Traitement néo adjuvant des cancers rectaux localement avancés

PROSPECT Trial

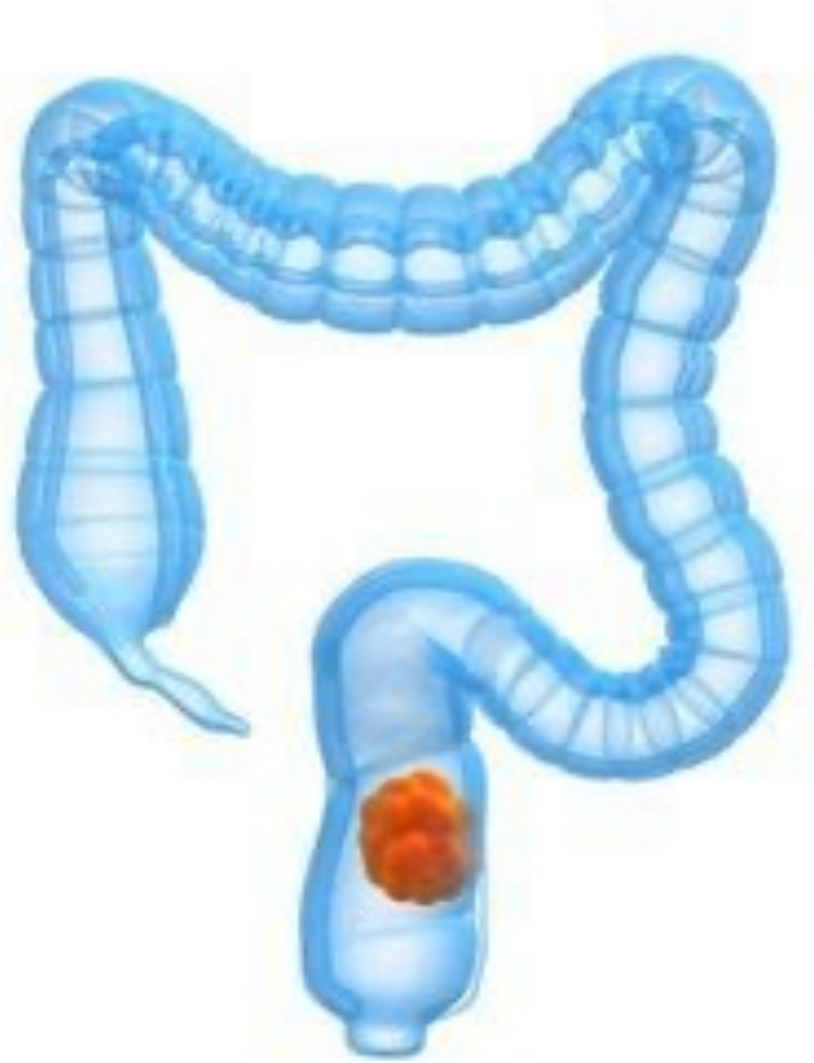
Dr BUIRON Charles

Semestre été 2023

Centre Léon Bérard

Plan

- Introduction - contexte
- L'article
  - Objectif
  - Methods
  - Results
  - Discussion
- La littérature à ce sujet
- Conclusion
- Bibliographie



Introduction

Chiffres clefs – Santé publique France

15000
nvx cas/an
(2023)

OH, surpoids, tabac, viande rouge, sédentarité

Survie à 5 ans

Tout stade
65 %

Localisé
90 %

Localement avancé
70 %

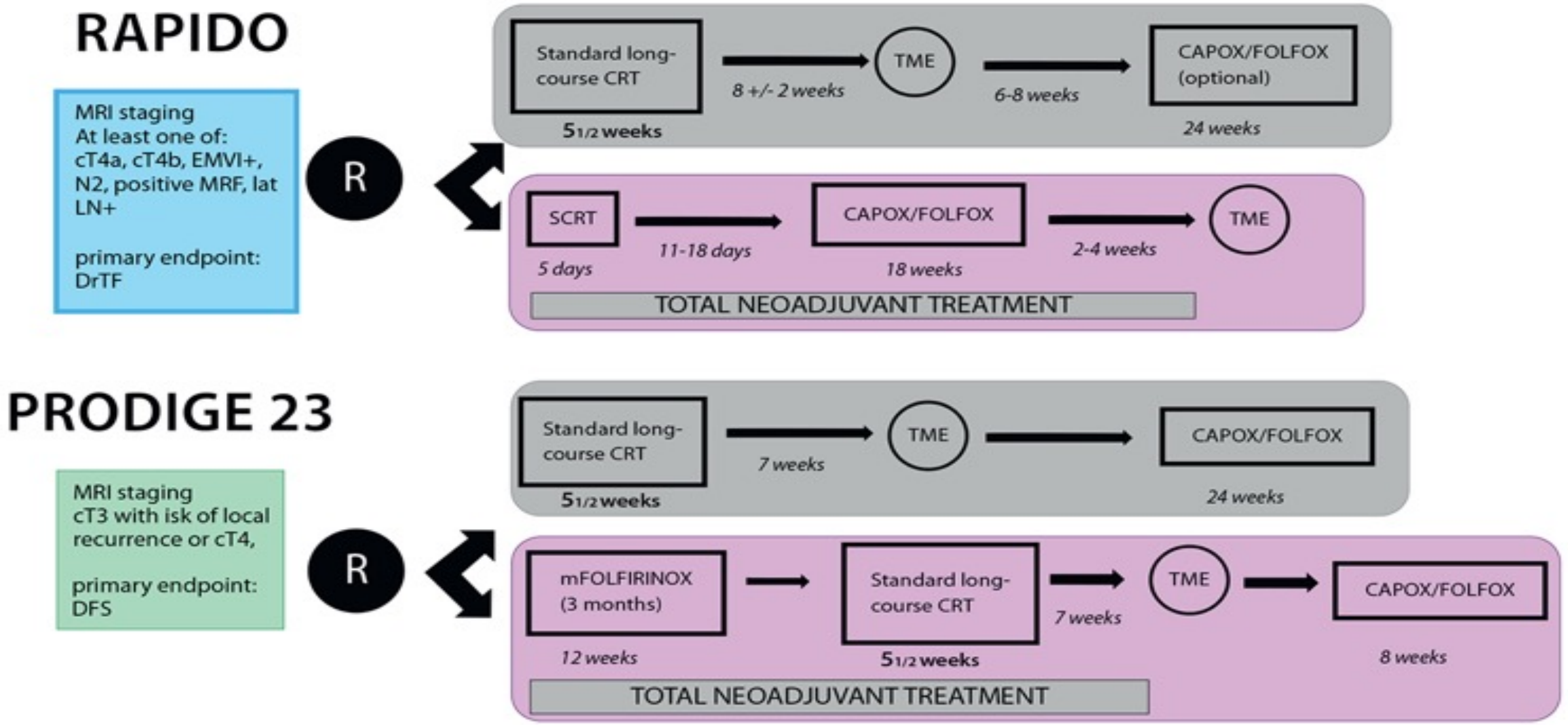
Tumeur rectale localement avancée - TNCD

- Extension tumorale extra murale : T3c-d, T4
- CRM = marge circonférentielle <1mm
- Envahissement extramural veineux (EMVI)
- Statut N+
- Atteinte sphinctérienne

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SNFGE

TNT - Traitement néo adjuvant total



RAPIDO vs PRODIGE 23

Outcomes	RAPIDO (TNT vs. CRT)	PRODIGE 23 (TNT vs. CRT)
Median FU	4.6 yrs	3.8 yrs
Primary endpoint	3-year DrTF	3-year DFS
	23.7% vs. 30.4% (HR 0.75 [95% CI 0.60-0.96]; *P* = 0.019)	75.7% vs. 68.5% (HR 0.69 95% [CI 0.49-0.97]; *P* = 0.034)
3-year MFS	80% vs. 73.2%	78.8% vs. 71.7%
pCR rate	28.4% vs. 14.3%	27.5% vs. 11.7%
Local relapse	8.7% vs. 5.4%	4.8% vs. 7%
3-year OS	89.1% vs. 88.8%	90.8% vs. 87.7%

FU: follow up; CRT: chemoradiotherapy; DrTF: disease-related treatment failure; DFS: disease-free survival; TNT: total neoadjuvant chemotherapy; pCR: pathological complete response; OS: overall survivsl; yrs: years.

MFS : metastasis free survival

FOWARC Trial

Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial

Yanhong Deng, MD, PhD[1]; Pan Chi, MD[2]; Ping Lan, MD, PhD[1]; Lei Wang, PhD[1,†]; Weiqing Chen, MD, PhD[3]; Long Cui, MD[4]; Daoda Chen, MD[5]; Jie Cao, MD[6]; Hongbo Wei, PhD, MD[7]; Xiang Peng, MD[8]; Zonghai Huang, MD[9]; Guanfu Cai, MD, PhD[10]; Ren Zhao, PhD[11]; Zhongcheng Huang, MD[12]; Lin Xu, MD[13]; Hongfeng Zhou, MD[14]; Yisheng Wei, MD, PhD[15]; Hao Zhang, MD[16]; Jian Zheng, MD[1]; Yan Huang, MD[1]; Zhiyang Zhou, MD, PhD[1]; Yue Cai, MD[1]; Liang Kang, PhD, MD[1]; Meijin Huang, MD, PhD[1]; Xiaojian Wu, MD, PhD[1]; Junsheng Peng, MD, PhD[1]; Donglin Ren, MD[1]; and Jianping Wang, PhD, MD[1]

- 2019
- Randomisée, supériorité 1:1
- P : 495 patients, T3-T4, N+
- 3 bras néo adjuvant
  - 5FU IV + 50Gy
  - FOLFOX seul
  - FOLFOX + 50Gy
- O : 3y DFS
  - 72.9 vs 73.5% vs 77.2

Résultats :
pas de différence significative entre les 3 bras

Journal of Clinical Oncology®

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer

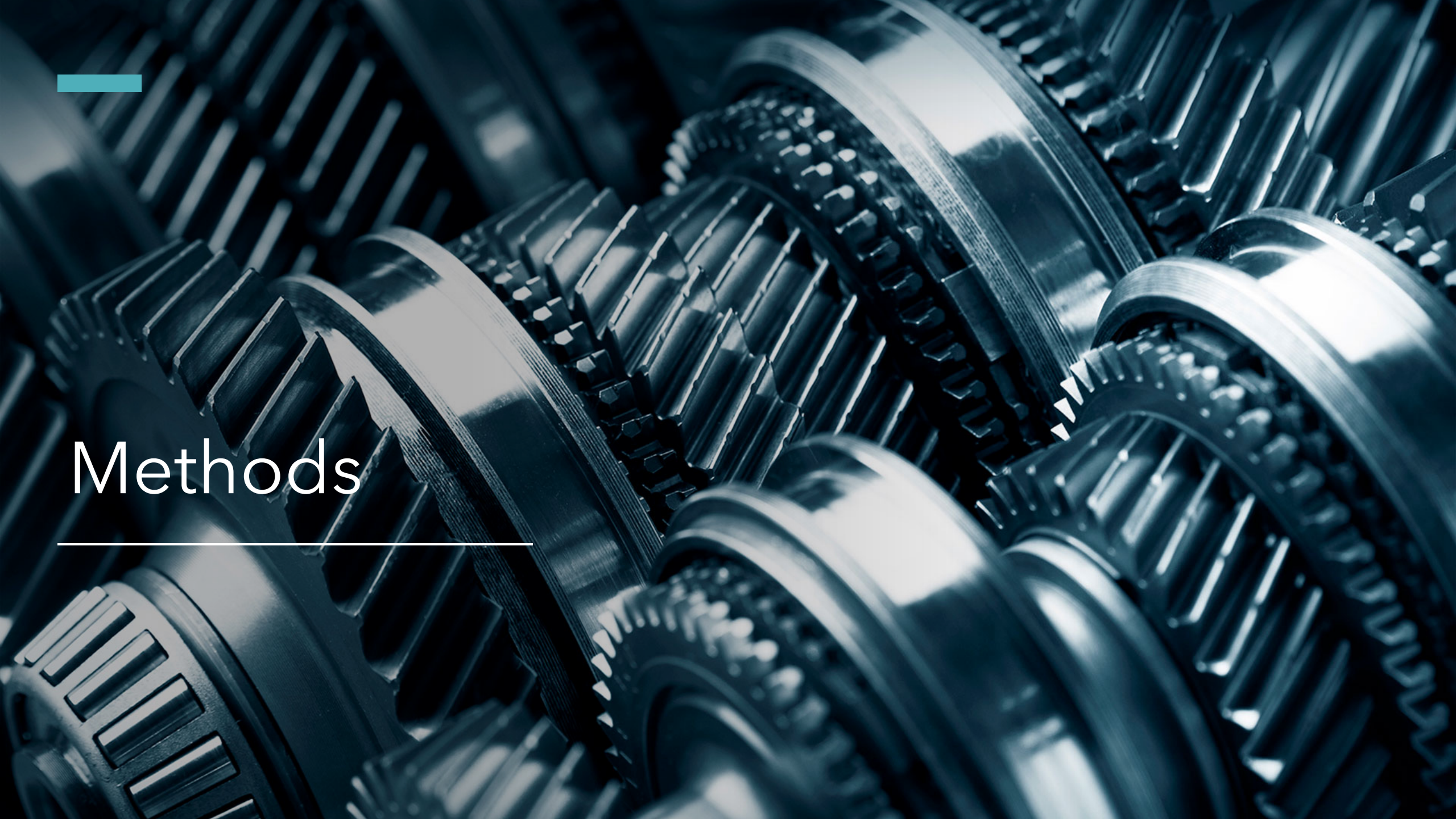
Deborah Schrag, M.D., M.P.H., Qian Shi, Ph.D., Martin R. Weiser, M.D., Marc J. Gollub, M.D., Leonard B. Saltz, M.D., Benjamin L. Musher, M.D., Joel Goldberg, M.D., Tareq Al Baghdadi, M.D., Karyn A. Goodman, M.D., Robert R. McWilliams, M.D., Jeffrey M. Farma, M.D., Thomas J. George, M.D., Hagen F. Kennecke, M.D., Ardaman Shergill, M.D., Michael Montemurro, M.D., Garth D. Nelson, M.S., Brian Colgrove, B.S., Vallerie Gordon, M.D., Alan P. Venook, M.D., Eileen M. O'Reilly, M.D., Jeffrey A. Meyerhardt, M.D., M.P.H., Amylou C. Dueck, Ph.D., Ethan Basch, M.D., George J. Chang, M.D., and Harvey J. Mamon, M.D., Ph.D.

2023

IF 158

Objectif

- Déterminer si le FOLFOX néo adjuvant avec utilisation sélective de RCT est non inférieure à la RCT néo adjuvante seule (standard)


Methods

Design

- Phase 2-3
  - Étude pilote monocentrique
- Randomisée 1:1
  - Stratifiée sur PS
- Non infériorité
- Multicentrique

Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial.
J Clin Oncol 2014; 32: 513-8

Population

Exclusion :
- T4
- ≥4 gg, ≥10mm de petit axe
- CRM <3mm (baseline)
- ATCD irradiation
- CT <5 ans

Inclusion :

- Cancer rectum localement avancé
  - T2N+
  - T3N0/+
  - Préservation sphinctérienne
- Eligible à RCT + proctectomie + conservation sphinctérienne
- PS 0, 1, 2

Evaluation préop :
- IRM pelvienne
- Ou TDM TAP + EER

Intervention vs Control

FOLFOX
6 cures

Chirurgie

Si R1 : RCT adjuvant

+/-

FOLFOX
6 cures

+RCT si :
- Réponse <20% en taille (selon chirurgien, base IRM/recto/TR)
- <5 cures de FOLFOX

Intervention

VS

Control

Recommandé
Non obligatoire

RCT

Chirurgie

+/- FOLFOX
8 cures

Technique RT ?

Voie d'abord ?

Endpoints

- **Primaires** : DFS

NB : CJP initiaux : OS, récidive locale

- **Secondaires** :
  - OS
  - Récidive locale (délai de récidive)
  - Réponse histologique complète (T0)
  - R0 (>1mm)
  - Effets secondaires

Analyse

- Étude de non infériorité
- HR DFS <1.29
- **Marge de non infériorité** : <5% d'écart de DFS à 5 ans (50 chirurgiens/radiothérapeutes/oncologues)
- Risque alpha unilatéral 0,049
- Puissance de 85% (pour 210 événements)
- 1 analyse intermédiaire
- Per protocole, ajusté sur âge et le N

Etude de non infériorité

< / ≤ / = / > / ≥
???

- TTT A pas inférieure à TTT B (test unilatéral)
- limite fixée à priori (**marge de non infériorité**)
- Mais bénéfice attendu autre : cout, sécurité, praticité, durée, …

NB : ≠ essai d'équivalence : bilatéraux (pas moins bien, et pas mieux)

La différence peut être significative, ET considérée non inférieure

Marie Herr, Alexis Descatha, Philippe Aegerter. Essais de non-infériorité et d'équivalence: points clés de méthodologie. La Revue de Médecine Interne, 2017, Epub ahead of print. 10.1016/j.revmed.2017.06.010 . inserm-01576223

Résultats

Results

- Juin 2012 → décembre 2018
- 264 centres (nord américain 98%)
- Occidentale (Canada, Suisse, USA)
- Suivi médian 58 mois
- BMI moyen et médian : 29 et 28

Flowchart

- Retrait post randomisation ?? --> **biais d'attrition**
- Proportion équivalente de non poursuite du traitement

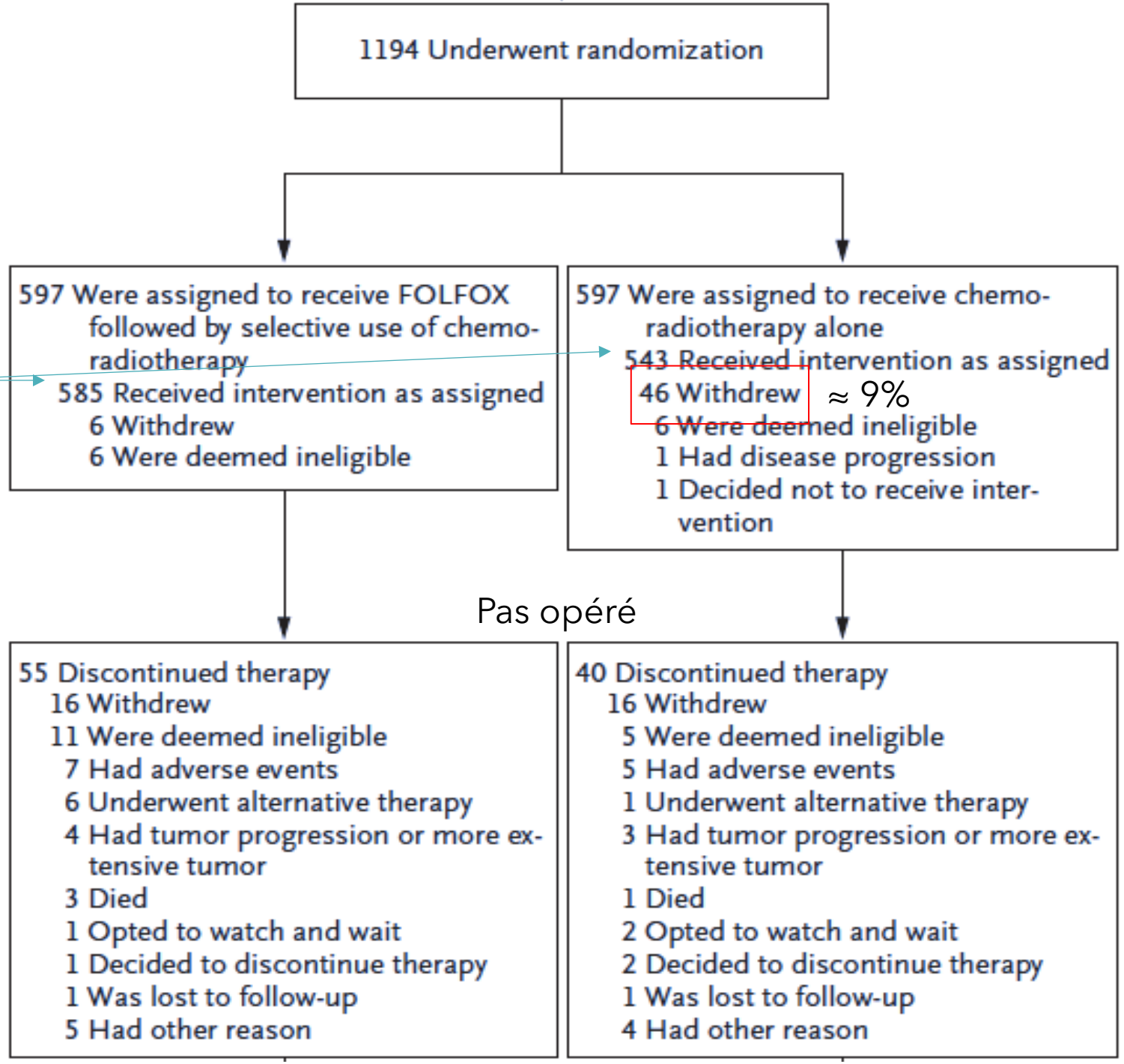


Table 1

- >20% de tumeurs du haut rectum **validité externe ?**
- 15% non évalué en IRM : biais de classement ?

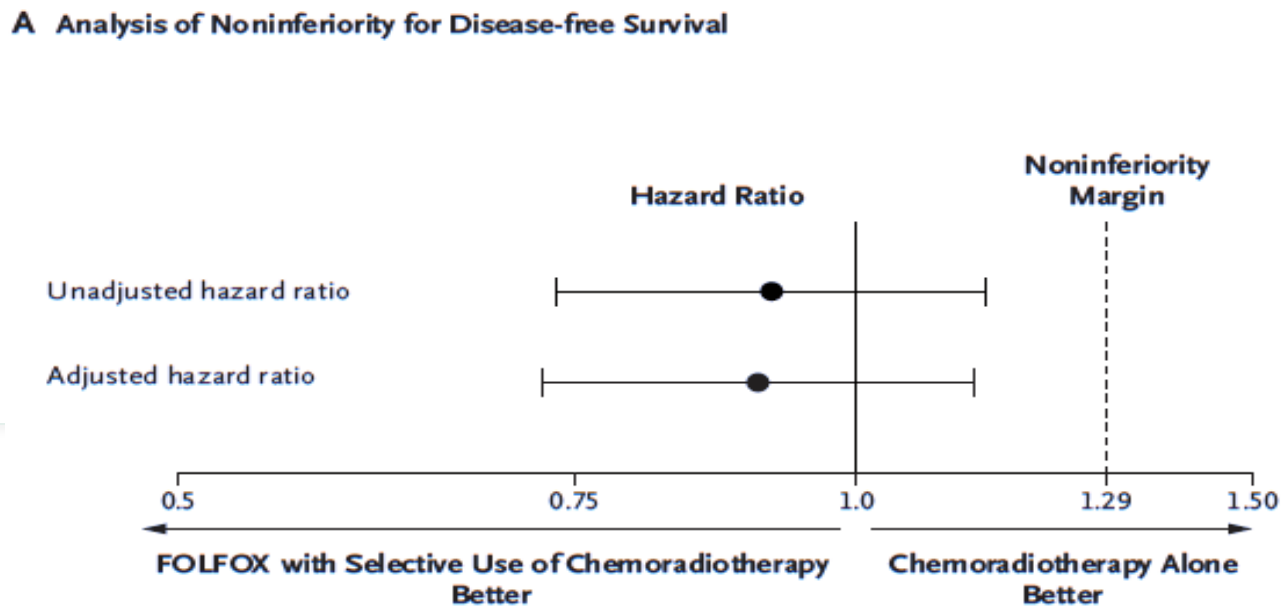
  Données sur le changement de modalité d'évaluation ? EER/IRM, IRM/EER ?

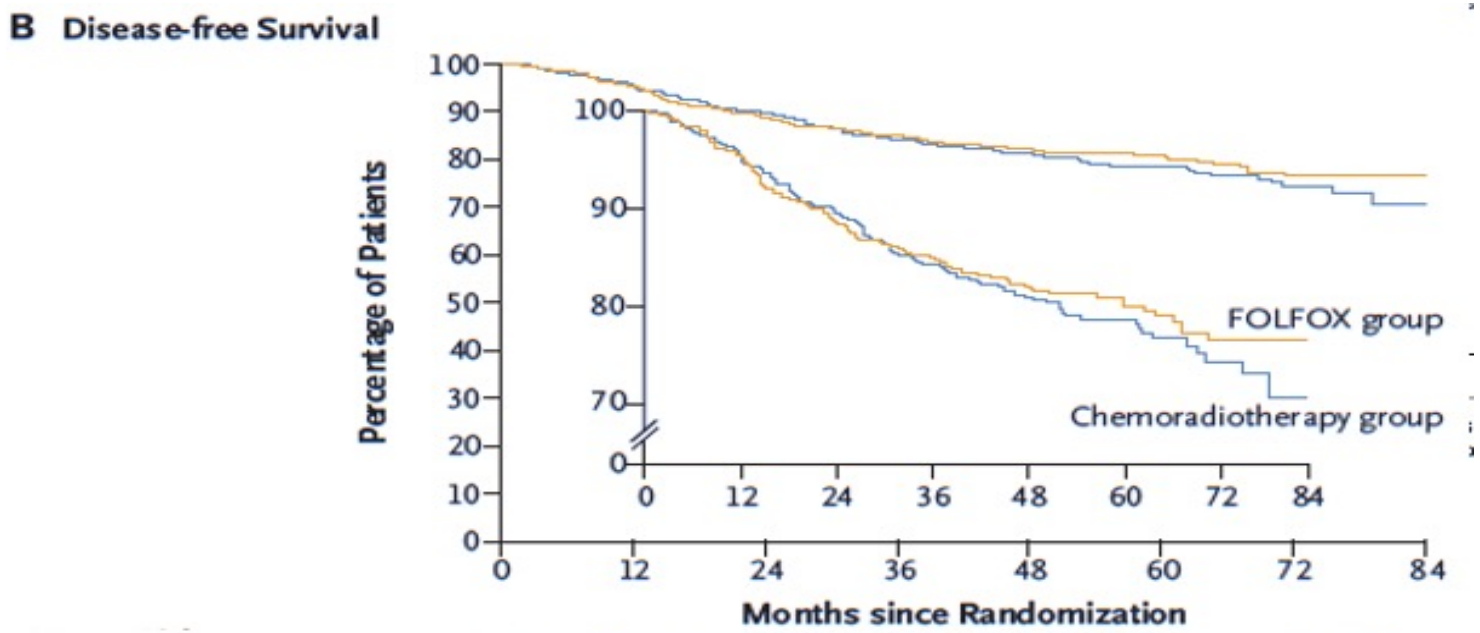
Characteristic	FOLFOX Group (N=585)	Chemoradiotherapy Group (N=543)
Primary rectal tumor on digital examination — no./ total no. (%)		
Rectal tumor not palpable	290/580 (50.0)	259/536 (48.3)
Rectal tumor palpable	290/580 (50.0)	277/536 (51.7)
Rectal tumor location — cm from anal verge		
No. of patients with data	585	542
Mean	8.6±2.9	8.5±2.8
Median (range)	8 (2–25)	8 (2–18)
Rectal tumor location — no. (%)		
≤5 cm from anal verge	83 (14.2)	90 (16.6)
>5 to ≤10 cm from anal verge	375 (64.1)	344 (63.4)
>10 cm from anal verge	127 (21.7)	109 (20.1)
Clinical stage — no./total no. (%)		
T2 node positive	63/584 (10.8)	38/543 (7.0)
T3 node negative	232/584 (39.7)	198/543 (36.5)
T3 node positive	289/584 (49.5)	307/543 (56.5)
Staging performed with MRI — no. (%)		
Yes	494 (84.4)	458 (84.3)
No	91 (15.6)	85 (15.7)

DFS

- **Per protocole** :
  HR 0.92
  (CI 0.74-1.14; p=0.005)
  - Idem après ajustement âge et N

ITT : HR 0,91
(CI 0,73-1,13; p=0,004)

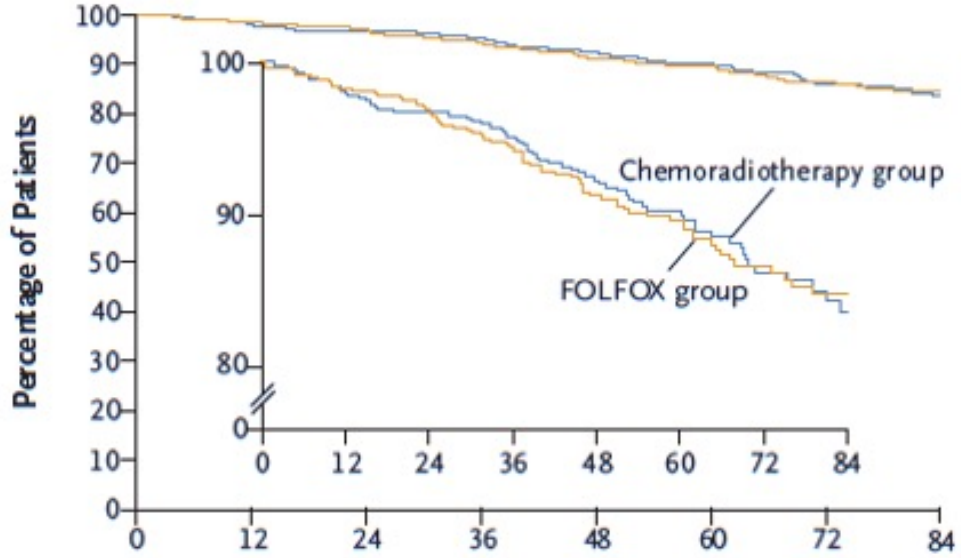




Group	No. of Events/ Total No.	Hazard Ratio (90.2% CI)	5-Year Estimate *percent*	Stratified P Value for NI
FOLFOX group	114/585	0.92 (0.74–1.14)	80.8 (77.9–83.7)	0.005
Chemoradiotherapy group	113/543	Reference	78.6 (75.4–81.8)	—

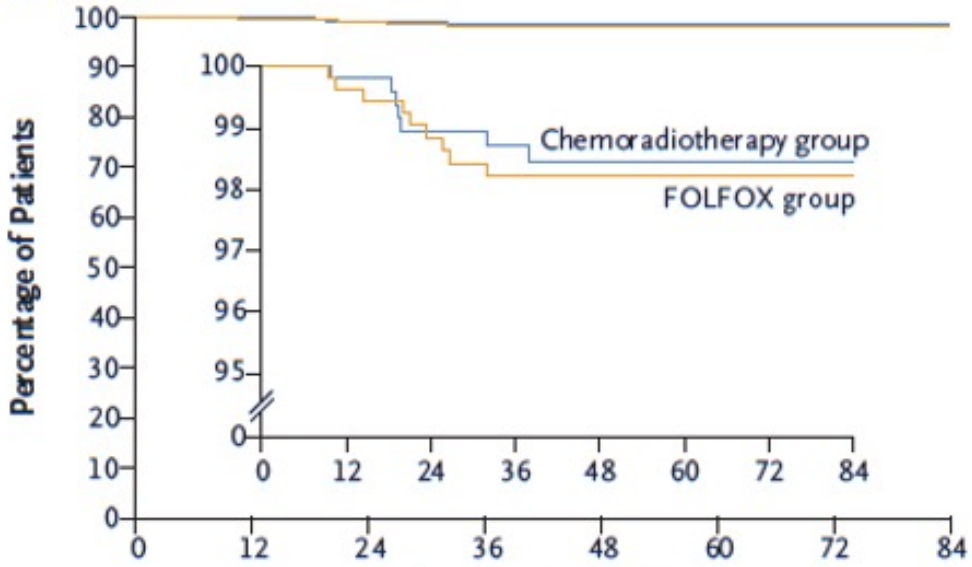
OS, local recurrence

C Overall Survival



Group	No. of Events/ Total No.	Hazard Ratio (95% CI)	5-Year Estimate
			percent
FOLFOX group	74/585	1.04 (0.74–1.44)	89.5 (87.0–92.2)
Chemoradiotherapy group	67/543	Reference	90.2 (87.6–92.9)

D Freedom from Local Recurrence



Group	No. of Events/ Total No.	Hazard Ratio (95% CI)	5-Year Estimate
			percent
FOLFOX group	9/585	1.18 (0.44–3.16)	98.2 (97.1–99.4)
Chemoradiotherapy group	7/543	Reference	98.4 (97.3–99.6)

OS et local recurrence : Non inférieure

OS 90 % : validité externe ?
(T4 non inclus)

Anatomopathologie

- 98% de proctectomie totale

Population per protocole
Parmi les opérés

≠

Secondary end points	FOLFOX Group (N=535)	Chemoradiotherapy Group (N=510)
Completeness of rectal resection — no. (%)*		
R0	529 (98.9)	495 (97.1)
R1	6 (1.1)	14 (2.7)
R2	0	1 (0.2)
Pathological complete response — no. (%)†		
Yes	117 (21.9)	124 (24.3)
No	418 (78.1)	386 (75.7)
Tumor regression grade — no./total no. (%)‖		
Pathological complete response or grade 0	123/533 (23.1)	127/510 (24.9)
Grade 1	161/533 (30.2)	200/510 (39.2)
Grade 2	146/533 (27.4)	151/510 (29.6)
Grade 3	103/533 (19.3)	32/510 (6.3)

‖ Tumor regression grades range from 0 to 3, with higher grades indicating greater degrees of pathological response.

Traitements oncologiques

Per protocole avant chirurgie (n=585) (n=543)

		FOLFOX	RCT
NEO ADJUVANT	Délai randomisation -> chir	19 semaines (12 + 6)	15.6 semaines (5.5 + 6)
	FOLFOX ≥5 cures	94%	0%
	RCT - <6 cures FOLFOX - Réponse <20% - autres	9.1% - 1.4% - 6.5% - 1.2%	100%
	RCT complète	98%	94.8%
ADJUVANT	FOLFOX	74.9% *(6 cures 79.5%)*	77.9% *(8 cures 66.4% FOLFOX, 14.2 CAPOX)*
	RCT	1.4%	0%
	Ttt post op	81.9% (n=535)	82.9% (n=510)

Sécurité

	FOLFOX	RCT
EI grade ≥3	Neutropénie 20.3% Douleurs 3.1% HTA 2.9%	Lymphopénie 8.3% Diarrhée 6.4% HTA 1.7%

- Parmi les traitements adjuvants
  - Moins d'EI grade ≥3 dans le groupe FOLFOX (25.6 vs 32.6%)
    → meilleur étalement de la chimio ?

Fonctionnel

Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048)

Ethan Basch, MD, MSc, FASCO[1]; Amylou C. Dueck, PhD[2]; Sandra A. Mitchell, PhD[3]; Harvey Mamon, MD, PhD[4]; Martin Weiser, MD[5]; Leonard Saltz, MD[6]; Marc Gollub, MD[7]; Lauren Rogak, MA[6]; Brenda Ginos, MS[2]; Gina L. Mazza, PhD[2]; Brian Colgrove, BS[8]; George Chang, MD, MS[9]; Lori Minasian, MD[3]; Andrea Denicoff, MS, RN[3]; Gita Thanarajasingam, MD[10]; Benjamin Musher, MD[11]; Thomas George, MD[12]; Alan Venook, MD[13]; Jeffrey Farma, MD[14]; Eileen O'Reilly, MD[6]; Jeffrey A. Meyerhardt, MD[15]; Qian Shi, PhD[8]; and Deborah Schrag, MD, MPH[6]

DOI https://doi.org/10.1200/JCO.23.00903

	FOLFOX	RCT
EI grade ≥3	41%	22.8%
EI Court terme	***Meilleure tolérance sur*** : Diarrhée (6 VS 20%)	***Meilleurs tolérance sur*** : Anxiété (6 vs 11%), Appétit (9 vs 22%) Constipation, dépression (3 vs 10%), fatigue, mucite (2 vs 11%), nausée, neuropathie (5 vs 19%), vomissement
EI Long terme 12 mois	Fatigue (3 VS 7%) Neuropathie (3 VS 8%) Fonction sexuelle (H/F)	

EI grade ≥3

($p<0.05$)

Qualité de vie, fonction urinaire : pas de différence à court et long terme

Discussion

Avantages

- Traitement personnalisé
- Amélioration fonctionnelle sans perte importante d'efficacité oncologique
- Récidive locale très faible (98%)
- Taux réponse complète 22% (population différente)

Limites

- Évaluation TNM EER ? Groupes comparables ?
- Haut rectum ?
- Évaluation réponse (imagerie, rectoscopie, TR) par le chirurgien
- Ttt adjuvant non standardisé biais +++ (recommandé)
- Modalité RT : non systématisée
- Per protocole
- Tumeurs du haut rectum ? Pas de T4, <4 N+ (petites tumeurs)
- Manque délai chirurgie après fin traitement néo adjuvant

Traitements néo adjuvant

	RAPIDO	PRODIGE 23	PROSPECT	CONVERT	GRECCAR 14	NORAD 01 / GRECCAR 16
Design	Randomisé 2:1	Randomisé 1:1	Randomisé 1:1, Non infériorité	Randomisée 1:1, Non infériorité	Randomisée Non infériorité	Randomisée
Population	T4, N2, EMVI+	T3/T4/N+	T2N+, T3	T2N+, T3, T4a	CRM<2, T3c-d, T4a-b, EMVI+	T1-T3N+, T3
Nbr sujets	912	461	1128	589	?	574
Endpoint	3y DFS	3y DFS	5y DFS	3y DFS	3y DFS	3y DFS
Intervention	RT5x5 + CAPOX 6c ou FOLFOX 9c	FOLFIRINOX 6c + CAP50	FOLFOX 6c +/- RCT (réponse)	CAPOX 4c	FOLFIRINOX +/- RCT	FOLFIRINOX
Control	CAP50	CAP50	CAP50	CAP50	FOLFIRINOX	TNT
Chirurgie	4-6S	7 semaines	?	2-4S chimio 6-10S RT	4S si chimio 7S si RT	
Watch and Wait	non	non	non	Oui si rép complète	non	non
Adjuvant	CAPOX ou FOLFOX (ctrl)	FOLFOX	FOLFOX	CAPOX	?	?

Conclusion

- **FOLFOX +/- RCT** néo adjuvant non inférieur à **RCT seule** :
  - DFS, OS, Récidive locale
- Importance de la réévaluation
- Eviter le surtraitement
- Epargne rayons (patient jeune ?) : avantage fonctionnel
- Pistes :
  - biologie moléculaire ? Sélection des patients
  - Watch and wait ?
- Méfiance aux populations étudiées (comparaison)

Limite entre l'obtention de la **meilleure réponse tumorale** et la **tolérance** immédiate et à **long terme** du traitement ?

→ **Traitement personnalisé, et adaptatif ?**

Merci de votre attention

- Des questions ?

Bibliographie

- Cotte E, Artru P, Bachet JB, Bibeau F, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Huguet F, Legoux JL, Hoeffel C, Léonard D, Meillan N, Mirabel X, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « Cancer du rectum ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mai 2021, [En ligne] [http://www.tncd.org]
- 1.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, Van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. janv 2021;22(1):29-42.
- 2.
- Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. mai 2021;22(5):702-15.
- 3.
- Basch E, Dueck AC, Mitchell SA, Mamon H, Weiser M, Saltz L, et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). JCO. 20 juill 2023;41(21):3724-34.
- 4.
- Denost Q, Sylla D, Fleming C, Maillou-Martinaud H, Preaubert-Hayes N, Benard A, et al. A phase III randomized trial evaluating the quality of life impact of a tailored versus systematic use of defunctioning ileostomy following total mesorectal excision for rectal cancer– GRECCAR 17 trial protocol. Colorectal Disease. mars 2023;25(3):443-52.
- 5.
- Iwaki K, Kaihara S, Koyama T, Nakao K, Matsuda S, Toriguchi K, et al. The Impact of KRAS Status on the Required Surgical Margin Width for Colorectal Liver Metastasis Resection. JCM. 16 mars 2023;12(6):2313.
- 6.
- Schrag, Shi Q, Weiser MR, Gollub MJ, Saltz LB, Musher BL, et al. Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 27 juill 2023;389(4):322-34.