

Traitements adjuvants à la chirurgie des cancers du rectum



G. Calais

Centre HS Kaplan

CHRU Tours

Université François Rabelais





Justification à un traitement

« adjuvant »

- Chirurgie avec exérèse du méso rectum est le traitement de référence
- Grâce à la qualité de la chirurgie la fréquence des récidives locales est passée de 25% (années 80-90) à moins de 10%
- La récidive locale existe toujours
- 30 à 40% des patients vont développer des métastases

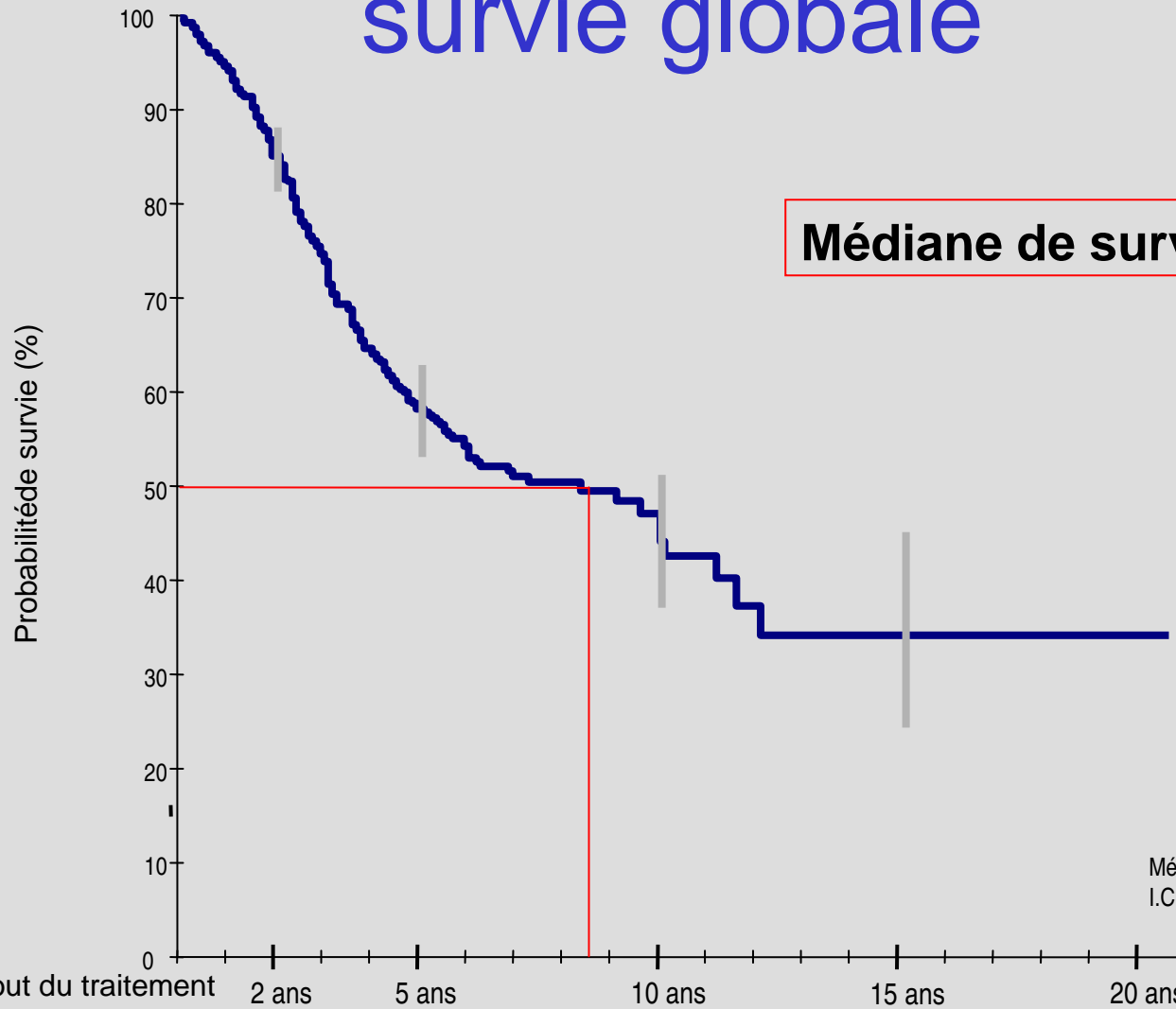


- Etude rétrospective : 411 pts
- Patients traités en intention curative
(Pas de métastase d 'emblée ou diagnostic peropératoire)
- Chirurgie et Radiothérapie
- De 1980 et 2004
- Suivi minimum de 2 ans



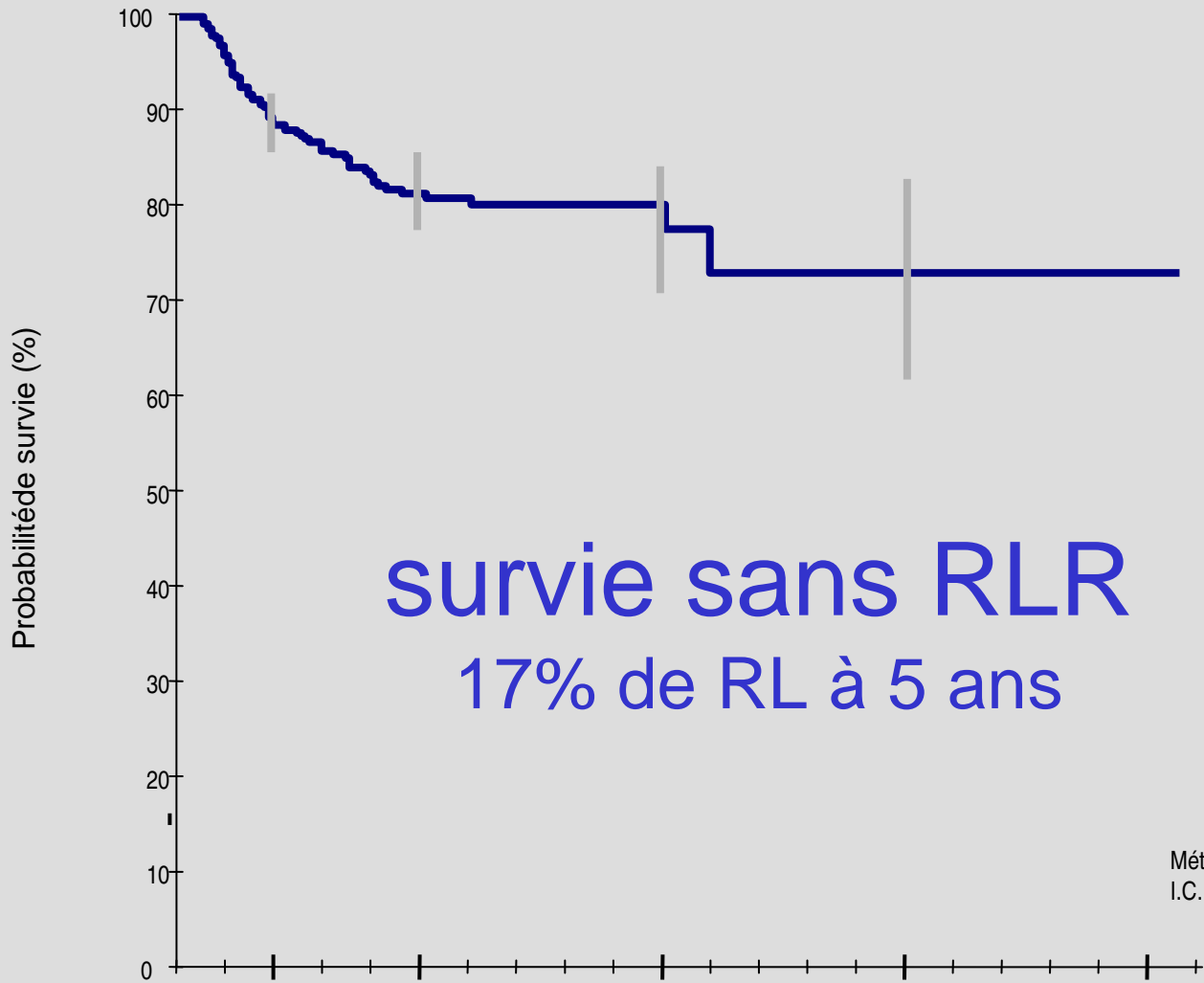
survie globale

Médiane de survie: 100 mois



Méthode de Kaplan-Meier
I.C. asymétriques à 95% selon Rothman

Effectifs à risque : 411 346 187 29 4 1



survie sans RLR
17% de RL à 5 ans

Méthode de Kaplan-Meier
I.C. asymétriques à 95% selon Rothman

Années après le début du traitement 2 ans 5 ans 10 ans 15 ans 20 ans
Effectifs à risque : 411 322 178 27 4 1



Traitement néoadjuvant
préopératoire et adjuvant
post op

ou

Traitement adjuvant postop
après chirurgie d'emblée



Impacts potentiels d'un traitement néo adjuvant

- Réduction du risque de RL et ou de métastases à distance
- Amélioration du taux de survie
- Permettre la chirurgie en cas de tumeur localement évoluée non résécable
- Augmenter les possibilités de préservation sphinctérienne en cas de tumeur du bas rectum



Traitements néoadjuvants

- RT exclusive
- RT avec chimiothérapie (CT) associée
- RT + CT + thérapie ciblée



La Radiothérapie préopératoire



Essais Randomisés RT préop versus chirurgie seule

Essai	Dose	Nbr séances	R R de RL	Surv. Glob.
PMH	5	1	NP	0
MRC1	20	10	0	0
St Marks	15	3	29	0
VASAG II	31.5	18	0	0
Bergen	31.5	18	29	0
VASAG I	25	10	22	0
North-West	20	4	65	tendance
EORTC	34.5	15	48	0
MRC2	40	20	22	tendance
Brazil	40	20	68	+
Stokholm	25	5	50	0
SRCT	25	5	60	+

R R = réduction risque relatif

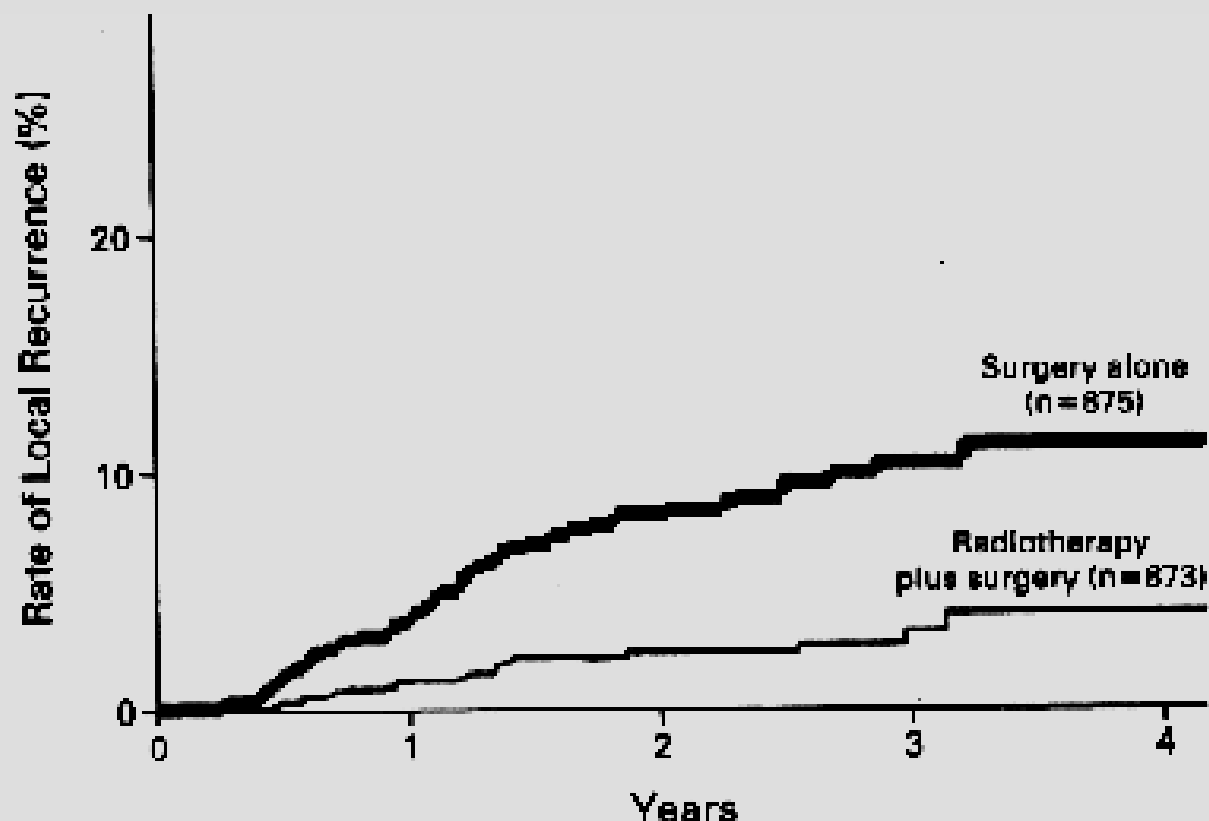


PREOPERATIVE RADIOTHERAPY COMBINED WITH TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RESECTABLE RECTAL CANCER

**ELLEN KAPITEIJN, M.D., CORRIE A.M. MARIJNEN, M.D., IRIS D. NAGTEGAAL, M.D., HEIN PUTTER, PH.D.,
WILLEM H. STEUP, M.D., PH.D., THEO WIGGERS, M.D., PH.D., HARM J.T. RUTTEN, M.D., PH.D.,
LARS PAHLMAN, M.D., PH.D., BENGT GLIMELIUS, M.D., PH.D., J. HAN J.M. VAN KRIEKEN, M.D., PH.D.,
JAN W.H. LEER, M.D., PH.D., AND CORNELIS J.H. VAN DE VELDE, M.D., PH.D.,
FOR THE DUTCH COLORECTAL CANCER GROUP***

*Essai prospectif avec contrôle de qualité de la
technique chirurgicale. 1748 patients*

New England J Med 2001



No. AT RISK					
Radiotherapy plus surgery	873	691	407	170	30
Surgery alone	875	688	408	173	37

Figure 2. Rates of Local Recurrence in the Population of 1748 Eligible Patients Who Underwent Macroscopically Complete Local Resection, According to Treatment Group.

At two years, the rate of local recurrence was 2.4 percent in the group assigned to radiotherapy and surgery and 8.2 percent in the group assigned to surgery alone ($P < 0.001$).



L'impact de la RT reste majeur
avec une chirurgie avec exérèse
du mésorectum

*Sauf pour stades I et T du haut rectum (10 à
15cm)*

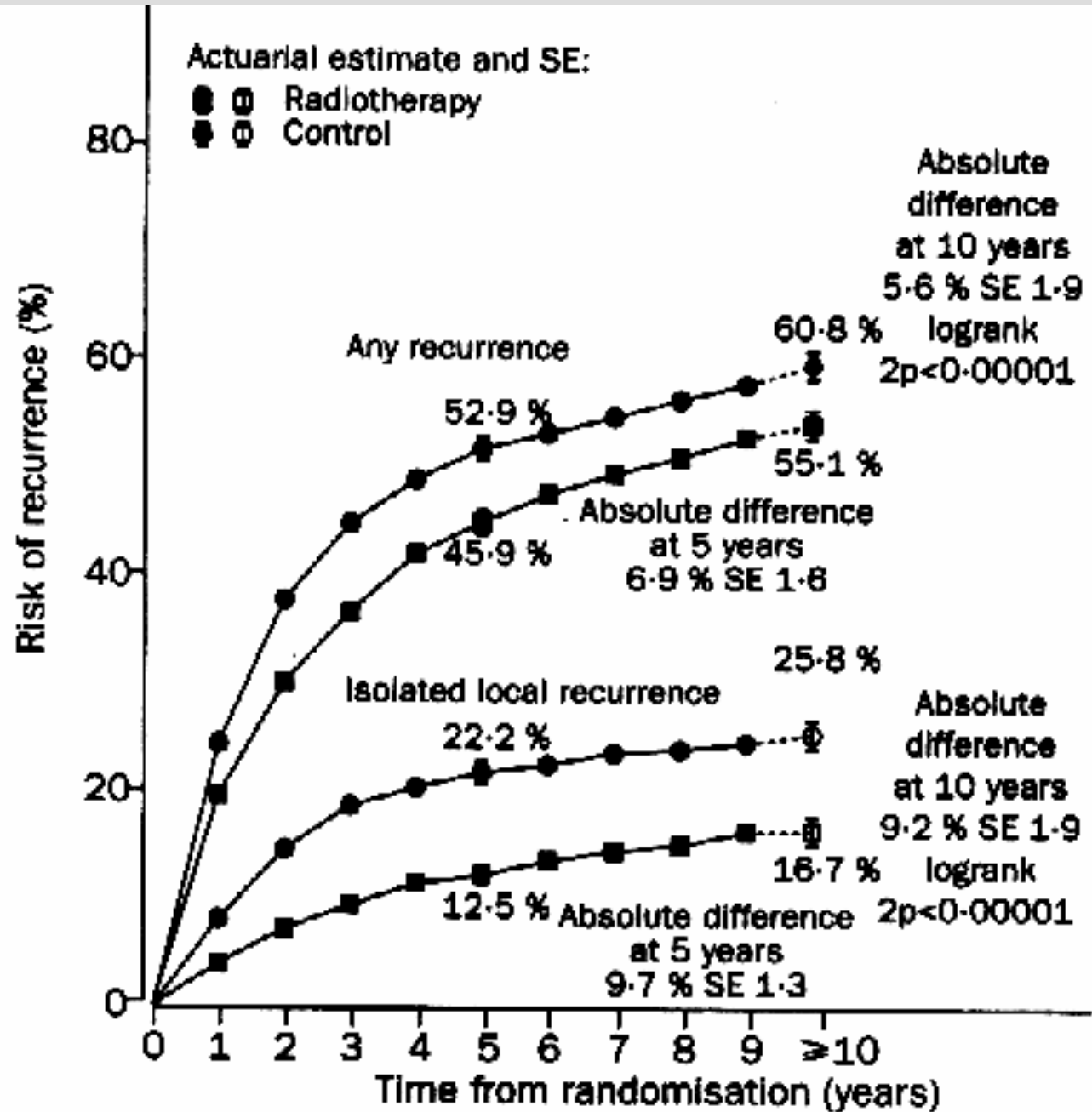


Méta analyse du CCGG, Lancet 2001

- 22 essais randomisés RT et chirurgie versus chirurgie seule
- RT pré ou postopératoire
- 8507 patients
- Réduction du risque de RL a été de 46% si RT préop et de 37% si RT postop
- Risque de DC par K rectum a été de 50% si chirurgie seule et de 45% si RT préop
- Survie globale à 10 ans 26.9% versus 25.3% (p=0.06)



Impact de la RT préopératoire sur 13 études randomisées





La Radiothérapie et chimiothérapie préopératoire



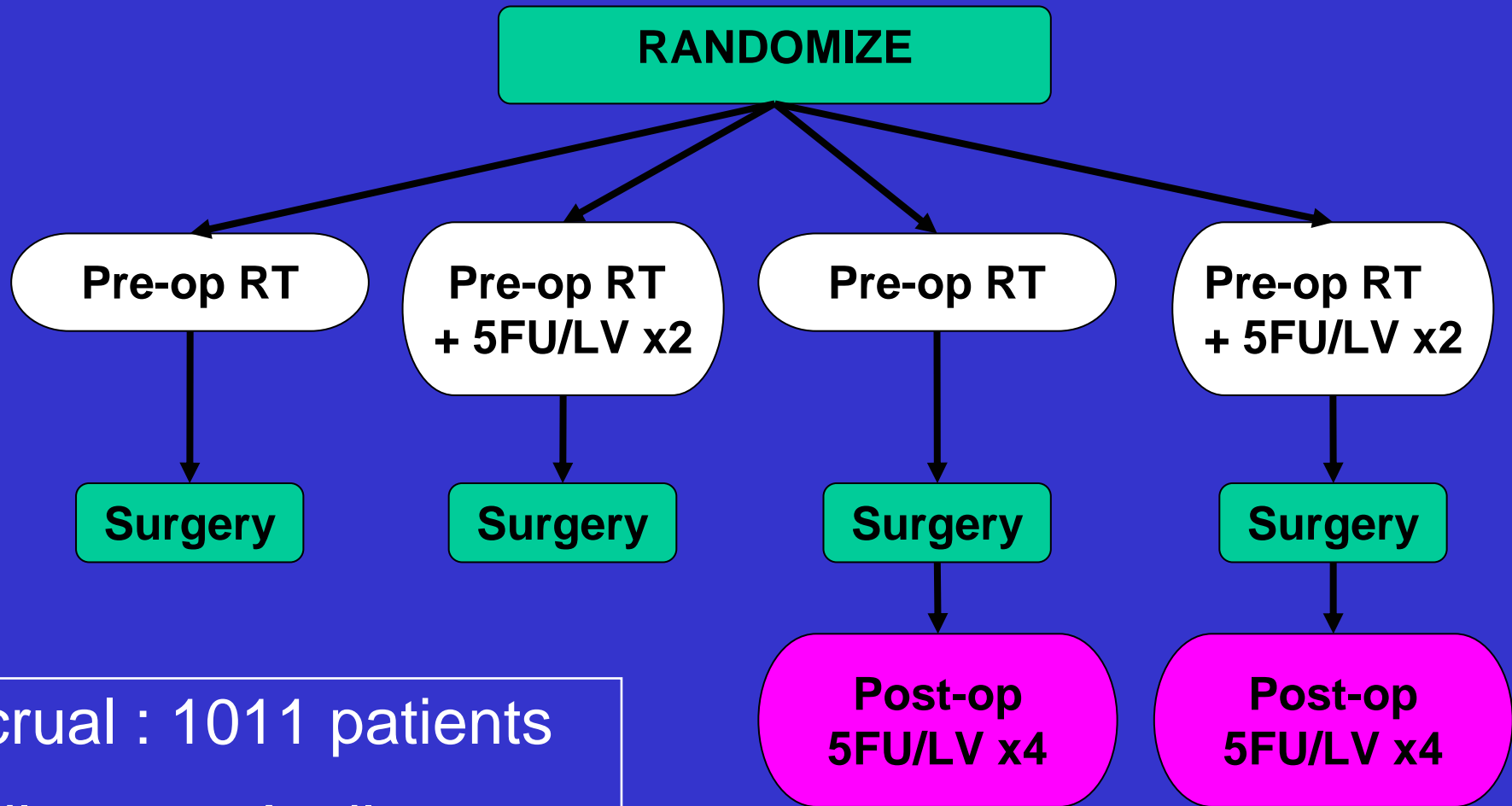
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer

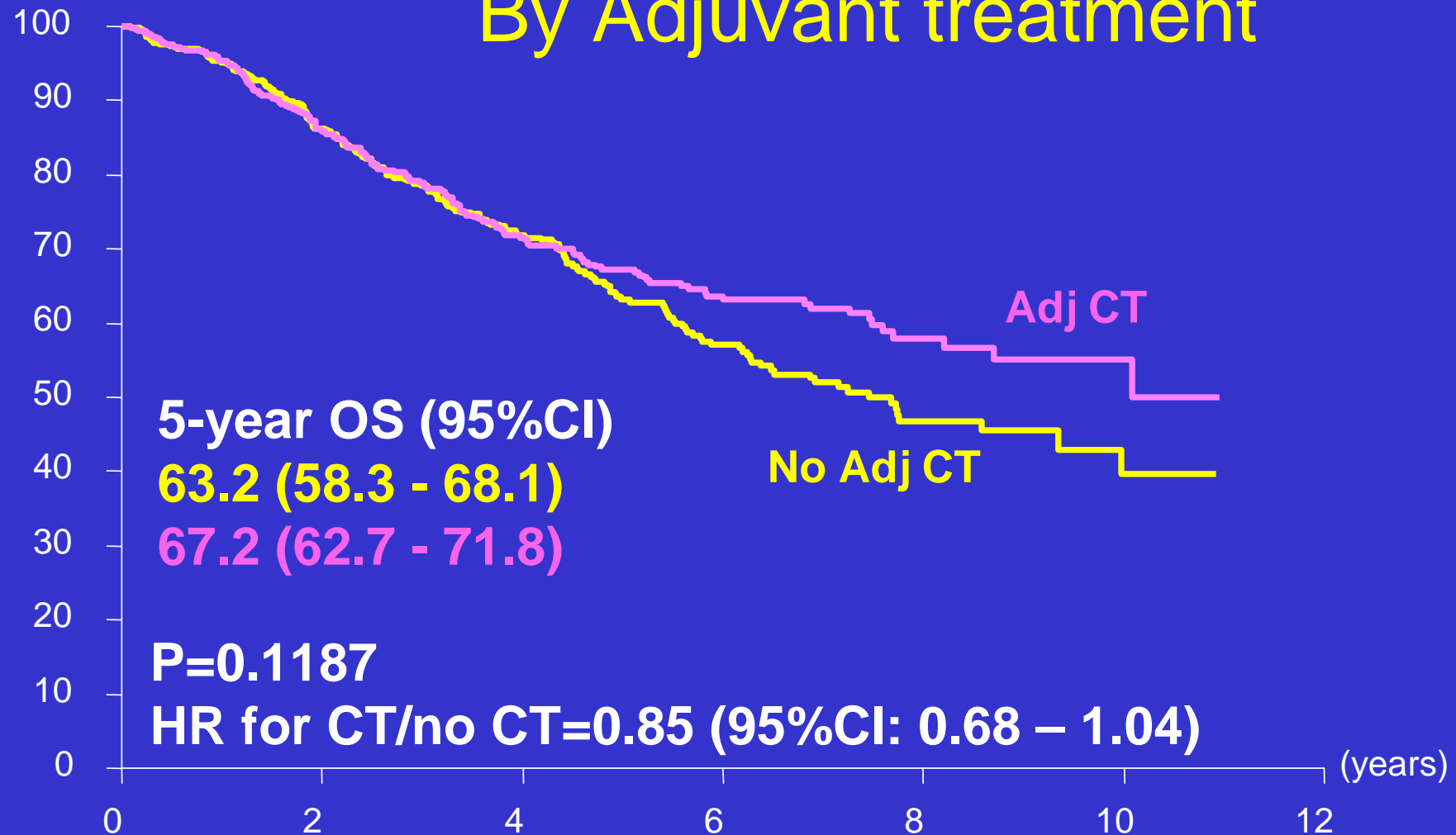
Jean-François Bosset, M.D., Laurence Collette, Ph.D., Gilles Calais, M.D.,
Laurent Mineur, M.D., Philippe Maingon, M.D., Ljiljana Radosevic-Jelic, M.D.,
Alain Daban, M.D., Etienne Bardet, M.D., Alexander Beny, M.D.,
and Jean-Claude Ollier, M.D., for EORTC Radiotherapy Group Trial 22921*

Rectal cancer T3/T4 NX M0 (UICC 1987) by DRE or EUS
Considered resectable, WHO PS 0-1, Age \leq 80 y



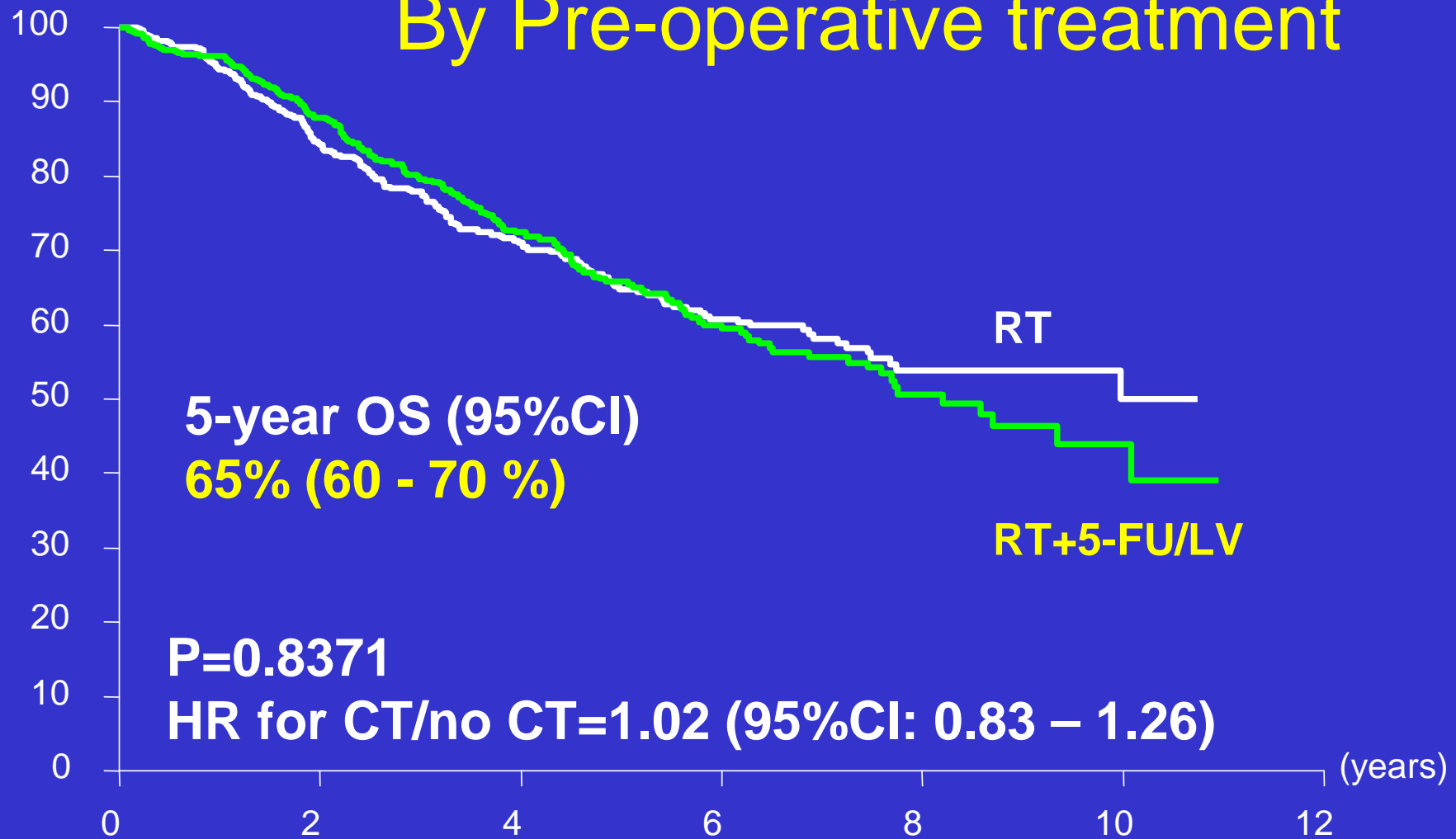
Accrual : 1011 patients
April 1993 - April 2003

Duration of survival By Adjuvant treatment



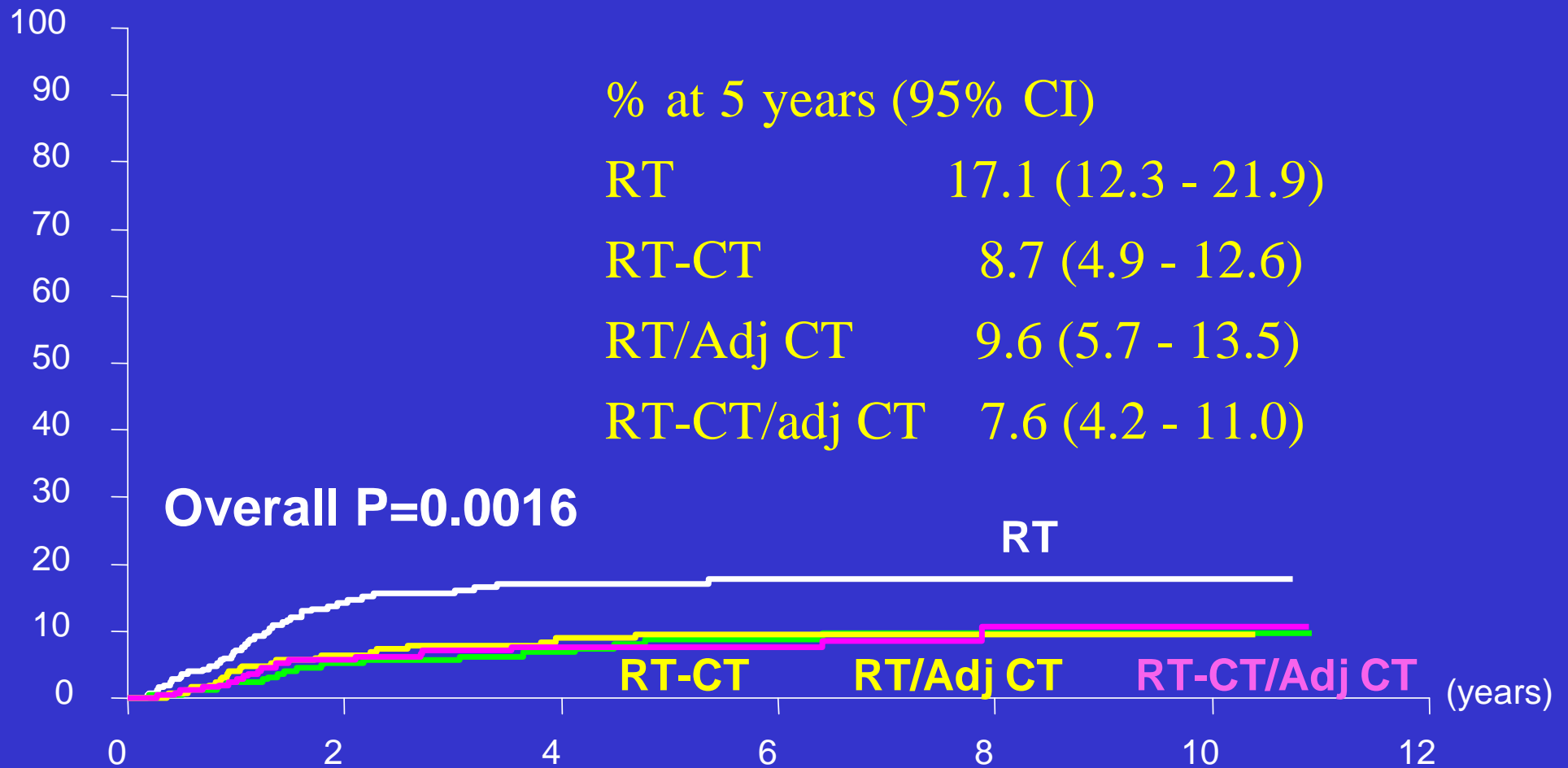
O	N	Number of patients at risk :				
186	505	400	237	125	51	12
161	506	397	251	135	54	11

Duration of survival By Pre-operative treatment



O	N	Number of patients at risk :				
171	505	390	237	138	59	13
176	506	407	251	122	46	10

Cumulative incidence of local relapse as first event





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer

Rolf Sauer, M.D., Heinz Becker, M.D., Werner Hohenberger, M.D.,
Claus Rödel, M.D., Christian Wittekind, M.D., Rainer Fietkau, M.D.,
Peter Martus, Ph.D., Jörg Tschmelitsch, M.D., Eva Hager, M.D.,
Clemens F. Hess, M.D., Johann-H. Karstens, M.D., Torsten Liersch, M.D.,
Heinz Schmidberger, M.D., and Rudolf Raab, M.D.,
for the German Rectal Cancer Study Group*

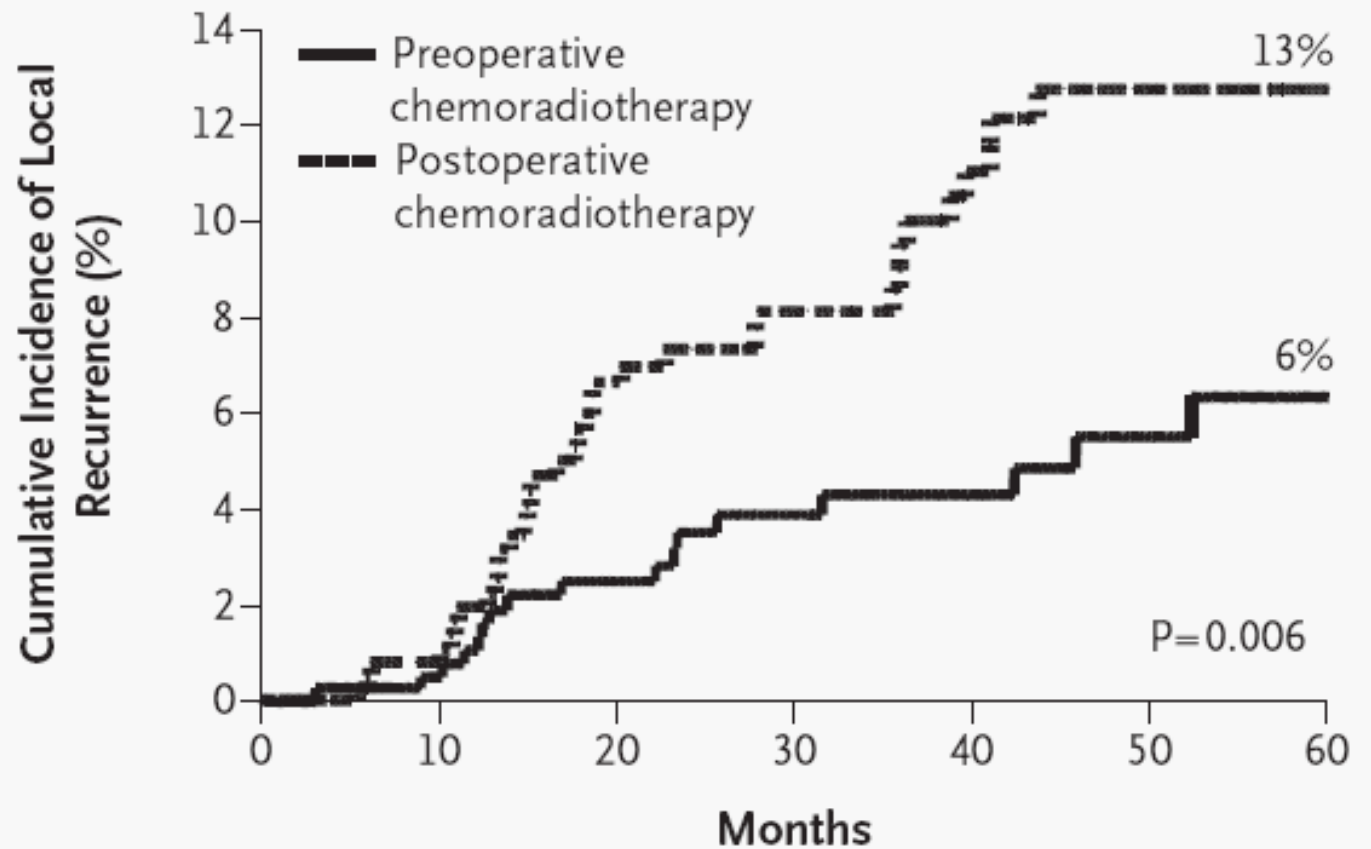


800 pts randomisés entre

- RT+CT préop (50.40 Gy + 5FU 1gr/m² perf continue 5j semaine 1 et 5)
chirurgie à 6 semaines puis 4 cycles de CT adjuvante (5FU 500mg/m² 5j)
- RT+CT post op : idem + boost de 5.40 Gy sur lit T



A



No. at Risk

Preoperative chemo-radiotherapy	397	368	312	250	190	133	97
Postoperative chemo-radiotherapy	384	351	299	240	184	135	85



Chez les patients porteurs d'une tumeur de stade $>$ ou $=$ T3N0

La RT et CT concomitante peut être considérée comme le standard

Quelle RT?

Quelle CT?



Quelle RT?

- La RT hypofractionnée (« courte ») a été validée dans de nombreux essais de RT préop exclusive: elle n'est pas adaptée à être associée à la CT
- La RT normo fractionnée permet de réaliser 2 à 3 cycles en préopératoire : bénéficier de la réduction T et N, moindre toxicité...



Quelle CT?

- L'association 5FU + Acide folinique
- Le 5FU en perfusion continue

Sont les seuls schémas vraiment validés

Taux de RC histo = 15% (6 à 8% avec RT exclusive)

Par analogie Xeloda ou UFT sont souvent utilisés



Quelle CT?

Table 1. Pathologic CR obtained in select phase II studies of newer agents utilized in a neoadjuvant setting for T3N0 or greater rectal cancer

Author	Year	Regimen	N	pCR (%)
Willeke <i>et al.</i> [42]	2007	Irino/cape	36	15
Voelter <i>et al.</i> [43]	2006	Irino/FU	33	NS*
Navarro <i>et al.</i> [44]	2006	Irino/FU	74	13.7
Mohuiddin <i>et al.</i> [45]	2006	Irino/FU	53	28**
Rödel <i>et al.</i> [46]	2007	Oxali/FU	110	16
Ryan <i>et al.</i> [47]	2006	Oxali/FU	26	25
Chau <i>et al.</i> [48]	2006	Oxali/FU	77	24***
Machiels <i>et al.</i> [49]	2005	Oxali/cape	40	14
Krishanan <i>et al.</i> [50]	2006	Cape	51	18
De Paoli <i>et al.</i> [51]	2006	Cape	54	24

*Surgery was performed 1 week post RT in this study.

**This randomized phase II contained an FU-only control arm that had the same pCR rate of 28%.

***This study employed 12 weeks of pre-RT FOLFOX chemotherapy and included a group of patients selected to have high-risk features by MRI.



RT ou RT-CT pour rendre opérable des patients porteurs de tumeurs jugées non résécables

- Aucun essai randomisé
- Multiples études de phase II de RT-CT
- Problèmes de définition de la non résécabilité. Difficultés de l'évaluation clinique initiale même avec l'échoendoscopie
- Bon modèle pour tester de nouvelles associations



RT ou RT-CT pour augmenter le taux de préservation sphinctérienne

- Aucune donnée formelle suggérant que la pratique d'un traitement préopératoire permet d'augmenter les possibilités de traitement conservateur
- Aucune comparaison entre RT et RT-CT
- La RT-CT est le plus souvent utilisée sur la base d'études de phase II
- Quel est l'impact réel de la « préservation sphinctérienne » sur la qualité de vie?



RT ou RT-CT pour augmenter le taux de préservation sphinctérienne

- Préférer une RT étalée avec un fractionnement conventionnel
- Laisser une période de repos d'au moins 5 à 7 semaines après la fin de la RT et avant la chirurgie.



Impact du traitement préopératoire chez des patients relevant d'une AAP du Rectum

Auteur	N	N trt conserv	%RL	Survie	Sphincter
Wagman	35	27 (77%)	17	64% (5)	85%
Grann	31	31 (100%)	2	95% (3)	81%
Rouannet	37	17 (63%)	8	83% (2)	71%
Valentini	47	31 (66%)	10	72% (5)	84%
François	34	15 (44%)	12	75% (3)	78%

RL = Récidive locale, Sphincter = % de sphincter dont la fonction est considérée comme bonne

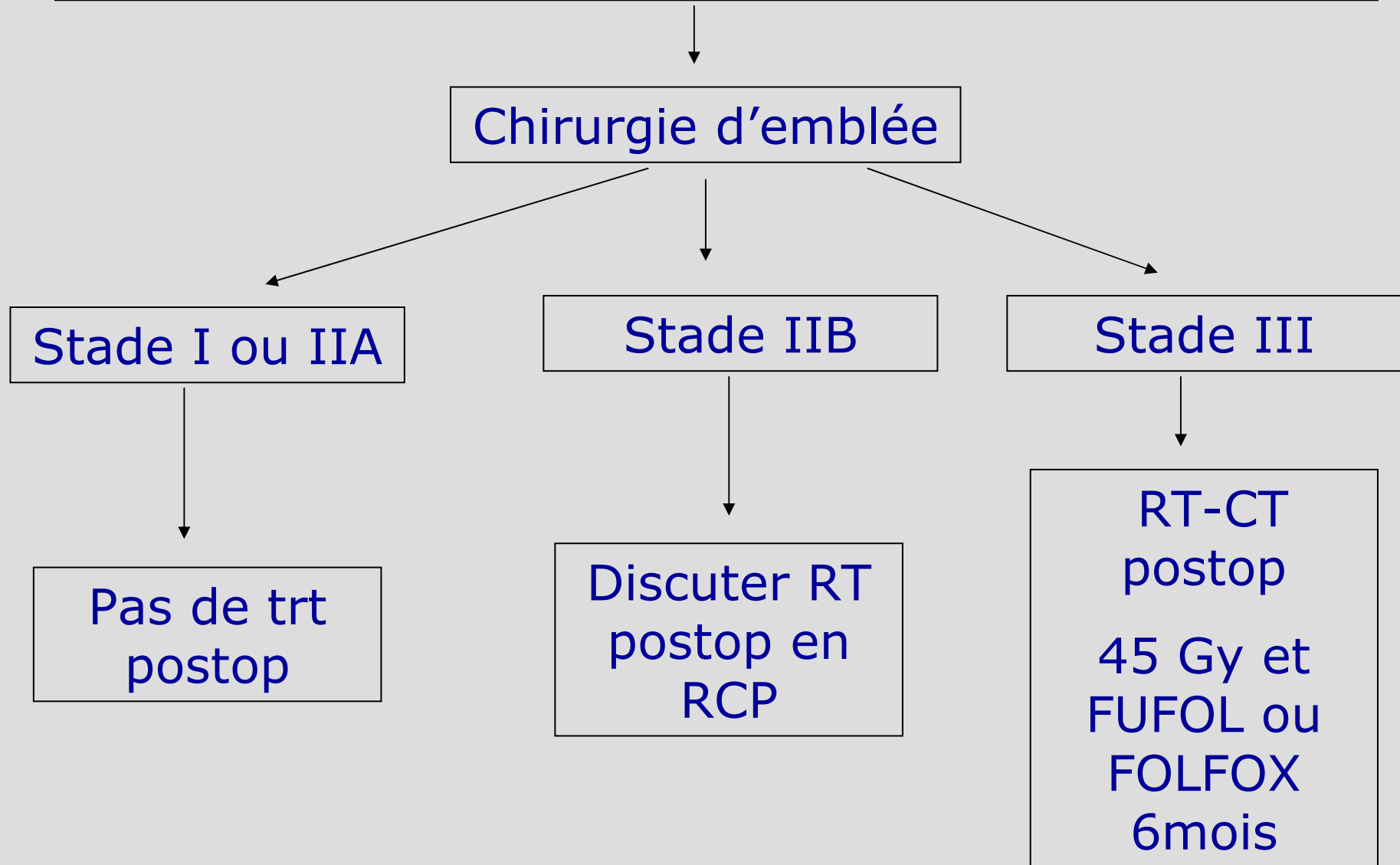


Perspectives. Futurs développements

- Les « nouvelles » drogues en situation néoadjuvante.
- La combinaison de ces drogues avec la RT pelvienne a été testée dans des études de phase I-II
- Des études de phase III sont nécessaires pour les comparer au schéma standard



Adénocarcinome T1 T2 N0 et T3 N0 du haut rectum évalué par US et ou IRM





T 3 N0 bas et moyen rectum + Stades IIB et III

RT-CT préop
plutôt
que RT seule

pN0 = pas de
trt post op

pN+ = 4 à 6 mois
de CT adjuvante
(LV5FU2 ou FOLFOX)