

Après le succès retentissant des Traitements combinés en cancer pulmonaire, voici la suite :

Traitements combinés II

Cancer rectal

Dr Benoît Fréchet

Dr Alexandra Waters

Dr Sophie Savary Bélanger

Conflit d'intérêt

- Aucun

Objectifs

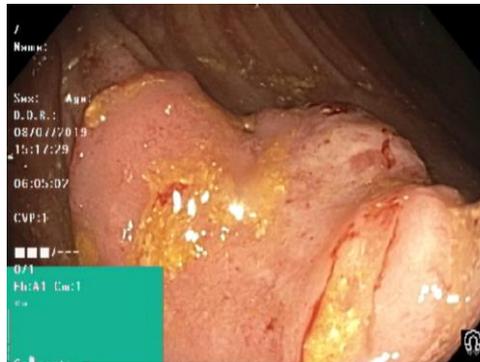
- Connaître les différentes approches chirurgicales oncologiques du CCR
- Connaître les principes oncologiques des procédures
- Connaître les effets secondaires de ces types de chirurgie
- Discuter les indications de la radiothérapie dans le cancer du rectum localisé
- Réviser les doses et fractionnements possibles selon le contexte
- Revoir la planification et les investigations nécessaires pour initier la radiothérapie
- Connaître les effets secondaires possibles de ces traitements
- Connaître les traitements systémiques du cancer rectal localisé
- Connaître les principaux effets secondaires de ces traitements

1.Chirurgie

Dr Benoît Fréchet

Généralités

- Bilan préopératoire:
 - Scan TAP
 - CEA
 - IRM pelvienne / rectoscopie si néoplasie rectum
 - Coloscopie longue / biopsie / tatouage



- PET scan n'est pas indiqué en 1^{re} ligne

Généralités

TNM, 8 ^e édition	
Tis	Carcinome intramuqueux
T1	Envahissement sous-muqueuse
T2	Envahissement muscularis propria
T3	Envahissement tissus péricoliques
T4a	Envahissement péritoine viscéral
T4b	Envahissement organe adjacent
N1a	1 ggl
N1b	2-3 ggl
N1c	0 ggl mais dépôt(s) tumoraux
N2a	4-6 ggl
N2b	≥7 ggl
M1a	Métastase à un organe, sans CP
M1b	Métastase à ≥2 organes, sans CP
M1c	Métastase de CP, avec ou sans organe

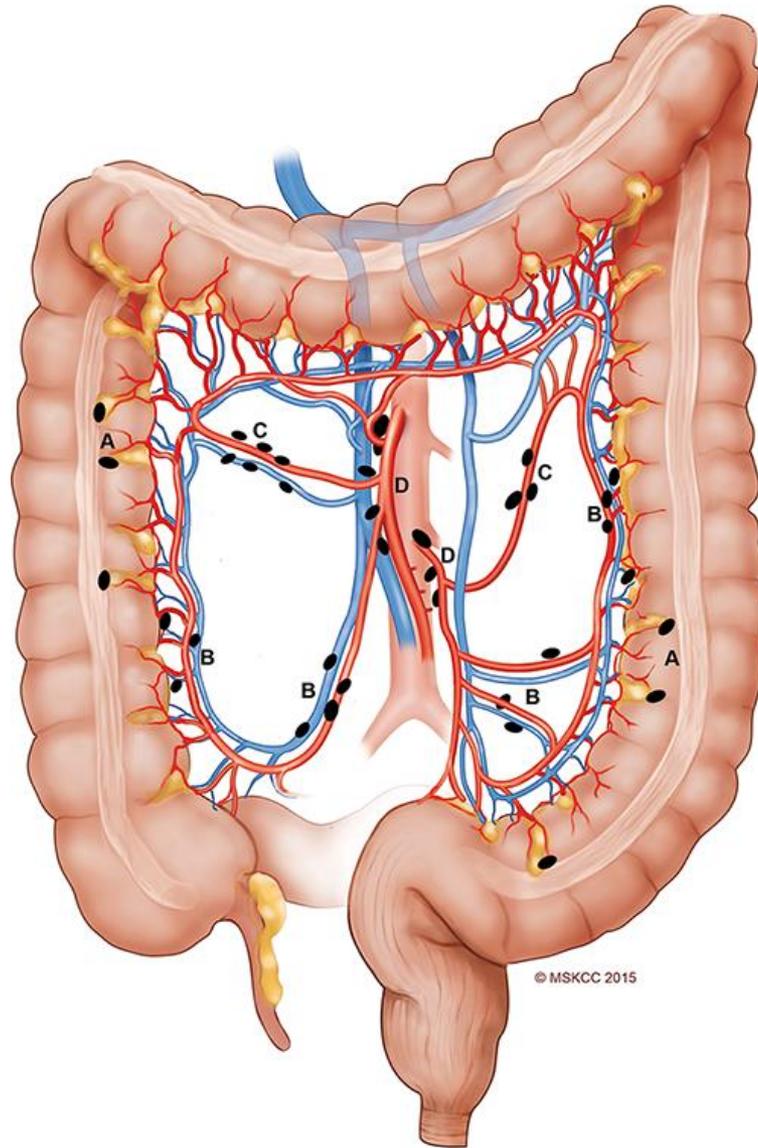
c. Stade clinique

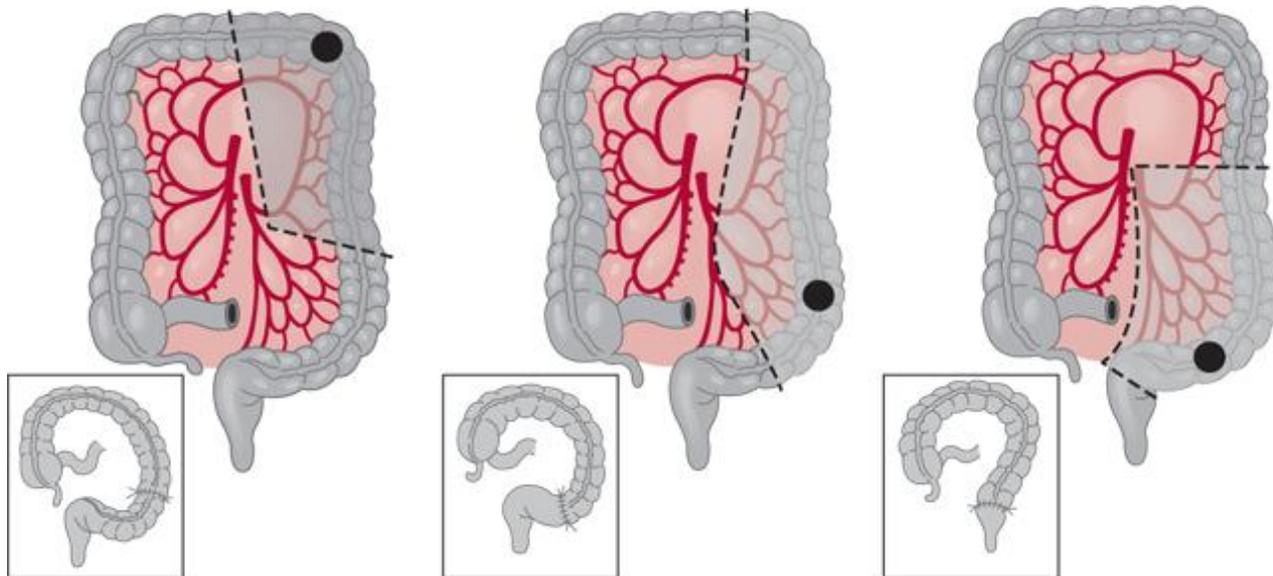
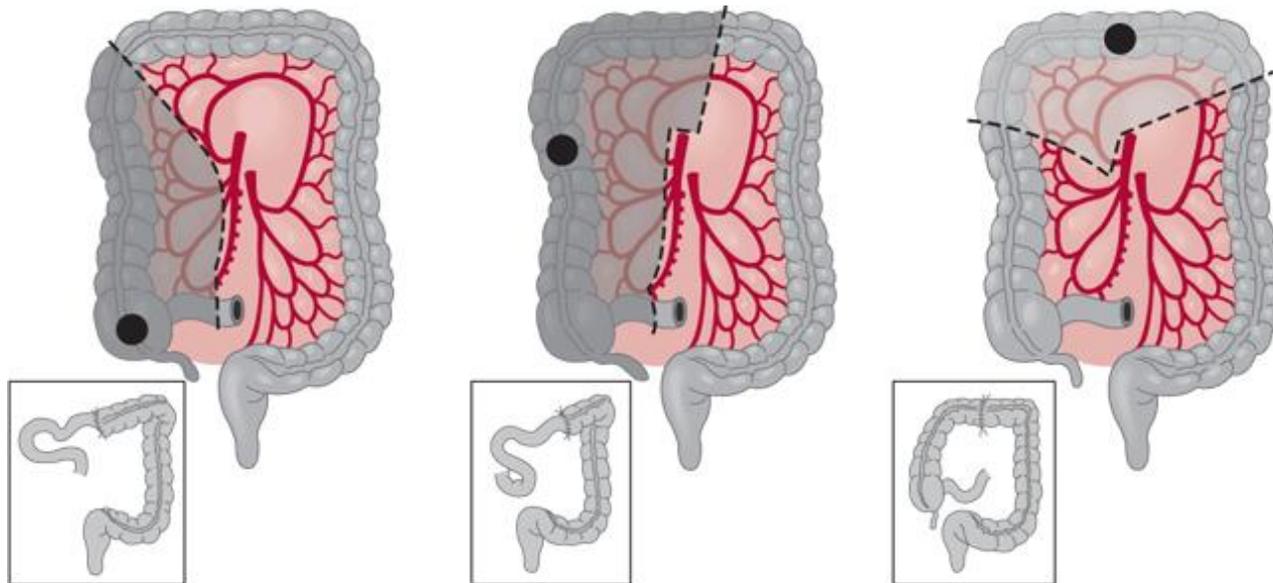
u. Stade d'écho-endoscopie

p. Stade pathologique

y. Stade suite au Tx néoadjuvant

Cancer colique





Source: Gerard M. Doherty: Current Diagnosis & Treatment: Surgery, 14th Edition
www.accessmedicine.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Principes oncologiques (côlon)

- Marges coliques minimales de 5 cm par rapport à la tumeur
- Dissection chirurgicale ad base des vaisseaux impliqués
- Mésentère doit contenir au minimum 12 ganglions

Séquence «classique» cancer côlon

cT_xN_x

Colectomie segmentaire

± Chimio adjuvante

Laparotomie vs laparoscopie

- Laparoscopie
 - Séjour hospitalier plus court
 - Reprise alimentaire plus rapide
 - Diminution douleur postopératoire
 - Diminution risque d'iléus
 - Diminution risque d'hernie incisionnelle
 - Cosmétique
- Survie et survie sans récurrence idem

Cancer rectal

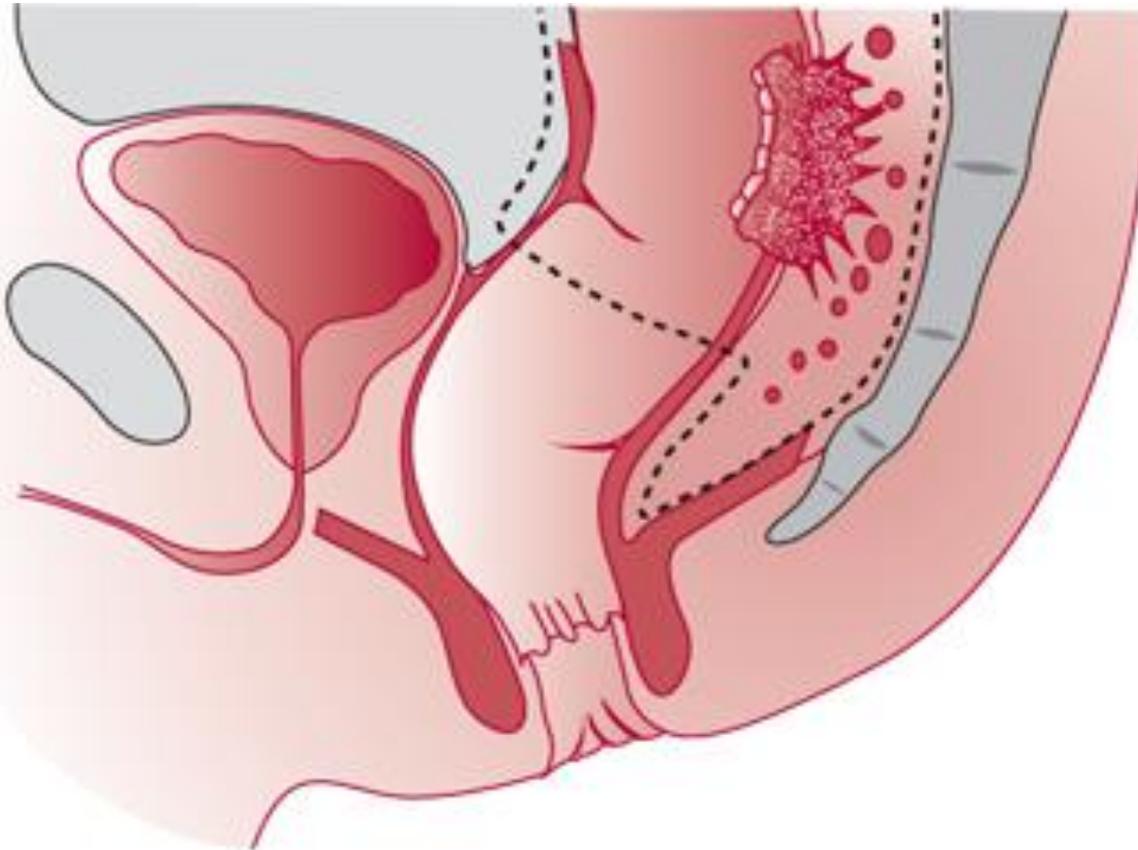
- **Résection antérieure**
 - Incision proximale à la réflexion péritonéale
- **Résection antérieure basse** (incluant colo-anale et TaTME)
 - Incision distale à la réflexion péritonéale
 - Conserve sphincter
 - Plus ou moins iléostomie de diversion, temporaire
- **Résection abdominopérinéale**
 - Résection incluant le rectum au complet et les sphincters
 - Colostomie gauche permanente

- **TEMS (Transanal endoscopic microsurgery)**
 - Sélection de patient
 - Tumeur précoce
 - ? Suite à une réponse complète de néoadjuvant

Utilité de l'iléostomie en boucle

- Marquage préopératoire par stomothérapeute
- Pour «protéger» une anastomose à risque de fuite
 - Anastomose rectale basse
 - Territoire irradié
 - Pt immunosupprimé / dénutri
 - Selon constats peropératoires

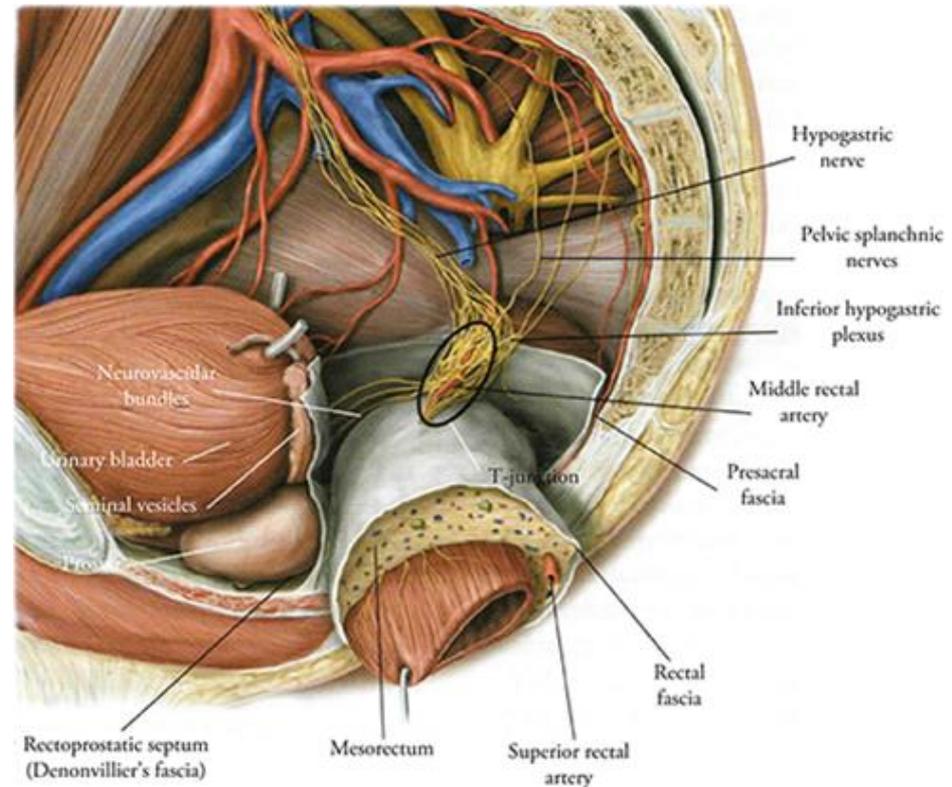
TME – Total mesorectal excision



Source: Gerard M. Doherty: Current Diagnosis & Treatment: Surgery, 14th Edition
www.accessmedicine.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Marge radiale circonférentielle

- *Circonférential radial margins (CRM)*
- Doit avoir une marge d'un mm en histopathologie



Source: Shane Y. Morita, Charles M. Balch, V. Suzanne Klimberg, Timothy M. Pawlik, Mitchell C. Posner, Kenneth K. Tanabe: *Textbook of Complex General Surgical Oncology*: www.accesssurgery.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

TEMS

- Sélection
 - Tumeur T1 (sous muqueuse)
 - Mobile
 - <4cm de taille
 - <40% circonférence paroi rectale
 - <6 cm de la marge anale
 - Bien ou modérément différencié
 - Absence d'invasion lymphovasculaire
 - N0 à l'IRM ou l'EE
 - ? s/p traitements néoadjuvants
- Pas de lymphadénectomie
 - T1 : 0-15%
 - T2 : 25%

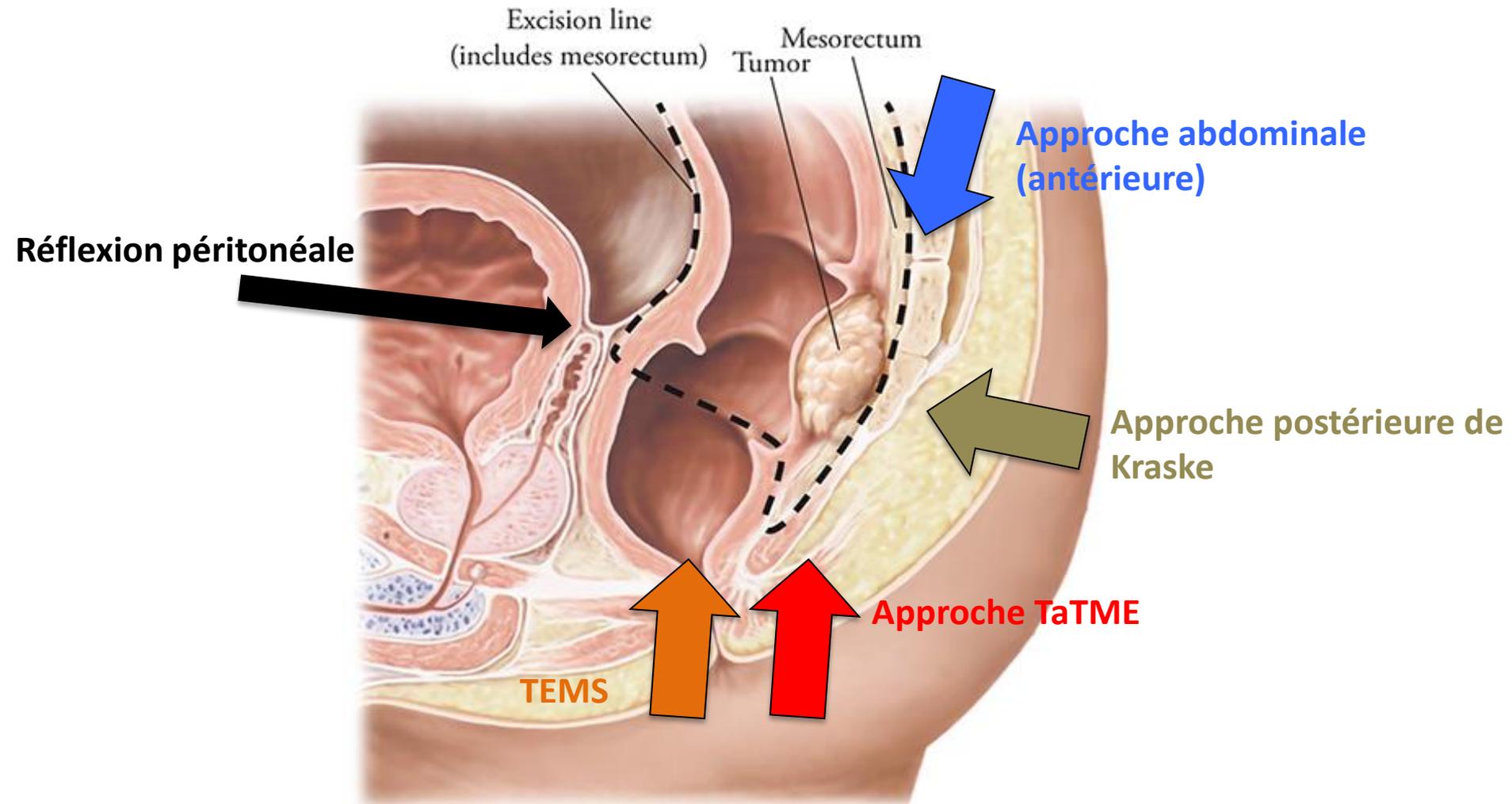


Source: Shane Y. Morita, Charles M. Balch, V. Suzanne Klimberg, Timothy M. Pawlik, Mitchell C. Posner, Kenneth K. Tanabe: *Textbook of Complex General Surgical Oncology*; www.accesssurgery.com
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Principes oncologiques

- Ligature de l'artère mésentérique inférieure
 - À sa jonction avec l'aorte
 - Ou après la branche colique gauche
- Marges rectales distales
 - Néo rectum supérieur : 5 cm
 - Néo rectum moy et inférieur
 - Souvent ad plancher pelvien
 - 1 cm est toléré
- Mésentère doit contenir au minimum 12 ganglions
 - Parfois non possible suite à un traitement néoadjuvant
 - Pas de ganglion en TEMS
- Effectuer chirurgie entre 5 et 12 semaines post néoadjuvant

Différente approche du rectum



Séquences «classiques» cancer rectum

Rectum supérieur

$cT_x N_x$

RAB

± Chimio adjuvante

Rectum moyen ou inférieur

$cT_{1-2} N_0$

RAB

± Chimio adjuvante

$cT_{3-4} N_0$ ou $cT_x N_+$

RöTx + Chimio
néoadjuvante

RAB+I
RAP

± Chimio adjuvante

CHIP - HIPEC

- Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
- Chirurgie morbide, longue mais potentiellement curative en carcinomatose péritonéale de CCR
 - Oxaliplatine 30 min à 43°
 - Mitomycine C 60-90 min à 41°



Terzi C *et al.* Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors

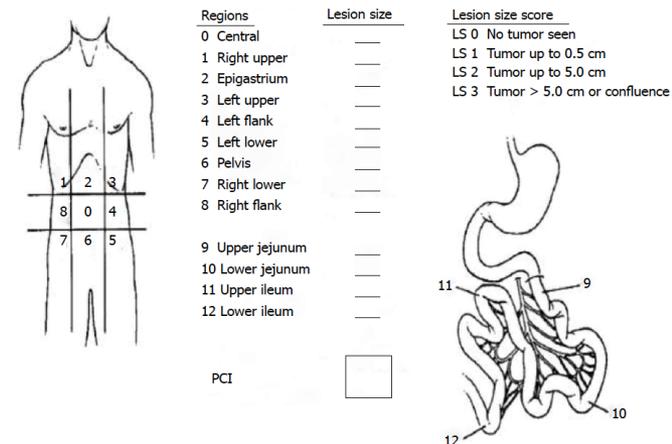


Figure 2 Sugraker peritoneal carcinomatosis index[®], PCI: Peritoneal carcinomatosis index.

Effets secondaires /
Complications spécifiques

Fuite anastomotique

- La grande crainte du patient et du chirurgien
- Entre 2 et 7%
 - Iléocolique: 1 à 3%
 - Coloanale: 10-20%
- Classiquement entre postop 5 et 7
 - 12% des fuites apparaissent après 1 mois
- Avastin
 - Risque associé de 1 à 10% selon la monographie
- Tx.
 - NPO, ATB, IV
 - Selon état clinique et gravité de la fuite: SOP vs drain

Diarrhées chronique s/p HCD

- Résection iléale
 - Malabsorption des sels biliaires
- Retrait de la valvule iléocaecale
 - Fait office de frein iléal
 - Reflux de bactéries coliques dans grêle
 - Pullulation bactérienne
- Résection côlon droit
 - Site d'absorption maximale du côlon
- Tx
 - Lopéramide
 - Choléstyramine

Syndrome résection antérieure basse

- 10 à 30% des RAB
- Sx
 - Ténesme
 - Urgence de défécation
 - Incontinence
- Amélioration clinique avec le temps
- Tx
 - Lopéramide, fibres po, biofeedback

Rétention urinaire post RAB / RAP

- Peut être secondaire à une cystite postop
- Peut être en lien avec un traumatisme nerveux sympathique ou parasympathique
- Tx.
 - ATB si cystite
 - Foley
 - ?Tx HBP sous-jacente

Dysfonction érectile post RAB / RAP

- Cunsolo et al: 59% des pts post RAP éprouvent une dysfonction érectile
- Dysfonction érectile
 - Atteinte des nervi erigentes (parasymphathiques)
- Éjaculation rétrograde
 - Atteinte des nerfs symphathiques
- Tx.
 - Bonne réponse habituellement avec Viagra et cie

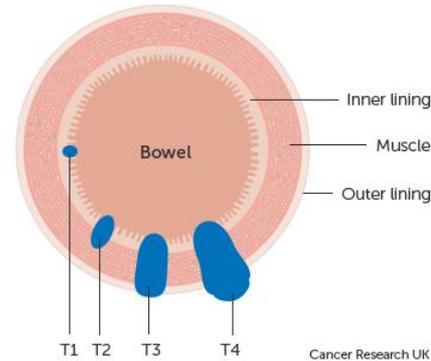
2. Radiothérapie

Dr Alexandra Waters



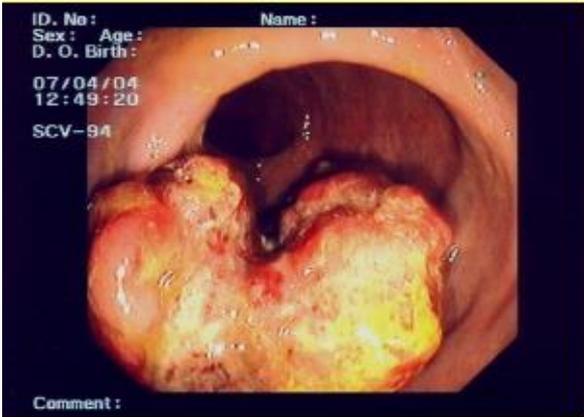
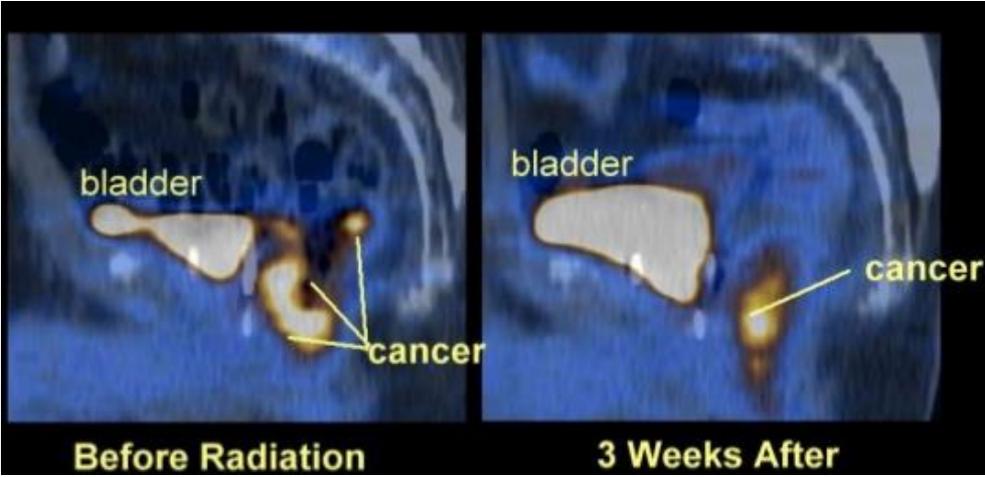
Indications

- Néoadjuvant
 - ✓ T3-4
 - ✓ N+



Objectifs:

- ✓ Diminuer les récurrences locorégionales de moitié (15% vs 30% historiquement)
- ✓ Permettre une préservation sphinctérienne 40 vs 20%
- ✓ Réponse complète dans 15-25% (fractionnement standard, chx 6-8 semaines post)
 - Observation non standard, à l'étude



Indications

- Adjuvante
 - T3?
 - T4
 - N+
- Traditionnellement, T3 = OUI, puisque diminue RLR *relatif* de moitié, mais avec l'amélioration des techniques chirurgicales, bénéfice absolu moins grand que ce qu'il était lors des études qui ont établi la pratique
 - Omission RT peut être considérée si tous les critères suivants remplis (selon NCCN): gr1-2, moins de 2mm envahissement mésorectum, pas envahissement lympho-vasc ni périméneural, rectum sup, *présentation en comité des tumeurs*
- Plus d'effets secondaires en adjuvant qu'en adjuvant
 - Grêle prend la place du rectum, moins résistant à RT
 - Justifie de tx néoadjuvant malgré risque de sur-traiter des pT1-T2N0 (20% en 2004)

Indications

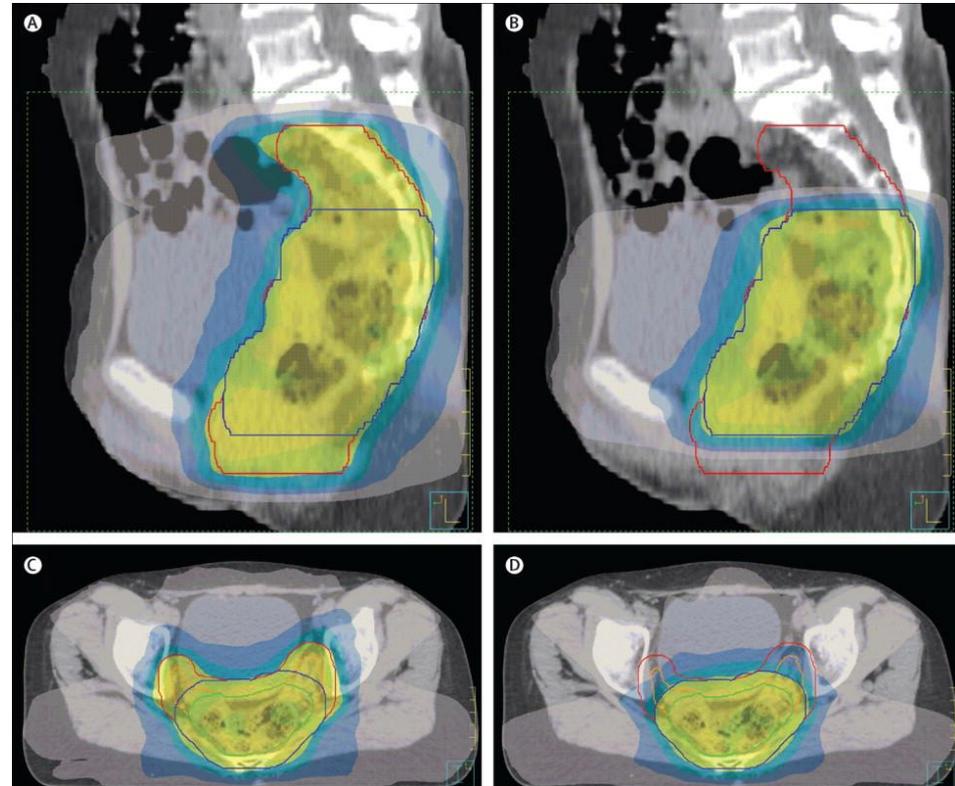
- Pt inopérable
 - RT pas considéré tx curatif
 - MAIS à référer quand même: downstaging, contrôle local, palliation

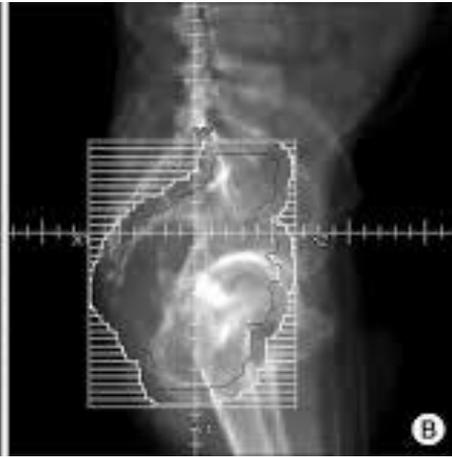
Dose et fractionnement

- 50.4Gy/28 fractions die 5x/semaine
 - 25 tx au pelvis, 3 tx ciblés sur lésion/anastomose
 - Chirurgie 6-8 semaines post
- 25Gy/5 fractions die sur 1 semaine (pas de chimiotx)
 - Même volume traité que fractionnement standard
 - Chx 1 semaine post vs retardée
 - Lorsque downstaging pas nécessaire
 - Moins efficace pour lésions distales
 - À discuter avec le chirurgien

Volume de traitement

- Mésorectum en entier
- Chaînes ganglionnaires
 - Iliques internes (limite sup +/- L5)
 - Obturatrices
 - Présacrée
 - Si T4: iliaques externes
 - Si atteinte vagin inf/ anus: +/- inguinaux





Préparation RT

- (Staging)
- IRM
- Rapport colonoscopie
- Consultation nutrition
- Scan planification
 - Protocole vessie pleine, opacification rectum, fusion IRM

Organes à risque/ effets secondaires aigus

- Grêle

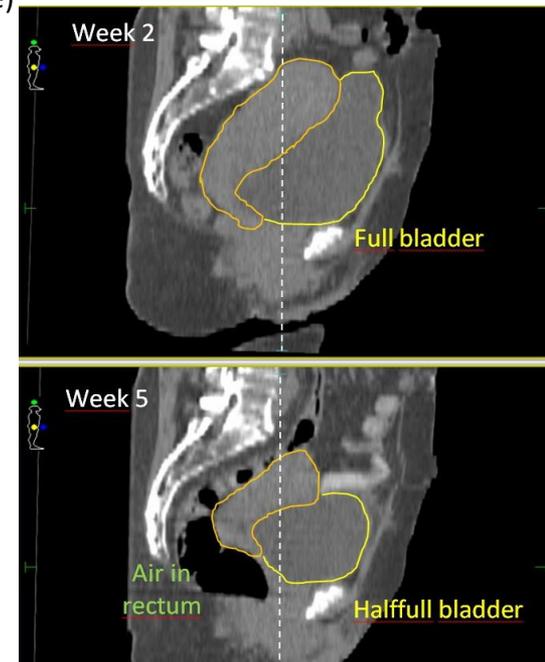
- Diarrhées
- Fréquence augmentée des selles
- Crampes abdo
- Proctite
- Ténésme
- Entérite

- Prévention: bon remplissage vésical lors de RT
- Gestion: Imodium, hydratation, r/o c.diff, diminution apport fibres, décadron, pause RT(rare)

- Peau

- Retard guérison plaie
- Surtout lésions distales: dermite région périanale, vulve/vagin

- Gestion: Bains de siège
- Flamazine
- Mépiléx



Organes à risque/ effets secondaires aigus

- Vessie/urètre

- Dysurie
- Pollakyurie

- Remplissage vésical lors de tx
- Gestion: r/o infection urinaire, limiter irritants (caféine, ROH, etc), tamsulosin et cie chez certains hommes

- Fatigue

Effets secondaires tardifs

- Endocrinien
 - Ménopause chez la femme + fibrose utérine
 - Fertilité hommes? Dépend de limite inf, existent moyens préventifs donc normalement transitoire
- Référence fertilité prn avant tx
- Digestif
 - Diarrhées
 - Incontinence si lésion traitée basse
- Peau
 - Fibrose
 - Télangiectasies
 - Perte pilosité

3.Chimiothérapie

Dr Sophie Savary Bélanger

Rôles de la chimiothérapie

- Diminuer les récurrences locales
 - *Radiosensibilisation*
- Diminuer les récurrences à distance

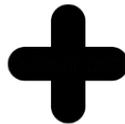
Rôles de la chimiothérapie

- Diminuer les récurrences locales
 - *Radiosensibilisation*
- Diminuer les récurrences à distance



Traitements combinés

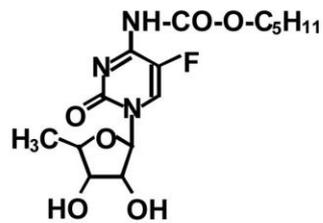
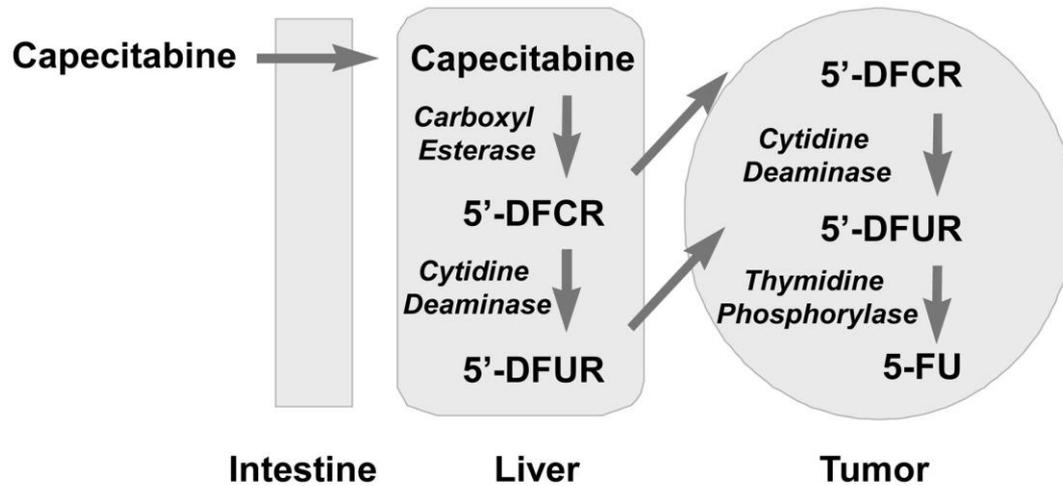
Choix du traitement systémique



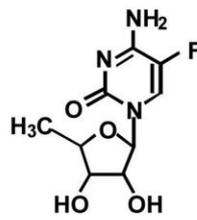
5-FU
En perfusion continue



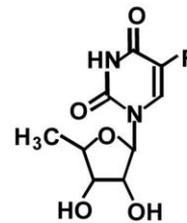
Capecitabine (*Xeloda*)
BID les jours de RT



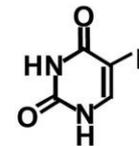
Capecitabine



5'-DFCR



5'-DFUR



5-FU

Traitements combinés

Choix du traitement systémique



PROS

- Pas de voie centrale
 - Temps technique
 - Temps infirmière
 - Complications
- En général bien toléré (dose)
- Générique (et même plus médicament d'exception 😊)

Traitements combinés

Choix du traitement systémique



PROS

- Pas de voie centrale
 - Temps technique
 - Temps infirmière
 - Complications
- En général bien toléré (dose)
- Générique (et même plus médicament d'exception 😊)

CONS

- Effets secondaires
- Prise *per os* par le patient

Effets secondaires

- Cytopénies
- Nausées
- Mucosite
- Diarrhées
- Syndrome palmoplantaire



Syndrome palmoplantaire

Grade***	Symptômes	1er épisode (dose)*	2e épisode (dose)*	3e épisode (dose) *	4e épisode (dose)
1	Changement minimal de la peau (ex. : érythème), indolore	100 %	100 %	100 %	100 %
2	Changement au niveau de la peau (ex. : desquamation, phlyctènes, œdème) accompagné de douleur, mais qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes	Retarder** puis 100 %	Retarder** puis 75 %	Retarder** puis 50 %	Cesser
3	Changement au niveau de la peau accompagné de douleur et qui interfère avec les activités quotidiennes	Retarder** puis 75 %	Retarder** puis 50 %	Cesser	-

*pourcentage de la dose initiale de capécitabine

**Suspendre la capécitabine en cours et retarder le traitement jusqu'à régression au grade 0 ou 1. Les doses suspendues/omises ne sont pas reprises plus tard et la durée n'est pas prolongée au-delà de 14 jours pour compenser.

***CTCAE version 3.0

FAQ Capecitabine

- On commence quand?
 - Le matin du 1^{er} jour de radiothérapie.
- On finit quand?
 - Le soir du dernier jour de radiothérapie.
- On le prend quand?
 - BID les jours de radiothérapie.

Avant de débiter...

Avis de l'INESSS (mars 2019)



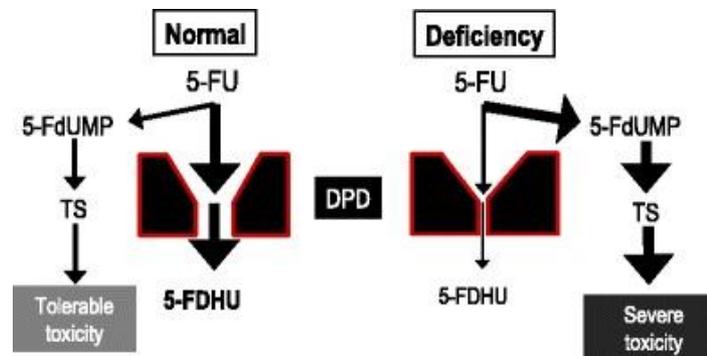
Le génotypage prospectif des allèles *DPYD* sélectionnés devrait être intégré dans la planification des traitements à base de fluoropyrimidines.

Avant de débiter...

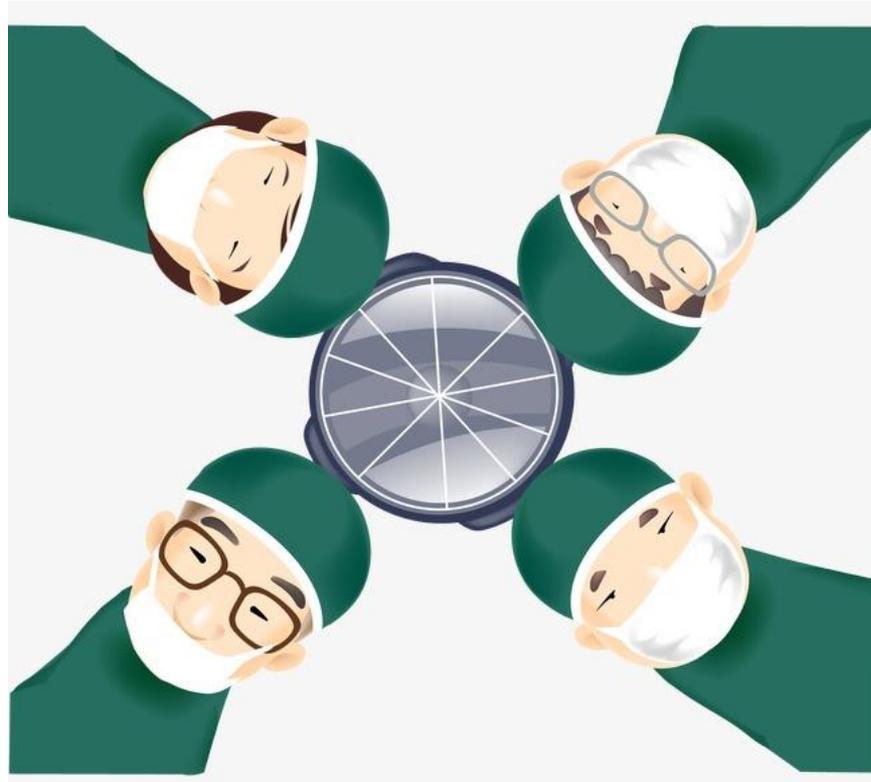
Avis de l'INESSS (mars 2019)



Le génotypage prospectif des allèles *DPYD* sélectionnés devrait être intégré dans la planification des traitements à base de fluoropyrimidines.

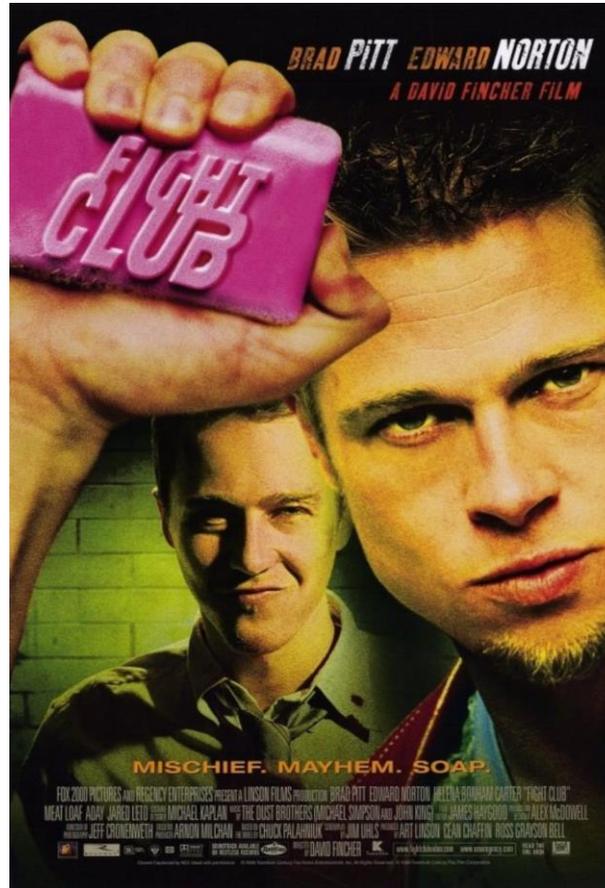


Pause : Chirurgie



**Revoir 1 mois post-op
avec rapport de pathologie**

Traitement adjuvant



Traitement adjuvant Selon le rapport de pathologie

Si...	Alors...
ypT ₀ N ₀	
ypT ₁₋₂ N ₀	
ypT ₃₋₄ N ₀	
ypN+	☹ FOLFOX/XELOX « pour compléter 6 mois »

Traitement adjuvant Selon le rapport de pathologie

Si...	Alors...
ypT ₀ N ₀	☺ Congé hémato
ypT ₁₋₂ N ₀	
ypT ₃₋₄ N ₀	
ypN+	☹ FOLFOX/XELOX « pour compléter 6 mois »

Traitement adjuvant Selon le rapport de pathologie

Si...	Alors...
ypT ₀ N ₀	☺ Congé hémato
ypT ₁₋₂ N ₀	Plutôt non
ypT ₃₋₄ N ₀	Plutôt oui (Xeloda/DeGramont?)
ypN+	☹ FOLFOX/XELOX « pour compléter 6 mois »

Traitement adjuvant Selon le rapport de pathologie

Si...	Alors...
ypT ₀ N ₀	☺ Congé hémato
ypT ₁₋₂ N ₀	Plutôt non
ypT ₃₋₄ N ₀	Plutôt oui (Xeloda/DeGramont?)
ypN+	☹ FOLFOX/XELOX « pour compléter 6 mois »

Note : Si pas de traitement néoadjuvant → Adjuvant tel que cancer du colon
Si récurrence métastatique → Traitement palliatif tel que cancer du colon



That's all Folks!

Questions, commentaires, insultes?

Ajustement posologique en fonction du génotype *DPYD*

RÉSULTATS POUR LES ALLÈLES TESTÉS	AJUSTEMENT POSOLOGIQUE
■ Résultats négatifs	A
■ Résultats positifs	
1236G > A (1 allèle)	B
1236G > A (2 allèles)	D
1236G > A et 2846A > T	D
1679T > G (1 allèle)	C
1679T > G (2 allèles)	F
1679T > G et 1236G > A	E
1679T > G et 2846A > T	E
DPYD*2A (1 allèle)	C
DPYD*2A (2 allèles)	F
DPYD*2A et 1236G > A	E
DPYD*2A et 1679T > G	F
DPYD*2A et 2846A > T	E
2846A > T (1 allèle)	B
2846A > T (2 allèles)	D

A	<p>■ Aucune indication de changement de la dose ou de la thérapie Un résultat négatif au génotypage d'allèles <i>DPYD</i> spécifiques (même combinés) ne peut garantir l'absence d'altération de l'activité DPD ou de toxicités sévères suivant un traitement à base de fluoropyrimidines. La vigilance doit être maintenue lors d'une première exposition aux fluoropyrimidines.</p>
B	<p>Réduction[†] de la dose standard initiale de 25-50 % Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction[†] de 50 %) ou une approche visant à optimiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction[†] de 25 %) est préférable.</p>
C	<p>Réduction[†] de la dose standard initiale de 50 %</p>
D	<p>Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction[†] de la dose initiale comprise entre 50 et 75 % peut être appliquée (opinion d'experts). Les circonstances individuelles de chaque patient devraient être considérées pour déterminer si une approche prudente (réduction[†] de 75 %) ou une approche visant à optimiser l'efficacité malgré un risque de toxicité potentiellement plus élevé (réduction[†] de 50 %) est préférable.</p>
E	<p>Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines En l'absence d'option thérapeutique valable, une réduction[†] de la dose initiale d'au moins 75 % peut être appliquée (opinion d'experts).</p>
F	<p>■ Éviter l'utilisation de fluoropyrimidines</p>

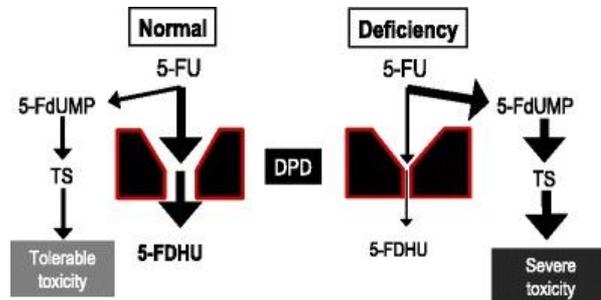
[†] Lors des cycles subséquents, la dose initiale recommandée doit être réajustée en fonction de la tolérance de chaque patient dans le but d'atteindre l'exposition maximale sécuritaire et d'optimiser l'efficacité du traitement. L'ajustement posologique initial dépend aussi d'autres éléments, incluant le protocole de chimiothérapie et les caractéristiques du patient.

Avant de débiter...

Avis de l'INESSS (mars 2019)



Le génotypage prospectif des allèles *DPYD* sélectionnés devrait être intégré dans la planification des traitements à base de fluoropyrimidines.



VARIANTE <i>DPYD</i>	FRÉQUENCE*		RÉDUCTION DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE <i>DPD</i> †
	Caucasiens	Afro-Américains	
c.1905+1G>A	1,2 % (50/4 300)	0,2 % (4/2 203)	50 % (p = 0,0011)
c.1679T>G	0,1 % (5/4 300)	0 % (0/2 203)	68 % (p = 0,044)
c.2846A>T	1,0 % (45/4 300)	0,2 % (4/2 203)	31 % (p = 0,17)
c.1129-5923C>G	4,3 % (184/4 300)	0,7 % (16/2 203)	35 % (p = 0,025)

Références

- NCCN, version 2.2019
- Current Diagnosis & Treatment: Surgery 14th edition
- Textbook of Complex General Surgical Oncology, 2018
- Corman's colon and rectal surgery, 7th edition
- Terzi C et al. Peritoneal carcinomatosis of gastro-intestinal tumors. World gastroenterol 2014. Oct 21; 20(39): 14371-14380