

# Anterior resection syndrome : a randomized clinical trial of a 5-HT3 receptor antagonist in male patients with rectal cancer

S.B. Ryoo, J.W. Park, D.W. Lee, M.A. Lee, Y.H. Kwon, M.J. Kim, S.H. Moon, S.Y. Jeong and K.J. Park  
Oxford University Press, British Journal of Surgery ~ May 2021

Carla ABOU CHAAYA  
Interne d'urologie, 3e semestre

# Rappel : syndrome de résection antérieure du rectum

Après une proctectomie basse ( $< 5$  cm du sphincter), association différents degrés :

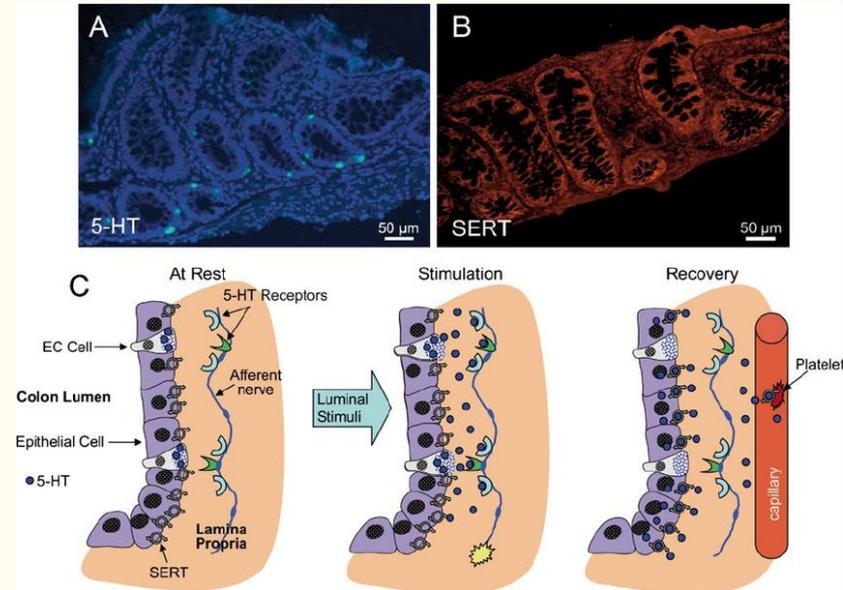
- poly-exonération
- fractionnement des selles
- incontinence anale
- impériosité
- mauvaise discrimination gaz/selles

Physiopathologie :

- Lésion du sphincter interne
- Réduction compliance et sensibilité recto-anale d'origine neurologique

# Rappel : sérotonine et transit

- Neurotransmetteur des cellules entérochromaffines
- Augmente la motilité intestinale et la sécrétion de mucus
- Taux sanguin peut être associé avec diarrhée / constipation
- Inhibiteurs déjà utilisés dans le syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée



M. Costedio & al. 2007

# Anterior resection syndrome: a randomized clinical trial of a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist (ramosetron) in male patients with rectal cancer

S.-B. Ryoo<sup>1,2,3</sup>, J. W. Park<sup>1,2,3</sup>, D. W. Lee<sup>4</sup>, M. A. Lee<sup>1,2,3</sup>, Y.-H. Kwon<sup>1</sup>, M. J. Kim<sup>1,2,3</sup>, S. H. Moon<sup>1,2</sup>, S.-Y. Jeong<sup>1,2,3</sup> and K. J. Park<sup>1,2,\*</sup>

→ Étude Coréenne monocentrique, 2017-1018

Randomisée contrôlée de supériorité

→ Évaluer l'efficacité et la sécurité du Ramosetron dans le LARS vs prise en charge non invasive à 4 semaines de traitement

# Méthodes ~ Patients

- **Inclusion** :
  - 1 mois post-op ou post traitement adjuvant
  - +4 selles/jour ou impériosité ou incontinence
- **Exclusion** :
  - Récidive ou M+
  - ATCD d'incontinence
  - Pathologie médicale non contrôlée
- **Randomisation** :
  - 1:1
  - Stratifié sur radiochimio et sur iléostomie
  - Investigateurs en aveugle du groupe

# Méthodes ~ Traitement

- Ramosetron quotidien  
vs
- Rééducation sphinctérienne : manoeuvre de Kegel ; et bains tièdes
- LARS score post randomisation puis à 4 semaines



## Annexe 1. Score LARS : modalités de calcul

---

Additionner les scores de chacune des 5 questions pour obtenir le score final.  
Vous arrive-t-il de ne pouvoir contrôler l'émission de gaz ?

- |                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Non, jamais                        | 0 |
| <input type="checkbox"/> Oui, moins d'une fois par semaine  | 4 |
| <input type="checkbox"/> Oui, au moins une fois par semaine | 7 |

Avez-vous des fuites de selles liquides ?

- |                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Non, jamais                        | 0 |
| <input type="checkbox"/> Oui, moins d'une fois par semaine  | 3 |
| <input type="checkbox"/> Oui, au moins une fois par semaine | 3 |

Quelle est la fréquence de vos selles ?

- |                                                         |   |
|---------------------------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Plus de 7 fois par jour (24 h) | 4 |
| <input type="checkbox"/> 4 à 7 fois par jour            | 2 |
| <input type="checkbox"/> 1 à 3 fois par jour            | 0 |
| <input type="checkbox"/> Moins d'une fois par jour      | 5 |

Avez vous envie d'aller à la selle moins d'une heure après la précédente défécation ?

- |                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> Non, jamais                        | 0  |
| <input type="checkbox"/> Oui, moins d'une fois par semaine  | 9  |
| <input type="checkbox"/> Oui, au moins une fois par semaine | 11 |

Avez vous des envies impérieuses d'aller à la selle, vous obligeant à aller rapidement aux toilettes ?

- |                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <input type="checkbox"/> Non, jamais                        | 0  |
| <input type="checkbox"/> Oui, moins d'une fois par semaine  | 11 |
| <input type="checkbox"/> Oui, au moins une fois par semaine | 16 |

Score total :

Interpretation:

0–20 : Pas de SRA (LARS)

21–29 : SRA mineur

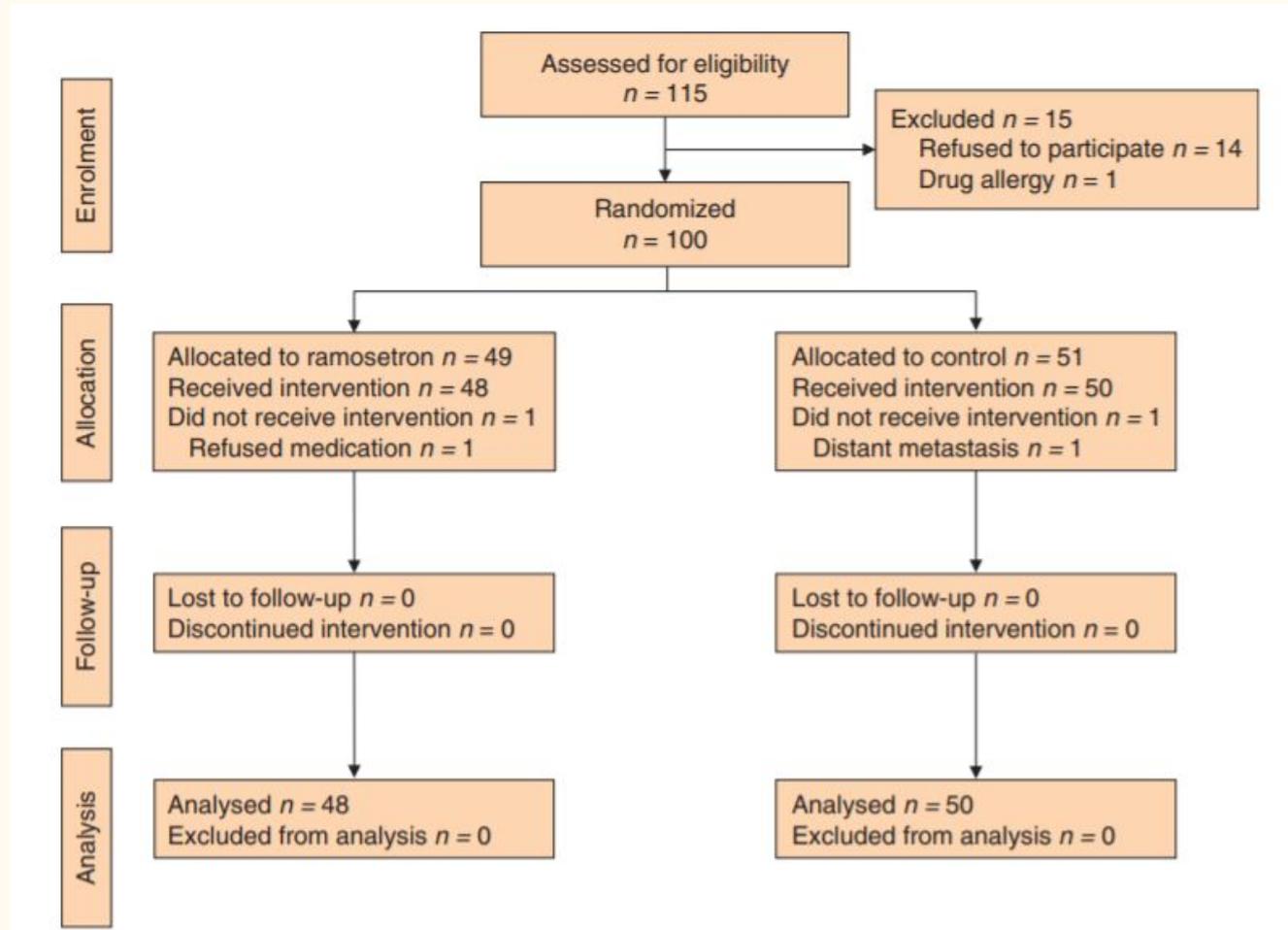
30–42 : SRA majeur

---

# Méthodes ~ Critères de jugement

1. Proportion différente de LARS majeur : différence absolue de 30% avec Ramosetron
2. Qualité de vie
  - Facteurs de risque de LARS majeur à 4 semaines de traitement
  - Événements indésirables évalués par comité indépendant

# Résultats



# Résultats

**Table 2 Changes in bowel function and low anterior resection syndrome score**

	Ramosetron(n = 48)	Control(n = 50)	P
<b>Baseline</b>			0.727 Chi-square test
LARS			
No	1 (2)	2 (4)	
Minor	5 (10)	7 (14)	
Major	42 (88)	41 (82)	
LARS score*	36.04(5.87)	34.44(6.81)	0.216 Student's T
Bowel frequency (/day)*	12.63(7.72)	12.58(7.17)	0.976 Student's T
<b>4 weeks</b>			0.033 Chi-square test
LARS			
No	11 (23)	4 (8)	
Minor	9 (19)	5 (10)	
Major	28 (58)	41 (82)	
LARS scores*	29.56(9.29)	34.60(7.59)	0.004 Student's T
Bowel frequency (/day)*	7.08(5.40)	10.48(6.12)	0.005 Student's T
<b>Change in LARS score*</b>	-6.48(7.60)	0.16(5.19)	<0.001 paired T
<b>Change in bowel frequency*</b>	-5.54(4.32)	-2.10(5.81)	0.001 paired T

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are mean(s.d.).LARS, low anterior resection syndrome.

# Résultats ~ Critères de jugement secondaire

- QdV : amélioration statistiquement significative
- Pas d'EI grave

# Résultats ~ Critères de jugement secondaire

Table 3 Analysis of risk factors for major low anterior resection syndrome after 4 weeks of treatment

	Major LARS (-)	Major LARS (+)	P (univariable)	Odds ratio*	P (multivariable)
<b>Age (years)</b>			0.848 Chi-square test		
≤60	12 (29)	30 (71)			
>60	17 (30)	39 (70)			
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			0.977 Chi-square test		
≤25	19 (30)	45 (70)			
>25	10 (29)	24 (71)			
<b>ASA classification</b>			0.412 Chi-square test		
1	5 (20)	20 (80)			
2	23 (32)	48 (68)			
3	1 (50)	1 (50)			
<b>Tumour distance from AV (cm)</b>			0.003 Chi-square test		
>10	10 (59)	7 (41)		1	
5–10	13 (33)	27 (68)		6.01 (0.95, 37.83)	0.056 logistic regression
≤5	6 (15)	35 (85)		20.30 (1.43, 288.55)	0.026 logistic regression
<b>Stage</b>			0.981 Chi-square test		
0/I/II	18 (30)	43 (70)			
III/IV	11 (30)	26 (70)			
<b>Preoperative chemoradiotherapy</b>			0.107 Chi-square test		
No	24 (34)	46 (66)			
Yes	5 (18)	23 (82)			
<b>Operation</b>			0.035 Chi-square test		
LAR	24 (36)	42 (64)		1	
ULAR	5 (16)	27 (84)		0.69 (0.08, 5.60)	0.725 logistic regression
<b>Type of surgery</b>			0.663 Chi-square test		
Open	14 (32)	30 (68)			
Laparoscopic/robotic	15 (28)	39 (72)			
<b>Anastomosis</b>			0.006 Fisher's exact test		
Double stapling	28 (36)	49 (64)		1	
Hand-sewn	1 (5)	20 (95)		37.56 (1.02, 1384.28)	0.049 logistic regression
<b>Diverting ileostomy</b>			0.009 Chi-square test		
No	17 (45)	21 (55)		1	
Yes	12 (20)	48 (80)		1.33 (0.17, 10.77)	0.787 logistic regression
<b>Anastomosis leakage</b>			0.667 Fisher's exact test		
No	28 (30)	64 (70)			
Yes	1 (17)	5 (83)			
<b>Treatment group</b>			0.010 Chi-square test		
Conservative	9 (18)	41 (82)		1	
Ramosetron	20 (42)	28 (58)		0.09 (0.02, 0.40)	0.002 logistic regression

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \* values are 95% confidence intervals. LARS, low anterior resection syndrome; AV, anal verge; LAR, low anterior resection; ULAR, ultralow anterior resection

# Discussion

- Force de l'étude :
  - Etude randomisée contrôlée
  - Critère de jugement : symptômes et qualité de vie
- Limites de l'étude :
  - Effet placebo
  - Observance
  - Population 100% masculine
  - Critères d'inclusion # critères LARS Score
  - Court terme

# Conclusion

- Ramosetron semble efficace dans la prise en charge symptomatique du LARS
- avec peu d'effets indésirables
- dans le premier mois post chirurgie



Étude contre placebo

Étude association des traitements

Bénéfice à long terme

Merci de votre attention