

11<sup>e</sup> JOURNÉE DE  
GASTRO-ENTÉROLOGIE  
DU GH PARIS CENTRE COCHIN-VAL DE GRACE

# Adénocarcinome du Rectum Place de la Radio-chimiothérapie



# Objectifs du traitement

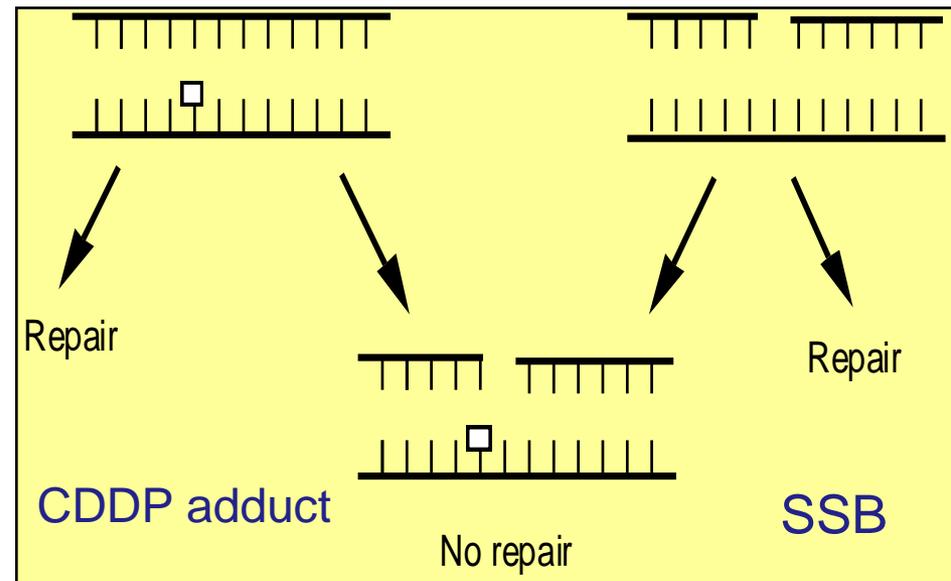
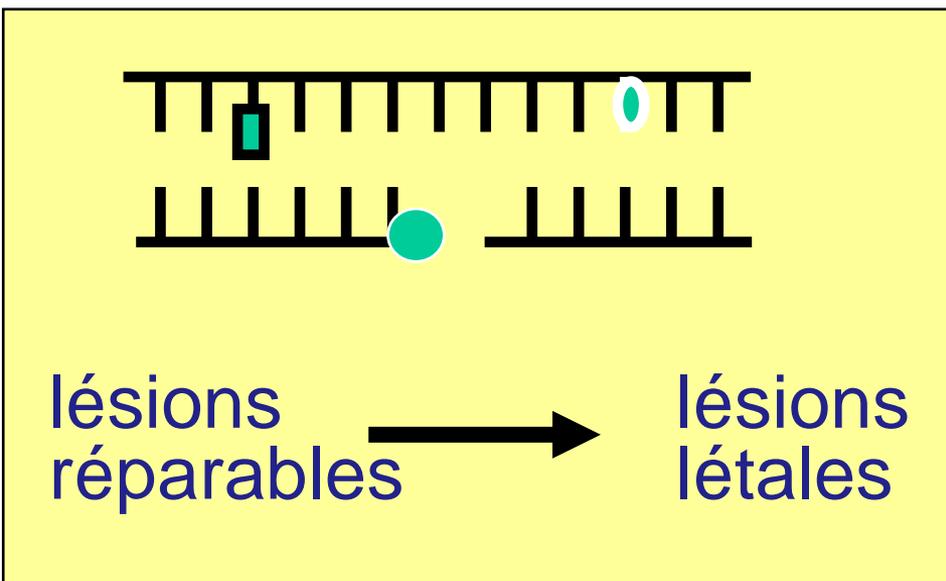
**Chirurgiens et Radiothérapeutes : mêmes objectifs**

---

- **Traiter le cancer : Survie est l'objectif N° 1**
  - **Conservation sphinctérienne**
  - **Limitation des séquelles fonctionnelles**
- 
- **Le CHIRURGIEN est un facteur pronostique !**
-

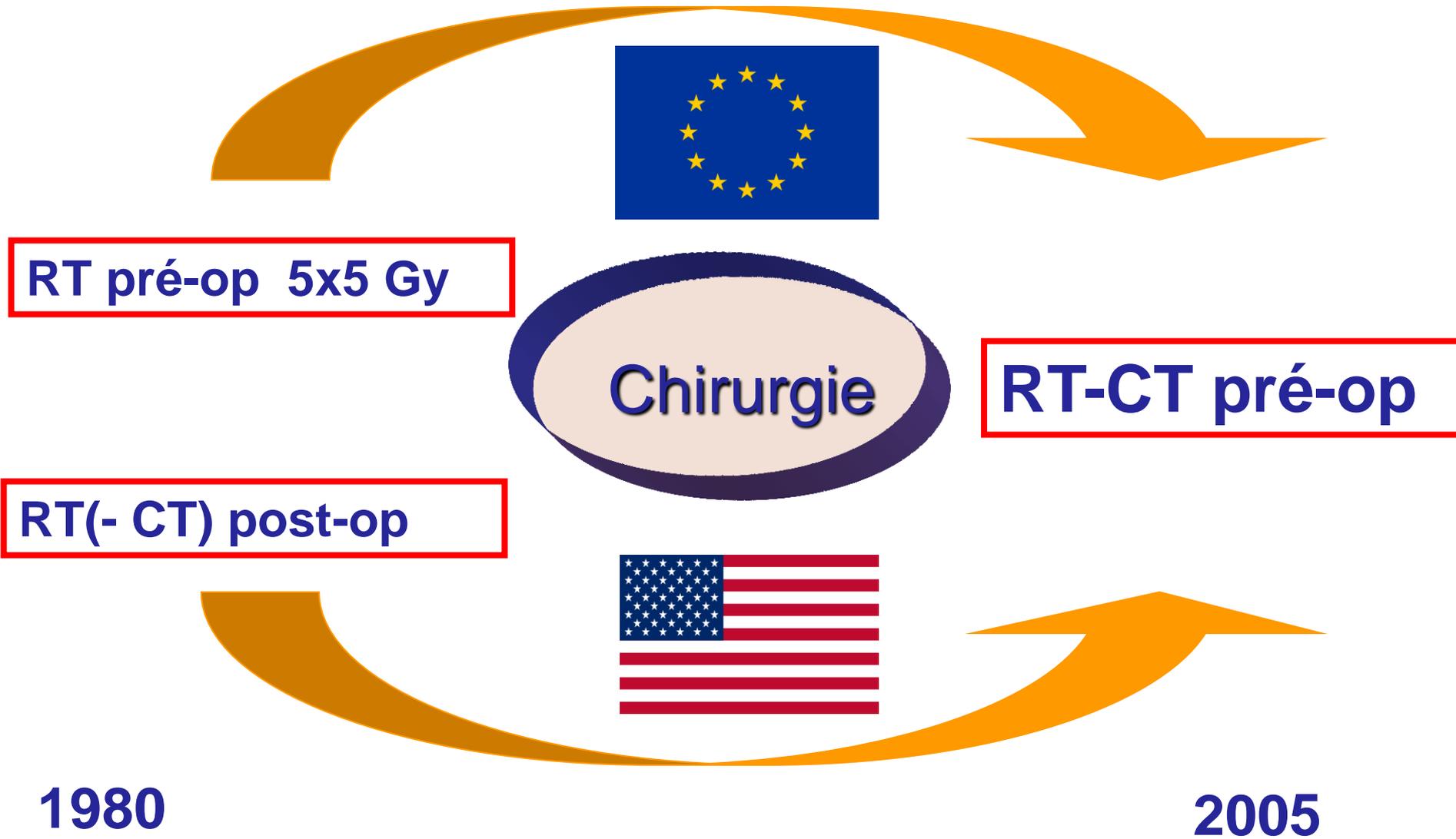
# Interactions produits-rayons

- Collaboration spatiale
- Effets additifs, indépendants
- Effet supra-additif (potentialisation)



**La RT-CT reste un traitement local**

# Améliorer l'Index Thérapeutique



# 20 ans d'essais

---

- RT + Chir vs Chir : Swedish Trial et Dutch Cancer Group ...

↑ CL, SG idem

---

- RT-CT + Chir vs RT + Chir : FFCD 9203; EORTC 22921 ...

↑ pCR, ↑ CL, ↑ tox aigue, tox tardive idem,  
taux cons° sphincter idem, SG idem

---

- RT-CT + Chir vs Chir + RT-CT : CAO/ARO et NSABP R-03 ...

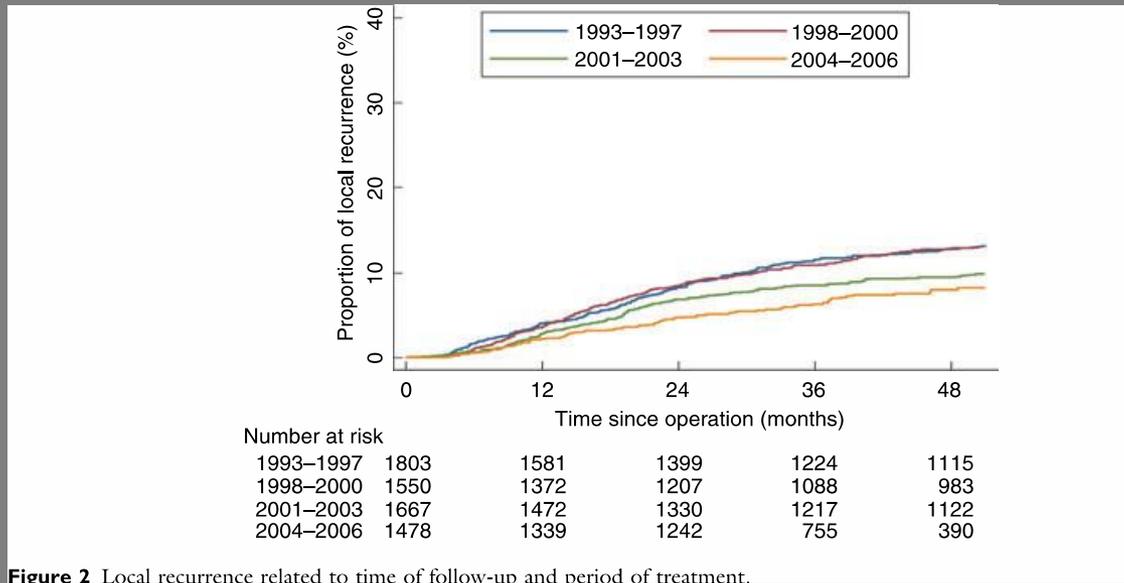
↑ CL, ↑ SSR, ↑ taux cons° sphincter,  
↓ tox aigue, ↓ tox tardive, SG idem

---

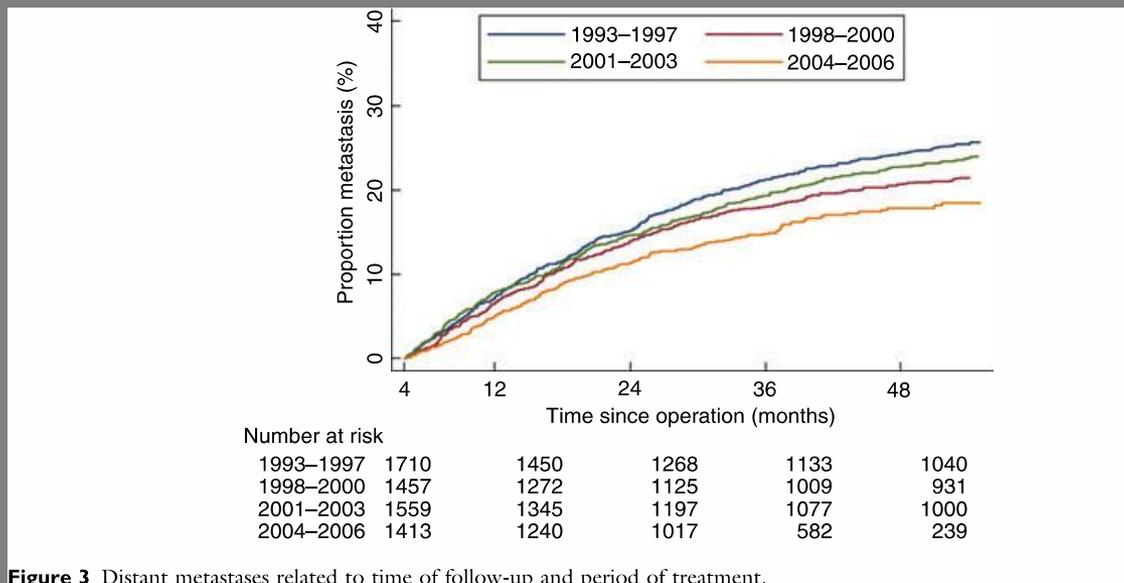
## 2009 puis 2012 : Cochrane Database Review

	RT pré-op	RTCT pré-op	
pCR	3,5	11,8	p < 0.05
CL	9,4	16,5	p < 0.05
Tox aigue 3-4	5	15	p < 0.05
cons° sphinc.			NS
SSR			NS
SG			NS

**RT-CT pré-opératoire est le standard**



**Figure 2** Local recurrence related to time of follow-up and period of treatment.



**Figure 3** Distant metastases related to time of follow-up and period of treatment.

# Rappel sur les indications

---

- **Indications reconnues à partir des essais :**
  - T 3 –T4
    - mais
  - T3 haut rectum : Dutch TME Trial; Ann Surg 2007
  - T3 a-b < 5 mm: MERCURY study group 2011
    - 20 % de sous stadification (Guillem, JCO 2008)
- **Indications relatives :**
  - T1-2 N 1–2 : Biopsies ?
  - Tumeurs du bas rectum :
    - T2 N0 Ant
    - Traitement conservateur

# 2004 - 2012 : Essai CAO/ARO/AIO-94

823 pts T3/T4 ou N+, même schéma RT-CT pré-op VS post-op

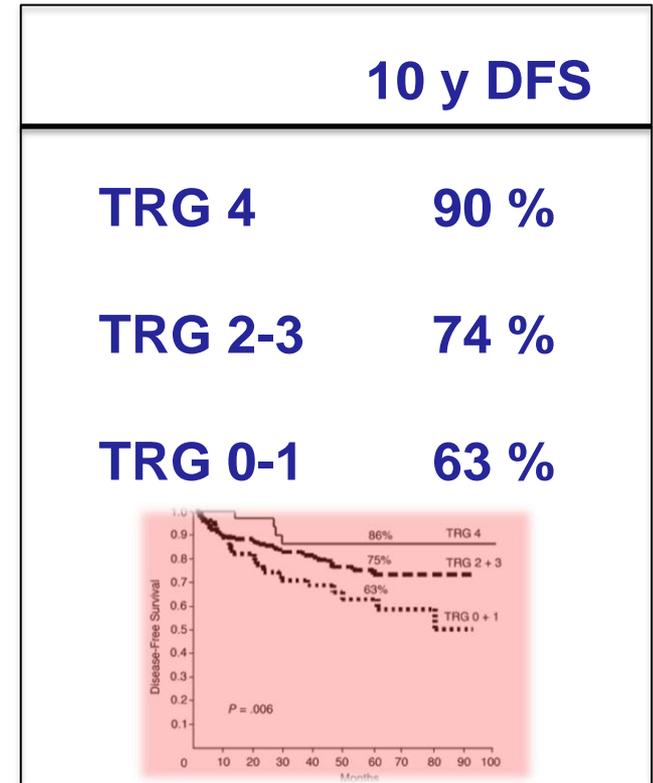
	RTCT pré-op	RTCT post-op	
<b>RL*</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>p = 0.04</b>
SSR*	68	65	p = 0.32
SG*	59.6	59.9	p = 0.8
<b>Cons° sphincter</b>	<b>39</b>	<b>19</b>	<b>p = 0.004</b>
<b>Tox aigue 3-4</b>	<b>27</b>	<b>40</b>	<b>p = 0.001</b>
<b>Tox tardive</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>p = 0.01</b>

Régression T dans le groupe Néo-adjuvant : Stade III = 25 % vs 40 %

# Essai CAO/ARO/AIO-94

	5 y DFS		5 y DFS
ypT0	86 %	ypN0	85 %
ypT1	95 %	ypN1	65 %
ypT2	81 %	ypN2	18 %
ypT3	65 %		
ypT4	42 %		

(Rödel C JCO 2005)



(E Fokas JCO 2014)

**Impact sur TT (néo)-adjuvant : Prognostic or Predictive factor ?**

# Complications de la RT-CT

---

- **Pas d'augmentation du taux de complications péri-operatoires : (German study: 28.8 % vs 31.7 %)**
  - **Fonction anorectale : méta 25 essais (Loos M, 2013)**  
**Incontinence 9 %, Sténose anastomotique 1,4 %**
  - **Sexuel pas clair (type de chir; RT ....)**
  - **5 x 5 Gy : Toxicité supérieure à RT - CT : continence**
-

# Quelle chimiothérapie associée ?

---

Peu de variations techniques RT

- **5 FU pc = le Standard** (*O'Connell NEJM 1994*)
  - **Analogues oraux du 5FU**
  - **Oxaliplatine**
  - **Thérapies ciblées (Non hors essais)**
-

# Capecitabine vs 5FU continu

---

- **Essai phase III Allemand** (Hofheinz RD Lancet Oncol 2012): 401 pts st.II,III ; ↑ Sd mains-pied.  
Données précoces en faveur cape avec augm taux downstaging T.
- **NSABP R-04 (ASCO 2014)** : Pas de différence significative en contrôle local, survie sans récurrence et survie globale

---

→ **Capecitabine : en pratique OUI**

# Oxaliplatine : pas d'indication

5 essais de phase 3 : 4 négatifs, avec toxicité ++

- **Accord 12 : 598 pts**
  - Aucune différence pCR : 14 % contre 19 %,  $p = 0,11$
- **Essai STAR-01 : 747 pts**
  - Aucune différence pCR : 16 % contre 16 %,  $p = 0,94$
- **Essai PETACC-6 : 1094 pts** : Tox +++ ; DFS identique
- **NSABP R-04** : pas de bénéfice mais Tox majorée
- **CAO/ARO/AIO-04 : 637 pts** : 5 FU (Rodel; lancet oncol 2012) :  
Augmentation pCR (17 % vs 13 %); amélioration 3 y DFS (ASCO 2014)

# Délai RT - Chirurgie ?

---

- **Méta-analyse 13 essais rétrospectifs (3584 pts, Petrelli F 2013) :**  
**Si délai > 8 semaines : + 6 % pCR ; R0, DFS et OS identiques**
- **Essai Lyon R90-01 (RT seule, 210 pts; 2 vs 6 w ) :**  
**augmentation ypT0-T1; taux de conservation T bas rectum ?**
- **Etude Danoise (1593 pts 2009-2011; Sloothaak DA 2013 ) :**  
**> 14 sem / début TT : 18% ypT0**
- **Etude de Kalady MF : 242 pts ; 30 vs 16 % pCR si > 8 sem**

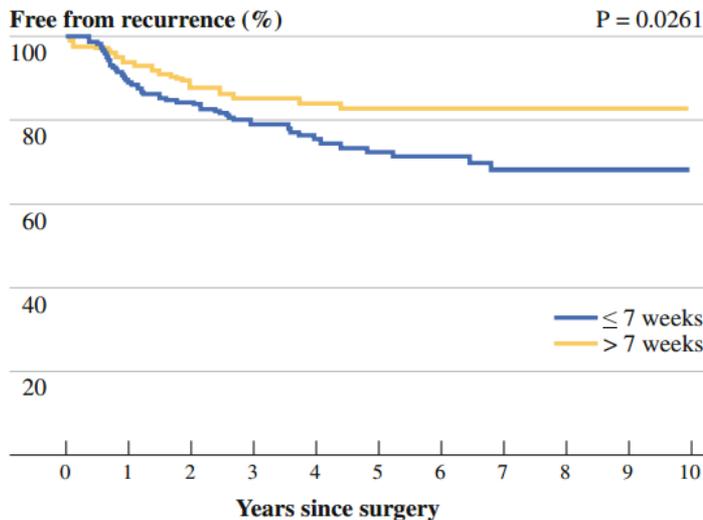
---

**Renforcer le TT néo-adjuvant ? : Garcia-aguilar J : 18 to 25 % pCR**

# Impact du délai RT- Chirurgie :

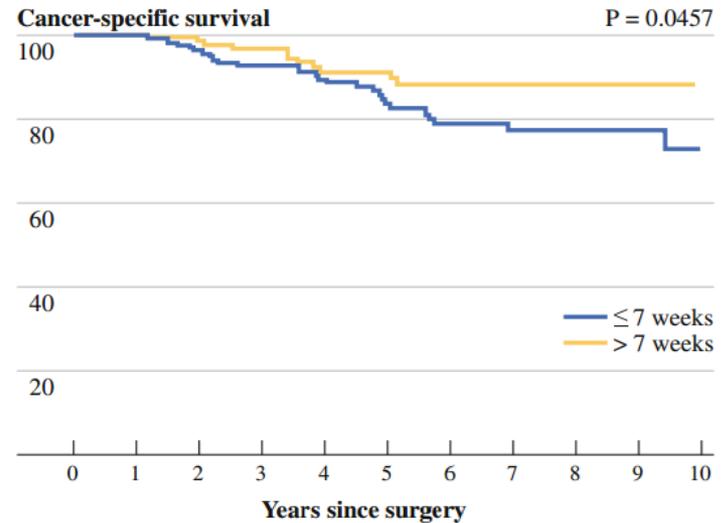
AM Wolthuis ; Ann Surg Oncol 2012

- Etude rétrospective : 356 Pts traités par RT-CT 45Gy en 5 FU en continu.
- 2 groupes : délai RT-Chirurgie < 7 semaines vs > 7 semaines



Number at risk

—	201	179	151	111	87	62	52	43	31	20	8
—	155	146	109	82	71	61	50	40	27	17	8



Number at risk

—	201	200	173	131	107	76	61	49	35	22	8
—	155	154	124	93	77	67	54	43	27	17	8

## Protocole GRECCAR 6

Après une réponse majeure à la  
radio-chimiothérapie, peut on  
conserver le sphincter anal pour une  
tumeur nécessitant initialement une  
AAP ?

# 10 Essais de Phase II

## Indication à une AAP, pour le chirurgien

---

- 27 à 201 patients
- 44 à 100 % de T3
- RT (escalade de dose ?) ou RT-CT en néoadjuvant
  
- Taux Conservation : 44 à 78 %
- Récidive locale : 2 % à 17 %
  
- Fonction sphinctérienne satisfaisante : 77 % à 85 %

# Essai Phase III Français : GRECCAR 1

207 patients avec tumeur T3 du bas rectum nécessitant une amputation abdomino-périnéale (évaluation par chirurgien)

Critère de jugement principal : taux de conservation sphincter

	RT haute dose (63 Gy) (n=106)	RCT (5FU) (n=101)	<i>P</i>
Taux de conservation sphincterienne	83%	86%	NS
Taux récurrence locale (2 ans)	4%	3%	NS

84% de dissection inter-sphinctérienne

# Surveillance en cas de réponse complète ?

(Habr-Gama et al, Ann Surg 2004)

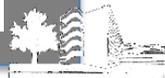
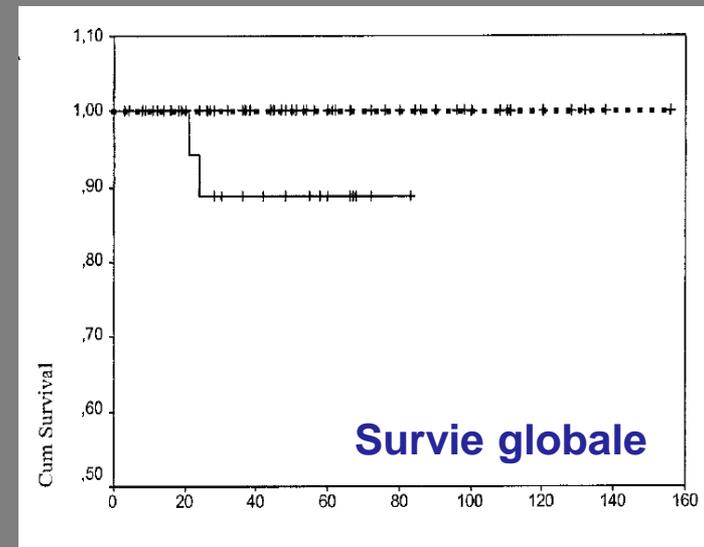
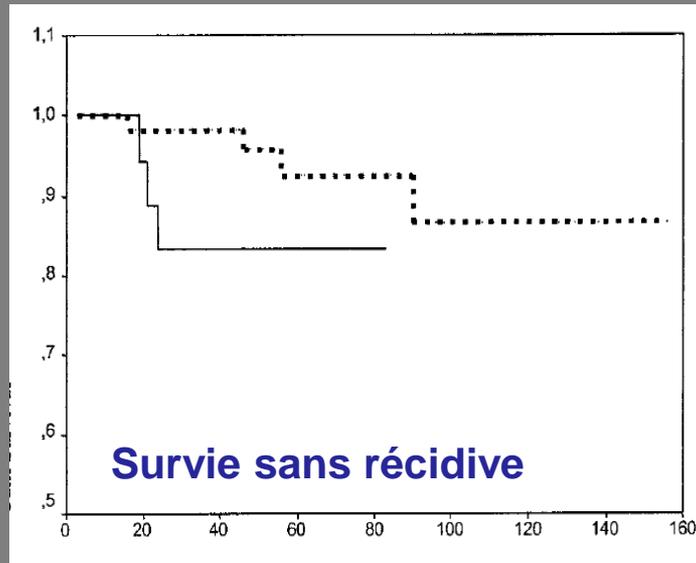
265 malades avec  
K bas rectum traités par  
Rxchimio  
(50 Gy + 5FUAF)

71 avec réponse  
clinique complète  
27%

71 non opérés  
et surveillés

194 avec réponse  
incomplète  
et opérés avec ETM  
73%

22 pT0N0  
8,3%



# Local Recurrence After Complete Clinical Response and Watch and Wait in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation: Impact of Salvage Therapy on Local Disease Control

Angelita Habr-Gama, MD, PhD,<sup>\*,†</sup> Joaquim Gama-Rodrigues, MD, PhD,<sup>\*,†</sup>

- **90 patients cCR (median follow-up 60 m)**
- **31 % récidives locales (28 pts)**
- **Traitement de rattrapage > 90 % (11/26 AAP)**
- **78 % de conservation sphinctérienne**

# Préservation rectale : MSK

	Rechute locale	RL après chirurgie	Rechute à distance	Survie spécifique	Survie globale	Préservation rectale
<b>Conservation n=73</b>	<b>19</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>69 (91%)</b>	<b>67 (91%)</b>	<b>56 (72%)</b>
<b>Chirurgie n=72</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>70 (96%)</b>	<b>68 (95%)</b>	<b>0</b>

- **Corrélation réponse clinique et histologique : 50-75% (Glynn-Jones 2008)**
- **Risk of lymph node metastases despite the cCR : GRECCAR 2**
  - **ypT0-T1 vs ypT2-T3 : 0 % vs 15 % ypN1**

# Exérèse locale en cas de réponse ?

- Confirmer la réponse complète
- Chirurgie de rattrapage si histologie défavorable

	N	Stade initial	Récidive locale	Récidive métastatique	Suivi (mois)
Kim 2001	26	T2-T3	4%	0%	24
Schell 2002	11	T3	0%	9%	55
Bonnen 2004	23	T3	8%	8%	46
Bujko 2007	123	T2-T3	3%	6%	24
Borschitz 2008	217	T2-T3	2%	6%	18
Callender 2010	47	T3	10.6 %	6%	63

# Réponse majeure et TT conservateur

---

- **Corrélation réponse clinique et histologique : 50-75%**
  - **Risk of lymph node metastases despite the cCR :**
    - GRECCAR 2 : ypT0-T1 vs ypT2-T3 : 0 % vs 15 % ypN1**
-