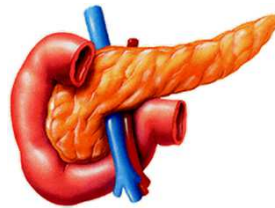


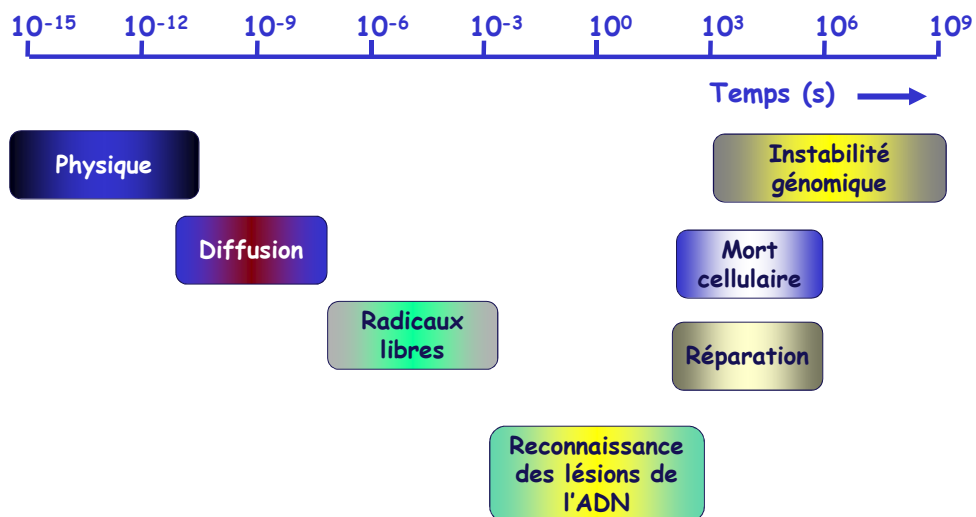
Radiothérapie des tumeurs digestives non colorectales chez le sujet âgé



Florence Huguet
Hôpital Tenon, Paris

DIU d'Onco-Gériatrie 2011-2012

Mécanismes d'action des radiations ionisantes



Objectifs de l'association chimioradiothérapie

- Améliorer le contrôle loco-régional
- Améliorer la **survie**
- Diminuer la toxicité au niveau des **tissus sains**
- Permettre un traitement **conservateur**

Définitions

- **Schémas séquentiels :**



3 cycles de chimiothérapie (CT) puis RTE en fractionnement classique

- **Schémas alternés :**

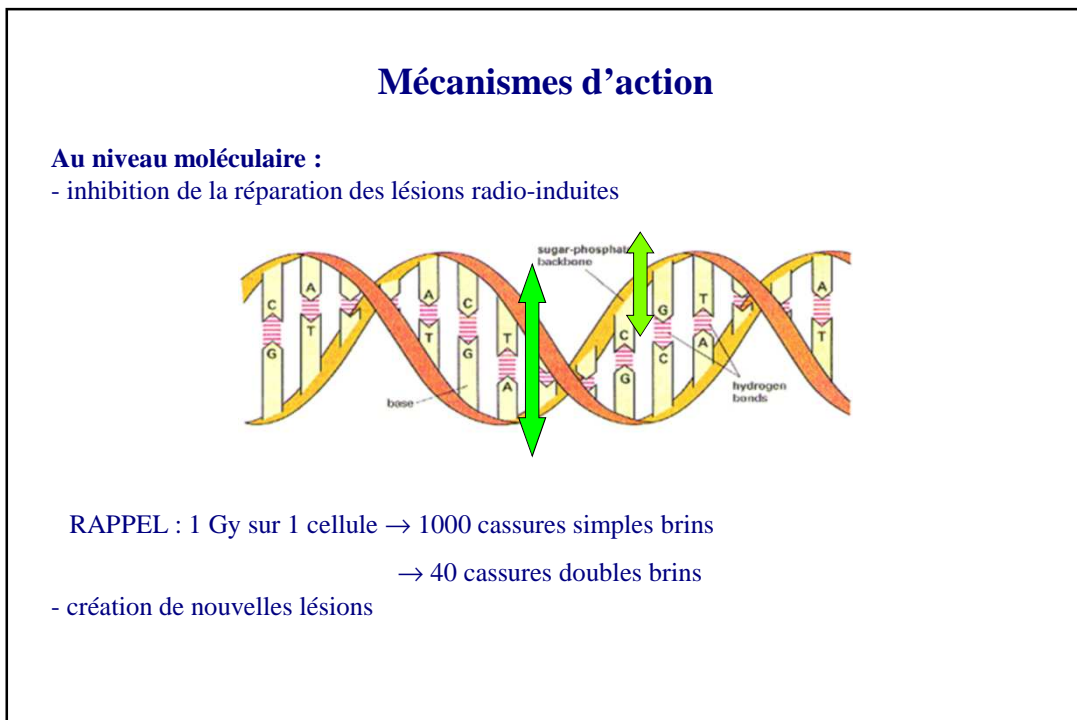
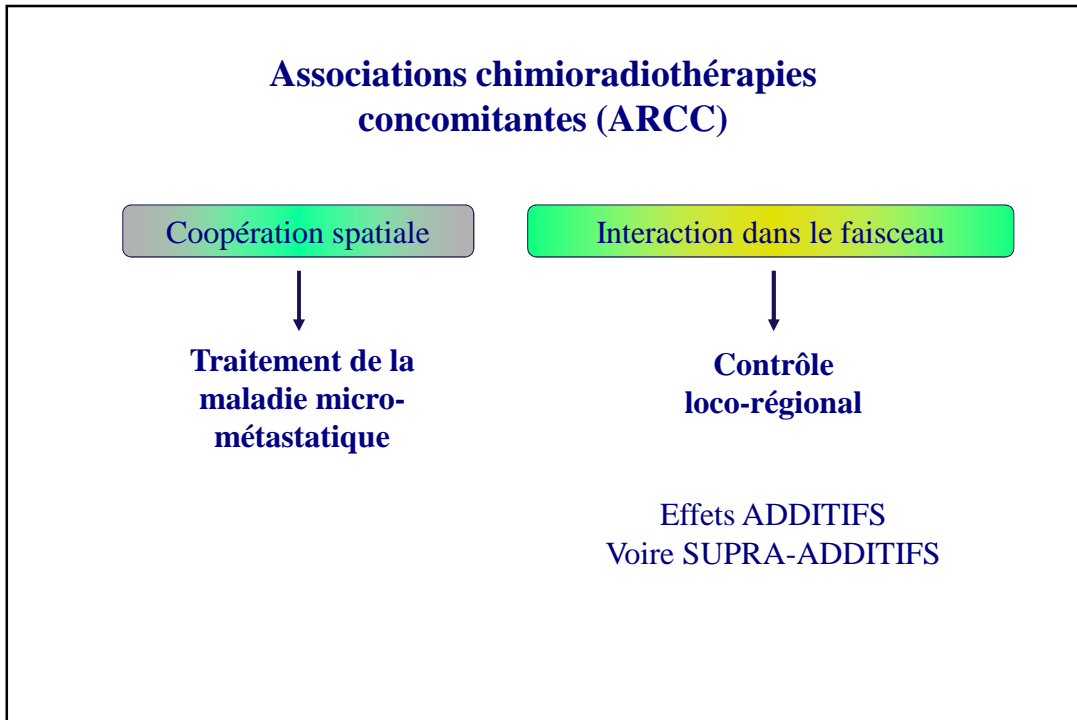


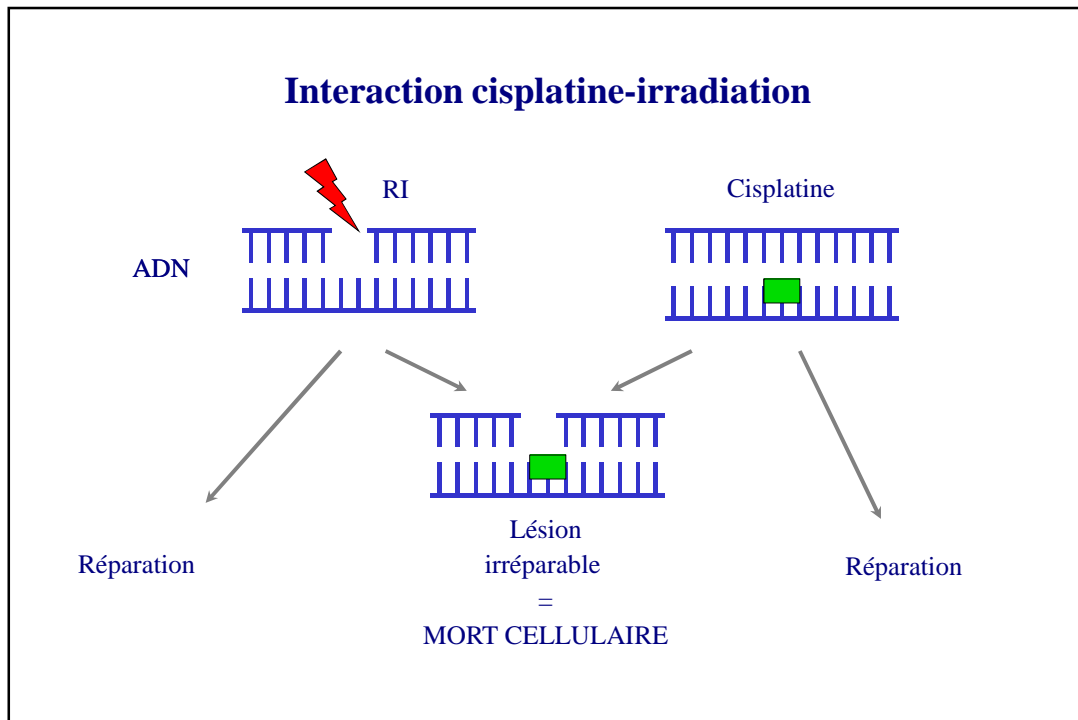
Des séquences de RTE (15-20 Gy) sont insérées entre les cycles de CT

- **Schémas concomitants :**



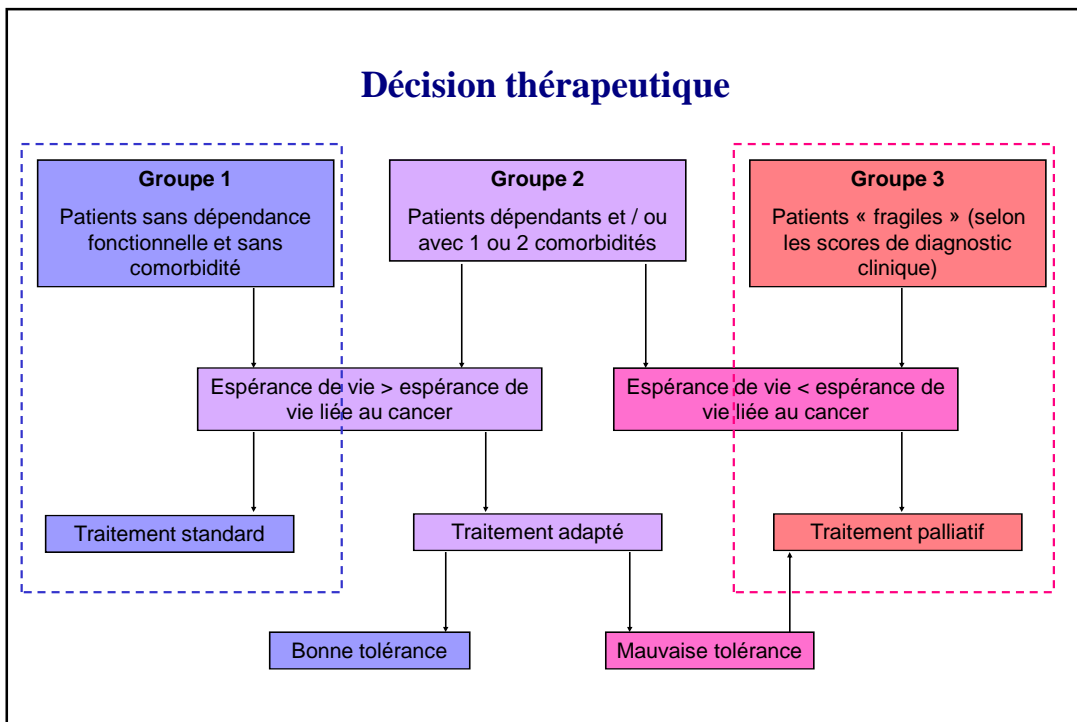
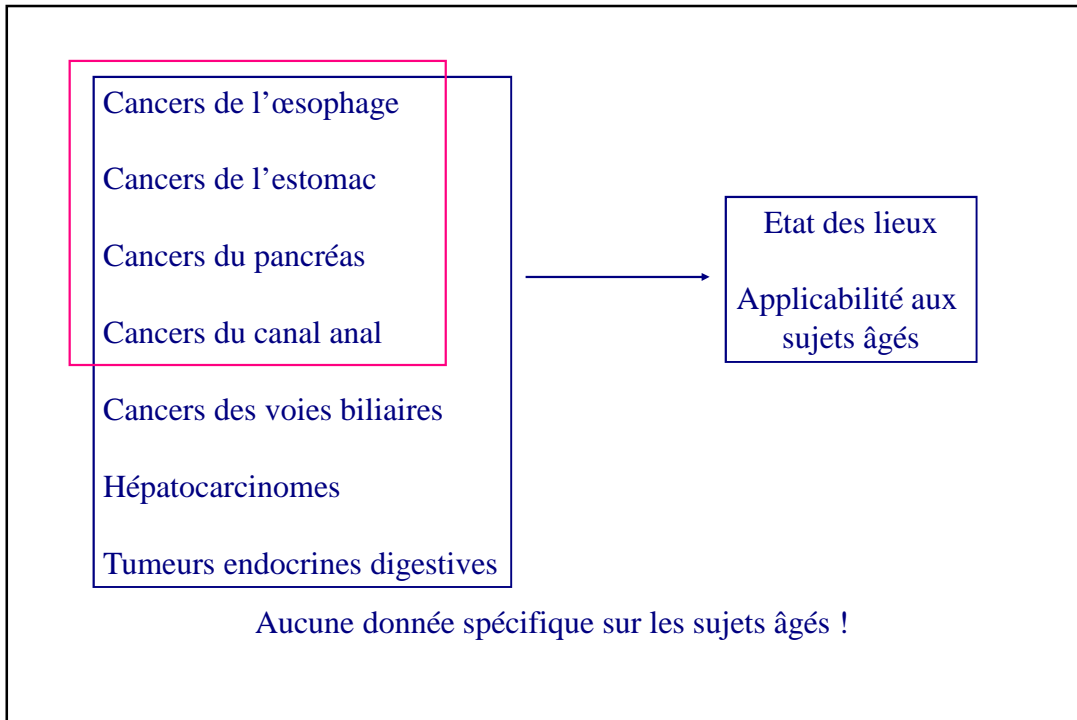
RTE en fractionnement classique sensibilisée par CT conventionnelle (5FU-cisplatine) ou par de faibles doses quotidiennes de CT (5FU)





Principales molécules utilisées

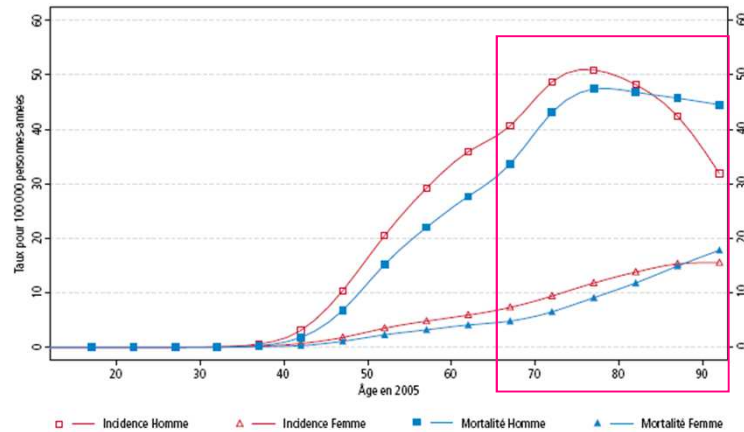
- **5FU** : inhibition de la synthèse de l'ADN (fausses bases)
→ effet radiopotentialisateur maximal si perfusion continue
(200-300 mg/m²/j) ou per os (**Xeloda®** x 2 / j)
- **Cisplatine, oxaliplatine, carboplatine** : inhibition de la réparation des lésions radio-induites par ajout de nouvelles lésions
→ 2 H avant la séance pour le CDDP
- **Mitomycine C, hydroxyurée** (Hydréa®), **bléomycine, anthracyclines, étoposide** (Celltop®)
- **Gemcitabine** : radiosensibilisateur très puissant, difficile à manier
- **Taxanes, irinotécan, topotécan** : à l'étude



Cancers de l'œsophage : Epidémiologie

En France : 4721 nouveaux cas en 2005, incidence en diminution

3850 décès en 2005 (survie à 5 ans < 10% tous stades confondus)



Bélot A, Velten M, Grosclaude P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, décembre 2008.

Cancers de l'œsophage : Etat des lieux

Stratégie thérapeutique

- patient opérable, tumeur résécable

chirurgie
chimiothérapie néo-adjuvante
chimiothérapie ou CRT adjuvante non indiqués

- tumeur non résécable

chimioradiothérapie exclusive
chirurgie après chimioradiothérapie

- patient métastatique

soins de confort (prothèse, gastro ou jéjunostomie)
chimiothérapie palliative
chimioradiothérapie palliative

Cancers de l'œsophage : Radiothérapie

RTOG 85-01 (Herskovic A. *NEJM* 1992)

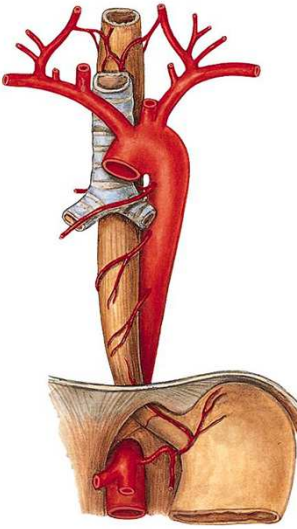
		Survie médiane
		9 mois
R	<ul style="list-style-type: none"> → RTE seule 64 Gy → RTE 50 Gy + 5FU 1000 mg/m² J1-4, CDDP 75 mg/m² J1 	12.5 mois

CT : 4 cycles à S1, S5...S8, S11
 RT : 5 x 2 Gy / semaine, photons MV, tous les fx / j
 Volumes : - régional : sus-claviculaire (sauf 1/3 inf), médiastin, jonction oesogastrique
 - « boost » : tumeur + 5 cm crânio-caudal
 Doses : 64 Gy = 50 Gy régional + 14 Gy ; 50 Gy – CT = 30 Gy régional + 20 Gy

Cancers de l'œsophage : Radiothérapie

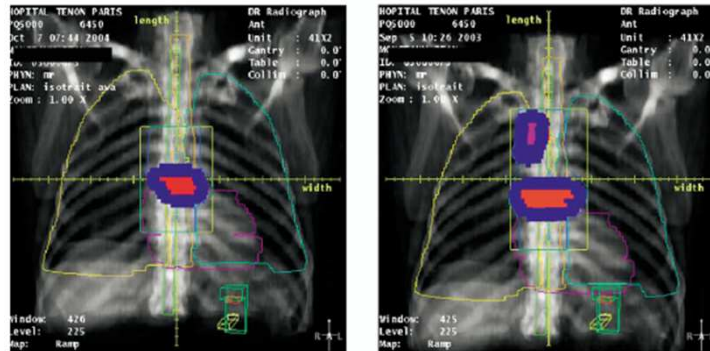
Association chimioradiothérapie concomitante :

- dose : 50 à 55 Gy soit 6 semaines de traitement
- chimio : 5-FU + cisplatine la 1ère et la 5ème semaine d'irradiation
 - attention à la **fonction rénale !**
- volume : tumeur + marge de 5 cm en haut et en bas et 2 cm latéralement
 - attention au **volume de cœur irradié !**



Cancers de l'œsophage : Radiothérapie

Fusion d'images scanner - scintigraphie FDG



Cancers de l'œsophage : Radiothérapie

1- Effets secondaires aigus : dysphagie ± brûlures rétrosternales et RGO

⇒ **traitement** : alimentation mixée et fractionnée
 suppression des aliments acides et de l'alcool...
 alginates, antalgiques, corticoïdes, anesthésiques locaux

Prise en charge nutritionnelle +++

2- Effets secondaires tardifs :

a/ sténose post-radique (< 5% des cas)

- physiopathologie : lésions vasculaires et lente fibrose
- clinique : dysphagie (diagnostic différentiel = rechute)
- fibroscopie : sténose régulière à muqueuse lisse

⇒ **traitement** : dilatation endoscopique et régime mixé, endoprothèse

b/ ulcères et fistules : rechercher une rechute tumorale

Cancers de l'œsophage : Radiothérapie

Autres effets secondaires :

- **cœur** : péricardite aiguë (rare) peut se voir précocement si forme complète (20 à 50% tamponnades)

⇒ **traitement** : AINS et salicylés ± drainage chirurgical de la tamponnade

péricardite chronique, ischémie myocardique (rare)

- **poumon** : pneumopathie radique (5 à 15%), début 2 à 6 mois post RTE
dyspnée → SDRA → ± surinfection → DC (<2%), toux sèche ± fièvre
RADIO: pneumopathie alvéolaire ± pleurésie

⇒ **traitement** : corticoïdes

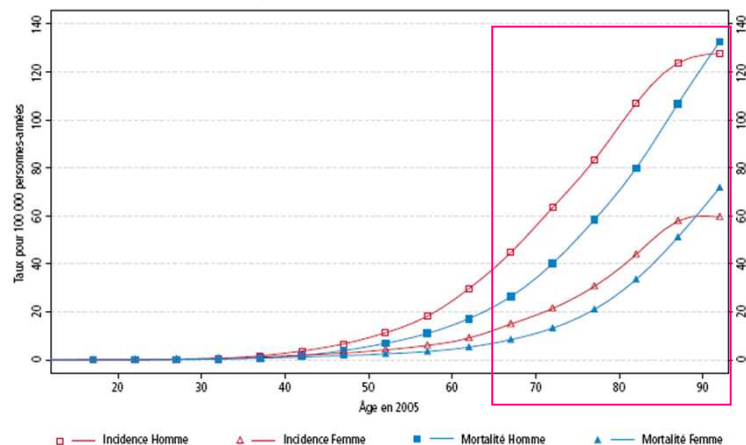
fibrose pulmonaire (> 20Gy), déficit respiratoire (fonction volume irradié et fonction respiratoire initiale)

Radio : fibrose pulmonaire dessinant fx d'irradiation

Cancers de l'estomac : Epidémiologie

En France : 6790 nouveaux cas en 2005

4750 décès en 2005 (survie à 5 ans <10-15% tous stades confondus)



Bélot A, Velten M, Grosclaude P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, décembre 2008.

Cancers de l'estomac : Stratégie thérapeutique

- Formes localisées :

chirurgie

type de curage : D1 ? D2 ?

CT – CRT – CT adjuvante

chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante

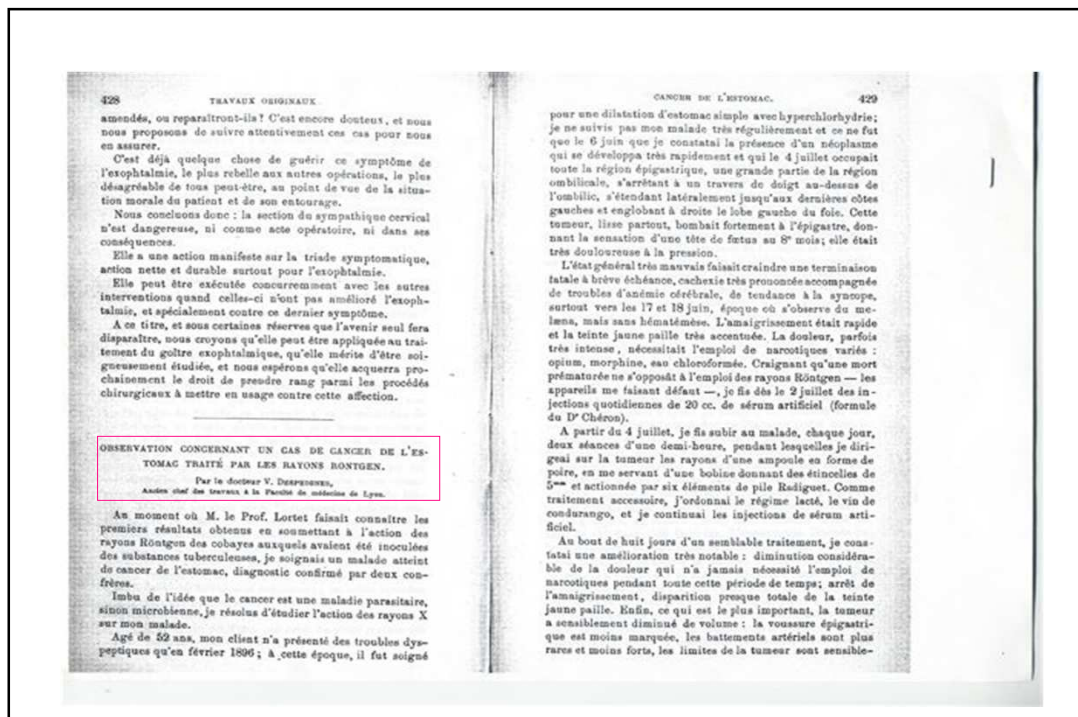
= **standard (N+)**

CRT néo-adjuvante (cardia) ?

- Formes métastatiques :

chimiothérapie

RTE à visée hémostatique si besoin



Cancers de l'estomac : Radiothérapie

Mac Donald (NEJM 2001) : après chirurgie

R → **Surveillance**
R → **CRT 45 Gy + 5FU- acide folinique – CT x 2**

J0 J28

- CT 5FU 425 mg/m² + AF 20 mg/m² IV bolus J1 à J5
- CT 5FU 400 mg/m² + AF 20 mg/m² IV bolus J1 à J3 ou J4
- RTE 45 Gy (1.8 Gy x 5/sem) dans le lit T et les aires ganglionnaires régionales

Cancers de l'estomac : Radiothérapie

Mac Donald (NEJM 2001) : après chirurgie

	chir. seule	chir + CRT
Médiane de survie	27 mois	36 mois
Survie à 3 ans	41%	50%
Médiane SSR	19 mois	30 mois
SSR à 3 ans	31%	48%

Percentage Surviving

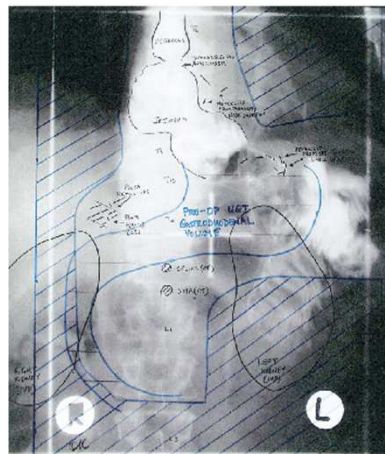
Months after Registration

Cancers de l'estomac : Radiothérapie

TYPE OF TOXIC EFFECT	NO. OF PATIENTS (%)
Hematologic	148 (54)
Gastrointestinal	89 (33)
Influenza-like	25 (9)
Infection	16 (6)
Neurologic	12 (4)
Cardiovascular	11 (4)
Pain	9 (3)
Metabolic	5 (2)
Hepatic	4 (1)
Lung-related	3 (1)
Death†	3 (1)

17% d'arrêt pour toxicité

I. J. Radiation Oncology • Biology • Physics Volume 52, Number 2, 2002



Tolérance souvent médiocre

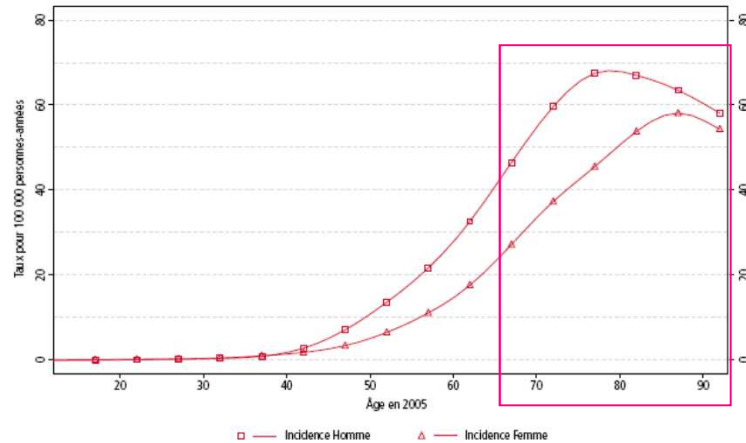
Cancers de l'estomac : Applicabilité aux sujets âgés

CRT post-opératoire réservée aux sujets en très bon état général !

Cancers du pancréas : Epidémiologie

En France : 7220 nouveaux cas en 2005 (4900 en 2000)

7790 décès en 2005 (survie à 5 ans < 5% tous stades confondus)



Bélot A, Velten M, Grosclaude P, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, décembre 2008.

Cancers du pancréas : Stratégie thérapeutique

1- patient opérable, tumeur résécable : 20% des cas
 chirurgie (DPC, SPC) : 80% de rechutes
 chimiothérapie adjuvante
 ± CRT adjuvante ?

2- tumeur localement avancée : 30% des cas
 chimiothérapie x 3 mois puis CRT si non progressif
 chimiothérapie exclusive ?
 chirurgie après traitement médical ?

3- patient métastatique d'emblée : 50% des cas
 soins de confort (prothèse biliaire, antalgiques)
 chimiothérapie palliative

Cancers du pancréas : Stratégie thérapeutique

Traitement des cancers du pancréas réséquables

Traitement standard = CHIRURGIE

- Médiane de survie : **12 à 20 mois** (20% de survie à 5 ans)
- Envahissement **ganglionnaire** : 75-80% des cas
- Risque important de **récidive loco-régionale** : 80% des cas
 - place d'un traitement **adjuvant** ?
 - place d'un traitement **néo-adjuvant** ?

Cancers du pancréas : Stratégie thérapeutique

Traitement des cancers du pancréas réséquables : méta-analyse

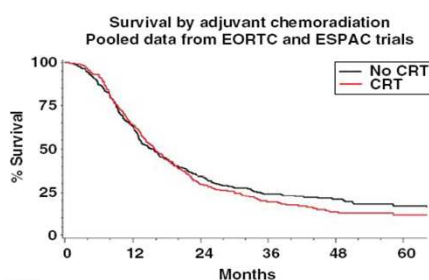


Figure 2 Kaplan-Meier survival estimates by adjuvant chemoradiation in the EORTC and ESPAC1 trials (CRT = adjuvant chemoradiation).

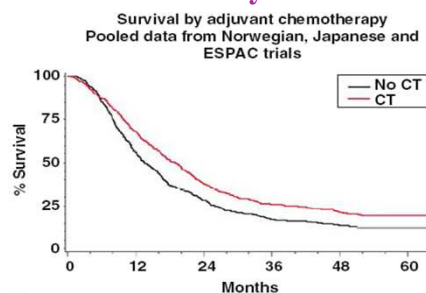
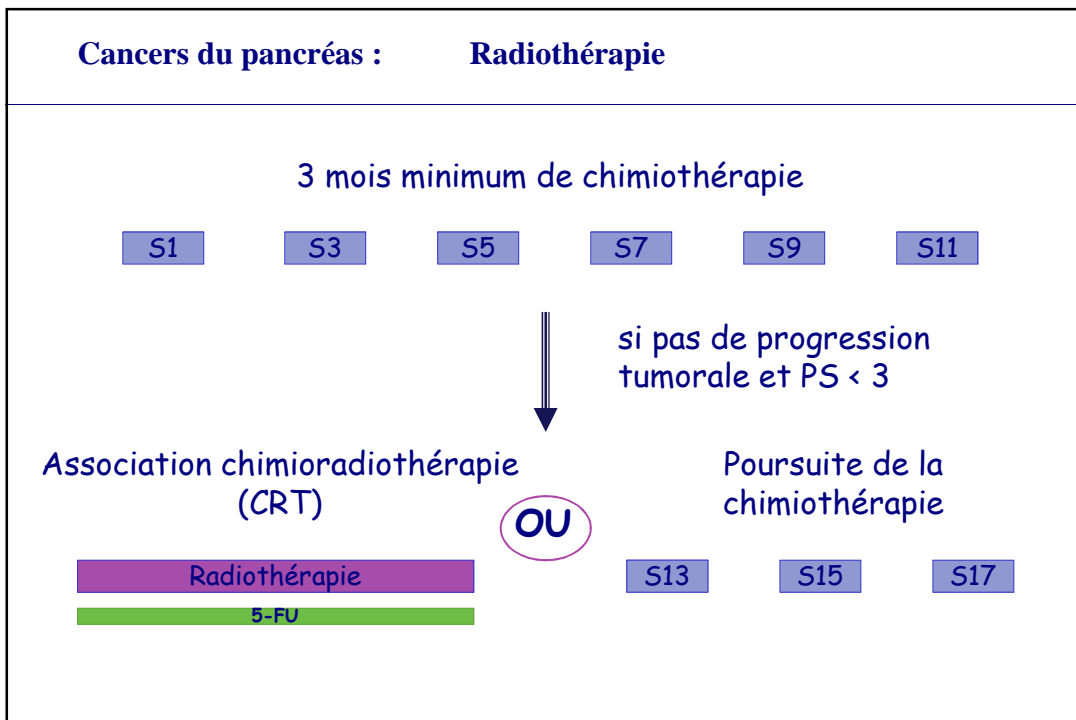
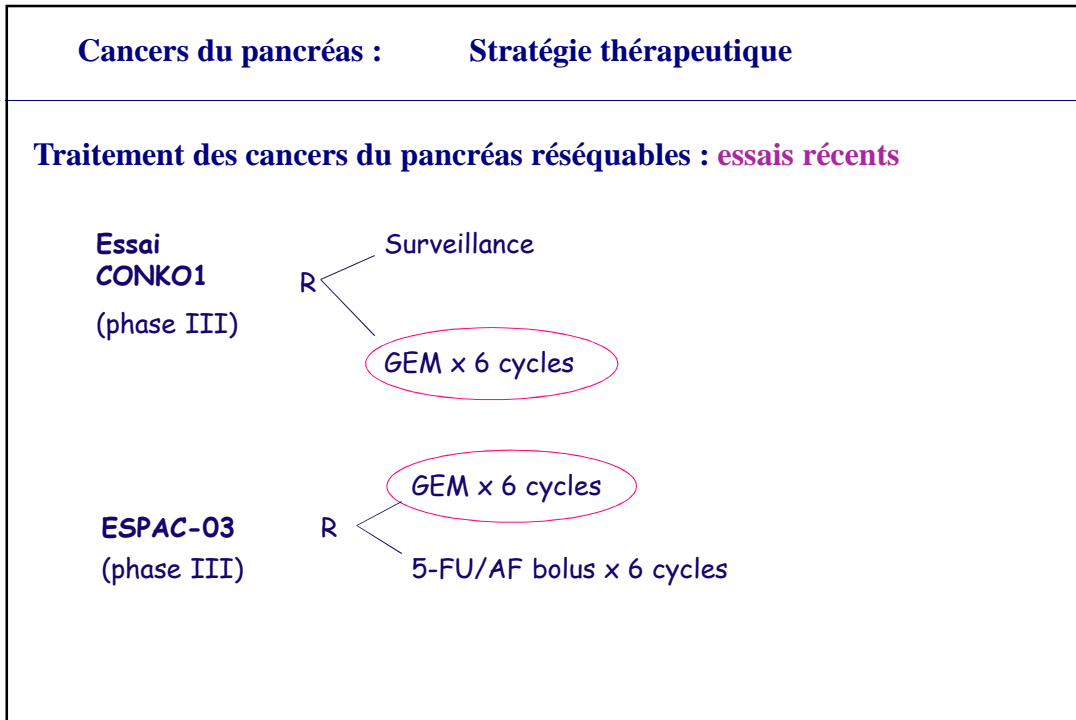


Figure 4 Kaplan-Meier survival estimates by adjuvant chemotherapy in the Norwegian, ESPAC1 and Japanese trials (CT = adjuvant chemotherapy).

Confirmation des résultats de l'ESPAC-1

Bénéfice de l'ARCC en cas de **marges envahies**

Stocken et al. BJC 2005



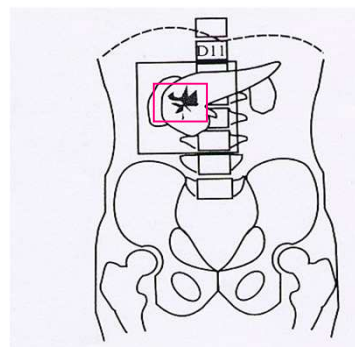
Cancers du pancréas : Radiothérapie

- **Volume-cible :**

volume tumoral ou lit opératoire

ADP suspects

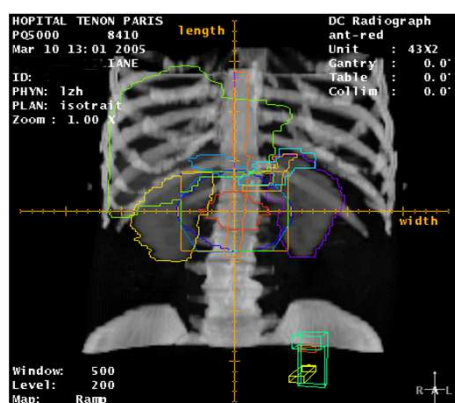
simulation VIRTUELLE



- **Dose :** 50,4 à 54 Gy en 5 à 6 semaines, 5 séances par jour

- **Association chimioradiothérapie concomitante avec 5-FU :** bénéfice en terme de survie par rapport à la RTE seule

Cancers du pancréas : Radiothérapie



Cancers du pancréas : Radiothérapie
<p>Effets aigus : - asthénie</p> <ul style="list-style-type: none">- nausées, vomissements, anorexie- ulcérations épigastriques- diarrhée
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>⇒ traitement : régime sans résidu suppression des aliments acides et épicés anti-émétiques avant RTE, Imodium IPP</p></div>
<p style="text-align: center;">Prise en charge nutritionnelle +++</p>

Cancers du pancréas : Applicabilité aux sujets âgés
<p>Pas de série publiée spécifiquement pour les sujets de plus de 75 ans</p> <p>Diagnostic plus fréquemment avancé si > 70 ans</p> <p>Stratégie thérapeutique très liée à l'indice de performance</p> <p>Chimioradiothérapie : pas de diminution de l'efficacité avec l'âge à réserver aux patients en très bon état général</p>

Cancers du canal anal : Epidémiologie

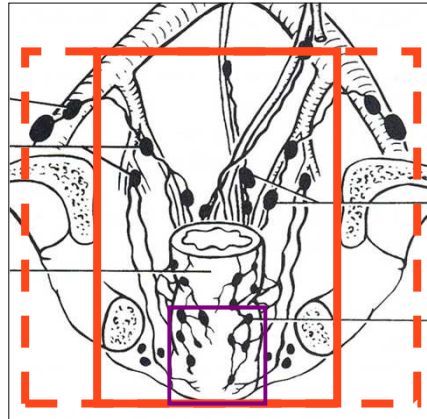
- Rare ~ 600 nouveaux cas / an
- Carcinome épidermoïde dans 95% des cas
- Age moyen : 65 ans, sex ratio : 5 / 1
- 5 % métastatiques au diagnostic
- Facteurs de risque : infection à HPV (Human Papilloma Virus) 16-18, HIV, HSV II, Chlamydia trachomatis, homosexualité, maladie de Crohn, maladie de Verneuil

Cancers du canal anal : Stratégie thérapeutique

Stade	Stratégie thérapeutique	Résultats
T < 4 cm N0	Radiothérapie exclusive : - 45 Gy en 5 semaines (9 Gy/sem) par 4 fx dans le canal anal et les aires ganglionnaires - repos de 4 à 6 semaines - complément de 20 Gy sur le volume tumoral (faisceau périnéal direct ou 4 fx réduits ou curiethérapie interstitielle)	Survie à 5 ans = 70-80 % Conservation sphinctérienne = 70-90 %
T > 4 cm et/ou N+	CRT (5 FU + mitomycine ou CDDP pendant la 1 ^{ère} et 5 ^{ème} semaine de RTE) selon le même schéma	Survie à 5 ans = 50-60 % Conservation sphinctérienne = 30-50 %

Cancers du canal anal : Radiothérapie

- **PTV1 : 45 Gy**
 - Canal anal
 - Bas rectum
 - Marge anale
 - Ganglions pelviens
 - Péri-rectaux
 - Présacrés
 - Inguinaux ?
- **PTV2 : 15 Gy**
 - Lit tumoral
 - Ganglions envahis



Cancers du canal anal : Radiothérapie

Effets aigus fréquents : anite, vulvite
 diarrhée, douleurs abdominales
 cystite (vérifier ECBU)

⇒ **traitement** : régime sans résidu
 soins locaux+++ (Bleu de Millian)
 anti-spasmodiques, Imodium

Cancers du canal anal : Applicabilité aux sujets âgés

Pas de série publiée spécifiquement pour les sujets de plus de 75 ans

Chimioradiothérapie :

à réserver aux patients en bon état général

5-FU-mitomycine C si insuffisance rénale

Conclusions

Association chimioradiothérapie : traitement **efficace** mais **toxique**

- alternative à une chirurgie lourde
- indication à valider en RCP
- à réserver aux sujets en bon état général et bien entourés
- importance de la prise en charge nutritionnelle +++
- progrès à faire pour diminuer la toxicité des traitements