



Journée scientifique en oncologie

19 octobre 2012

Dre Katerine Marquis

Hémato-oncologue

CSSS Rimouski-Neigette



Néoplasie du rectum
Approche multidisciplinaire

CHIMIOTHÉRAPIE
néoadjuvante et adjuvante

THÉRAPIE ADJUVANTE

- Au début des temps...
- Ce qui a amené à l'utilisation de la radiothérapie et de la chimiothérapie

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1985, by the Massachusetts Medical Society

Volume 312

JUNE 6, 1985

Number 23

**PROLONGATION OF THE DISEASE-FREE INTERVAL IN SURGICALLY TREATED
RECTAL CARCINOMA**

GASTROINTESTINAL TUMOR STUDY GROUP

GITSG 1985

- 227 patients
- Stades Dukes B2 e
- 4 groupes
 - Observation
 - RT seule
 - CT seule (5FU e
 - RT/5FU suivi de

Risque de récurrence de 33% (combiné) vs 55% (chirurgie seule)

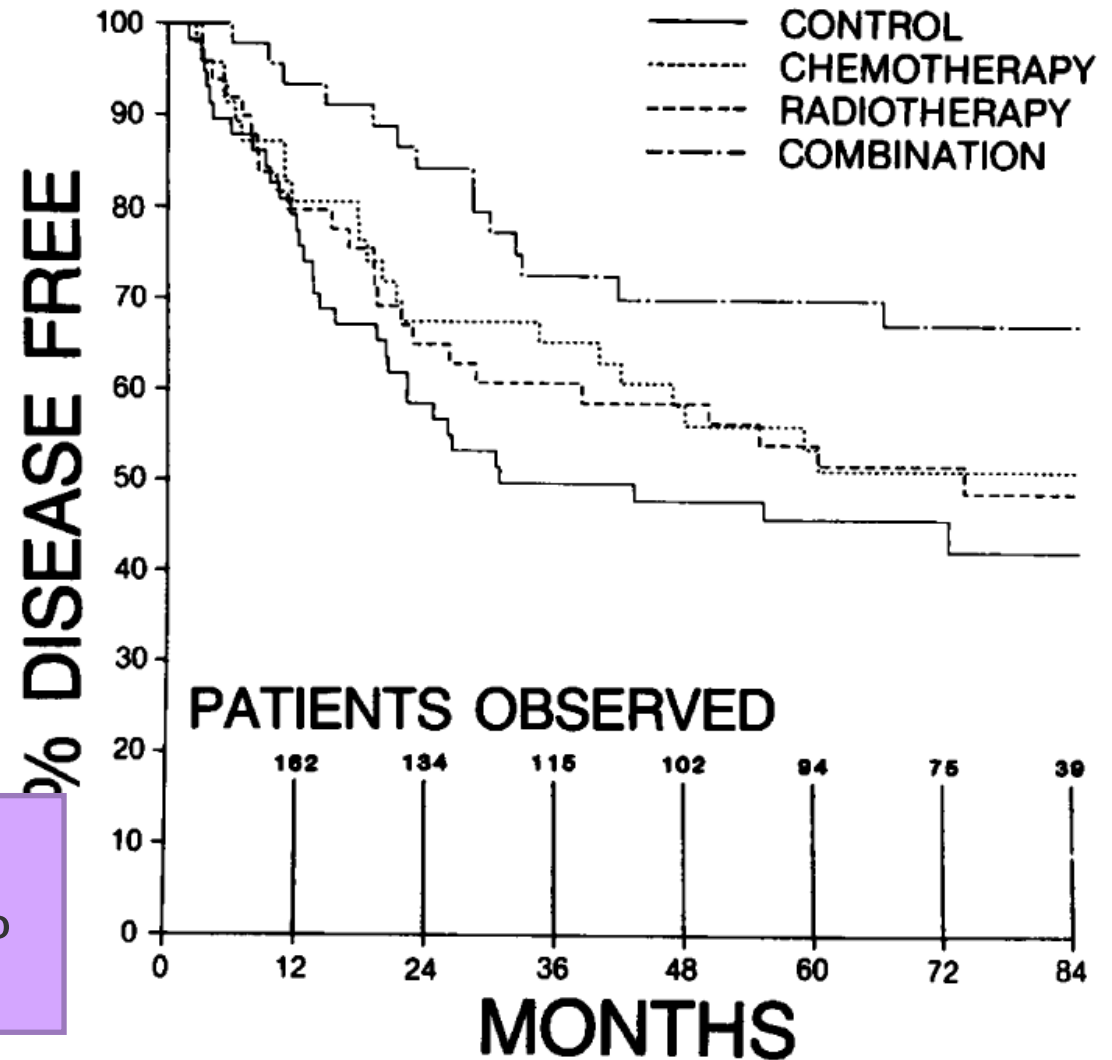


Figure 2. Time to Recurrence, According to Treatment.

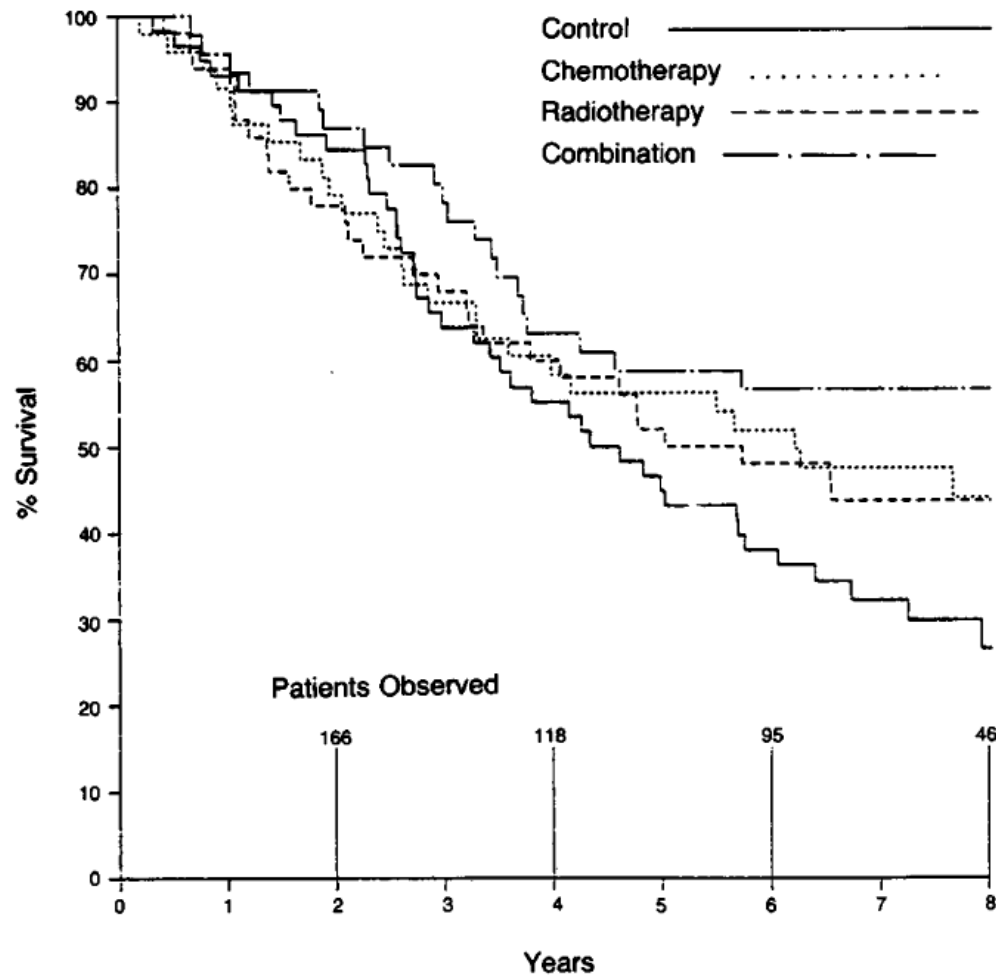


Figure 1. Survival Distribution According to Treatment.

Enfin, à 7 ans, bénéfice de 24% de survie comparé à chirurgie seule

NCCTG

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

MARCH 14, 1991

Number 11

EFFECTIVE SURGICAL ADJUVANT THERAPY FOR HIGH-RISK RECTAL CARCINOMA

JAMES E. KROOK, M.D., CHARLES G. MOERTEL, M.D., LEONARD L. GUNDERSON, M.D.,
HARRY S. WIEAND, PH.D., ROGER T. COLLINS, M.D., ROBERT W. BEART, M.D.,
THEODORE P. KUBISTA, M.D., MICHAEL A. POON, M.D., WILLIAM C. MEYERS, M.D.,
JAMES A. MAILLIARD, M.D., DONALD I. TWITO, M.D., ROSCOE F. MORTON, M.D.,
MICHAEL H. VEEDER, M.D., THOMAS E. WITZIG, M.D., STEPHEN CHA, M.S.,
AND SUBHASH C. VIDYARTHI, M.D.*

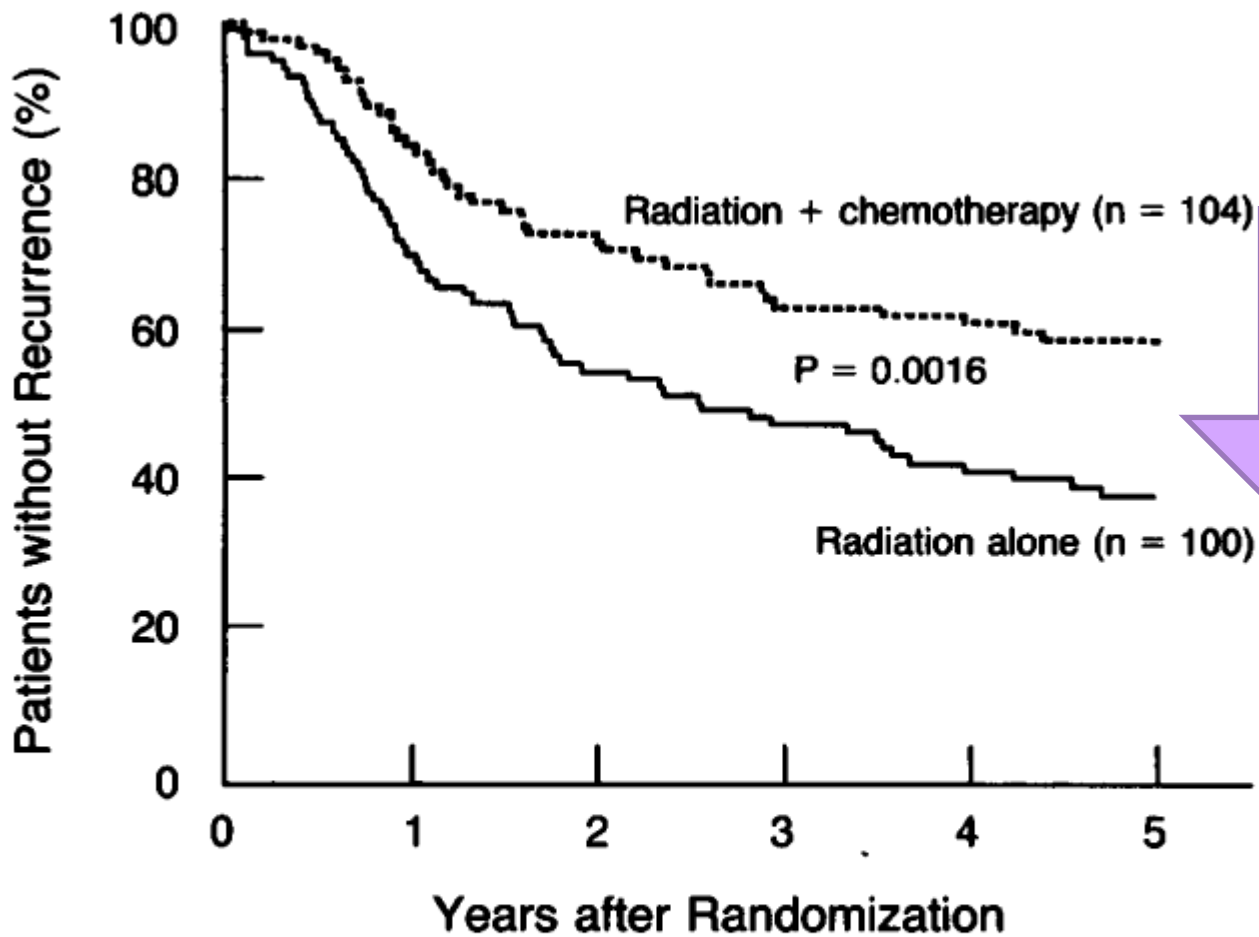


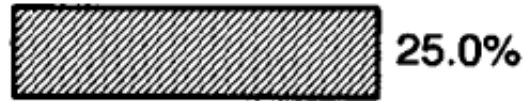
Figure 1. Recurrence-free Interval According to Treatment Group.

The P value has been adjusted for imbalances in prognostic variables.

RT

Local Recurrence

Radiation (n = 100)

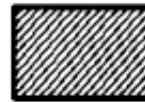


Radiation + chemotherapy (n = 104)



Distant Metastasis

Radiation (n = 100)



Radiation + chemotherapy (n = 104)



0

Figure 2. Patterns of Initial Recurrence
 Patients who initially presented with local recurrence are included

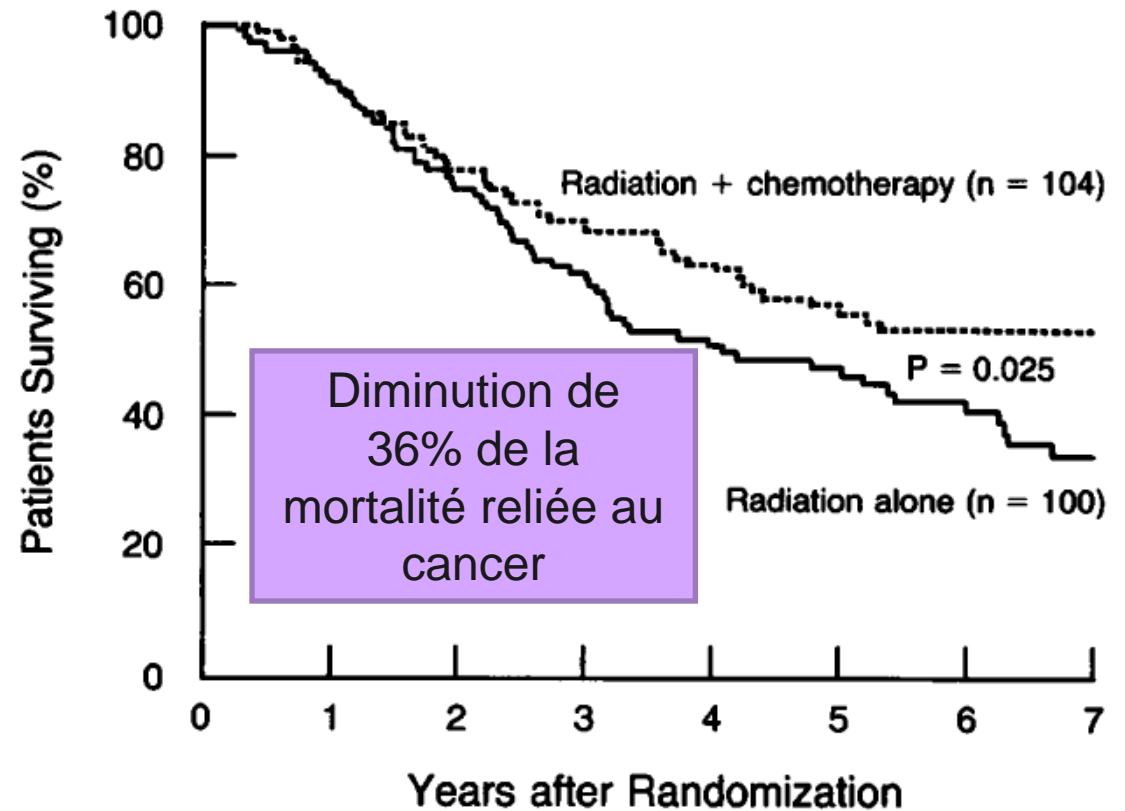
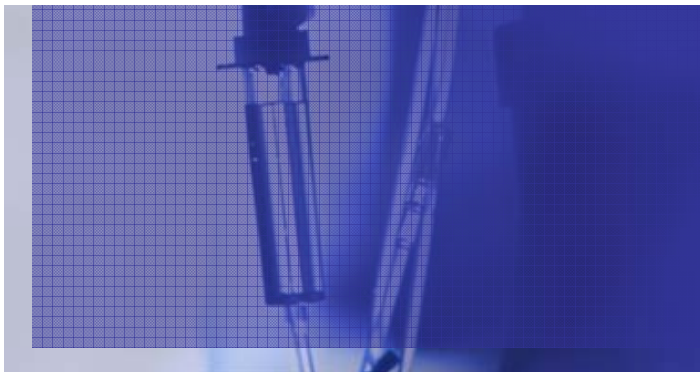


Figure 3. Survival According to Treatment Group.
 The P value has been adjusted for imbalances in prognostic variables.



**IMPROVING ADJUVANT THERAPY FOR RECTAL CANCER BY COMBINING PROTRACTED-
INFUSION FLUOROURACIL WITH RADIATION THERAPY AFTER CURATIVE SURGERY**

MICHAEL J. O'CONNELL, M.D., JAMES A. MARTENSON, M.D., HARRY S. WIEAND, PH.D.,
JAMES E. KROOK, M.D., JOHN S. MACDONALD, M.D., DANIEL G. HALLER, M.D., ROBERT J. MAYER, M.D.,
LEONARD L. GUNDERSON, M.D., AND TYVIN A. RICH, M.D.

- Pas de bénéfice à l'ajout du methyl-CCNU
 - De plus leucémogène

5FU bolus vs perfusion

- 2 études
 - NEJM 1994 – avantage pour le 5FU en perfusion
 - Augmente la survie globale (70% vs 60%) et la survie sans récurrence à 4 ans
 - Diminue l'incidence de métastases à distance (31% vs 40%)
 - Pas de différence sur la récurrence locale
 - INT 0144 2006 – les deux sont équivalents
- Avantage = moins de toxicité hématologique
- Inconvénients = voie centrale et plus coûteux

The image shows two clear plastic IV drip chambers hanging from a metal stand. Each chamber is partially filled with a clear liquid and has a drip chamber at the bottom. The background is a solid, deep blue color. The text is overlaid on the right side of the image.

Et si on essayait tout ça
avant d'opérer?

L'ère de la thérapie
néoadjuvante

The background of the slide is a dark blue gradient with a faint grid pattern. On the left side, there is a vertical image of an IV drip chamber and tubing, which is semi-transparent and blends into the background. The main content is white text on the right side.

Principes de la thérapie néoadjuvante

- Diminution de la masse tumorale
- Pour préserver le sphincter anal lors de la chirurgie
- Meilleur profil de toxicité à long terme
- Diminution de la récurrence locale

À qui s'adresse-t-elle?

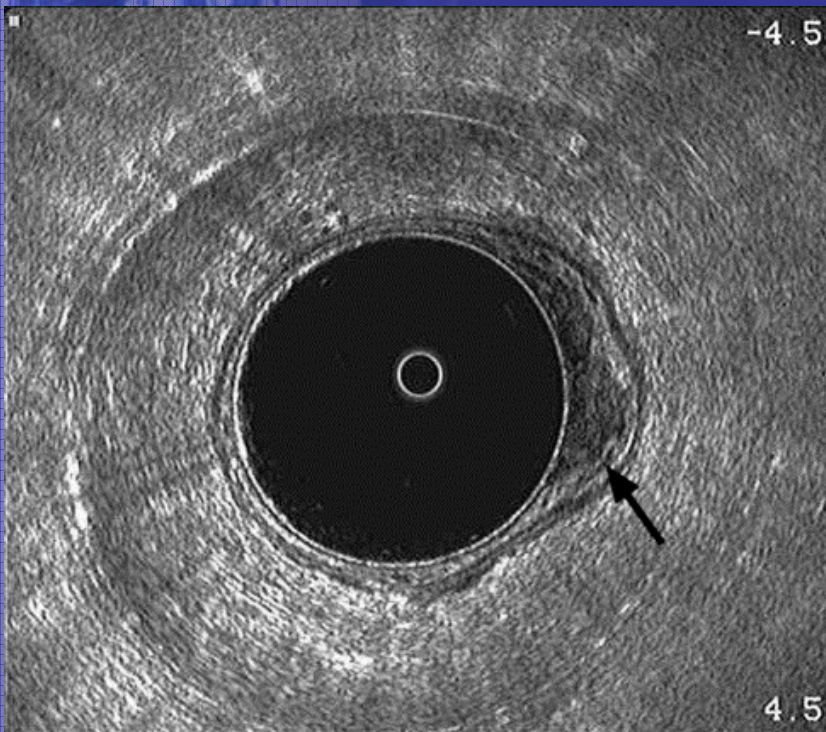
- Lésions T3 ou T4
- Indications relatives
 - T1 ou T2 avec atteinte ganglionnaire
 - Tumeur mobile distale
 - En vue d'une chirurgie colo anale
 - Envahissement ou presque du fascia mésorectal

Si pas de stade pathologique, comment faire?

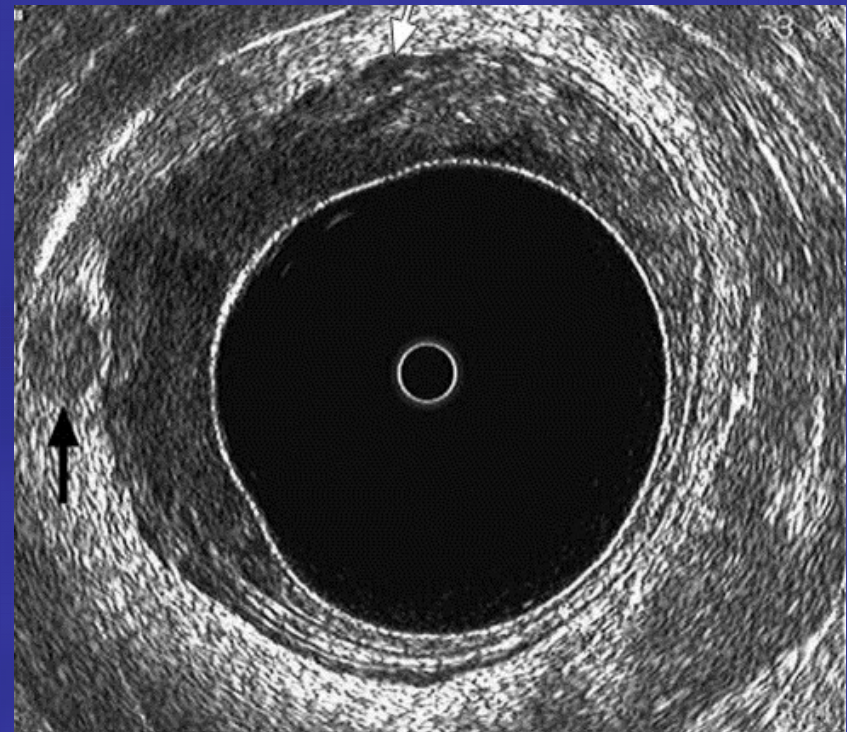
- CEA prétraitement et postopératoire
- Tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne
- TEP-Scan non utile
- Échographie endoscopique transrectale
vs
- Résonance magnétique pelvienne

Échographie endoscopique transrectale

T1

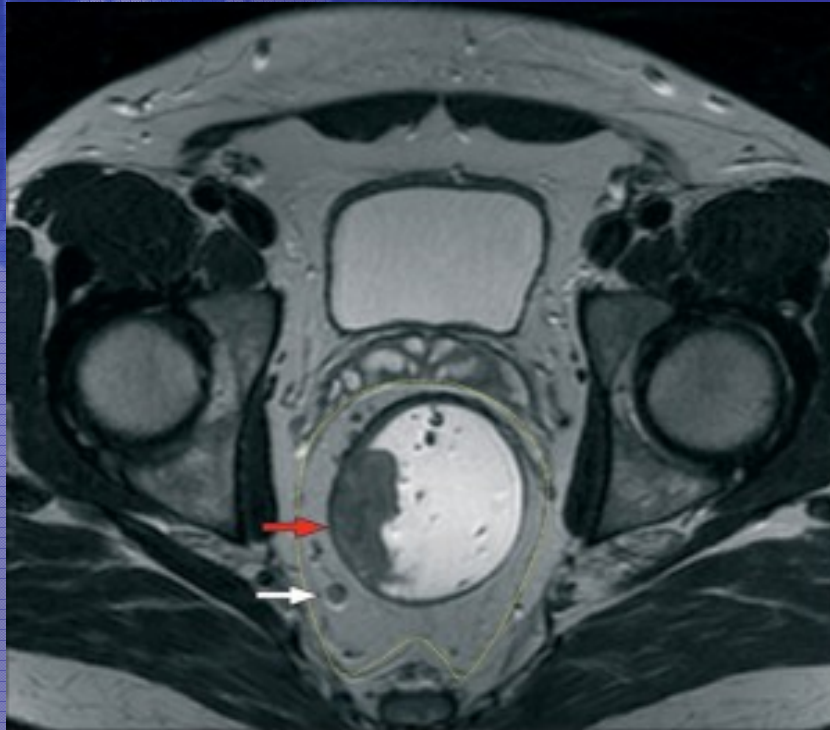


T3 N+

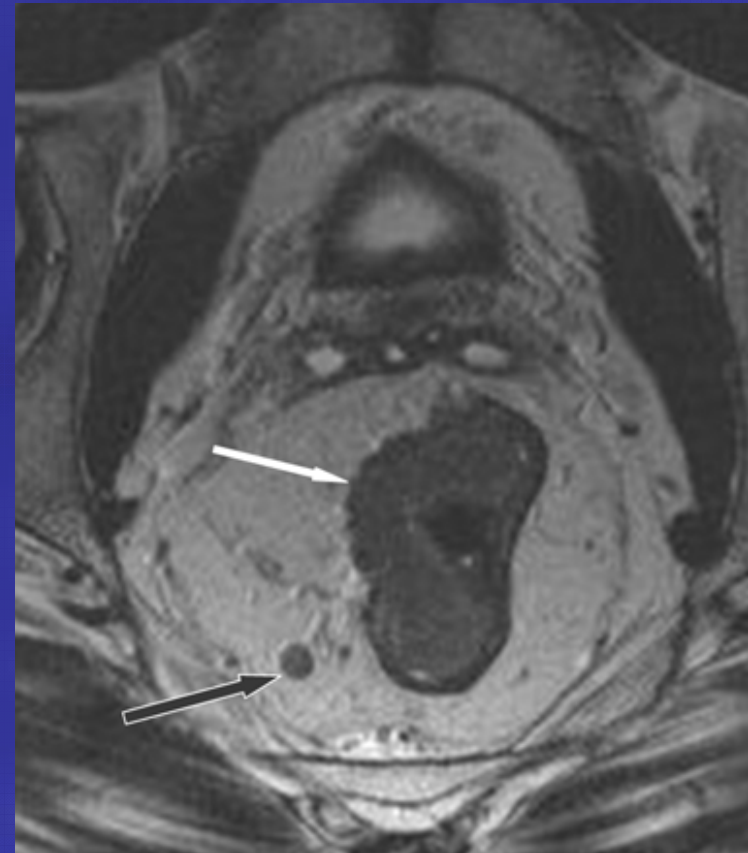


Résonance magnétique pelvienne

T2



T3 ± N+



Lequel choisir?

- T1 vs T2
 - Sensibilité idem (autour de 90%)
 - Écho plus spécifique 86% vs 69%
- T3
 - Écho plus sensible (90 vs 82%)
- T4 et N+
 - Sensibilité idem

Lequel choisir? (suite)

- Échographie
 - Courbe d'apprentissage
 - Variabilité interobservateur
 - Risque de sous "stader"
- IRM
 - Meilleure pour les lésions sténosantes
 - Moins de variabilité interobservateurs
 - Meilleure pour évaluer le fascia mésorectal
- DONC?
 - Les deux sont complémentaires
 - Dépend de l'expertise de chaque centre

L'étude qui a tout révolutionné

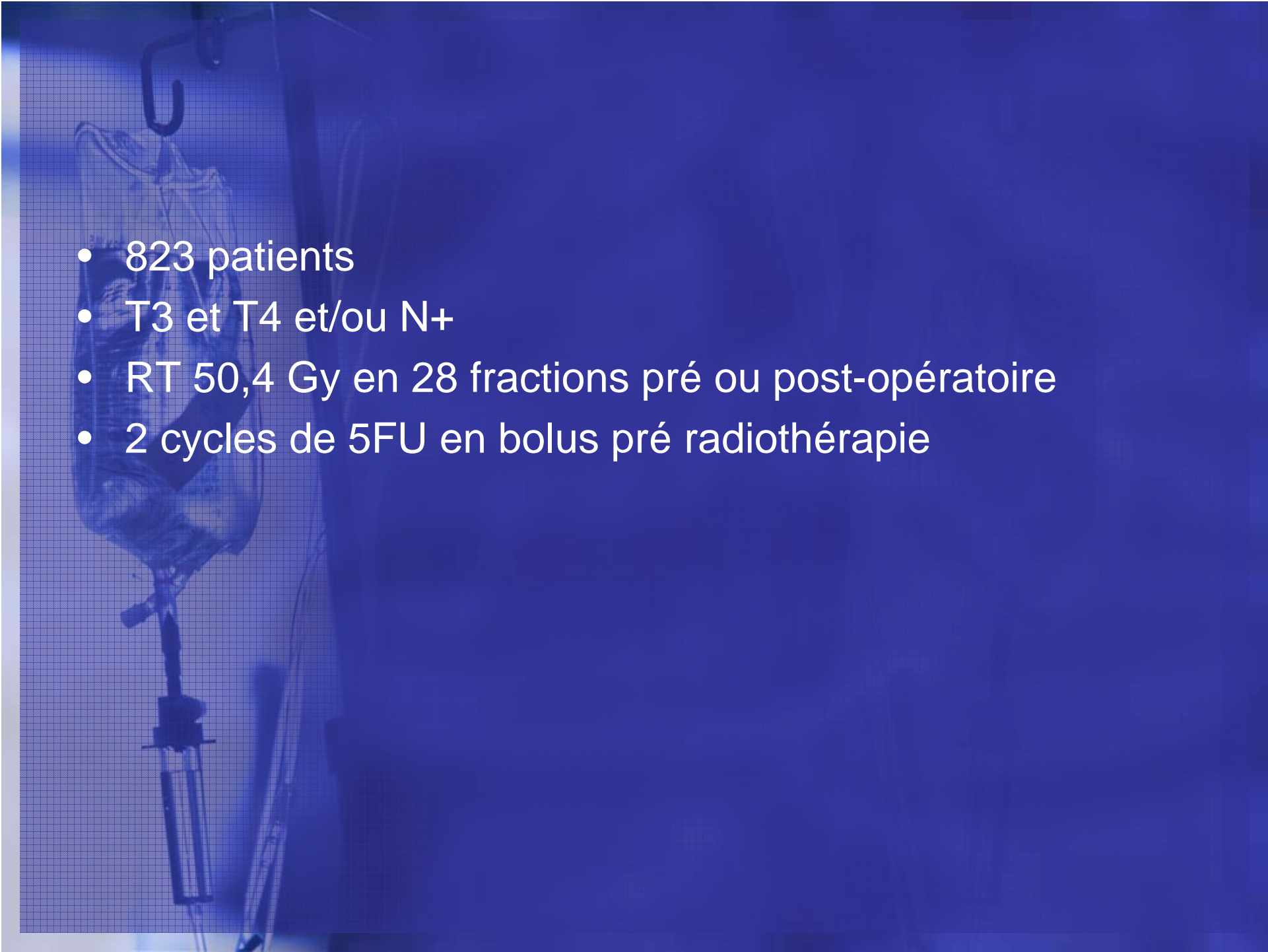
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer

Rolf Sauer, M.D., Heinz Becker, M.D., Werner Hohenberger, M.D.,
Claus Rödel, M.D., Christian Wittekind, M.D., Rainer Fietkau, M.D.,
Peter Martus, Ph.D., Jörg Tschmelitsch, M.D., Eva Hager, M.D.,
Clemens F. Hess, M.D., Johann-H. Karstens, M.D., Torsten Liersch, M.D.,
Heinz Schmidberger, M.D., and Rudolf Raab, M.D.,
for the German Rectal Cancer Study Group*

NEJM 2004; 351:1731-40

- 
- 823 patients
 - T3 et T4 et/ou N+
 - RT 50,4 Gy en 28 fractions pré ou post-opératoire
 - 2 cycles de 5FU en bolus pré radiothérapie

Néoadjuvant

5FU piv
1000 mg/m² X 5
jours semaine 1 et
5 per RT

Chirurgie 6
semaines post
RT/5FU

4 cycles de 5FU iv
500 mg/m² die X 5
jours aux 4
semaines à débiter
4 semaines post-
opératoire

Adjuvant

Chirurgie

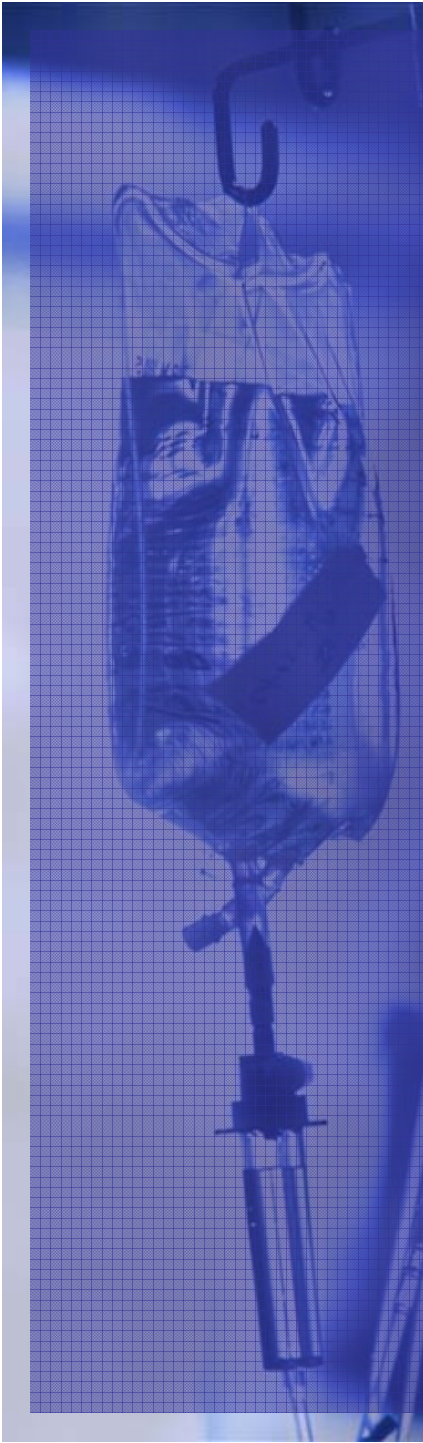
5FU piv 1000
mg/m² X 5 jours
semaine 1 et 5 per
RT

4 cycles de 5FU iv
500 mg/m² die X 5
jours aux 4
semaines à débiter
4 semaines post-
RT/5FU

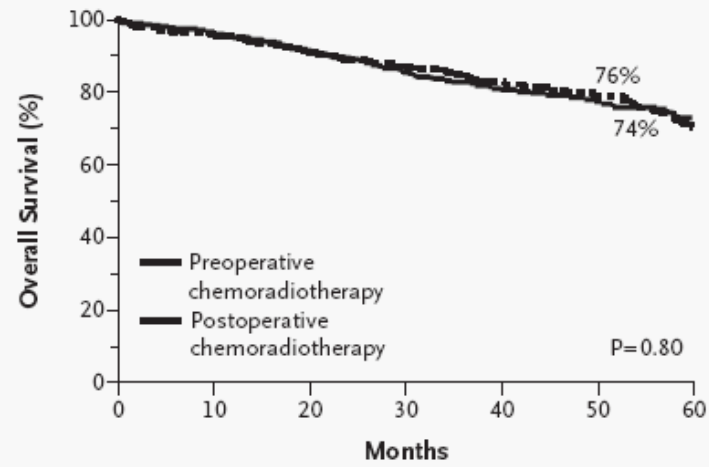
Table 4. Rates of Sphincter-Sparing Surgery in 194 Patients Determined by the Surgeon before Randomization to Require Abdominoperineal Resection, According to Actual Treatment Given.

| Variable | Preoperative Chemoradiotherapy (N=415) | Postoperative Chemoradiotherapy (N=384) | P Value |
|--|--|---|---------|
| Abdominoperineal resection deemed necessary — no. (%) | 116 (28) | 78 (20) | |
| Sphincter-preserving surgery performed — no./total no. (%) | 45/116 (39) | 15/78 (19) | 0.004 |

- Complications périopératoires idem
- Moins de sténoses au site de l'anastomose avec la thérapie néoadjuvante



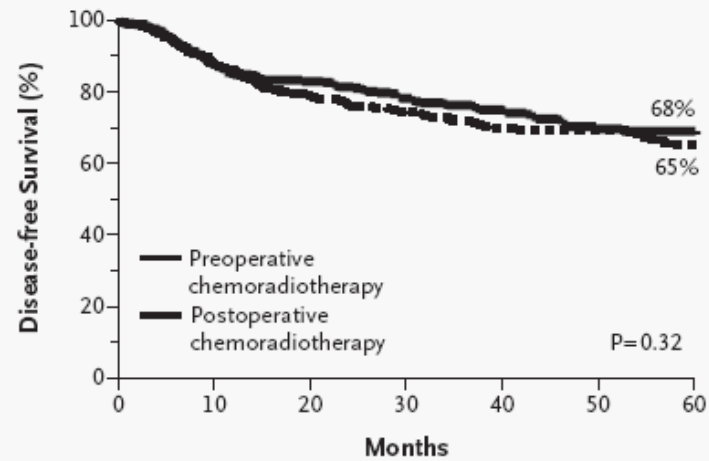
A



No. at Risk

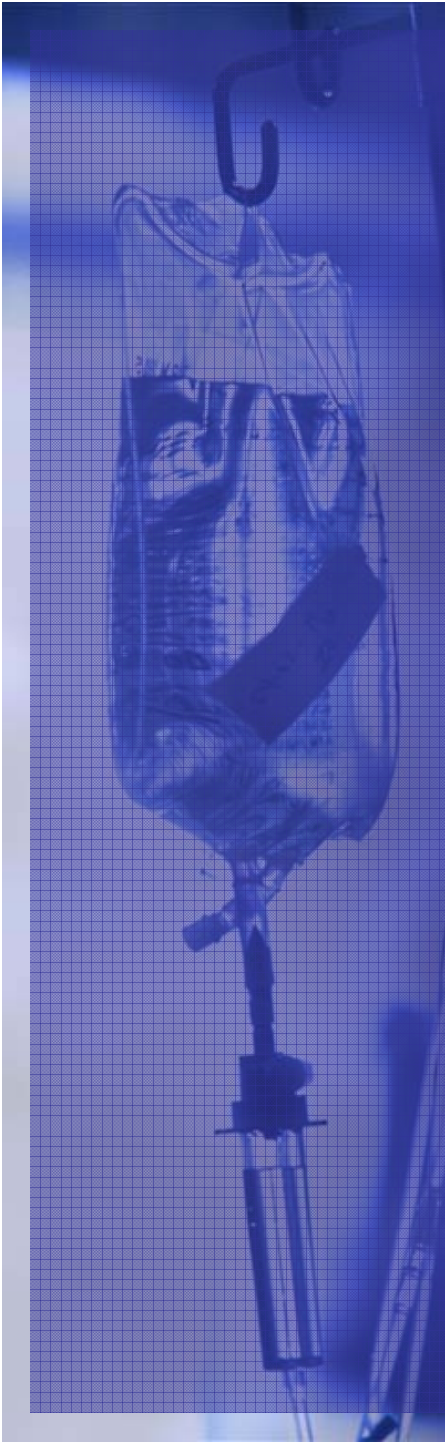
| | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Preoperative chemoradiotherapy | 397 | 372 | 321 | 253 | 193 | 144 | 90 |
| Postoperative chemoradiotherapy | 384 | 355 | 314 | 251 | 196 | 135 | 98 |

B

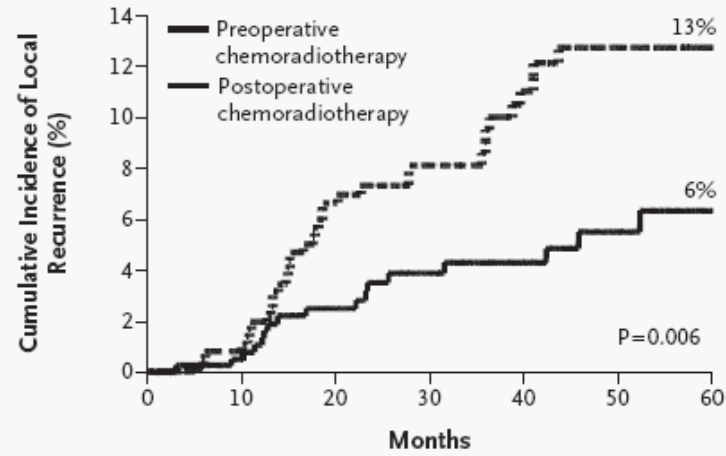


No. at Risk

| | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Preoperative chemoradiotherapy | 397 | 331 | 280 | 224 | 169 | 115 | 85 |
| Postoperative chemoradiotherapy | 384 | 314 | 259 | 209 | 159 | 117 | 73 |



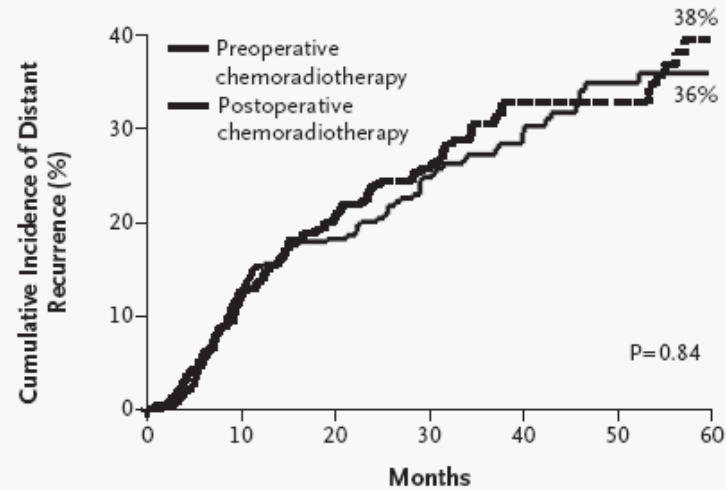
A



No. at Risk

| | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Preoperative chemoradiotherapy | 397 | 368 | 312 | 250 | 190 | 133 | 97 |
| Postoperative chemoradiotherapy | 384 | 351 | 299 | 240 | 184 | 135 | 85 |

B



No. at Risk

| | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| Preoperative chemoradiotherapy | 397 | 330 | 382 | 226 | 171 | 116 | 86 |
| Postoperative chemoradiotherapy | 384 | 316 | 267 | 214 | 162 | 123 | 77 |

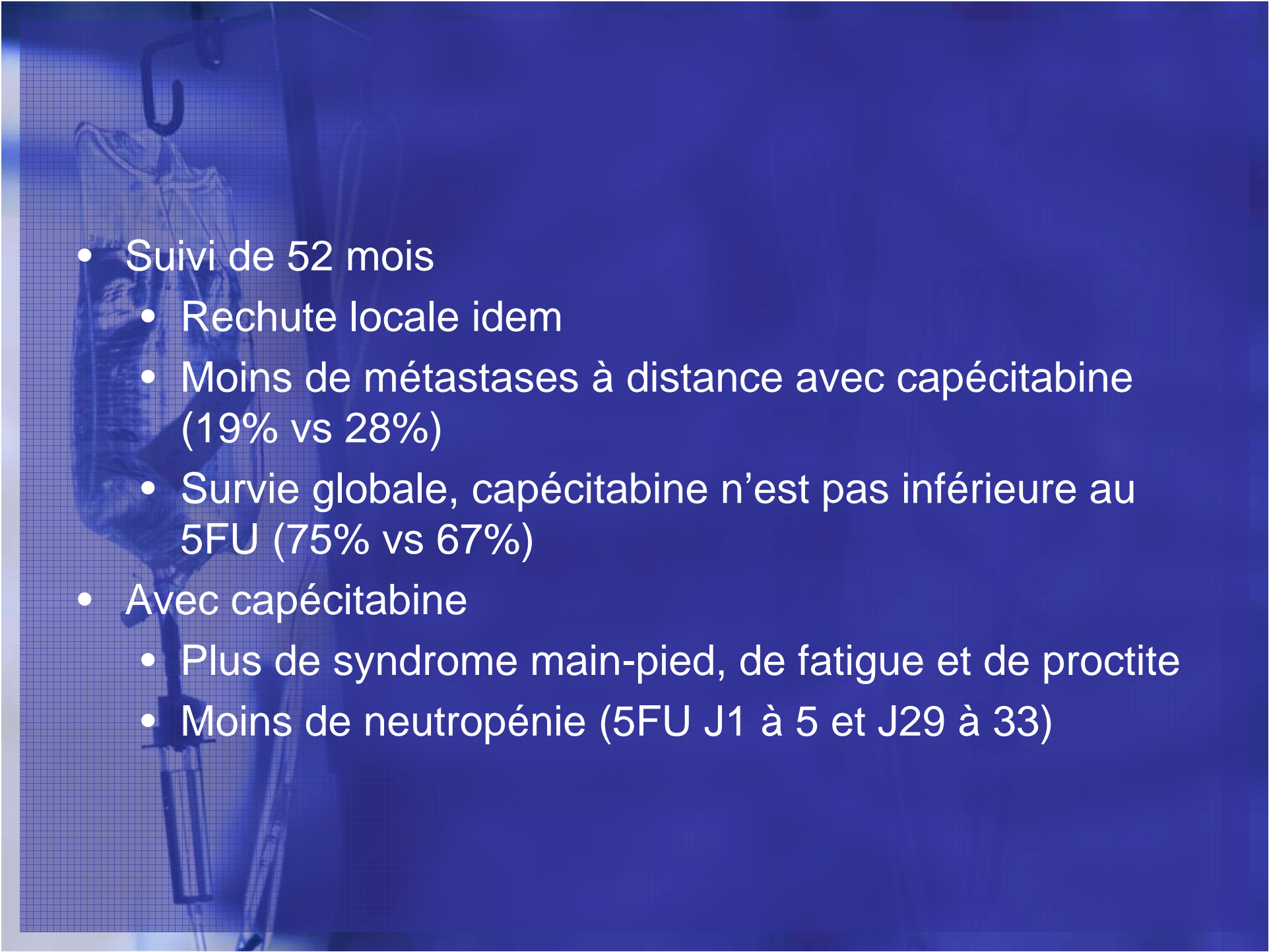
Et si on substituait le 5FU pour la capécitabine?

- Lancet Oncology 2012, vol.13, pp.579-88
- Étude allemande, phase 3, 401 patients

RT 50,4Gy en 28 fractions

Capécitabine
825 mg/m² po bid
J1 à 38

5FU 1000 mg/m² civ
J1 à 5 et J29 à 33

- 
- Suivi de 52 mois
 - Rechute locale idem
 - Moins de métastases à distance avec capécitabine (19% vs 28%)
 - Survie globale, capécitabine n'est pas inférieure au 5FU (75% vs 67%)
 - Avec capécitabine
 - Plus de syndrome main-pied, de fatigue et de proctite
 - Moins de neutropénie (5FU J1 à 5 et J29 à 33)

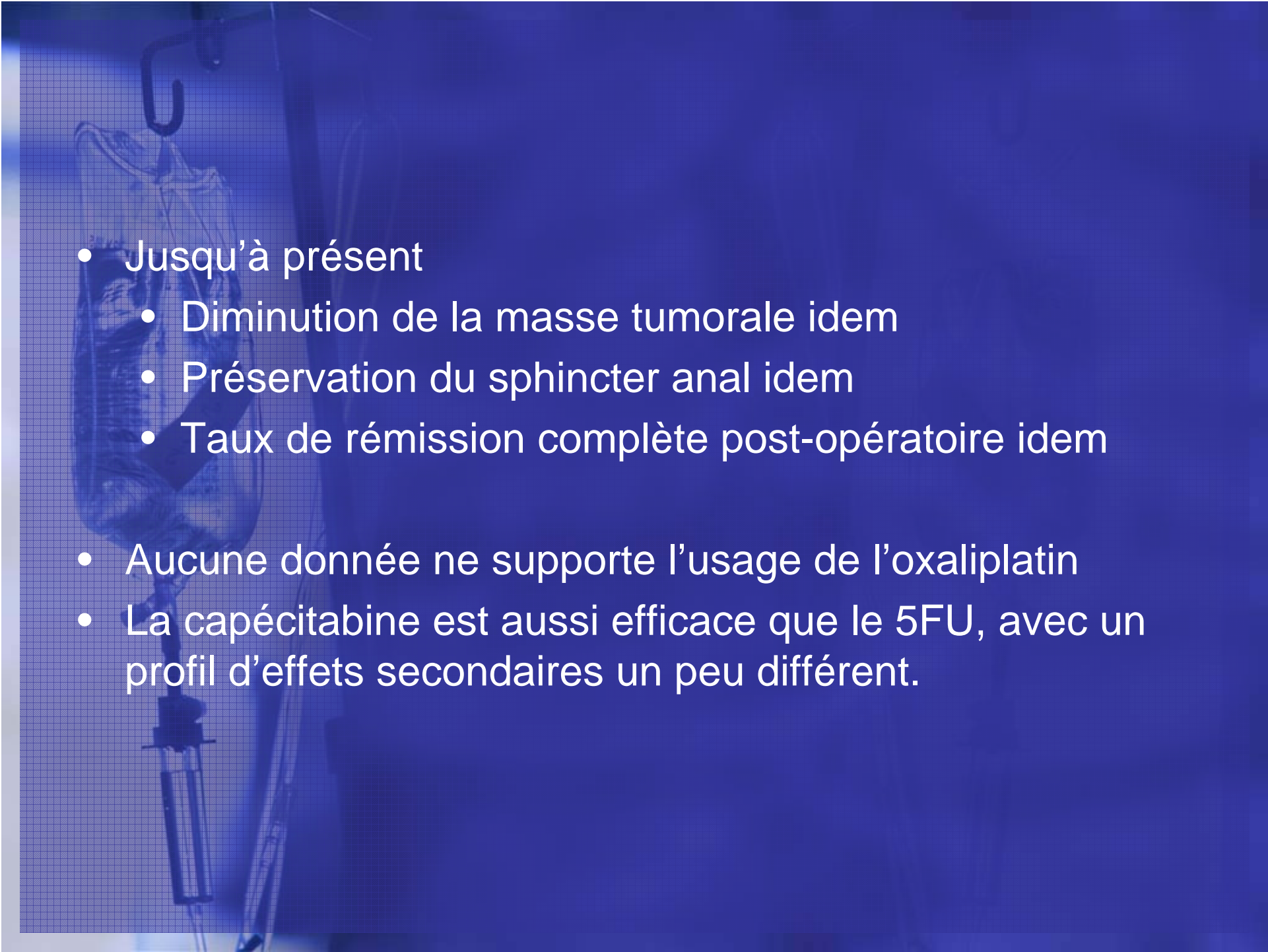
Et si on ajoutait l'oxaliplatine?

- NSABP R-04
- ASCO 2011, 1608 patients

RT 45 Gy en 25 fractions
+ boost

5FU civ 225 mg/m²
5 jours/semaine
±
Oxaliplatine 50 mg/m² iv aux semaines

Capécitabine 825 mg/m² po bid
5 jours/ semaine
±
Oxaliplatine 50 mg/m² iv aux semaines

- 
- Jusqu'à présent
 - Diminution de la masse tumorale idem
 - Préservation du sphincter anal idem
 - Taux de rémission complète post-opératoire idem
 - Aucune donnée ne supporte l'usage de l'oxaliplatine
 - La capécitabine est aussi efficace que le 5FU, avec un profil d'effets secondaires un peu différent.

Quelle est la place de la chimiothérapie adjuvante dans un contexte néoadjuvant?

- Pas assez de données probantes, tout n'est qu'extrapolation...
- À date, aucune étude ne prouve qu'il n'y a pas de bénéfice.
- DONC, recommandé par les groupes d'experts
- Et maintenant, quel régime utiliser?
- Quelle voie centrale à installer?

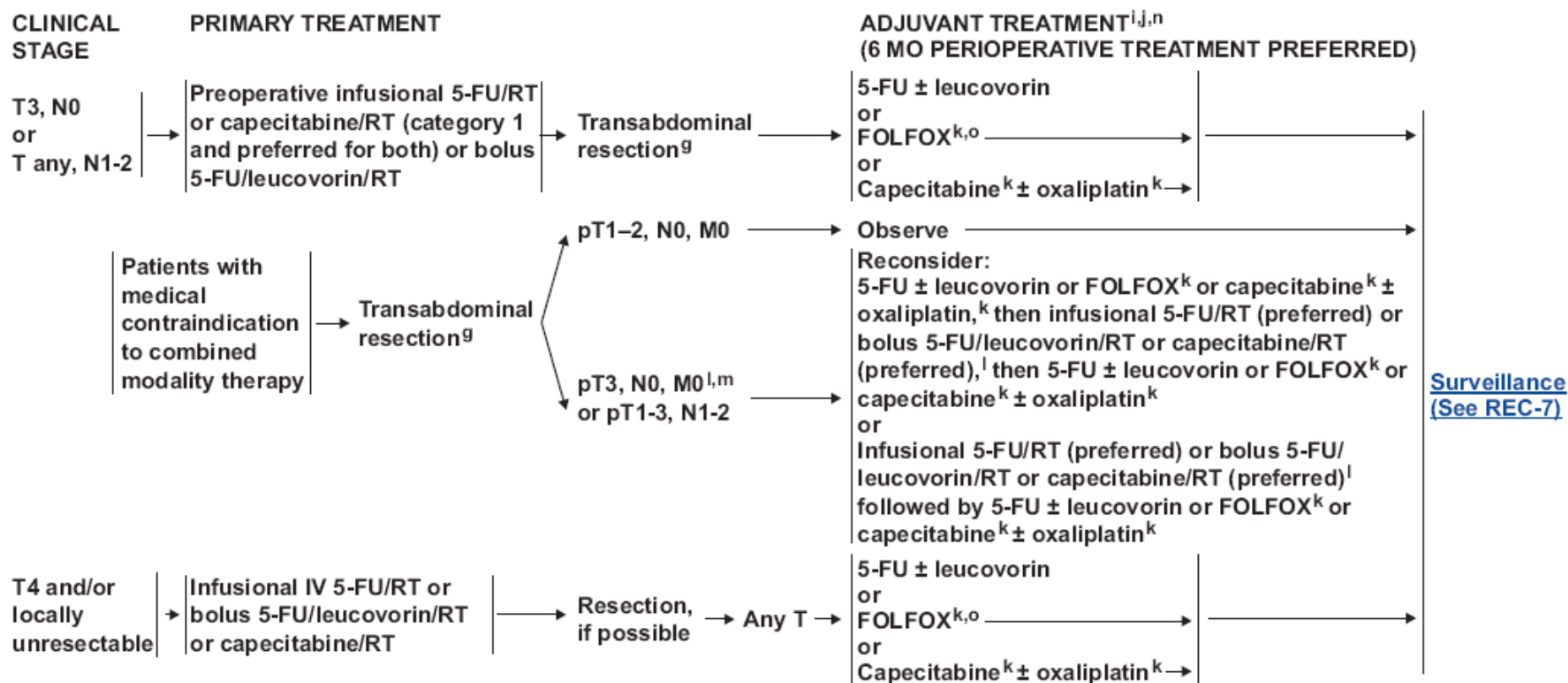
En résumé...



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2013 Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Rectal Cancer Table of Contents](#)
[Discussion](#)



BC Cancer

Stage II: T3, N0, M0

Adjuvant capecitabine is given for 6 months following short-course radiation therapy or for 4 months following long-course chemoradiation therapy.

Stage III or T4NX: T4 or Tany, N+1, M0

Adjuvant chemotherapy is given for 6 months following short-course radiation therapy or for 4 months following long-course chemoradiation therapy. Standard of care options include capecitabine or modified FOLFOX6.

Adjuvant chemotherapy should start as close to four weeks post-op as possible.

BC Cancer (suite)

Stage III or T4NX: T4 or Tany, N+1,M0

Current evidence does not specify optimal post-operative systemic therapy. There is some evidence that patients who achieve good downstaging (T0-2, N0) benefit from adjuvant 5-FU based therapy. Capecitabine is recommended for patients with ypT0-2N0 disease.

mFOLFOX6 is considered for patients with ypTanyN+ disease as these patients are known to be at high risk of distant relapse.

Patients presenting with advanced clinical stage (bulky T or N stage, T4 or N2) who achieve good downstaging may be considered for either capecitabine or FOLFOX.

Chimiothérapie 101

- 5FU/Capécitabine
 - Antimétabolite qui interfère avec la synthèse de l'ADN
 - Ne s'ajuste pas en insuffisance rénale ou hépatique
 - Effets secondaires
 - Syndrome main-pied (érythro-dysesthésies)
 - Mucite
 - Nausées-vomissements, anorexie
 - Cytopénies
 - Écoulement lacrymal
 - Angine/vasospasme
 - Attention à la déficience en DPD (dihydropyrimidine dehydrogénase)

Chimiothérapie 101

- Oxaliplatine
 - Agent alkylant, empêche la réplication et la transcription de l'ADN
 - Ne s'ajuste pas en insuffisance rénale ou hépatique
 - Effets secondaires
 - Asthénie
 - Neuropathies périphériques
 - Nausées/vomissements
 - Mucite
 - Cytopénies
 - Augmentation des transaminases

