

Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6)

Jérémie H. Lefevre, Laurent Mineur, Salma Kotti, Eric Rullier, Philippe Rouanet, Cécile de Chaisemartin, Bernard Meunier, Jafari Mehrdad, Eddy Cotte, Jérôme Desrame, Mehdi Karoui, Stéphane Benoist, Sylvain Kirzin, Anne Berger, Yves Panis, Guillaume Piessen, Alain Saudemont, Michel Prudhomme, Frédérique Peschaud, Anne Dubois, Jérôme Loriau, Jean-Jacques Tuech, Guillaume Meurette, Renato Lupinacci, Nicolas Goasgen, Yann Parc, Tabassome Simon, and Emmanuel Tiret

BIBLIOGRAPHIE DU 25.11.16

A.EL BOUYOUSFI

INTRODUCTION

- **Objectif principal:**

Evaluer l'effet d'un délai plus long entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie du cancer du rectum sur le taux de réponse histologique complète : 7 sem Vs 11 sem

- **Réponse histologique complète pCR = ypT0N0**
- **pCR:** excellent pronostic, survie globale > 90% . Yeo SG. *Ann Surg* 2010
- **RT ou RCT :** T3, T4 ou N+, moyen et bas rectum
- **Recommandations actuelles:** Chirurgie entre 6 et 8 sem

DÉLAI ENTRE RCT ET CHIRURGIE

- **Seul facteur prédictif d'une résection complète**

	Année	7 semaines	>7semaines	P
Moore HG	2004	9%	25%	0.09
Tulchinsky	2008	17%	35%	0.03
Kaladey	2009	16.3%	30.8%	0.03

- **Mais Biais++ : choix chirurgical influencé par taille de la tumeur.**

L'ETUDE

- **Journal of clinical oncology IF 20,9**
- **Essai phase III**
- **Multicentrique : 24 centres français**
- **Contrôlé Randomisé**
- **En ouvert**
- **Octobre 2012 et février 2015**
- **T3, T4, TxN+ (IRM ou EE)**
- **Moyen ou bas rectum**
- **RCT: 45 à 50 Gy + Fluorouracil ou Capecitabin**
- **7s+/- 5j VS 11s +/- 5j**



**Critères
d'inclusion**

- **Pas d'examen spécifique entre la fin de la RCT et la chirurgie**
- **Chirurgie:**
 - **Résection totale du mésorectum (TME)**
 - **Résection antérieur du rectum (RAR) ou Amputation abdomino-périnéale (AAP) au choix du chirurgien**
- **Anatomopathologie**
 - **Echelles de Dwork et Rodel**
 - **2 anatomopathologiste**
 - **Aveugle**
 - **R1: marge distale envahie ou marge circonférentielle < 1mm ou un ganglion envahi à moins de 1mm**
 - **Réponse colloïde avec des cellules persistantes: pas pCR**

- **Critère de jugement principal**

Taux de réponse complète = ypT0N0

- **Critères secondaires**

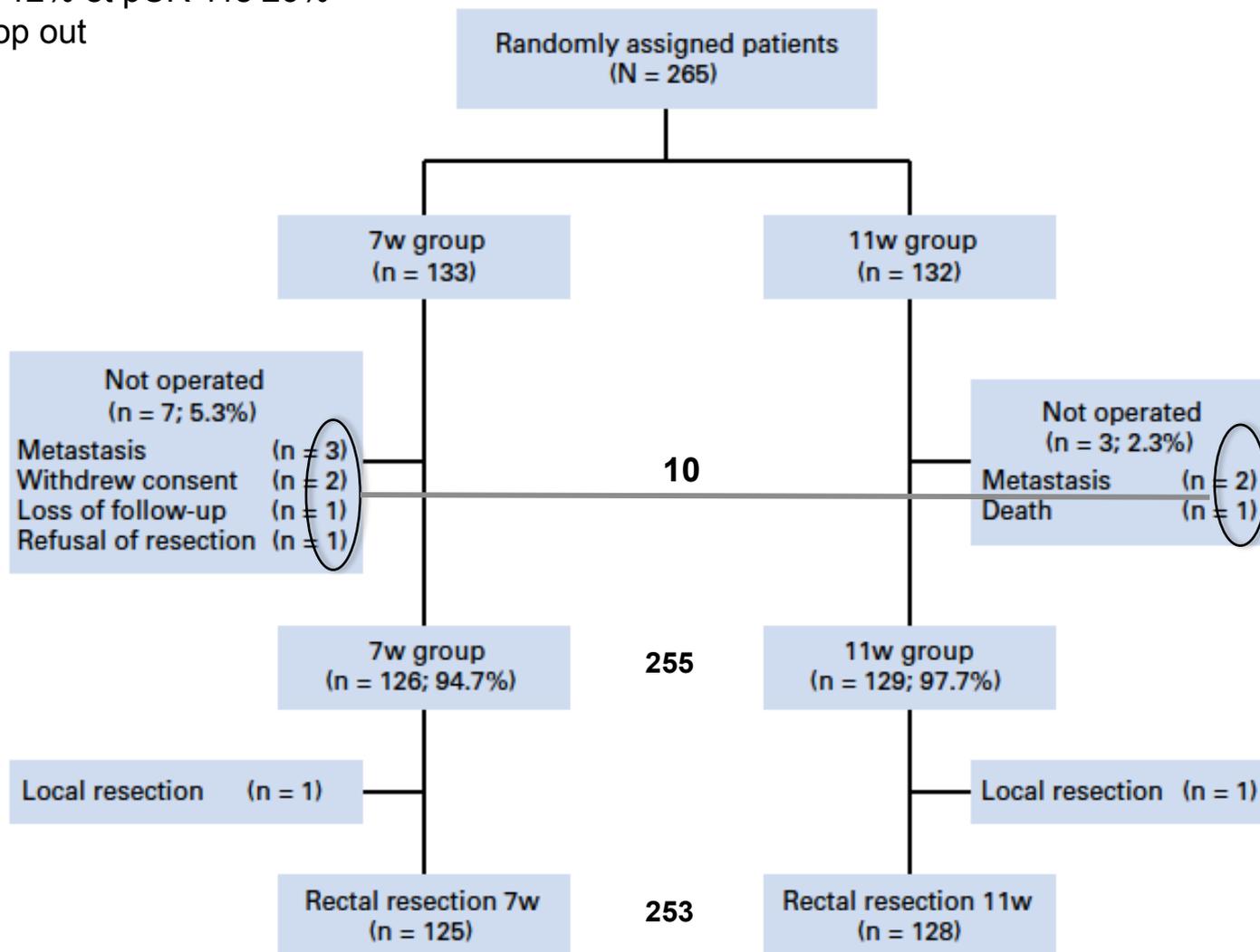
Morbidité post-opératoire

{
 Survie globale
 Survie sans récurrence
}

Calcul du nombre nécessaire: 264

pCR 7s 12% et pCR 11s 26%

10% drop out



2 ANALYSES STATISTIQUES

- **En intention de traiter**
- **Per protocole: patients opérés dans l'exact intervalle**

GROUPES COMPARABLES

Table 1. Patient and Tumor Characteristics

Characteristic	Overall (N = 265)	7 Weeks (n = 133)	11 Weeks (n = 132)
Male sex	169 (63.8)	84 (63.2)	85 (64.4)
Age at time of randomization, years	63.2 ± 10.8	63.8 ± 10.6	62.7 ± 10.9
Mean distance from external sphincter, cm	3.3 ± 2.7	3.3 ± 2.6	3.2 ± 2.5
Endo-rectal ultrasound	170 (64.6)	82 (62.6)	88 (66.7)
usT1	3 (1.8)	3 (3.7)	0 (0)
usT2	16 (9.4)	9 (11.0)	7 (8.0)
usT3	141 (82.9)	64 (78.0)	77 (87.5)
usT4	2 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
NA	8 (4.7)	5 (6.1)	3 (3.4)
usN+	109 (64.1)	47 (57.3)	62 (70.4)
Rectal MRI	233 (89)	113 (86.3)	120 (91.6)
mrT2	20 (8.6)	12 (10.6)	8 (6.7)
mrT3	190 (81.5)	93(82.3)	97 (80.8)
mrT4	18 (7.7)	7 (6.2)	11 (9.2)
NA	5 (2.1)	1 (0.9)	4 (3.3)
mrN+	160 (68.7)	77 (68.1)	83 (69.2)
Mean tumor height, cm	5.1 ± 1.9	5.0 ± 1.8	5.1 ± 2.0
Mean CRM, mm	5.7 ± 8.7	5.3 ± 7.6	6.1 ± 9.6
Anticipated surgical resection	222 (83.8)	111 (83.5)	111 (84.1)
Anterior resection	200 (90.1)	102 (91.9)	98 (88.3)
Abdominoperineal resection	22 (9.9)	9 (8.1)	13 (11.7)
Neoadjuvant radiochemotherapy			
Radiotherapy dose, Gy	49.2 ± 2.1	49.4 ± 2.0	49.0 ± 2.2

NOTE. Data presented as No. (%) or mean ± standard deviation.

Abbreviations: CRM, circumferential radial margin; MRI, magnetic resonance imaging.

CHIRURGIE**Table 2.** Surgical Procedures and Postoperative Course

Characteristic	Overall (N = 253)	7 Weeks (n = 125)	11 Weeks (n = 128)	P
Mean waiting time before resection, wk	9.2 ± 2.0	7.4 ± 1.0	11.0 ± 0.9	< .001
Resection before specified date	15 (5.9)	6 (4.8)	9 (7.0)	.0206
Resection during specified dates	201 (79.5)	93 (74.4)	108 (84.4)	
Resection after specified date	37 (14.6)	26 (20.8)	11 (8.6)	
Perioperative clinical evaluation	198 (78.3)	91 (72.8)	86 (67.2)	
< 50% tumor downsizing	74 (37.4)	39 (42.9)	35 (40.7)	.9192
> 50% tumor downsizing	80 (40.4)	41 (45.1)	39 (45.4)	
Complete or near-complete clinical response	23 (11.6)	11 (12.1)	12 (14.0)	
Type of surgical procedure				
Laparoscopic approach	209 (82.6)	106 (84.8)	103 (80.5)	.3635
Conversion	25 (12.0)	10 (9.5)	15 (14.6)	.2638
Abdominoperineal resection	26 (10.3)	12 (9.6)	14 (10.9)	.7261
Anterior resection	227 (89.7)	113 (90.4)	114 (89.1)	
Diverting stoma	212 (93.4)	104 (92.0)	108 (94.7)	.4127
Pelvic drainage	207 (83)	100 (82.0)	107 (84.3)	.6303
Mean operation time, minutes	298.2 ± 119.3	291 ± 122.2	305.8 ± 116.2	.3577
Postoperative course				
Overall morbidity	97 (38.3)	40 (32)	57 (44.5)	.0404
Dindo classification				
I	16 (16.7)	7 (17.5)	9 (15.8)	.4195
II	44 (45.8)	15 (37.5)	29 (50.9)	
III	28 (29.2)	13 (32.5)	15 (26.3)	
IV	7 (8.3)	3 (7.5)	4 (7.0)	
V	2 (2.1)	2 (5.0)	0 (0)	
Blood	17 (6.7)	8 (6.4)	9 (7.0)	.8410
Mean units of packet blood	2.6 ± 1.1	2.9 ± 1.4	2.3 ± 0.7	.3099
Anastomotic leakage	34 of 227 (15.0)	18 of 113 (15.9)	16 of 114 (14.0)	.6113
Management of anastomotic leakage				
Reintervention	17 (50)	9 (50)	8 (50)	1.00
Percutaneous drainage	6 (17.7)	3 (16.7)	3 (18.8)	
Medical treatment	11 (32.4)	6 (33.3)	5 (31.3)	
Perineal complications after APR	8 of 26 (30.8)	2 of 12 (16.7)	6 of 14 (42.9)	.3095
Medical complications	66 (26.1)	24 (19.2)	42 (32.8)	.0137
Urinary complications	33 (13.0)	12 (9.6)	21 (16.4)	
Postoperative ileus	16 (6.3)	8 (6.4)	8 (6.3)	
Respiratory complications	6 (2.4)	3 (2.4)	3 (2.3)	
Dehydration/ionic disturbance	5 (2.0)	2 (1.6)	3 (2.3)	
Vein thrombosis	4 (1.6)	1 (0.8)	3 (2.3)	
Other medical complication	13 (5.1)	5 (4.0)	8 (6.3)	
Reintervention rate	25 (9.9)	12 (9.6)	13 (10.2)	.8821
Mean hospital stay, days	12.5 ± 10.3	11.7 ± 8.9	13.2 ± 11.5	.2639

NOTE. Data presented as No. (%) or mean ± standard deviation.
Abbreviation: APR, abdominoperineal resection.

6%
80%
14%

ANAPATH**Table 3.** Pathologic Examinations of Resected Specimens According to the Randomly Assigned Group

Tumor Characteristic	Overall (N = 253)	7 Weeks (n = 125)	11 Weeks (n = 128)	P
Specimen length, cm	27.5 ± 9.8	26.6 ± 7.8	28.4 ± 11.3	.1391
Tumor size, cm	2.9 ± 3.0	2.8 ± 3.0	3.1 ± 2.9	.5101
Circumferential invasion	242 (95.7)	118 (94.4)	124 (96.9)	
≤ 50%	191 (78.9)	92 (78.0)	99 (79.8)	.4276
> 50%	51 (21.1)	26 (22.0)	25 (20.2)	
Tumor perforation	11 (4.3)	5 (4.0)	6 (4.7)	.7886
Quality of mesorectum	242 (95.7)	120 (96)	122 (95.3)	
Complete (I)	204 (84.3)	108 (90)	96 (78.7)	.0156
Almost complete (II)/incomplete (III)	38 (15.7)	12 (10)	26 (21.3)	
ypTN classification (consensus)				
ypT0	47 (18.6)	20 (16.0)	27 (21.1)	.6627
ypTis	5 (2.0)	4 (3.2)	1 (0.8)	
ypT1	15 (5.9)	8 (6.4)	7 (5.5)	
ypT2	71 (28.1)	36 (28.8)	35 (27.3)	
ypT3	101 (39.9)	52 (41.6)	49 (38.3)	
ypT4	13 (5.2)	5 (4.0)	8 (6.3)	
ypTx	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.8)	
Nodes harvested	15.5 ± 8.0	15.7 ± 8.5	15.4 ± 7.4	.7438
Nodal ratio	0.05 ± 0.1	0.04 ± 0.1	0.05 ± 0.1	.5564
N0	173 (68.4)	86 (68.8)	87 (68.0)	.9539
N1a	36 (14.2)	16 (12.8)	20 (15.6)	
N1b	18 (7.1)	10 (8.0)	8 (6.3)	
N1c	9 (3.4)	5 (4.0)	4 (3.1)	
N2a	8 (3.2)	3 (2.4)	5 (3.9)	
N2b	6 (2.4)	3 (2.4)	3 (2.3)	
Nx	3 (1.2)	2 (1.6)	1 (0.8)	
Vascular embolism (n = 251)	25 (10.0)	14 (11.3)	11 (8.8)	.5133
Perineural invasion (n = 249)	23 (9.2)	13 (10.5)	10 (8.0)	.4985
Colloid response (n = 213)	54 (25.4)	21 (19.4)	33 (31.4)	.0444
Tumor circumferential margin, mm*	8.9 ± 7.8	9.2 ± 7.8	8.6 ± 7.8	.5972
R1 tumoral lateral resection (n = 251)	27 (10.8)	13/124 (10.5)	14/127 (11.0)	.8903
Nodal circumferential margin, mm†	6.2 ± 7.0*	5.4 ± 5.4	6.9 ± 8.1	.4182
R1 nodal lateral resection (n = 60)†	17 (28.3)	11/28 (39.3)	6/32 (18.8)	.0782
Distal margin, cm‡	2.6 ± 3.1	2.7 ± 3.4	2.6 ± 2.9	.6992
R1 distal resection (n = 237)	5 (2.1)	1/118 (0.9)	4/119 (3.4)	.3697
Global R1 resection (n = 252)	31 (12.3)	14/124 (11.3)	17/128 (13.3)	.6305
TRG scale (Rödel, consensus)	251 (99.2)	125 (100)	126 (98.4)	
TRG0	6 (2.4)	2 (1.6)	4 (3.2)	
TRG1	48 (19.1)	21 (16.8)	27 (21.4)	
TRG2	57 (22.7)	32 (25.6)	25 (19.8)	.4944
TRG3	90 (35.9)	48 (38.4)	42 (33.3)	
TRG4	50 (19.9)	22 (17.6)	28 (22.2)	
Dworak regression scale (consensus)	247 (97.6)	122 (97.6)	125 (97.7)	
Grade 0	5 (2.0)	2 (1.6)	3 (2.4)	
Grade 1	64 (25.9)	28 (22.9)	36 (28.8)	
Grade 2	93 (37.7)	47 (38.5)	46 (36.8)	.2530
Grade 3	35 (14.2)	23 (18.9)	12 (9.6)	
Grade 4	50 (20.2)	22 (18.0)	28 (22.4)	

NOTE. Data presented as No. (%) or mean ± standard deviation.

*Measured for Tis-T1-T2-T3 tumors (n = 185).

†Measured for 60 patients with invaded lymph nodes.

‡Measured for 230 patients.

47 ypT0 → 4 N+ (8,5%)
→ 43 N0 (17%)

En intention de traiter (253)

- 7s: 20/133 15% P=0.598
- 11s: 23/132 17,4%

Per Protocole (201)

- 7s: 16/93 17,2% P=0.78
- 11s: 17/108 15,7%

47 ypT0 → 4 N+ (8,5%)
 → 43 N0 (17%)

En intention de traitement (n=133)

- 7s: 20/133 15% P=0.598
 - 11s: 23/132 17%

Per Protocollo (n=91)

- 7s: 16/91 17,6% P=0.78
 - 11s: 17/107 15,7%

PAS DE DIFERRENCE

DONC: 7s vs 11s

- Pas de différence du taux de réponse complète **ypT0N0**
- **Morbidité post-opératoire** augmentée à 11s
- Plus de **complications médicales** à 11s
- Moins bonne **TME** à 11s
- Plus de **régression colloïde** à 11s

1. TAUX pCR SELON SELECTION DES PATIENTS

Etudes rétrospectives:

Probst et al: 17 255 patient avec 8,7% 6s et 13,2% à 8s

Etudes randomisées:

Rödel et al observed a 14%

Sauer et al observed a 9%

Gérard et al observed a 14%

Roh et al observed a 15%

Bujko et al observed a 16.1%

Schmoll et al observed a 12%

Calcul du nombre de patients nécessaires pour une étude randomisées avec un taux pCR similaire en intention de traiter: 7,526 patients

2. PAS DE DIFFÉRENCE DE L'ÉVOLUTION TUMORALE 7s VS 11s

- Taille de la tumeur
- Nombre de ganglions
- Downstaging
- Bonne réponse tumorale Tis, T0 ou T1

Seule différence:

Plus grande **réponse colloïde** : Quel impact sur la survie?

3. AUGMENTATION DES DIFFICULTÉS DE RÉSECTION CHIRURGICALE

- Fibrose pelvienne
 - Plus grand taux de conversion
 - Plus long temps opératoire
 - Moins bonne TME (78,7% Vs 90%) $P=0,0156$
- TME: facteur pronostic de la récurrence locale

4. AUGMENTATION DE LA MORBIDITÉ POST OPÉRATOIRE

- Augmentation des complications médicales $P=0.01$
- Augmentation du taux de difficultés cicatricielles périnéales après AAP

4. AUGMENTATION DE LA MORBIDITÉ POST OPÉRATOIRE

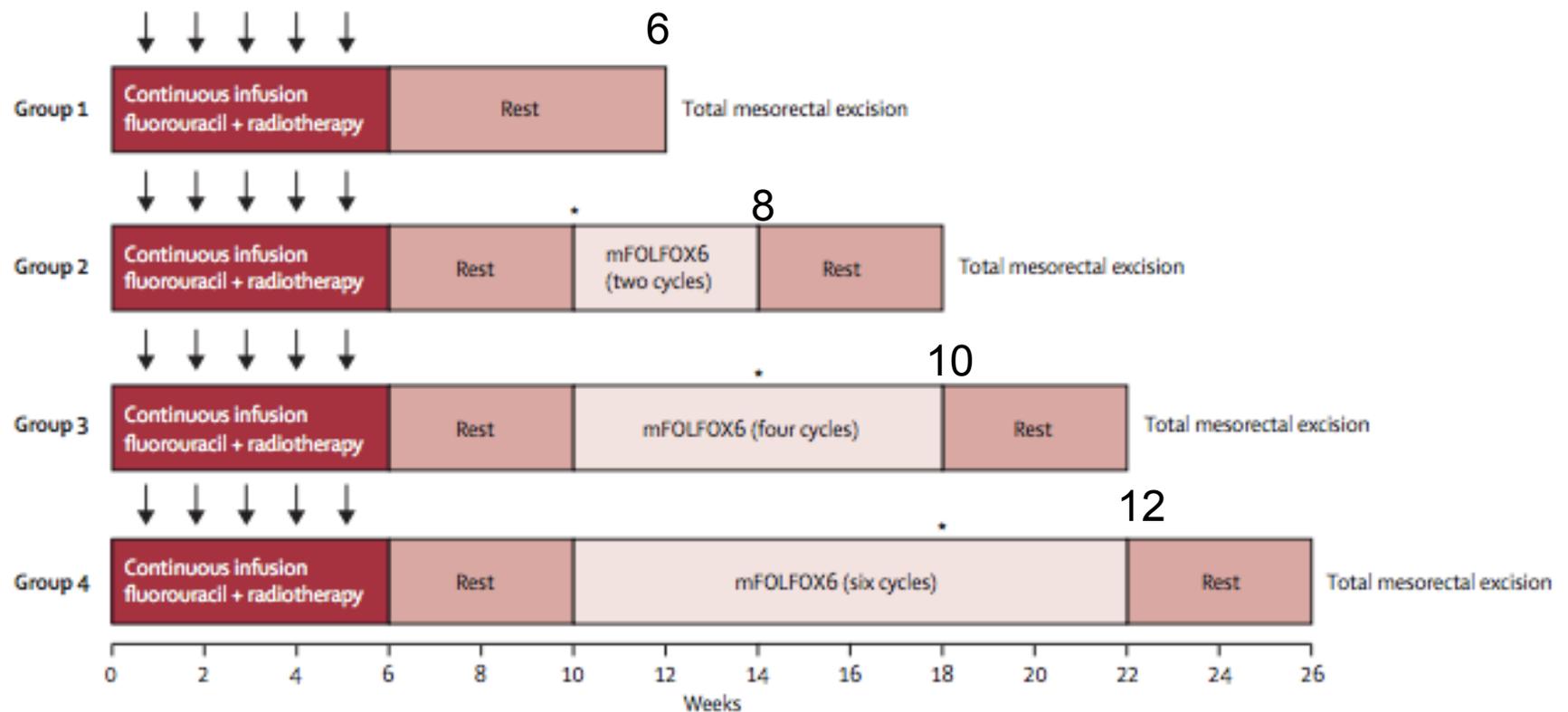
- Augmentation des complications médicales $P=0.01$
- Augmentation du taux de difformités cicatricielles périnéales après AAP

Quel intérêt d'attendre?

CHIMIOTHÉRAPIE PENDANT LE DÉLAI D'ATTENTE?

Garcia-Aguilar et al:

- Essai phase 2 non randomisé
- 4 groupes de patients: Xie vs 2, 4 et 6 cures de FOLFOX
- Taux pCR augmenté de 25% à 38%
- Pas d'influence sur la morbidité post-opératoire mais plus de fibrose pelvienne observée.



	Group 1 (n=60)	Group 2 (n=67)	Group 3 (n=67)	Group 4 (n=65)	p value
Pathological complete response	11 (18%)	17 (25%)	20 (30%)	25 (38%)	0.0036
Partial response	44 (73%)	50 (75%)	46 (69%)	39 (60%)	--
Stable disease	5 (8%)	0	1 (1%)	1 (2%)	--

Data are number (%). p value tests the null hypothesis of equal proportions across study groups.

Table 3: Pathological tumour response

CONCLUSION

Attendre plus longtemps que 8 semaines:

- **Augmente la morbidité post-opératoire**
- **Augmente le nombre de complications médicales**
- **Associé à une moins bonne TME**
- **Augmente la régression colloïde de la tumeur**

DONC

Intervalle idéale de 7 semaines entre RCT et chirurgie

OU

En cours d'étude: + Folfox dans l'intervalle