venir pourraient modifier nos habitudes, notamment en prenant en considération le stade initial de la tumeur (14). La durée de la surveillance ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus clair (16). Une publication récente suggère que cette surveillance pourrait être réduite si les patients demeurent en réponse clinique complète après 3 ans.

Les patients aux multiples comorbidités sont généralement exclus des essais cliniques. Les données qui leur sont relatives sont donc analysées rétrospectivement et doivent être interprétées avec précaution. Ces patients sont, en effet, plus facilement réfutés pour la chirurgie, et donc plus facilement inclus dans le programme de surveillance avec, comme conséquence, de

voir la survie globale péjorée par rapport à une comparaison qui serait faite entre des groupes aux caractéristiques cliniques similaires.

Ajoutons, enfin, que des approches chirurgicales alternatives sont étudiées dans le but de réduire la morbidité associée à la chirurgie rectale avec exérèse du mésorectum chez les patients atteints d'un adénocarcinome rectal localement avancé. Les essais cliniques en cours permettront de fournir des données comparant les approches chirurgicales moins agressives, le traitement classique et le protocole «Watch and Wait». L'«International Watch and Wait Database» créée en 2014 recense un nombre très important de patients actuellement ou antérieurement en surveillance. Les données qu'elle contient permettront, sans doute, de répondre à plusieurs de ces nombreuses interrogations lors de l'analyse des résultats à plus long terme (16).

CONCLUSION

La prise en charge des adénocarcinomes localement avancés du rectum demeure complexe, puisqu'elle vise à trouver un équilibre entre les traitements curatifs et la préservation de la qualité de vie en relation avec l'anatomie particulière du rectum et les nombreuses structures qui lui sont adjacentes. La chirurgie rectale est associée à une morbi-mortalité non négligeable. Se pose alors la question d'une abstention chirurgicale et donc d'une préservation d'organe chez des patients bien sélectionnés en réponse complète, clinique et en IRM, après la radio-chimiothérapie néo-adjuvante. Plusieurs études ont permis de conforter l'idée que ces patients bien sélectionnés peuvent éviter la chirurgie, sans compromis oncologique. Des recherches sont encore en cours afin d'affiner les critères de sélection, avec, pour objectif, d'inclure dans la stratégie de surveillance des patients au risque peu élevé de récidive néoplasique. De nombreuses questions demeurent en suspens, et les études en cours devraient permettre d'apporter certaines réponses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gérard JP, André T, Bibeau F, et al. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017;**49**:359-67.
2. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;**10**:1319-28; discussion 1328-9.

3. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;**240**:711-7; discussion 717-8.
4. Maas M, Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;**29**:4633-40.
5. Dossa F, Chesney TR, Acuna SA, Baxter NN. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;**2**:501-13.
6. Martens MH, Maas M, Heijnen LA, et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;**108**:djw171.
7. Hughes R, Harrison M, Glynn-Jones R. Could a wait and see policy be justified in T3/4 rectal cancers after chemo-radiotherapy? *Acta Oncol* 2010;**49**:378-81.
8. Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L, et al. Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: an interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiother Oncol* 2013;**107**:171-7.
9. Siddiqui MRS, Bhoday J, Battersby NJ, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol* 2016;**22**:8414-34.
10. Bhoday J, Smith F, Siddiqui MR, et al. Magnetic resonance tumor regression grade and residual mucosal abnormality as predictors for pathological complete response in rectal cancer postneoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2016;**59**:925-33.
11. Perez AO, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, et al. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography and clinical assessment in the detection of complete rectal tumor regression after neoadjuvant chemoradiation: long-term results of a prospective trial (National Clinical Trial 00254683). *Cancer* 2012;**118**:3501-11.
12. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol* 2019;**5**:e185896.
13. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. ; Rectal Cancer Consortium. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer* 2015;**15**:767.
14. López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol* 2020;**26**:4218-39.
15. Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2015;**16**:919-27.
16. Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL, et al; International Watch & Wait Database Consortium. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International Watch & Wait Database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol* 2021;**22**:43-50.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr V. Labille, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.
Email : Virginie.Labille@chuliege.be