



Traitement adjuvant des cancers du rectum : cette maison est pour !

et n'a pas de conflits d'intérêt...

Pr Thierry CONROY



Institut
de Cancérologie
de Lorraine

Alexis Vautrin

Ensemble, construisons l'avenir



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



Chimiothérapie adjuvante des cancers du rectum : le point de la situation

- **Cancers du rectum de tous stades : 57 % de survie à 5 ans en France**
- **Dans les essais thérapeutiques publiés depuis 30 ans, aucune réduction de l'incidence à 5 ans des métastases pour les cancers du rectum cT3-4**
- **Chimiothérapie adjuvante standard pour les cancers du côlon N+ et les cancers du haut rectum N+, mais contestée pour les cancers du bas et moyen rectum**
- **Même chimiosensibilité en maladie métastatique, que le cancer soit de primitif colique ou rectal**



L'étude QUASAR

- 3239 pts atteints de cancer colorectal et de « *stades pour lesquels la chimiothérapie adjuvante n'est pas clairement validée* »
- Comparaison de 6 mois d'une association de type 5-FU et acide folinique vs surveillance
- Objectif primaire d'amélioration de la survie atteint ; $p=0,008$
- Sous-groupe de 948 cancers du rectum (84% stades II)
- 51% non irradiés



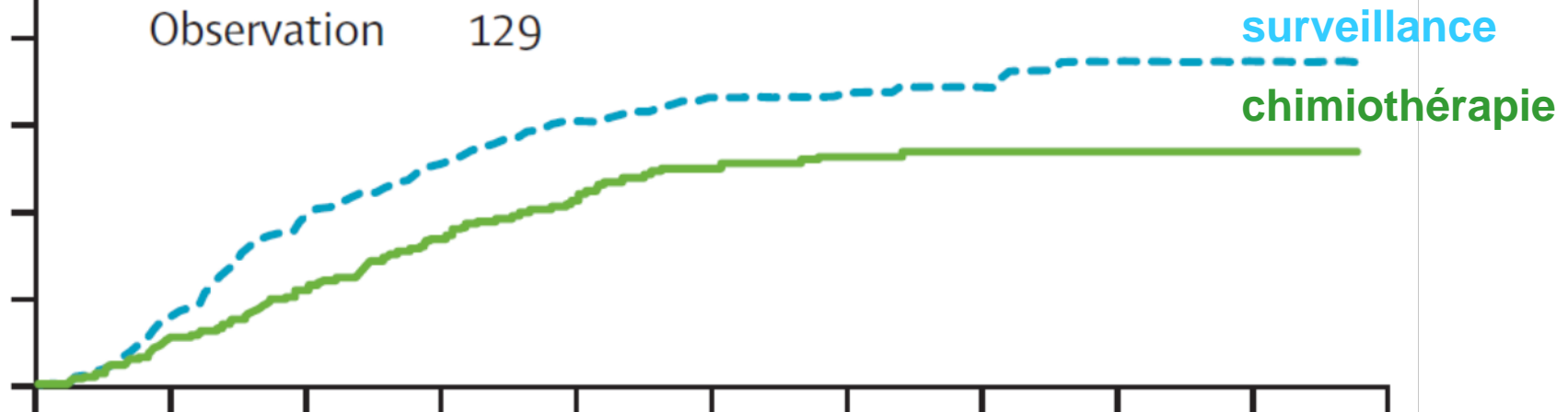
L'étude QUASAR : rechutes

Sous-groupe de 948 cancers du rectum

Réduction significative du risque de rechute
en cas de chimiothérapie

HR 0,68 [0,52-0,88] p=0,004

	Events	O-E	Var
Chemotherapy	94	-21.6	55.6
Observation	129		



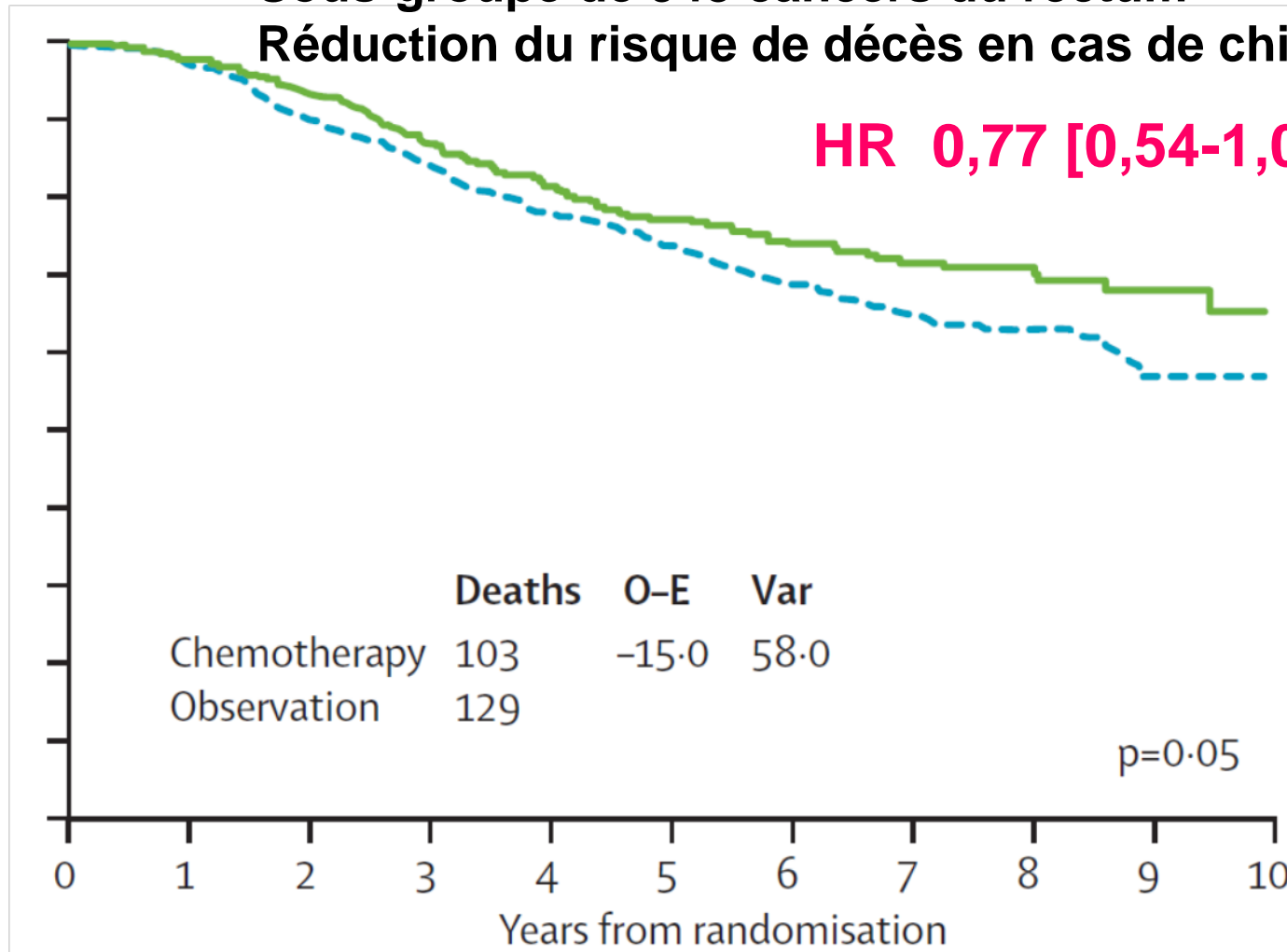


L'étude QUASAR : survie

Sous-groupe de 948 cancers du rectum

Réduction du risque de décès en cas de chimiothérapie

HR 0,77 [0,54-1,00] p=0,05



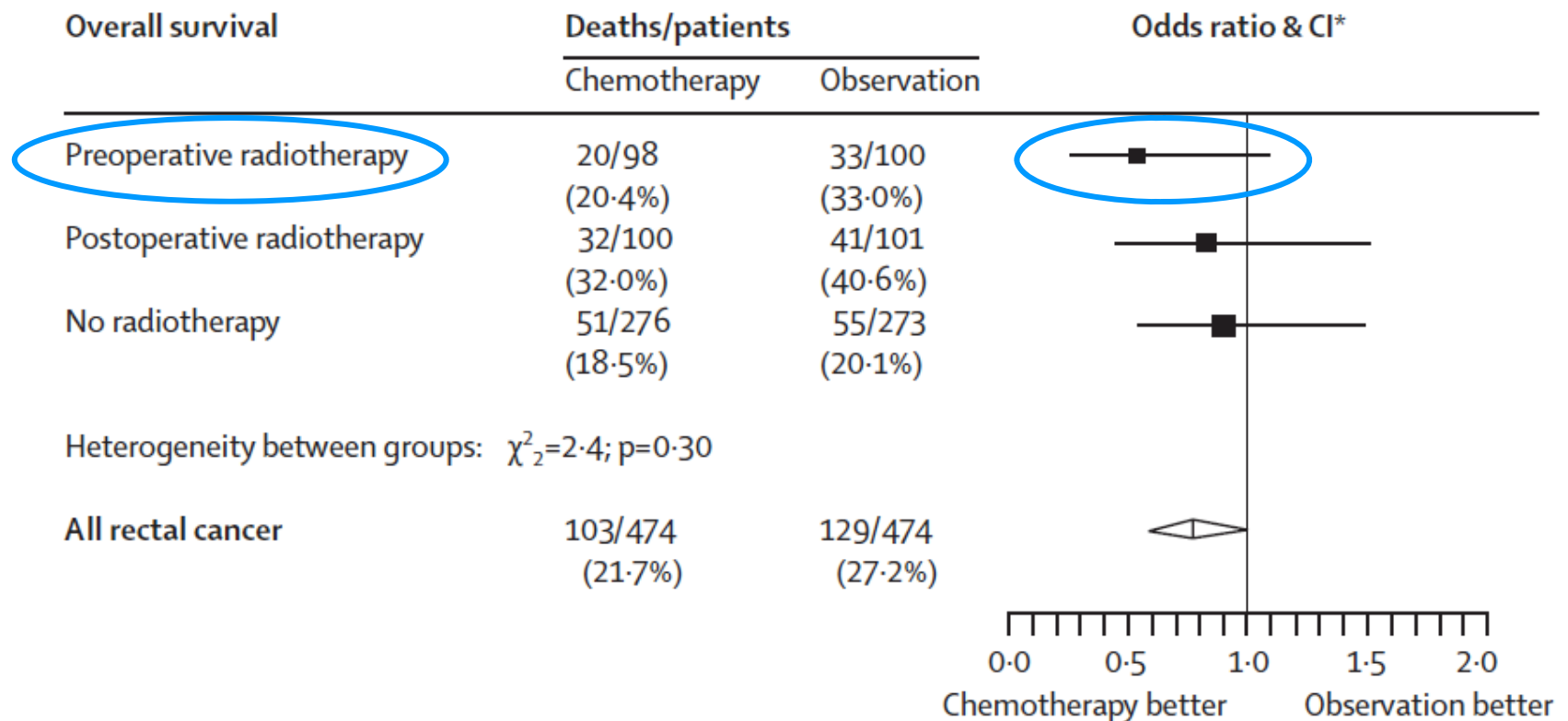


QUASAR : efficacité de la chimio si RT ?

Pas de différence d'efficacité de la chimio adjuvante en cas de RT

Rechutes : HR 0,69; IC 95%: 0,49-0,98; p= 0,037

Décès : HR 0,64; IC 95%: 0,45-0,92 p=0,015



Gray R *et al.* Lancet 2008;371:1503



L'étude QUASAR : biologie moléculaire

- 407 cancers du rectum
 - 1 % dMMR
 - 2 % *BRAF* muté
 - 36 % *KRAS* muté
 - risque accru de récurrence RR 2,32 ; $p < 0,001$

- Bénéfice de la chimiothérapie quelle que soit la situation MMR, *KRAS* ou *BRAF*

Hutchins G *et al.* J Clin Oncol 2011;29:1261-70



Optimisation des schémas de chimiothérapie adjuvante

- En radiochimiothérapie postopératoire :
5-FU continu > 5-FU bolus
76 % de survie à 3 ans vs 68 % (p = 0,005)

O'Connell M J et al. N Engl J Med 1994;331:502-7

- Après radiochimiothérapie préopératoire :

- Capécitabine > 5-FU bolus

- En DFS à 5 ans : 67,8 % vs 54,1 % (p=0,035)
- En survie à 5 ans : 75,7 % vs 66,6 % (p=0,052)

Hofheinz RD et al. Lancet Oncol 2012;13:579-88

- FOLFOX > 5-FU + acide folinique

- Essai CAO/ARO/AIO-04 : FOLFOX6
- Essai ADORE : mFOLFOX6



Essai CAO/ARO/AIO-04

- 1236 patients avec cancer du rectum cT3 ou cT4 ou cN1-2
- Oxaliplatine 100 mg/m² ajouté au 5-FU à la fois en radiochimiothérapie préopératoire et en chimiothérapie adjuvante (8 cycles de FOLFOX6)
- Chirurgie avec exérèse totale du mésorectum
- Objectif principal : faire passer la SSR à 3 ans de 75 % à 82 %
- Neurotoxicité (bras FOLFOX6) de grade 3-4 : 10%

	n	métastases	Tox. Gr 3-4	SSR à 3 ans
5-FU seul	623	22,4 %	36 %	71,2 %
FOLFOX6	613	18,5 %	36 %	75,9 %
p		na	ns	0,03

Rödel C *et al.* Lancet Oncol 2015;16:979-89



ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer (ADORE) Phase II randomisée mFolfox6 versus 5FU/AF

- 321 pts stades II et III : ypT3/T4N0 et/ou ypT N1-2 après RCT préop, puis chirurgie avec exérèse totale du mésorectum
- 5-FU + acide folinique vs mFOLFOX6*, 8 cycles (n = 321)
- Objectif principal : survie sans récurrence à 3 ans
- Neurotoxicité (bras mFOLFOX6) de grade 3-4 < 1%

	5FU+AF	mFOLFOX6	p
SSR à 3 ans	62,9 %	71,6 %	0,047
- Stades II	71,3 %	81,6 %	ns
- Stades III	66,6 %	57,3 %	0,04
Survie à 3 ans	85,7 %	95 %	0,036

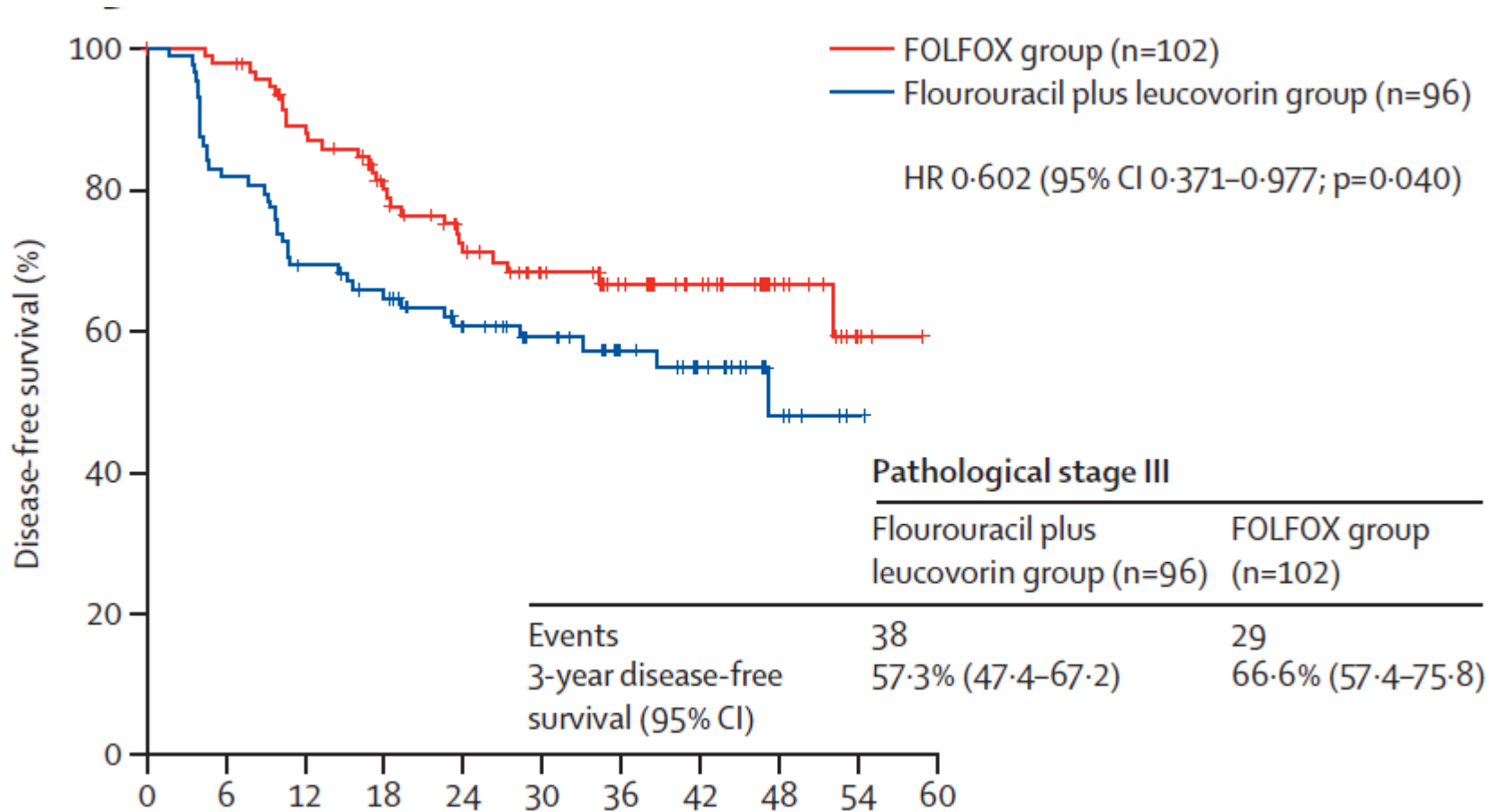
*avec oxaliplatine 85 mg/m²

Yong YS *et al.* Lancet Oncol 2014;15:1245-53



ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer (ADORE) Phase II randomisée Folfox versus 5FU/AF: stades III

Si ypN+

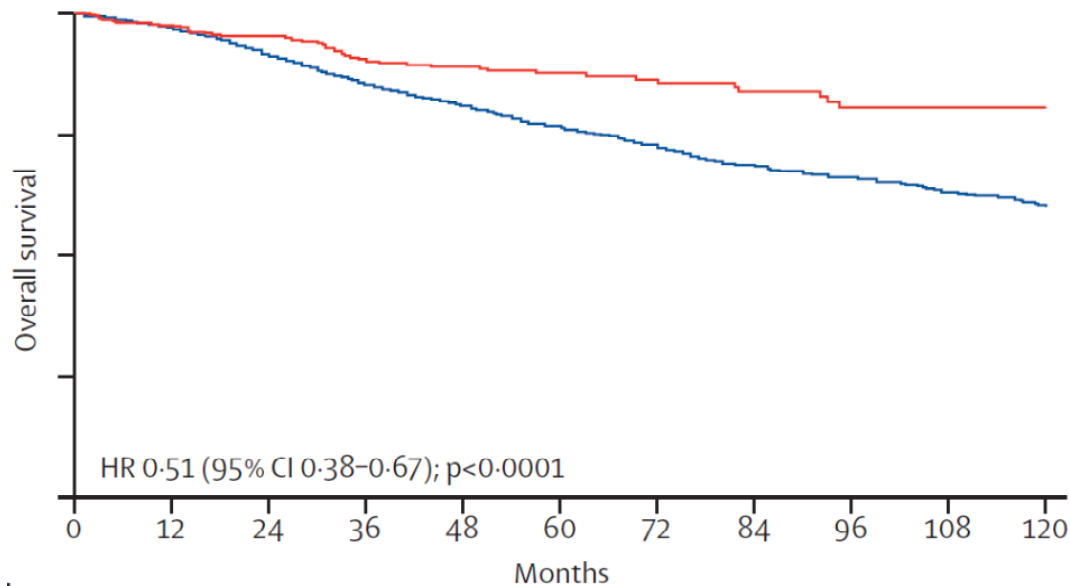


Yong YS *et al.* Lancet Oncol 2014;15:1245-53



Valeur pronostique d'une réponse complète histologique

- Méta-analyse sur 3105 données individuelles de 14 séries de RCT préopératoire et chirurgie avec ETM
- 16% ypRC (= ypT0N0M0). En ce cas, les patients concernés ont reçu moins souvent de la chimiothérapie adjuvante que les autres

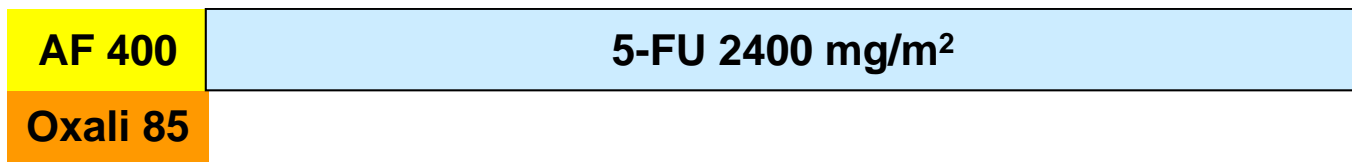




TCND : indications de chimiothérapie adjuvante

- **Thésaurus national (TCND) décembre 2015 (en cours de validation) :**
 - **Aucun consensus après analyse de la littérature**
 - **Avis d'experts :**
 - ypTxN0 : pas de chimiothérapie adjuvante
 - ypN+ : chimiothérapie de type mFOLFOX6

5FU bolus 400 mg/m²





Guidelines internationaux : indications de chimiothérapie adjuvante

- **ESMO clinical recommendations, mai 2013 :**
à proposer pour **stades III (et stades II à haut risque)**, même si l'évidence scientifique est moindre que dans le cancer colique (Niveau de preuve II, B)

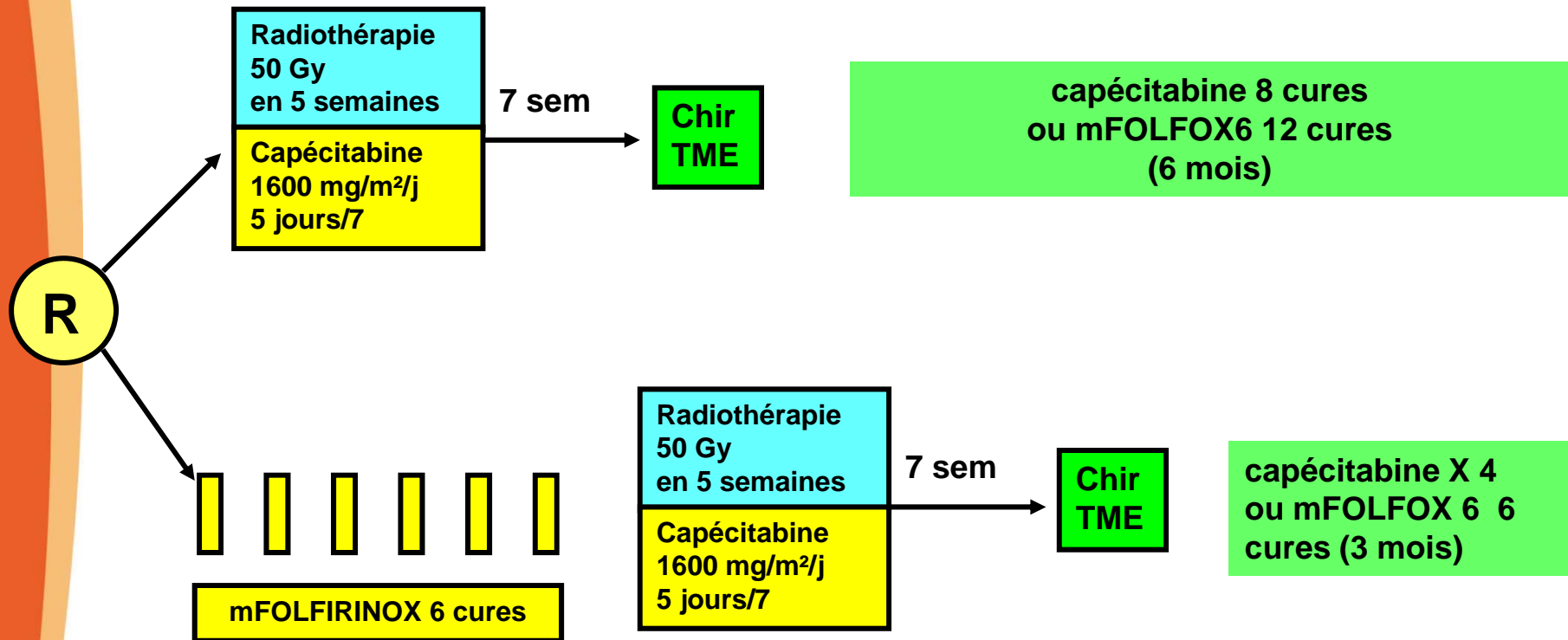
- **National Comprehensive Cancer Network, USA, 2.2015 :** 6 mois de chimiothérapie péri-opératoire sont recommandés **à partir du stade II** avec 2 options (niveau de preuve 2A)
 - mFOLFOX6, ouXELOX postopératoire pendant 6 mois
 - capécitabine ou LV5FU2



Chimiothérapie péri-opératoire : avantages

- Couverture plus précoce du risque métastatique
- Prise en charge plus précoce (délais de radiothérapie)
- Sédation rapide des symptômes (3 semaines)
- Downstaging
- Taux de réponse élevé
- Meilleure faisabilité/observance que la chimiothérapie postopératoire
- Meilleure sélection des patients qui bénéficieraient d'une chimiothérapie adjuvante
- Meilleure tolérance physique et psychologique

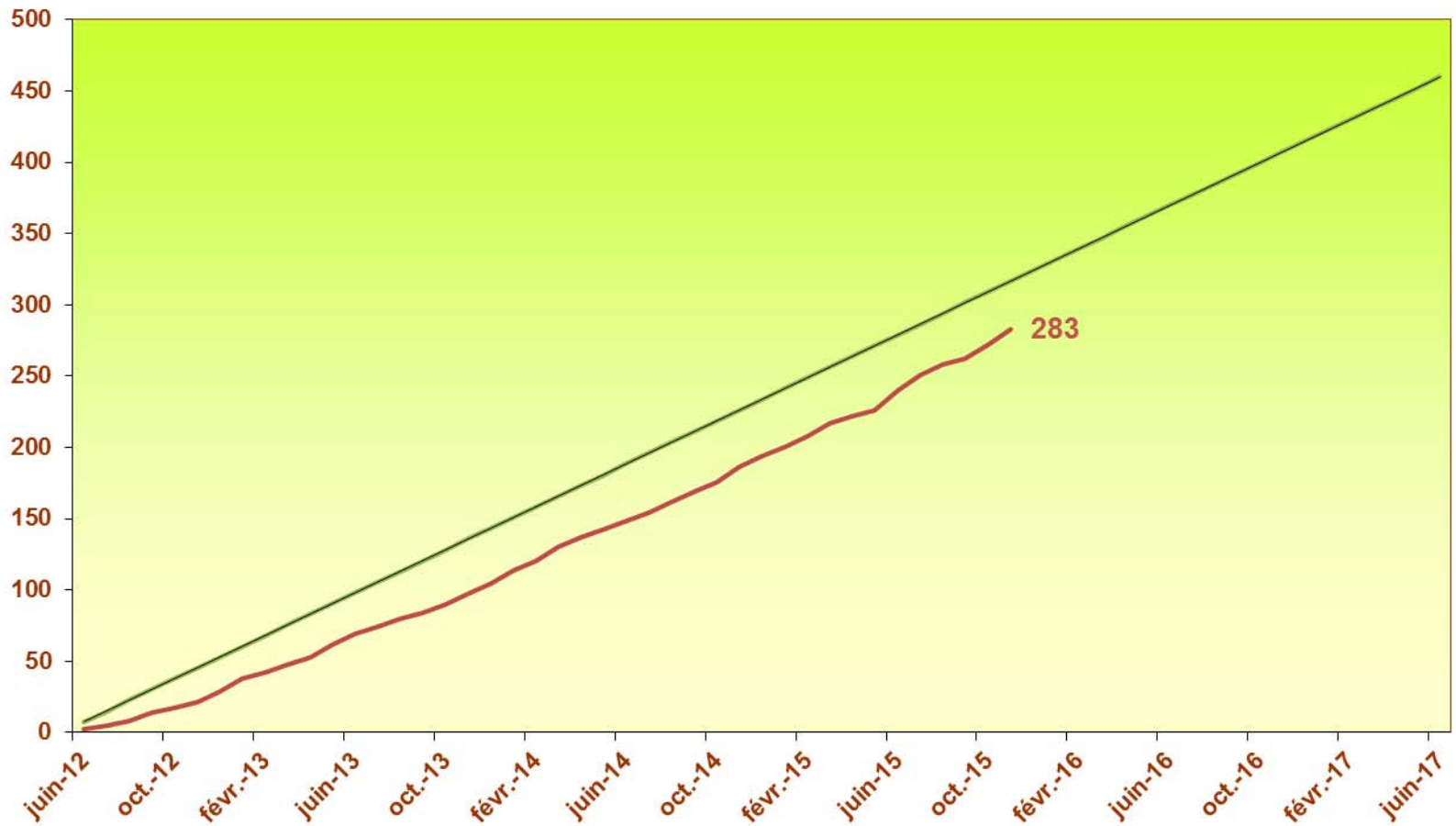
Schéma de l'étude PRODIGE 23/ACCORD 23 pour les cancers du rectum cT3-T4



Objectif : allonger la survie sans maladie par une chimiothérapie intensifiée néoadjuvante pour les stades cT3-cT4 résécables M0 pour lesquels la RCP recommande un traitement néoadjuvant

PRODIGE 23

Inclusions au 1 décembre 2015





Take home messages

- **La chimiothérapie postopératoire est recommandée par les guidelines internationaux, pour les stades (II et) III**
- **Une chimiothérapie adjuvante est à discuter en RCP, en fonction des facteurs de risque, pour tout stade II ou III**
- **A proposer au moins si :**
 - **absence de chimiothérapie préopératoire associée à la RT préopératoire**
 - **Stades III (pN+ et ypN+) : nouveau standard mFOLFOX6**
- **Pas de chimiothérapie adjuvante si ypT0N0**
- **Inclusion en essai thérapeutique recommandée**