

11^e JOURNÉE DE
GASTRO-ENTÉROLOGIE
DU GH PARIS CENTRE COCHIN-VAL DE GRACE

Adénocarcinome du Rectum Place de la Radio-chimiothérapie



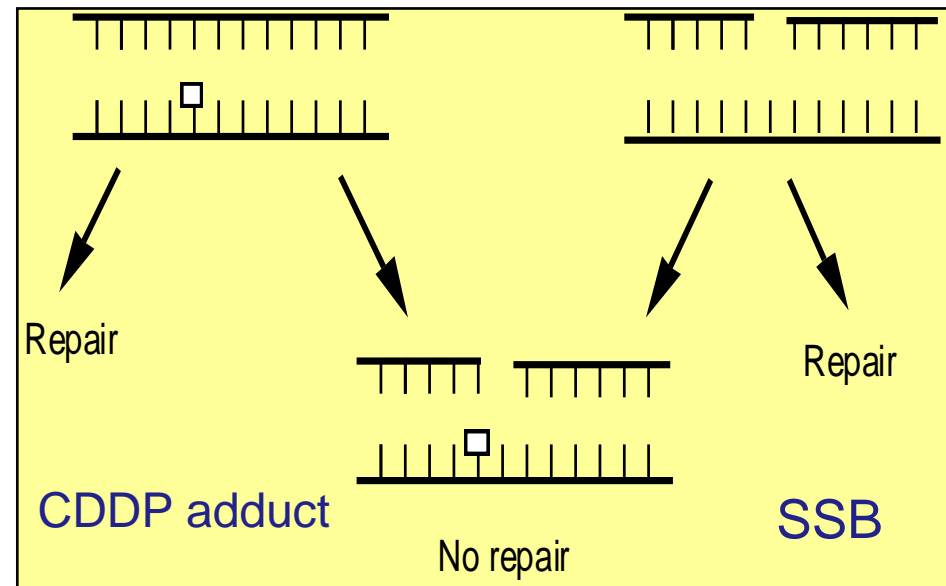
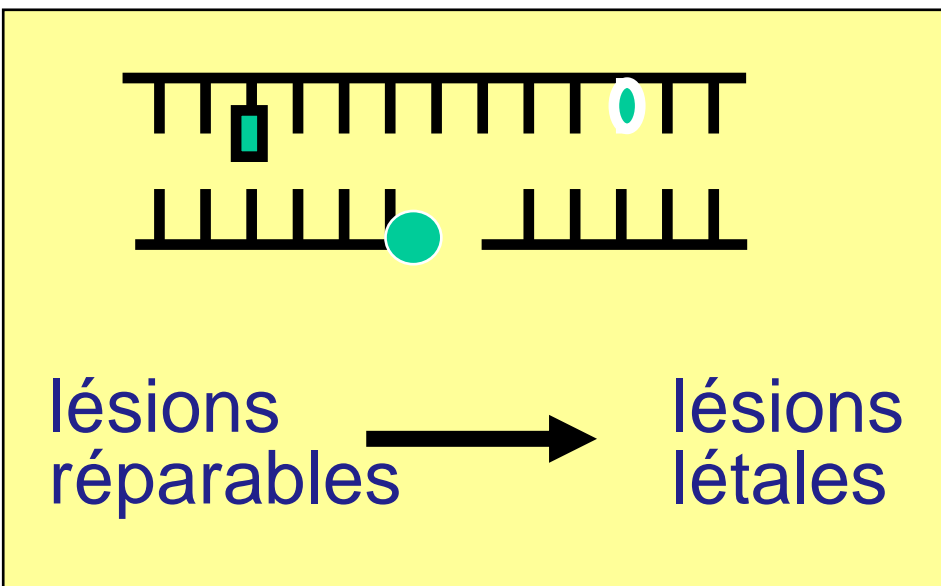
Objectifs du traitement

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 !**
-

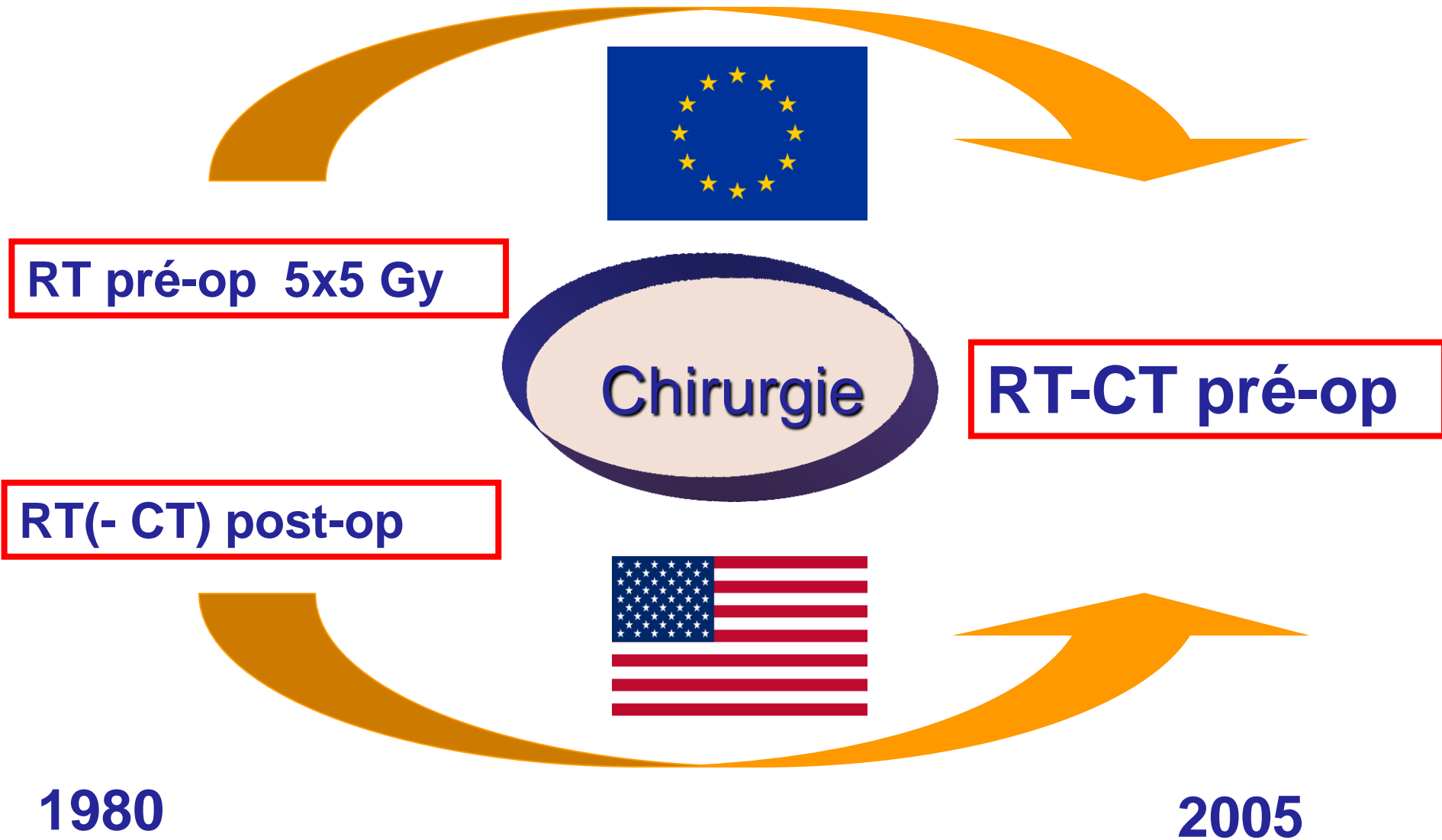
Interactions produits-rayons

- 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

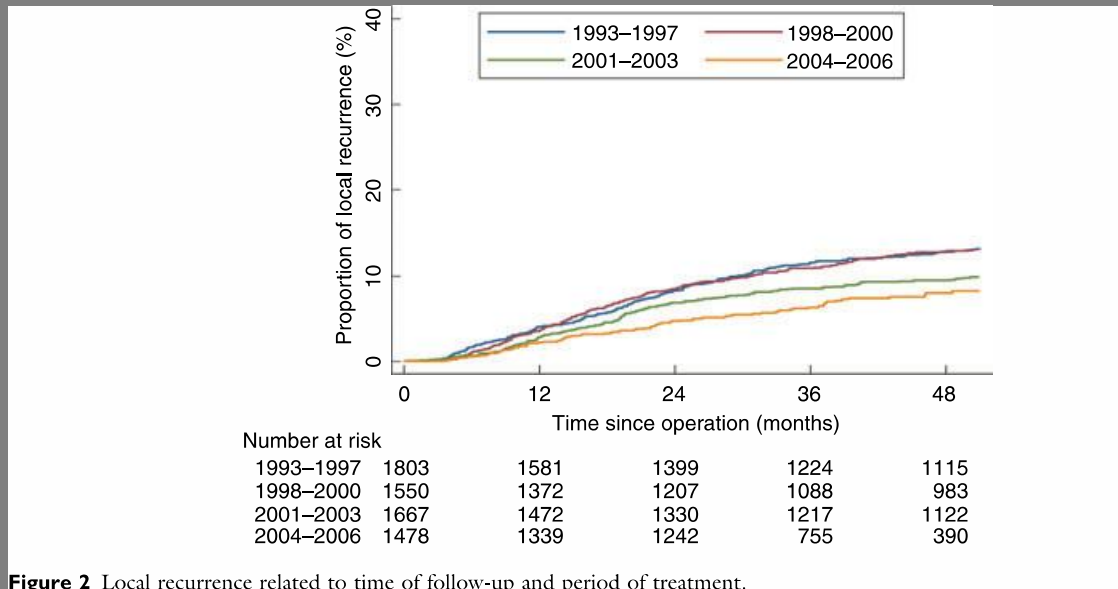


Figure 2 Local recurrence related to time of follow-up and period of treatment.

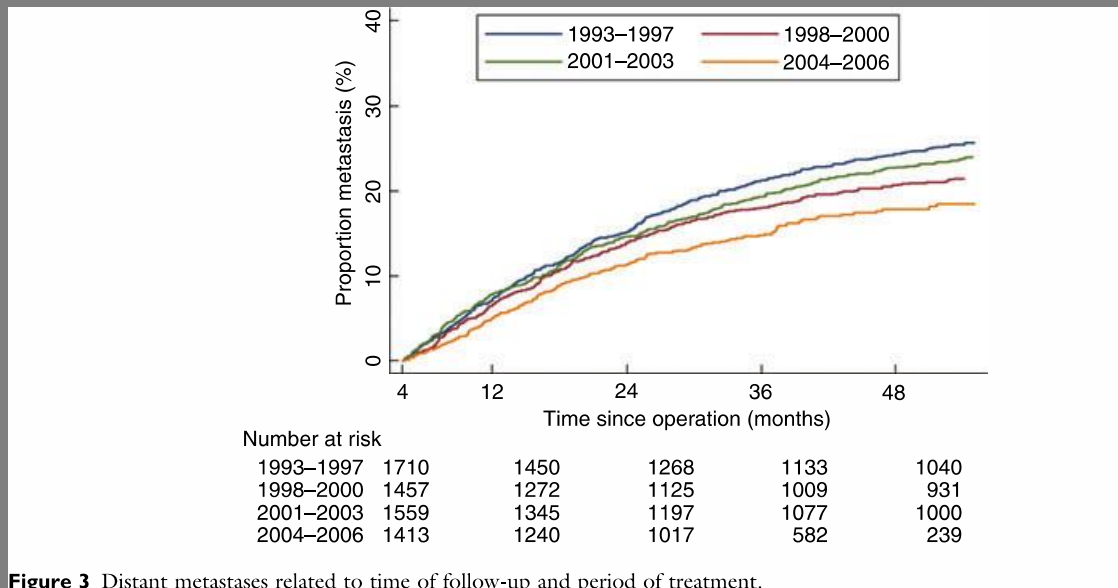


Figure 3 Distant metastases related to time of follow-up and period of treatment.

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

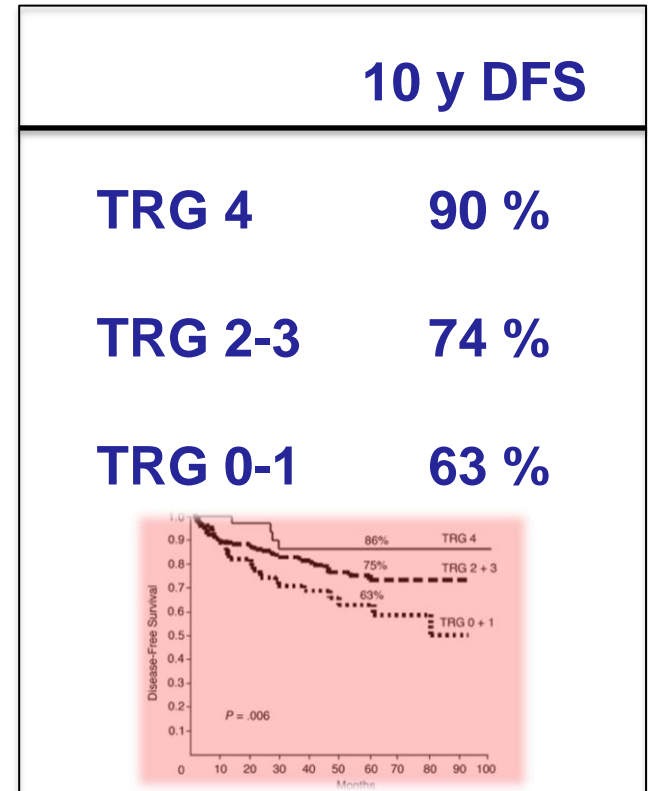
	RTCT pré-op	RTCT post-op	
RL*	6	13	p = 0.04
SSR*	68	65	p = 0.32
SG*	59.6	59.9	p = 0.8
Cons° sphincter	39	19	p = 0.004
Tox aigue 3-4	27	40	p = 0.001
Tox tardive	14	24	p = 0.01

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 ?

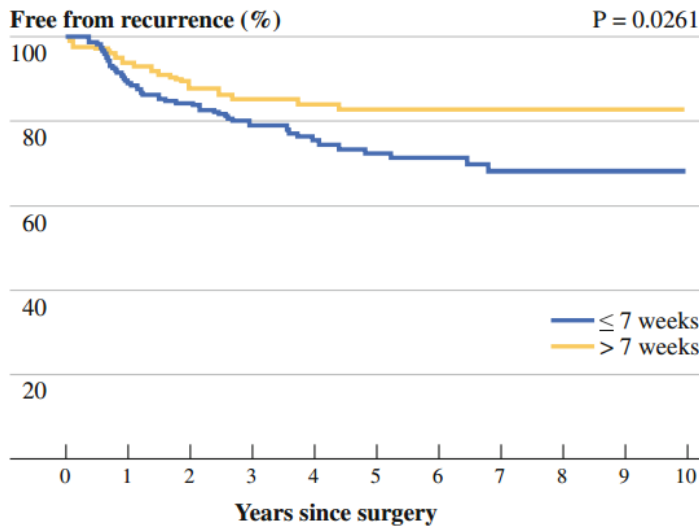
- **Méta-analyse 13 essais rétrospectifs (3584 pts, Petrelli F 2013) :**
Si délai > 8 semaines : + 6 % pCR ; R0, DFS et OS identiques
- **Essai Lyon R90-01 (RT seule, 210 pts; 2 vs 6 w) :**
augmentation ypT0-T1; taux de conservation T bas rectum ?
- **Etude Danoise (1593 pts 2009-2011; Sloothaak DA 2013)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

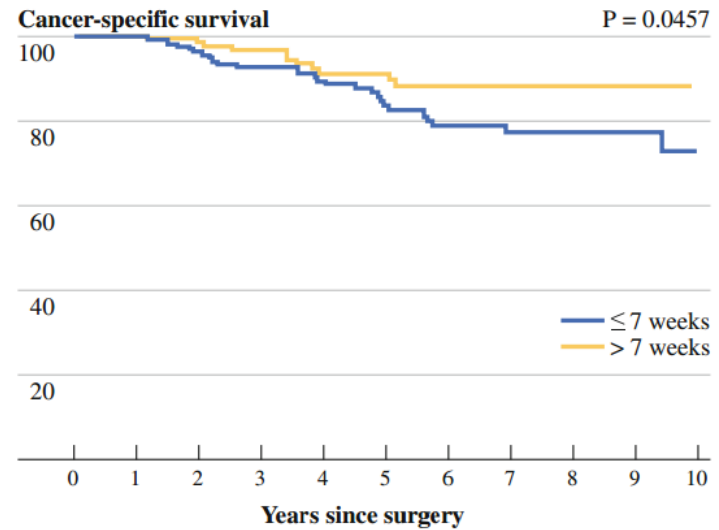
AM Wolthuis ; Ann Surg Oncol 2012

- 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)

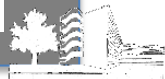
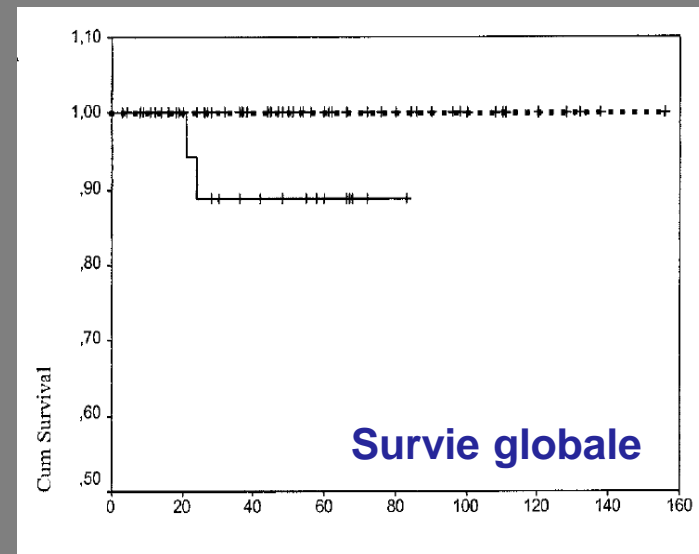
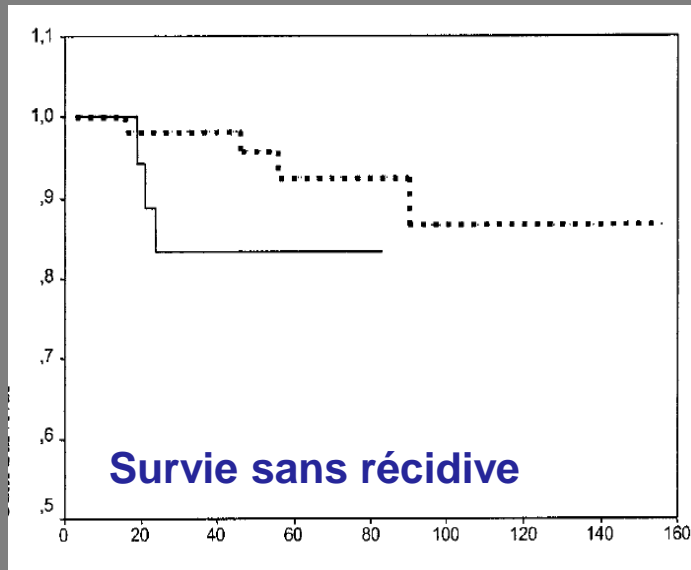
265 malades avec
K bas rectum traités par
Rxchimio
(50 Gy + 5FUAF)

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,^{*,†} Joaquim Gama-Rodrigues, MD, PhD,^{*,†}

- **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
Conservation n=73	19	0	9	69 (91%)	67 (91%)	56 (72%)
Chirurgie n=72	0	0	5	70 (96%)	68 (95%)	0

- **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
-