

Stratégies thérapeutiques médicales du cancer colo-rectal métastatique (CCRm)

- **Distinguer les formes accessibles à un traitement à visée curative, potentiellement curative, définitivement palliative**
- **Connaître les éléments indispensables à présenter en RCP**
- **Quelle stratégie adopter vis à vis de la lésion primitive ?**
- **Les différentes stratégies de chimio. palliatives**
- **Comment évaluer la réponse thérapeutique des CCRm sous traitement ?**

Distinguer les formes accessibles à un traitement à visée curative, potentiellement curative, définitivement palliative

- **opérabilité = terrain**
- **extirpabilité (ou possibilité radio-fréquence) de toutes les métastases**
- **foie** laisser parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire, et un volume résiduel > 25% à 40% de foie sain
- **péritoine** extirpabilité des lésions > 2 mm

Distinguer les formes accessibles à un traitement à visée curative, potentiellement curative, définitivement palliative

Définitivement palliative

- **car terrain et/ou exérèse complète impossible**
- **sites non résécables (osseux, cérébral...) et/ou multiplicité empêchant d'envisager la résection de tous les métas (miliaire métastatique pulmonaire...)**

Traitement potentiellement curatif

- **non extirpables par leur nb ou leur localisation, mais pouvant le devenir en cas de réponse à CT**
- ***destruction par radio-fréquence per-op. ou per-cutanée* = complémentaire de chirurgie peut modifier le pronostic (lésions \leq 3 cm à + 1cm des voies biliaires)**

Connaître les éléments indispensables à présenter en RCP

Chirurgien et radiologue expérimentés en pathologie du foie

- Bilan d'extension et comorbidités :
 - examen clinique (état général OMS, état nutritionnel...),
 - scanner TAP,
 - biologie (hépatique, créatininémie, albuminémie, ACE)
 - ± IRM, volumétrie hépatique et/ou TEP scan
- LDH, leucocytes et phosphatases alcalines **valeur péjorative**
- Examen anatomopathologique **et statut gène *KRAS* tumoral**
- Séquences thérapeutiques antérieures (**chir., radiothérapie, radiofréquence, chimiothérapie**) et **toxicité, notamment neuro.**

Quelle stratégie adopter vis à vis de la lésion primitive ?

Si l'objectif est curatif

- **exérèse + éventuel 1^{ier} temps hépatique (radiofréquence, métastasectomie, ligature portale droite)**
- **séquence peut être inversée**

Si formes définitivement palliatives

- **si la tumeur primitive est symptomatique soit chirurgie, soit endoprothèse (si sténose sans anémie)**
- **si la tumeur primitive est non symptomatique**
registre et méta-analyse = **bénéfice en survie globale en cas de résection de t. primitive (NS si ACE très élevé)**

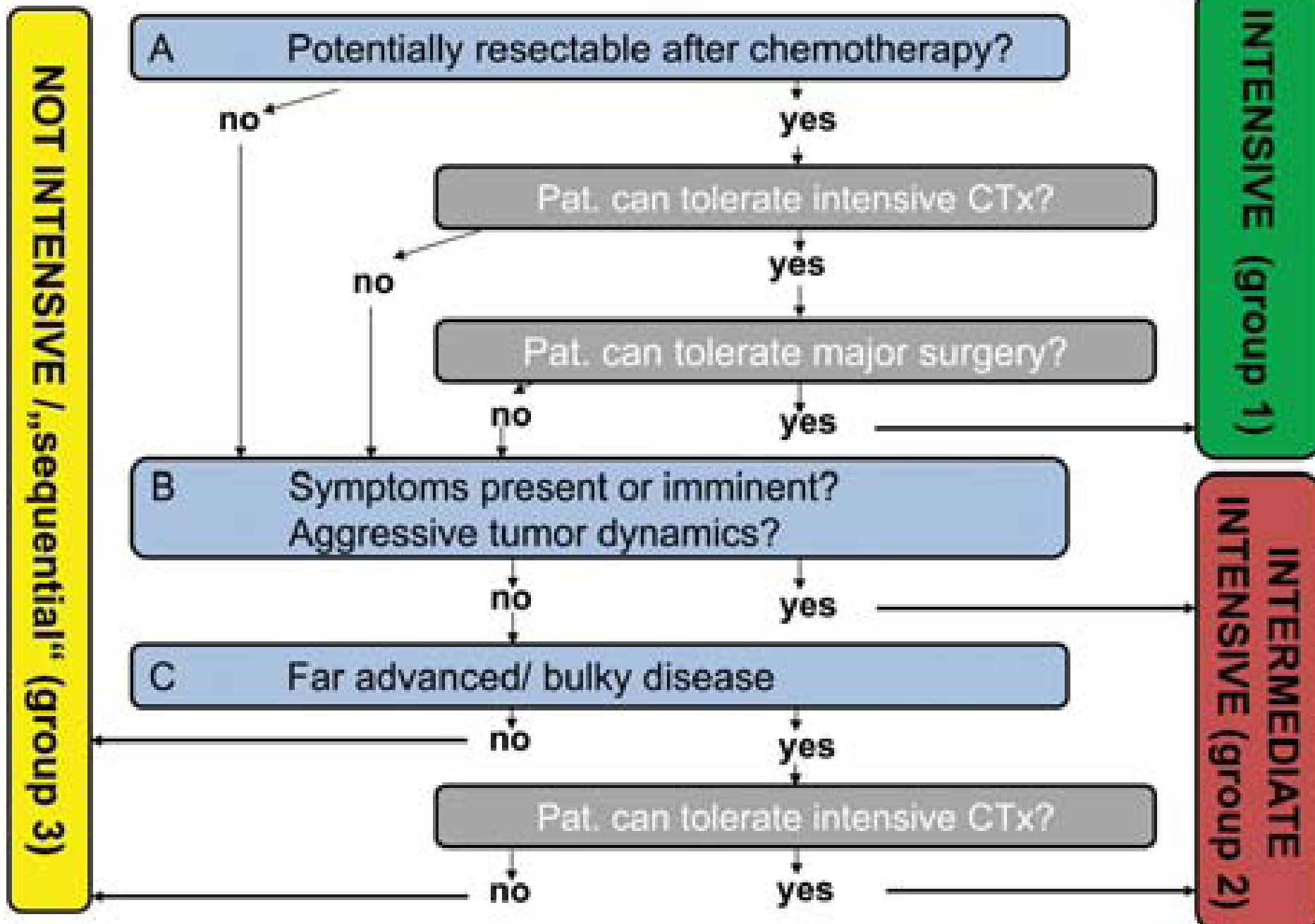
Les différentes stratégies palliatives situation potentiellement curative

=> tri-thérapie (bi-CT+bioth ou tri-CT)

- **morbidité** hépatectomie majorée si plus de 6 CT
- opérer dès que les métas deviennent résécables **sans attendre au-delà de 4 mois**
- maxi de réduction tumorale **entre 2 et 4 mois**
- **délai de 4 à 6 semaines** entre fin CT et chirurgie

Les différentes stratégies palliatives situation définitivement palliative

- **Si état général conservé et peu symptomatique**
=> **mono-CT (LV5FU2 ou capécitabine) ± bevacizumab**
puis ajout oxaliplatine ou irinotécan si progression
- **Si réponse ou stabilité tumorale après 6 mois de CT**
pause thérapeutique selon facteurs faible évolutivité
 - **plaquettes < 400 G/L avant traitement**
 - **normalisation de l'ACE**
 - **1 seul site métastatique**
 - **bon état général**
 - **LDH et phosphatases alcalines normaux**



Quel traitement pour quel malade ?

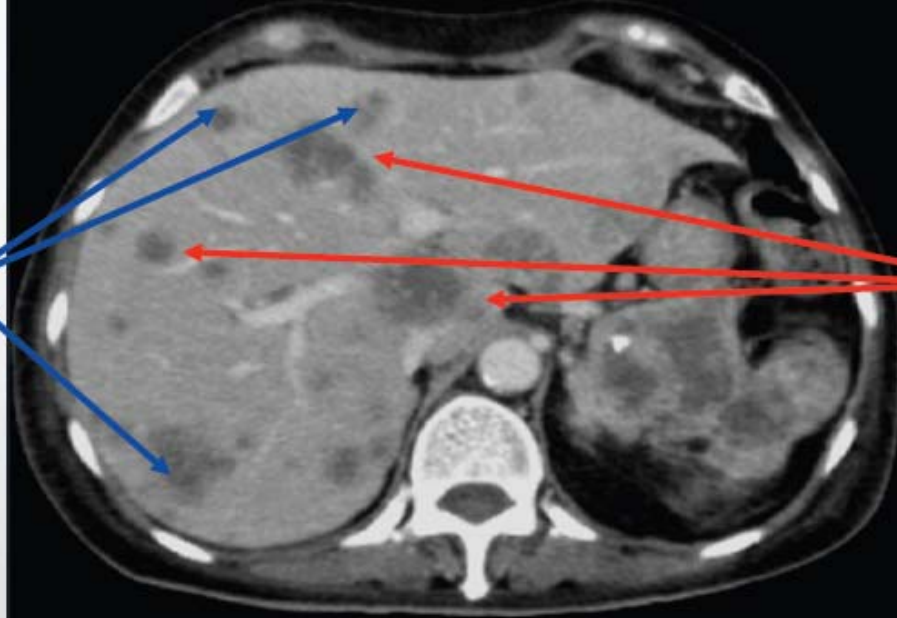
Group	Clinical presentation	Treatment aim	Treatment intensity
0	Clearly R0-resectable liver and/or lung metastases	<ul style="list-style-type: none"> • Cure, decrease risk of relapse 	Nothing or moderate (FOLFOX)
1	<p>Not R0-resectable liver and/or lung metastases only which</p> <ul style="list-style-type: none"> • Might become resectable after response to induction chemotherapy • ±Limited/localized metastases to other sites, e.g. locoregional lymphnodes • Patient is physically able to undergo major surgery (biological age, heart/lung condition) and more intensive chemotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Maximum tumour shrinkage 	Upfront most active combination regimen
2	<p>Multiple metastases/sites, with</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rapid progression and/or • Tumour-related symptoms and/or risk of rapid deterioration • Co-morbidity allows intensive treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinically relevant tumour shrinkage as soon as possible • At least achieve control of progressive disease 	Upfront active combination: at least doublet
3	<p>Multiple metastases/sites, with</p> <ul style="list-style-type: none"> • Never option for resection • and/or no major symptoms or risk of rapid deterioration • and/or severe comorbidity (excluding from later surgery and/or intensive systemic treatment, as for groups 1 + 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Abrogation of further progression • Tumour shrinkage less relevant • Low toxicity most relevant 	<p>Treatment selection according to disease characteristics and patients preference re toxicity and efficacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Watchful waiting” (exceptional) • Sequential approach: start with <ul style="list-style-type: none"> • Single agent, or • Doublet with low toxicity • Exceptional triplets

Comment évaluer la réponse thérapeutique des CCRm sous traitement

- **tous les 2 à 3 mois** = 4 à 6 cures si CT/14 jours
- **examen clinique** symptômes, état nutritionnel
- **scanner TAP** critères du RECIST 1.1
- **marqueurs** ACE, CA 19.9
- **imageries dites fonctionnelles** (IRM de diffusion, TEPscan ou échographie de contraste) si doute sur fausse progression ou confirmer une réponse complète.

RECIST 1.1

Non Cible :
- Trop petite
- Contours flous
- Coalescence de plusieurs lésions



Cible :
- Facilement repérable (repères anatomiques)
- Relativement isolée

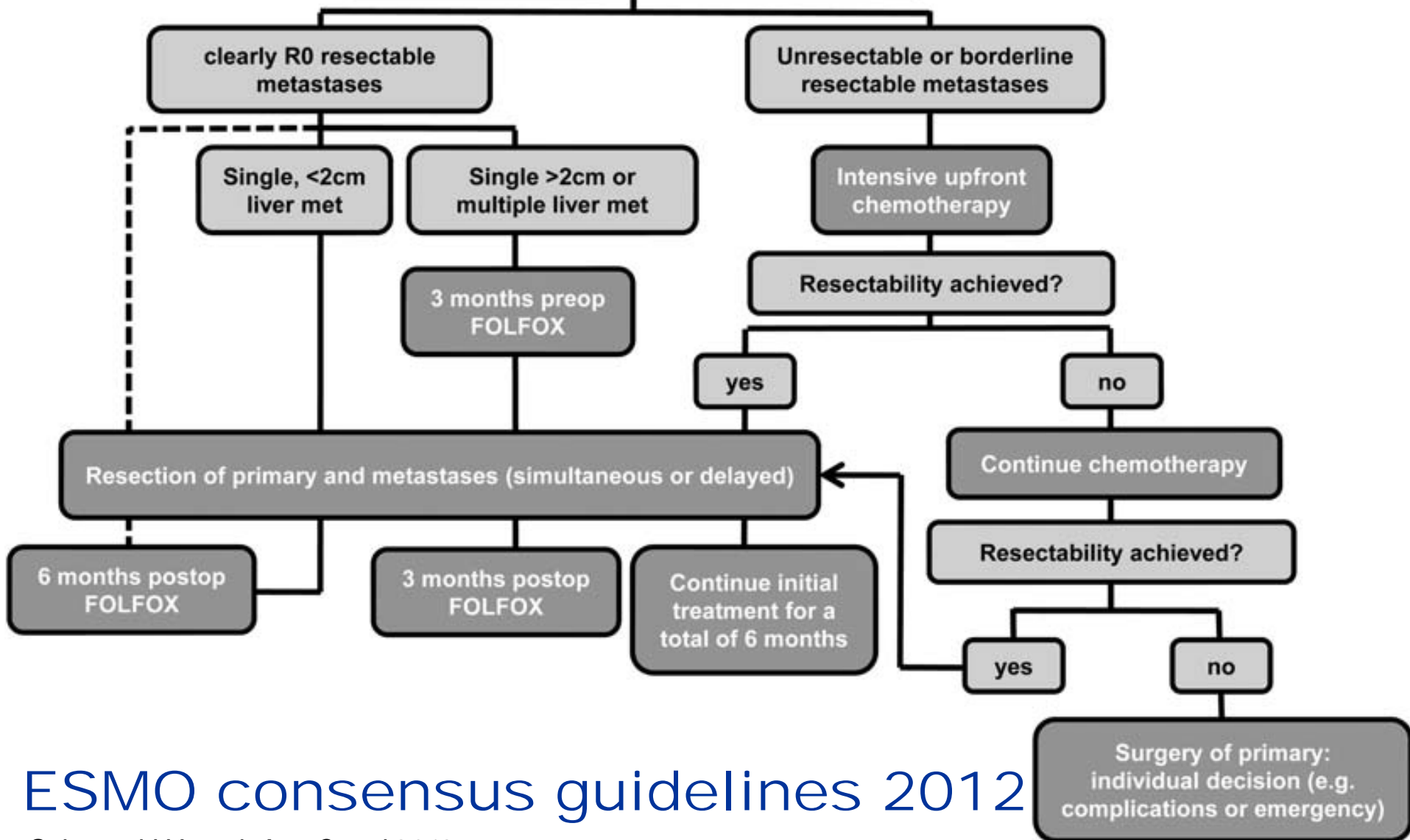
nombre total maximal de lésions cible = 5
par organe = 2

BASELINE et **NADIR** examens de référence pour évaluations

- **BASELINE** pour la réponse
- **NADIR** pour la progression



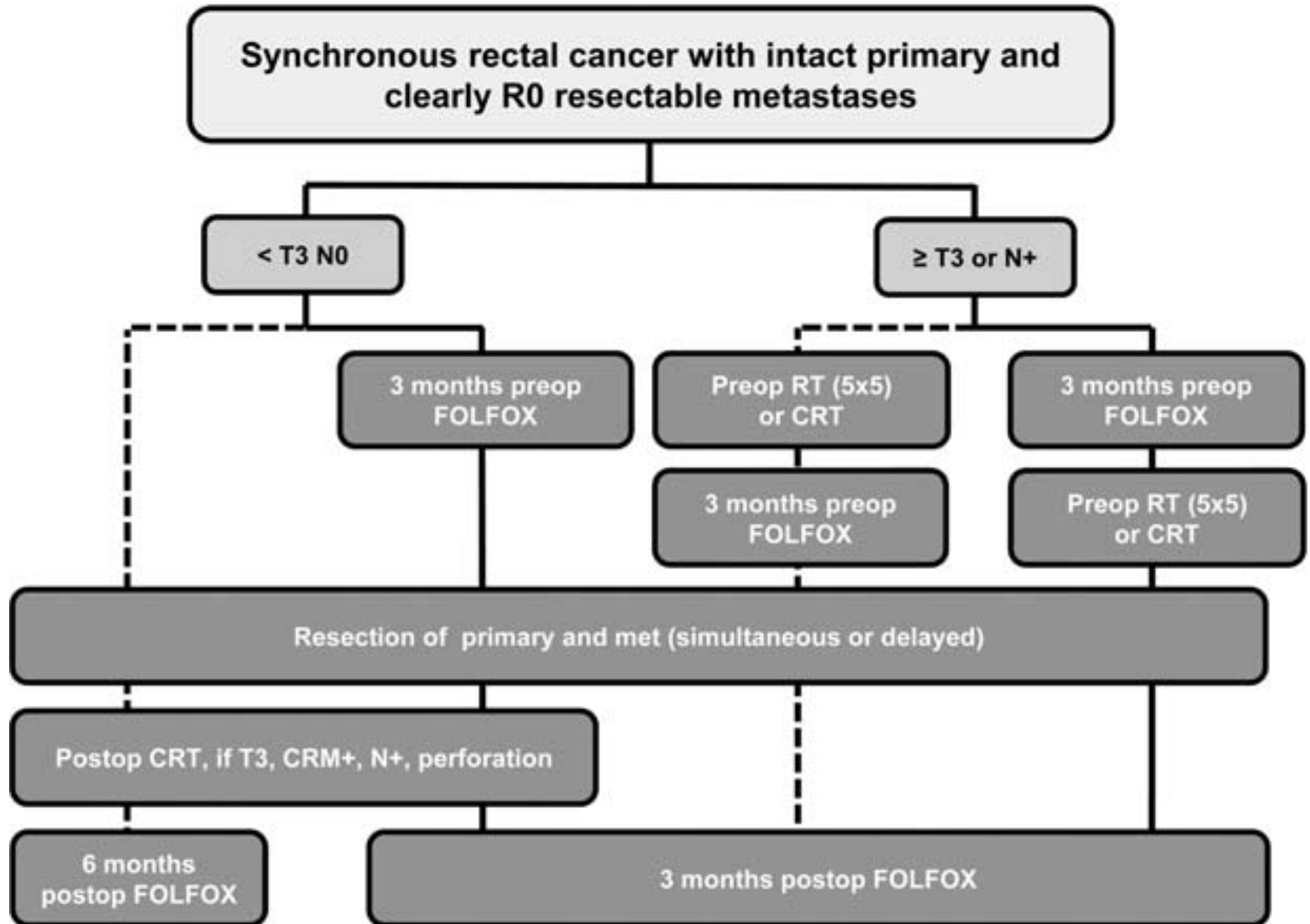
Synchronous metastatic colon cancer with intact primary

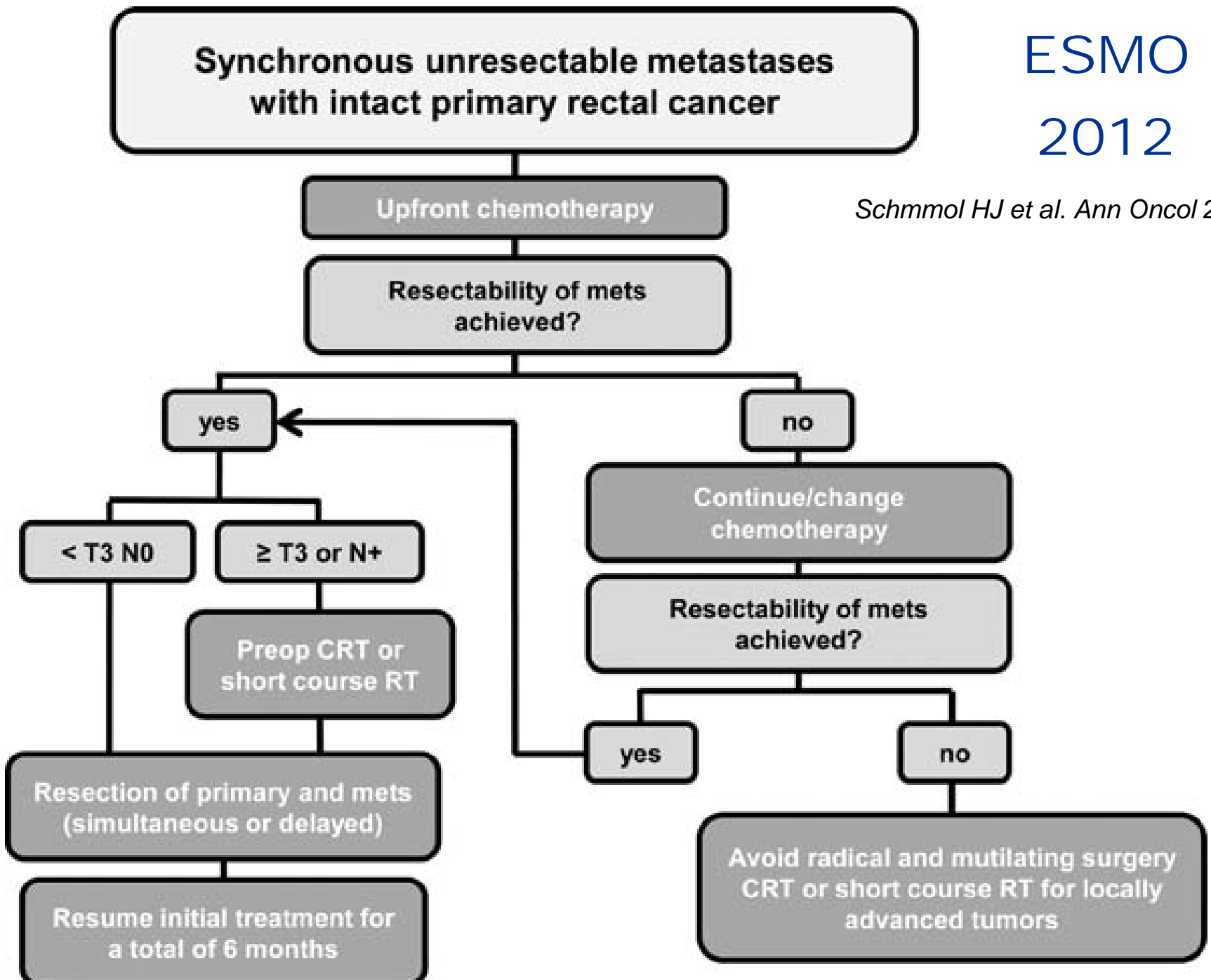


ESMO consensus guidelines 2012

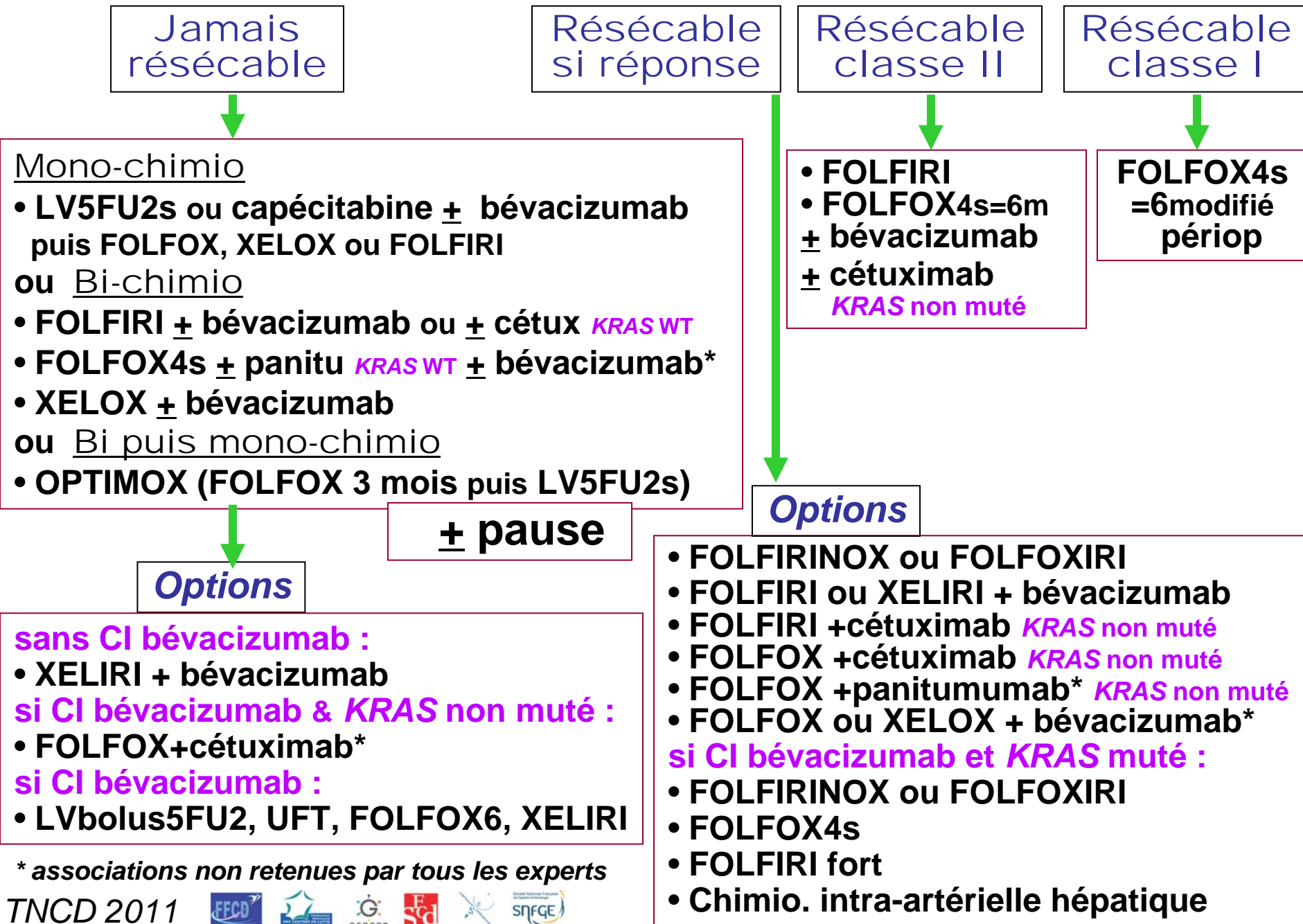
ESMO consensus guidelines 2012

Schmmol HJ et al. Ann Oncol 2012



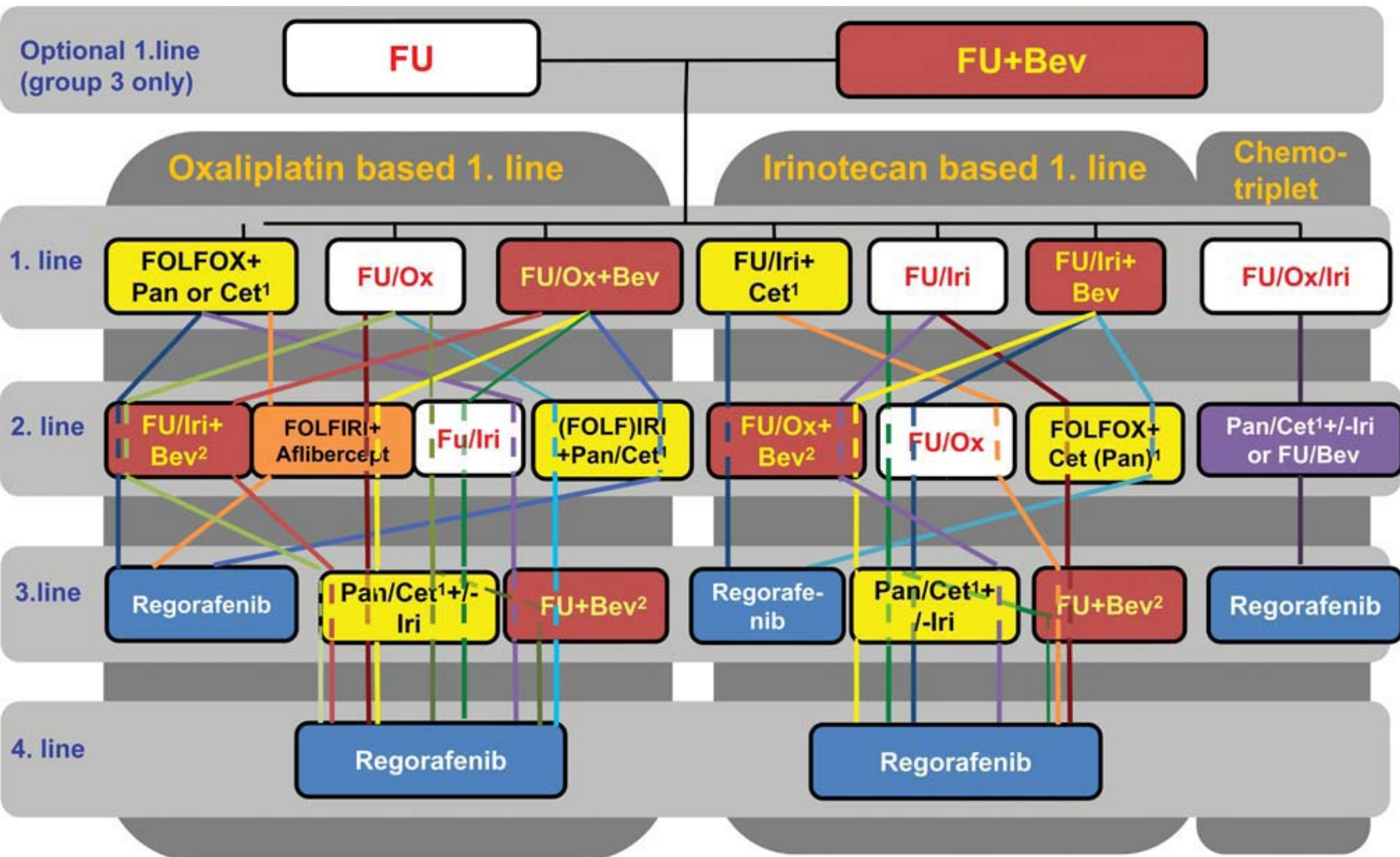






Cancer colorectal métastatique 1^{ère} ligne



ESMO consensus guidelines 2012

Schmoll HJ et al. Ann Oncol 2012



Progression sous 1^{ère} ligne à base de : →	LV5FU2 ou Xeloda ou Raltitrexed	Folfox	Folfiri	LV5FU2 ou Xeloda + Beva	Folfox ou Xelox + Beva	Folfiri + Beva	Folfox + Cetux ou pani	Folfiri + Cetux	Irinotecan et Oxali +/- Beva
CT de 2^{ème} ligne :									
Folfiri	Grade B	Grade B		AE	AE		AE		
Folfox	Grade B		Grade B	AE		AE		AE	
Xelox			Grade B	AE		AE		AE	
Folfox + Beva	AE		Grade B	AE		Grade B		Grade B	
Folfiri + Beva	AE	AE		AE	Grade B		AE		
Folfox + Cetux	AE		Grade B	AE		AE			
Folfiri + Cetux	AE	Grade B		AE	AE				
Irinotecan + Cetux					Grade B				Grade B
Folfiri + Pani	AE	Grade B		AE	Grade B				
Pani ou Cetux	TNCD 2013					Grade B			Grade B

5 POINTS FORTS

- **La possibilité de traitement curatif** dépend de la résécabilité (\pm radiofréquence) et du terrain ; une maladie non résécable peut le devenir après une chimiothérapie.
- **Les éléments utiles pour la RCP sont** : comorbidités, état général et nutritionnel, imagerie (scanner \pm IRM), biologie (ACE, LDH, phosphatases alcalines), statut *KRAS* tumoral...
- **Si la lésion primitive est asymptomatique**, l'indication de sa résection est controversée (essai thérapeutique en cours).
- **La stratégie de chimiothérapie est fonction de** : résécabilité, état général, symptômes et statut *KRAS* tumoral (cf TNCD).
- **La réponse thérapeutique sera évaluée** tous les 2 à 3 mois par examen clinique, scanner TAP et dosage de l'ACE.