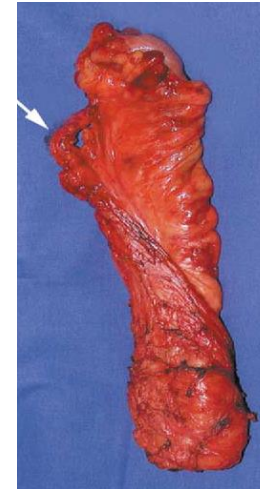




# La proctectomie avec exérèse complète du mésorectum (TME)

## La chirurgie « standard » du cancer du rectum

Résultats post-opératoires	%
Mortalité	0 - 2%
Morbidité	30 - 40%
<b>Fistule / abcès pelvien</b>	<b>15 - 20%</b>
Réintervention	15 - 20%
Stomie définitive	9 - 27%
CRM +	3 - 30%
LARS sévère (>29)	55 - 60%
Dysfonction génito-urinaire	40 - 50%



Fistule anastomotique

- **1<sup>ère</sup> cause de mortalité**
- **Résultats fonctionnels**
- **Stomie définitive**
- **Résultats oncologiques**

Radiothérapie\*

*Rapport AFC 2009; Color II Trial, N Engl J Med 2015; Alacart trial, JAMA 2016, Jeong et al, Lancet Oncol 2014; Maggiori et al, Ann Surg 2017*

*\*Chen TY, Clin Colorectal Cancer 2015; Wiltink et al, Eur J Cancer 2015; Pucciarelli S, Br J Surg 2016; Hupkens Dis Colon Rectum 2017*

# Traitement néoadjuvant: cancer du rectum localement avancé

- **TNT: 2 nouveaux standards avant la TME**
  - FOLFIRINOX (6 cycles) puis RCT (CAP 50) puis TME: **PRODIGE 23**
  - SCRT (25gy) puis FOLFOX (9 cycles) ou CAPOX (6 cycles) puis TME: **RAPIDO**

**cT3-4 et/ ou N+**

	<b>RAPIDO</b>	<b>PRODIGE 23</b>
<b>ypT0N0</b>	28,4%	27,8%
<b>LR</b>	8,7%	4,8%
<b>3-years DFS</b>	76,3%	75,7%

*Bahadoer RR, lancet oncol 2021. Conroy T, Lancet Oncol 2021.*

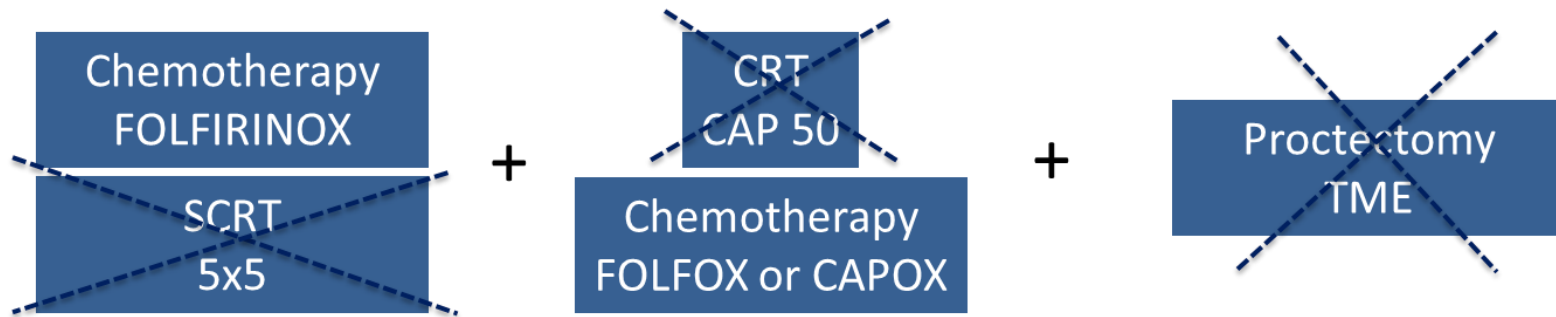
Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared to long-course chemoradiotherapy and surgery – A five-year follow-up of the RAPIDO trial.

**Annals of Surgery Publish Ahead of Print**

<b>5 years update</b>	<b>SCRT - FOLFOX</b>	<b>CRT</b>	<b>p</b>
<b>Local recurrence (after R0 or R1 resection)</b>	<b>10 %</b>	<b>6 %</b>	<b>0.027</b>
<b>Local recurrence after R0 resection</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>	<b>0.049</b>
<b>Distant metastases</b>	<b>23%</b>	<b>30%</b>	<b>0.011</b>

# La nouvelle question en 2023: Quand opérer un cancer du rectum (approche personnalisée ?)

- Faut-il faire le même traitement (néoadjuvant et chirurgical) à tout le monde avec le risque de sur-traiter des patients ?
- **Approche plus personnalisée: pour chaque tumeur, est-il possible de se passer d'une partie du traitement sans compromettre les résultats oncologiques à long terme ?**



## 2 concepts de désescalade personnalisée






- Se passer de la radiothérapie avant la proctectomie
- Se passer de la proctectomie si réponse complète au TTT néoadjuvant

# Cancer du rectum pMMR/ MSS: Petites tumeurs

**T2 T3a-b  
cN0-Nx  
< 4-5 cm**




**Préservation  
d'organe ?**

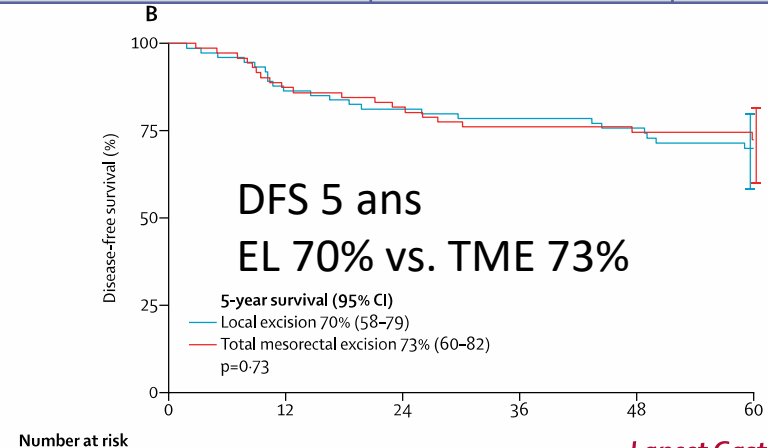
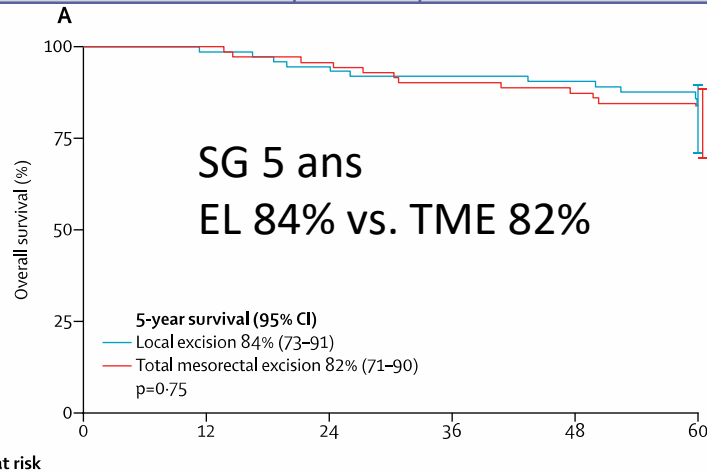
- Traitement néoadjuvant
- Watch and Wait si réponse complète
- Tumorectomie de clôture avec TME si pT2-T3 ou R1

	Type	n	TTT	Inclusion	Préservation Groupe EL
<b>ACOSOG 76041</b> 	Phase II mono-bras	76	RCT (Oxali)	T2N0 < 4 cm <40% circonfer	<b>94%</b>
<b>CARTS</b> 	Phase II mono-bras	55	RCT (CAP50)	T1-T3N0 < 5 cm	<b>55%</b>
<b>GRECCAR 2</b> 	Phase III randomisée	186	RCT (CAP50) puis TME vs. EL	T2-T3Nx ≤ 4cm max 3 gg < 8mm	<b>54%</b>
<b>TAU-TEM</b> 	Phase III randomisée	173	RCT (CAP50) + EL vs. TME d'emblée	T2-T3N0 ≤ 4cm	<b>81%</b>
<b>NEO</b> 	Phase II mono-bras	58	CAPOX / FOLFOX (3 mois)	T1-T3abN0	<b>57%</b>

# Cancer du rectum pMMR/ MSS: Petites tumeurs

## Résultats oncologiques de l'exérèse locale

	n	TTT	Suivi médian	RL	DFS
<b>ACOSOG 76041</b>  (2015)	76	RCT (Oxali)	56 mois	4%	88%
<b>CARTS</b>  (2019)	55	RCT (CAP50)	53 mois	8%	82%
<b>GRECCAR 2</b>  (2020)	186	RCT (CAP50)	<b>60 mois</b>	<b>7%</b>	<b>70%</b>






Lancet Gastroenterol Hepatol  
2020

Résultats TAUTEM en attente

# Cancer du rectum pMMR/ MSS: Petites tumeurs

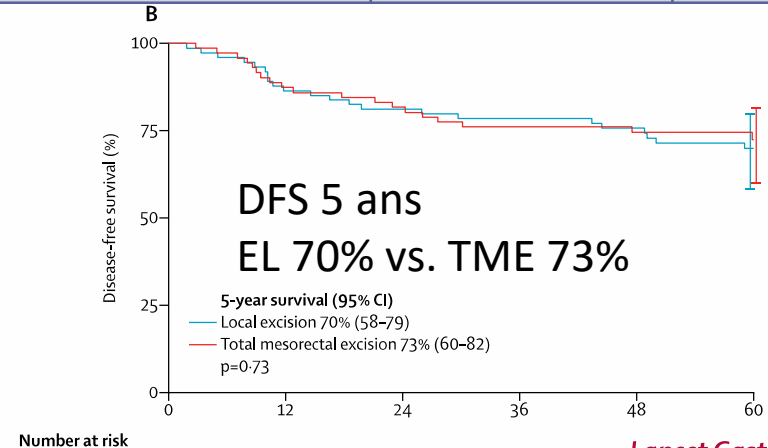
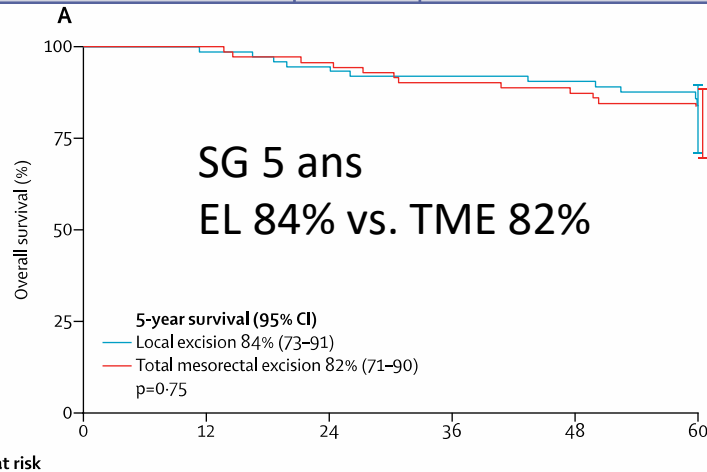
## Résultats oncologiques de l'exérèse locale

	n	TTT	Suivi médian	RL	DFS
ACOSOG 76041  (2015)	76	RCT (Oxali)	56 mois	4%	88%
CAP  (2015)		( )	mois		82%
GRECCAR 2  (2020)	186	RCT (CAP50)	60 mois	7%	70%

**T2 T3a-b  
cN0-Nx  
< 4-5 cm**

**Préservation  
d'organe**

**Stratégie  
validée**



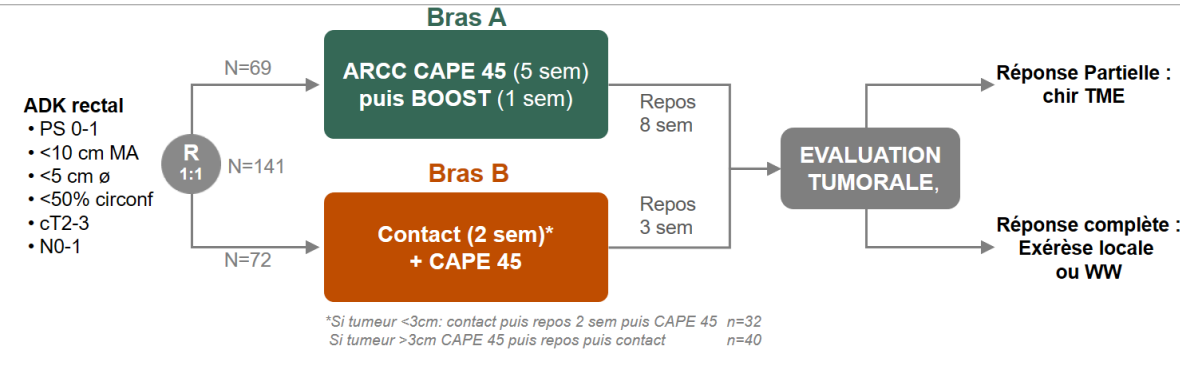
Lancet Gastroenterol Hepatol  
2020

Résultats TAUTEM en attente

# Petites tumeurs pMMR/MSS: les perspectives de préservation

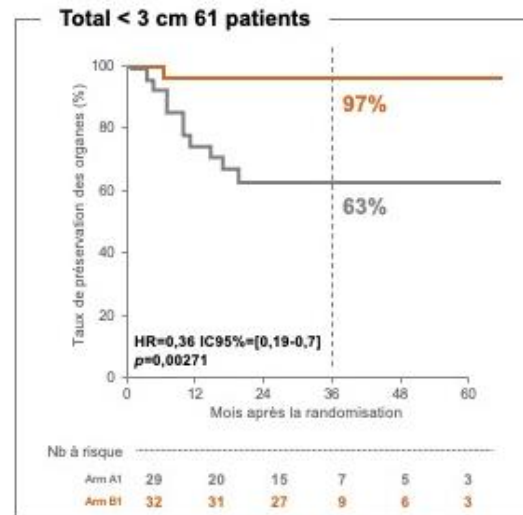
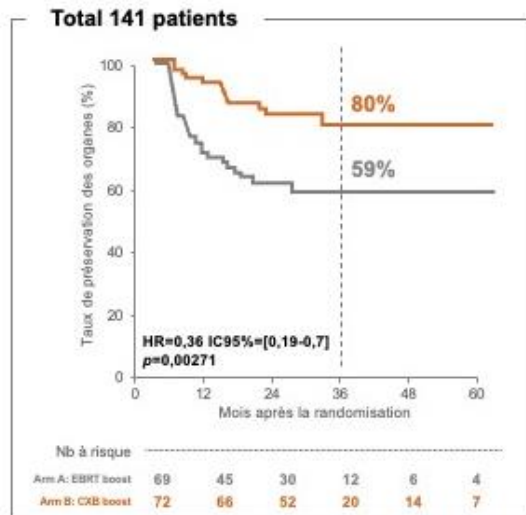
**GRECCAR 12:** RCT vs. FOLFIRINOX (4 cycles) – RCT: inclusions terminées

**OPERA:** Escalade de dose de RT avec contact-thérapie



## OPERA

**Objectif principal: taux de préservation d'organe à 3 ans**



**Radiothérapie de contact augmente  
taux préservation organe  
pour petites tumeurs**

**Problème accessibilité en France**



# Cancer du rectum pMMR/MSS: Tumeurs intermédiaires

**T2 T3 > 4 cm  
CRM > 2mm  
et/ ou cN+**

**Se passer de la Radiothérapie  
CT seule ?**

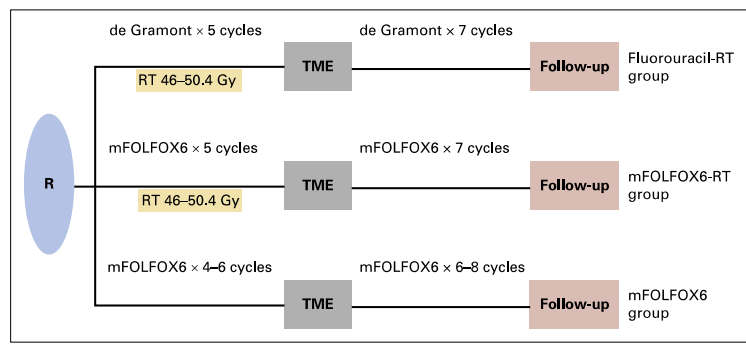
- Contrôle local (stage II-IV) Symptômes 80-90%  
Radiologiques (mrTRG) 90-100%

*Chua 2010, Dewdney 2012,  
Yokomizo 2014,  
FFCD 1102 2018*

- Essais de phase II CT – TME (2 phase III trials) (*Capox, Folfox, Folfirinox, Folfox-Cetux, Folfox-pani*)
  - R0 resection: 89 - 100%
  - ypCR : 7 - 33%

*Schrag 2014, Rouanet 2017 (GRECCAR 4)  
**FOWARC trial, 2017**  
**CONVERT trial, ESMO 2021**  
*PIER trial, Fernandez Martos, ASCO 2022**

- Phase III trial: FOWARC



*J Clin Oncol 2017, \*J Clin Oncol 2019*

	<b>CRT (5FU) - TME</b>	<b>FOLFOX - TME</b>	
Résection R0	91%	89%	ns
ypCR	14%	7%	< 0,05
3-years LR*	8%	8%	ns
3-years DFS*	73%	73.5%	ns
3-years OS*	91%	91%	ns

# Cancer du rectum pMMR/MSS: Tumeurs intermédiaires

T2 T3 > 4 cm  
CRM > 2mm  
et/ ou cN+

Se passer de la Radiothérapie  
CT seule ?

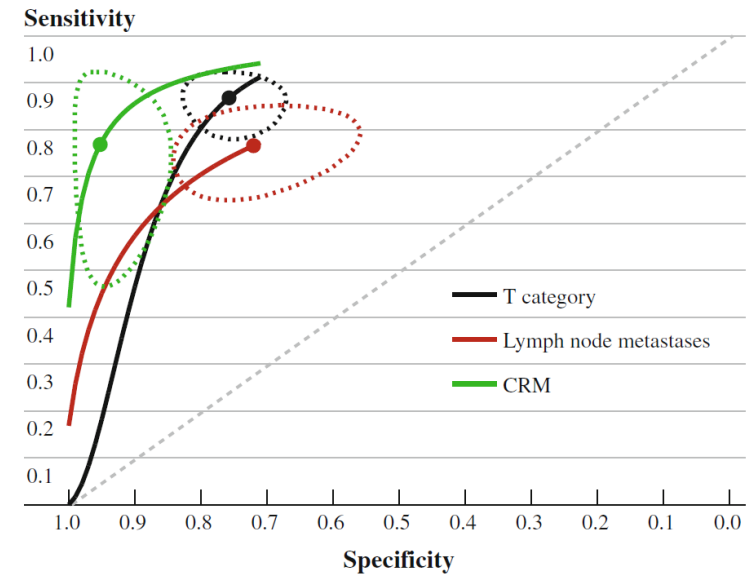
- Garder la RT pour une éventuelle récurrence locale
- Problème: Risque de Résection R1 donc **uniquement pour tumeurs CRM > 2mm**

## Essai PROSPECT (D Schrag)

- cT2N1, cT3N0, cT3N1
- Phase II/III trial: **FOLFOX** (6 cycles) vs. CRT
- Primary endpoint: R0 resection rate (phase II) / DFS (phase III)

## Essai NORAD (S Benoist)

- cT3N0, cT1-3N+ with **CRM >2 mm**
- Phase III trial: **FOLFIRINOX** (6 cycles) CRT vs. FOLFIRINOX (6 cycles)
- Primary endpoint: DFS at 3 years



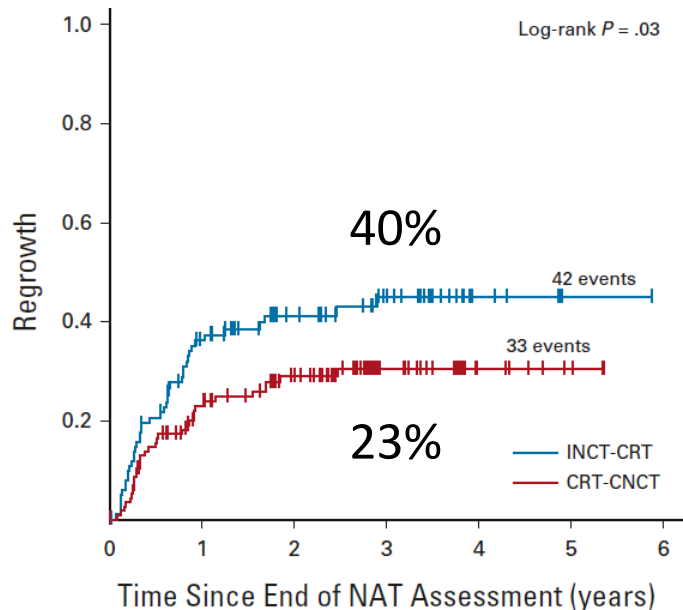
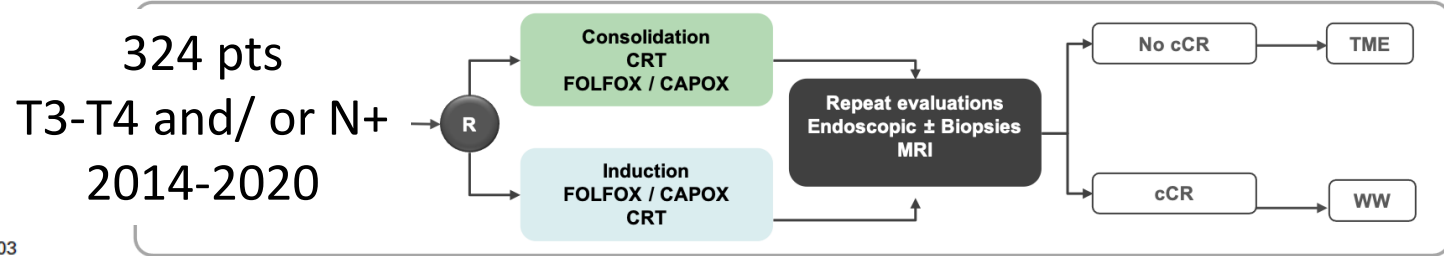
# Cancer du rectum pMMR/MSS: Tumeurs intermédiaires

**T2 T3 > 4 cm  
CRM > 2mm  
et/ ou cN+**

**Préservation d'organe ?**

**Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy**  
Julio Garcia-Aguilar, MD, PhD<sup>1</sup>; Sujata Pabli, PhD<sup>2</sup>; Marc J. Gollub, MD<sup>3</sup>; Jin K. Kim, MD<sup>4</sup>; Jonathan B. Yuval, MD<sup>5</sup>; Hannah M. Thompson, MD<sup>6</sup>; Floris S. Verheij, MD<sup>7</sup>; Dana M. Omer, MD<sup>8</sup>; Meghan Lee, BS<sup>9</sup>; Richard F. Dunne, MD<sup>10</sup>; Jorge Marcet, MD<sup>11</sup>; Peter Catalano, MD<sup>12</sup>; Blaise Polite, MD<sup>13</sup>; Daniel O. Herzog, MD<sup>14</sup>; David Liska, MD<sup>15</sup>; Samuel Goemmen, MD<sup>16</sup>; Charles M. Friel, MD<sup>17</sup>; Charles Terment, MD<sup>18</sup>; Andrew L. Coveler, MD<sup>19</sup>; Steven Hunt, MD<sup>20</sup>; Anita Gregory, MD<sup>21</sup>; Madhulika G. Varma, MD<sup>22</sup>; Brian L. Bello, MD<sup>23</sup>; Joseph C. Carmichael, MD<sup>24</sup>; John Krauss, MD<sup>25</sup>; Ana Gleisner, MD<sup>26</sup>; Philip B. Paty, MD<sup>27</sup>; Martin R. Weiser, MD<sup>28</sup>  
**J Clin Oncol 40:2546-2556. © 2022**

## OPRA : Phase II randomisée non comparative



	Induction N = 158	Consolidation N = 166	p
DFS 3 ans	76%	78%	0.90
<b>Survie sans TME (ITT) 3 ans</b>	<b>41%</b>	<b>53%</b>	<b>0.01</b>

Pas de différence pour survie sans récurrence locale, survie sans métastase

# Cancer du rectum pMMR/MSS: Tumeurs intermédiaires

- Etude phase II
- Etude négative: Objectif principal la DFS 3 ans H0 75% H1: 85% (76%)

J Clin Oncol 40:2546-2556. © 2022

## • La chirurgie de rattrapage après repousse locale

	n	Repousse locale	TME (AAP)	DFS 3 ans après chirurgie pour repousse locale
Nasir (2019)	78	29.5%	<b>39%</b>	
Fernandez (2020)	257	28.5%	<b>33%</b>	<b>76%</b>
Van der Sande (2021)	385	23%	<b>30%</b>	<b>78%</b>
OPRA (2022)	225	33%	<b>56%</b>	<b>58%</b>

Nasir, Eur J Surg Oncol 2019; Fernandez, Dis Colon Rectum 2020; Van der Sande, Ann Surg 2020; Garcia-Aguilar J Clin Oncol 2022



Nonmetastatic ypT0 rectal cancer after neoadjuvant treatment and total mesorectal excision: Lessons from a retrospective multicentric cohort of 383 patients

Collard M, Surgery 2022

- 383 TME ypT0 après RCT

Suivi médian	<u>61 mois</u>
SG 5 ans	95% (92-97)
DFS 5 ans	93% (91-96)

# Cancer du rectum pMMR/MSS: Tumeurs intermédiaires

- Etude phase II
- Etude négative: Objectif principal la DFS 3 ans H0 75% H1: 85% (76%)

J Clin Oncol 40:2546-2556. © 2022

## La chirurgie de rattrapage après repousse locale

		repousse locale	TME (AAP)	DFS 3 ans après chirurgie pour repousse locale
Nasir (2019)			3	<b>Préservation d'organe non validée</b>
Fernandez (2020)			3	
Van der Sande (2020)		23%	<b>30%</b>	<b>78%</b>
OPRA (2022)	225	33%	<b>56%</b>	<b>58%</b>

**T2 T3 > 4 cm  
CRM > 2mm  
et/ ou cN+**

**Préservation d'organe non validée**

Nasir, Eur J Surg Oncol 2019; Fernandez, Dis Colon Rectum 2020; Van der Sande, Ann Surg 2020; Garcia-Aguilar J Clin Oncol 2022



Nonmetastatic ypT0 rectal cancer after neoadjuvant treatment and total mesorectal excision: Lessons from a retrospective multicentric cohort of 383 patients

Suivi médian	<u>61 mois</u>
SG 5 ans	95% (92-97)
DFS 5 ans	93% (91-96)

- 383 TME ypT0 après RCT

# Cancer du rectum pMMR/MSS: Grosses tumeurs

T3c/d-T4 N+  
CRM < 1mm

Proctectomie + TME  
Résection R0

## • Prodige 23 like : Induction CT - RCT - TME

- Grosses tumeurs: réponse tumorale et efficacité rapide sur les symptômes
- Pas d'accès rapide à la radiothérapie

## • RAPIDO like: SCRT - Consolidation CT - TME

- Patients âgés ou fragiles
- Non « fit » pour une tri-chimio



STELLAR non inferiority phase III trial

Multicenter, Randomized, Phase III Trial  
of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy  
Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally  
Advanced Rectal Cancer (STELLAR)

J Clin Oncol 40:1681-1692. © 2022

591 pts  
cT4 = 14%  
cN+ 89%  
CRM+ 56%

	SCRT - CAPOX (4) TME	CRT TME
Morbidity	14%	16%
ypCR	17%	12%
LR recurrence	8,5%	11%
3- years DFS	64.5%	62%
3-years OS	86.5%	75%

- RAPIDO: attention au risque de récurrence locale +++++

# Cancer du rectum pMMR/MSS: Grosses tumeurs

T3c/d-T4 N+  
CRM < 1mm

Proctectomie + TME  
Résection R0

Se passer de la Radiothérapie  
CT seule ?

## GRECCAR 14 trial (Ph Rouanet)

- CT3c-d T4/ Nx / **CRM < 1mm**
- Phase III :
  - **FOLFIRINOX** (x6)
  - Si réponse (60%V, **CRM >2mm**): RCT + TME vs. TME
- Objectif principal: DFS à 3 ans

# Tumeurs du rectum MSI/dMMR

- 8-10% des cancers du rectum sont MSI/dMMR
- Immunothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum MSI/dMMR

Case study	n	Stage	treatment		Nbre cycles	Response
Zhang J (2019)	2	II-III	Nivolumab	PD-1	6	cCR
Demisse R (2020)	3	II-III	Pembrolizumab	PD-1	11	cCR
			Nivolumab + Ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	7	cCR
			Pembrolizumab + FOLFOX	PD-1	7	ypCR
Trojan J (2021)	1	II-III	Nivolumab + Ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	2	ypCR
Cercek A (2022)	12	II-III	Dostarlimab	PD-1	9	cCR

*Zhang J, Oncoimmunology 2019; Demisse R, JNCCN 2020; Trojan J, Oncologist 2021; Cercek A, N Engl J Med 2022*

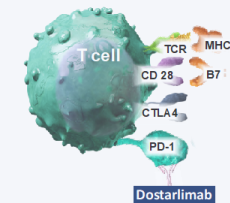
## Essai PREDIR/NEOREC (Prodige90)

Randomized phase II trial (M Karoui, J Taieb)  
PRODIGE 90 - FFCD - GSK

ADK MSI-H rectum  
Stage II-III  
N = 68

Dostarlimab

 + Dostarlimab  
Radiotherapy  
(25Gy/5Fractions)



**Primary endpoint:** Treatment strategy failure (TSF) rate at 24 months: defined as the rate of patients not experiencing a cCR and those experiencing a cCR but with local recurrence or local regrowth within 2 years



# Tumeurs du rectum MSI/dMMR

- 8-10% des cancers du rectum sont MSI/dMMR
- Immunothérapie néoadjuvante dans le cancer du rectum MSI/dMMR

Case study	n	Stage	treatment		Nbre cycles	Response
Zhang J (2019)	8	II-III	Nivolumab		6	cCR
Demisse R (2020)	12	II-III	Nivolumab + Ipilimumab	PD-1	2	cCR
				PD-1		cCR
				PD-1		ypCR
Trojan J (2021)	12	II-III	Nivolumab + Ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	2	ypCR
Cercek A (2022)	12	II-III	Dostarlimab	PD-1	9	cCR

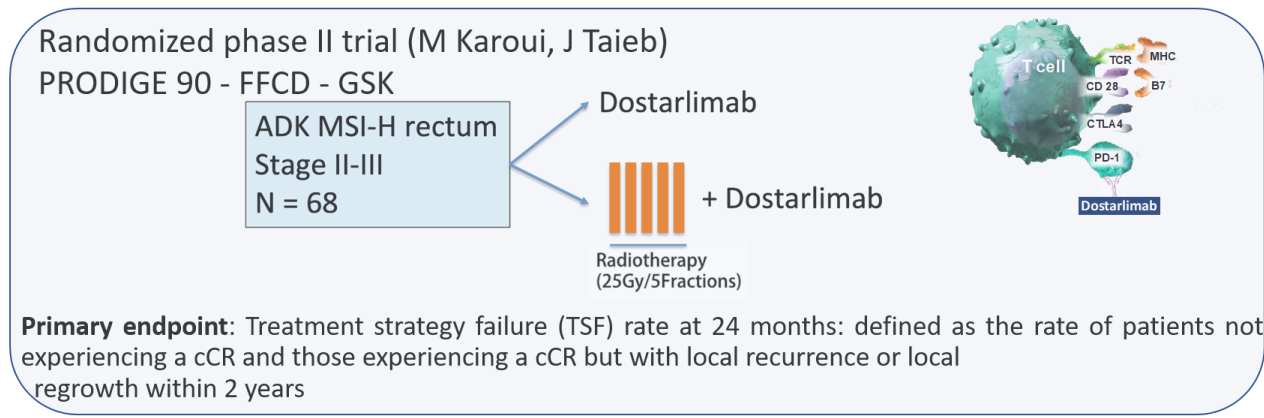
**Cancer du rectum MSI Immunothérapie**

Préservation d'organe

Stratégie validée ?

Zhang J, *Oncoimmunology* 2019; Demisse R, *JNCCN* 2020; Trojan J, *Oncologist* 2021; Cercek A, *N Engl J Med* 2022

**Essai PREDIR/NEOREC (Prodige90)**



# La stratégie du cancer du rectum en 2023

**MSS**

T2 T3a-b  
cN0/Nx  
< 4 cm

OPRA

T2 T3 > 4 cm  
CRM > 2mm  
and/or cN+

T3-T4  
CRM < 1mm

Préservation  
d'organe

RT-free stratégie  
CT seule

Résection  
R0

GRECCAR 2  
OPERA  
GRECCAR 12 ?

FOWARC  
PROSPECT ?  
NORAD ?

PRODIGE 23  
RAPIDO  
STELLAR  
GRECCAR 14 ?

**MSI/dMMR**

Immunothérapie  
PREDIR/NEOREC ?