

Titre : GRECCAR 8 : Impact de la résection de la tumeur primitive sur la survie des patients présentant un cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables : étude randomisée multicentrique.

Rationnel :

Pour une majorité de patients atteints d'un cancer du rectum avec métastases, il n'y a pas d'option thérapeutique à visée curative du fait d'une maladie métastatique extensive et non résécable.

L'objectif dans cette situation est de prolonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie. La résection de la tumeur primitive reste un sujet à controverse. Une chirurgie rectale offre les avantages de traiter ou de prévenir la symptomatologie liée à la tumeur primitive et de prévenir la survenue de complications aiguës de cette tumeur rectale (occlusion, hémorragie et perforation). D'un autre côté, la chirurgie rectale impose un délai dans la mise en place ou la reprise d'un traitement par chimiothérapie systémique. Ce délai est parfois prolongé en cas de complications post-opératoires avec durant ce laps de temps une possible progression de la maladie métastatique.

L'autre option thérapeutique est la réalisation d'un traitement médical exclusif par chimiothérapie en particulier pour les tumeurs rectales peu ou non symptomatiques. Ce traitement a l'avantage de traiter dans le même temps le plus souvent les métastases et la tumeur primitive. Mais en l'absence de réponse significative sur la lésion primitive, la tumeur rectale en place peut-être source de symptomatologies très invalidantes (douleurs et troubles du transit) ou de complications aiguës imposant également une pause thérapeutique.

Plusieurs études dans le cadre des cancers colorectaux semblent montrer un intérêt en termes de survie en faveur de la résection de la tumeur primitive. Il n'existe à ce jour aucune étude randomisée sur le sujet. Toutes les études ayant analysé le sujet sont des études rétrospectives. Une méta-analyse collige 8 études rétrospectives (1062 patients) et confirme l'intérêt potentiel en termes de survie à la résection de la lésion primitive dans cette situation (Stillwell et al. World J Surg 2010; 34 : 797-807). Par ailleurs, 2 études récentes sont particulièrement intéressantes et issues d'analyses en sous-groupe d'études randomisées (Ferrand et al, Eur J Cancer 2013; 49 : 90-7 issue de l'étude FFCD 9601 et Venderbosch et al, Ann Surg Oncol 2011; 18: 3252-60 issue des études CAIRO et CAIRO II). Ces études montrent un bénéfice absolu de survie globale de l'ordre de 15% sur la survie à 2 ans en faveur du groupe ayant bénéficié de la résection du primitif. (FFCD 6901 : 10% vs 24% ; CAIRO : 18% vs 32%; CAIRO II : 26% vs 42%). Ces études incluaient des cancers coliques et des cancers rectaux. Le cancer rectal pose des problèmes spécifiques liés à la chirurgie du primitif. Cette chirurgie est plus complexe, morbide et source de séquelles (risque de stomie, séquelles fonctionnelles digestives, sexuelles, et urinaires) que la chirurgie colique.

Il apparaît donc intéressant de proposer une étude évaluant l'impact de la résection du primitif dans le cadre du cancer rectal non opéré avec métastases non résécables.

Type d'étude : Phase III randomisée

Population cible :

Critères d'inclusion

- ADK rectum (<15 cm marge anale) peu ou non symptomatique, sans complications nécessitant une chirurgie d'urgence ou contre-indiquant une chimiothérapie première
- Métastases synchrones non résecables (résécabilité laissée à l'appréciation du centre investigateur)

Critères d'exclusion

- Tumeur rectale symptomatique imposant une chirurgie première et/ou contre-indiquant une chimiothérapie première
- Tumeur rectale non résecable in sano (R0)
- Performance status ≥ 2
- Contre-indication chirurgicale
- Progression sous chimiothérapie au moment de l'inclusion
- Carcinose péritonéale

Critères d'évaluation :

Primaire : Survie globale à 2 ans

Secondaires :

- Survie sans progression
- Qualité de vie (SF36) à 1 et 2 ans
- Taux de morbidité post-opératoires et toxicités des chimiothérapies
- Taux de patients n'ayant pas pu bénéficier d'une chimiothérapie post-opératoire
- Délai après chirurgie pour reprise chimiothérapie
- Taux de chirurgie en urgence liée à la tumeur primitive en place
- Taux de complications liées à la tumeur primitive en place
- Evaluation du taux de réponse à la chimiothérapie systémique sur la tumeur primitive et sur les métastases
- Taux de résection secondaire à visée curative des métastases

Modalités des traitements :

- Chirurgie rectale : résection rectale R0 avec ou sans conservation sphinctérienne, par laparotomie ou laparoscopie
- Chimiothérapie : de type métastatique, modalités laissées aux libres choix des investigateurs après discussion en RCP. Pas d'anti-angiogénique dans la période de 6 semaines avant et après la chirurgie.
- Radiochimiothérapie : autorisée

Toutes les séquences thérapeutiques sont autorisées à condition qu'à l'inclusion le patient présente un cancer du rectum en place avec métastases non résécables. Les patients peuvent être inclus en cours de traitement par chimiothérapie en l'absence de progression sur les bilans d'imagerie faits avant et après les 4 dernières cures au minimum.

En l'absence de chimiothérapie systémique de type métastatique préalable à l'inclusion, une chimiothérapie systémique première sera réalisée avec un bilan après 4 cures. L'inclusion ne sera effectuée qu'en l'absence de progression. En cas de progression, une seconde ligne sera administrée pour 4 nouvelles cures. En absence de progression sur le bilan après 4 cures, l'inclusion pourra être effectuée.

Un traitement par radiothérapie ou radiochimiothérapie (schéma court ou long) est autorisé dans les 2 bras de traitement.

Le patient sera randomisé entre 2 bras :

- **bras expérimental** : chirurgie rectale et poursuite post-opératoire de la chimiothérapie systémique
- **bras contrôle** : chimiothérapie systémique exclusive.

Le choix de la ou des lignes de chimiothérapie après randomisation sera laissé au libre choix des investigateurs selon les habitudes de leurs centres. Dans le bras chirurgie, la chimiothérapie systémique sera reprise dès que possible en post-opératoire.

Calcul d'effectif :

En se basant sur les 3 analyses rétrospectives d'études randomisées (FFCD 6901, CAIRO et CAIRO II) : le gain absolu de survie globale à 2 ans peut-être estimé à 15%.

En prenant l'hypothèse la plus défavorable pour le calcul d'effectif (survie du bras contrôle la plus élevée à 25%), et en tenant compte d'un taux de perdu de vue potentiel de 15% le nombre de patients nécessaire à cette étude est de **252 patients** (126 dans chaque bras).

Durée de l'étude : 5 ans : 3 ans d'inclusion + 2 ans de suivi.

Nombre de centres : 27

CHU Lyon-Sud, CHU Bordeaux, CLCC Val d'Aurelle (Montpellier), Hôpital Beaujon (APHP), CHU Rouen, CLCC Institut Paoli-Calmettes (Marseille) , CHU Marseille, CHU Toulouse, CHU Grenoble, CHU Clermont Ferrand, CHRU Lille, CHU Amiens, CLCC Léon Bérard (Lyon), Hôpital St Antoine (APHP), CHU Rennes, Hôpital St Joseph (APHP), CHU St-Etienne, CHU Dijon, Hôpital Lariboisière (APHP), CHU Nice, CLCC Institut Curie (Paris), CLCC Bergonié (Bordeaux), CLCC ICO (Nantes), CHU Reims, CHU Poitiers, Hôpital Annecy, CHU Besançon.

