

Traitement à visée curative du cancer colorectal métastatique

Isabelle Deshaies, MD FRCSC

Novembre 2019

Objectifs

- Comment **sélectionner** les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement à visée curative
- Déterminer la **bonne séquence de traitement**
- Discuter de l'impact du **travail multidisciplinaire** sur les résultats oncologiques et le suivi du plan de traitement établi

A red speech bubble graphic with a white outline, containing the word 'Organisation' in white text. The bubble has a tail pointing downwards and to the left.

Organisation

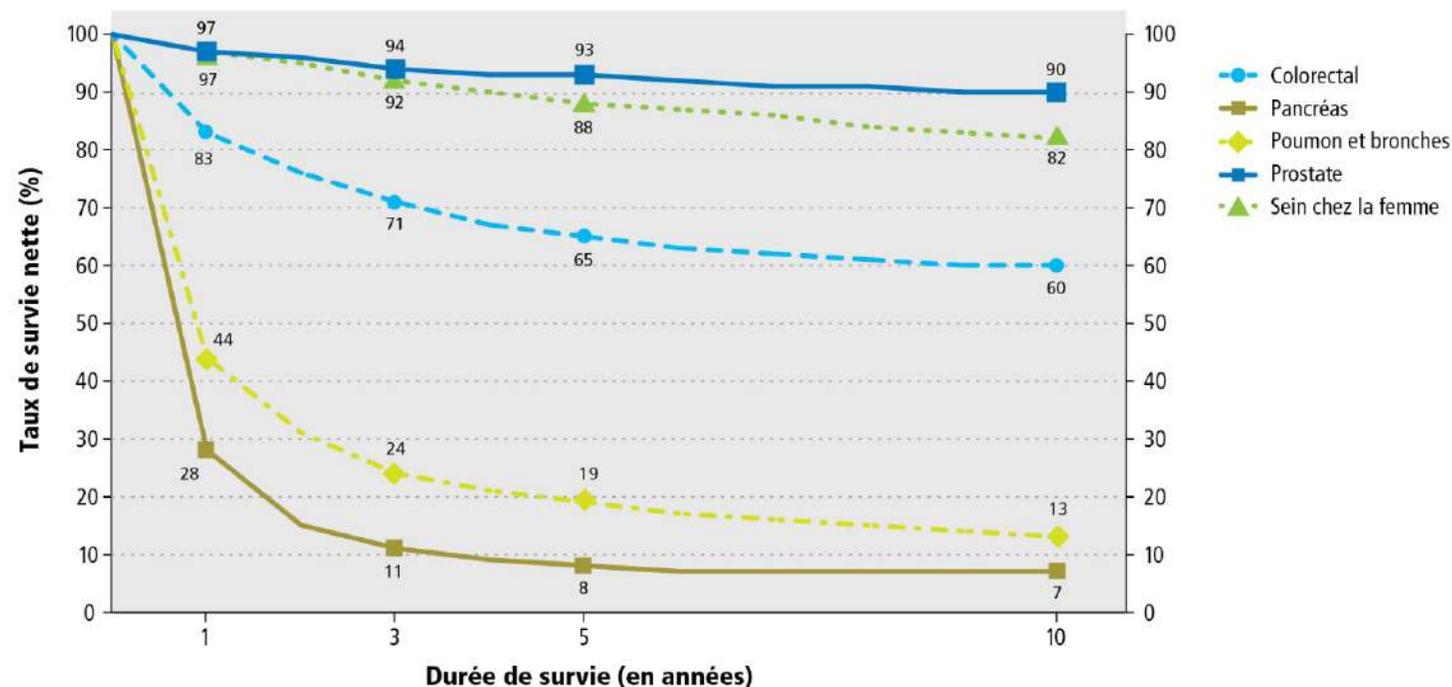
- 1. Connaissances théoriques**
- 2. Cas cliniques**

Quelques statistiques

- **Le cancer colorectal au Canada :**
 - Atteindra 1/14 hommes, 1/32 en décèdera
 - Atteindra 1/18 femmes, 1/37 en décèdera
- **25% des nouveaux cas sont métastatiques au diagnostic**
 - 35% des cancers localisés développeront des métastases

**35 à 40% vont
décéder de
leur cancer**

FIGURE 3.1 Prédiction de la survie nette aux principales causes de décès par cancer selon la durée de survie, chez des sujets âgés de 15 à 99 ans, Canada (à l'exception du Québec*), 2012 à 2014



* Ne comprend pas les données relatives au Québec parce que les cas diagnostiqués au Québec depuis 2011 n'ont pas été soumis au Registre canadien du cancer.

Nota : Le [tableau A1](#) contient la définition complète des cancers particuliers énumérés ci-dessus.

Analyse : Centre de données sur la santé de la population, Statistique Canada

Sources : Fichier des décès du Registre canadien du cancer couplé (1992 à 2014) et tables de mortalité de Statistique Canada

Patients américains ayant eu un cancer colorectal Entre 2008 et 2014

Stade SEER	Survie relative à 5 ans Côlon	Survie relative à 5 ans Rectum
Localisé	90%	89%
Régional (IIc et III)	71%	70%
Métastatique	14%	15%
Tout stade	64%	67%

Décès par cancer

Combien de patients survivant à 5 ans vont décéder d'une récurrence de leur cancer?

- A. Très peu. Ils sont en rémission
- B. Environ 15%
- C. Environ 30%
- D. Environ 50%

Survie des cancers colorectaux métastatiques

- Inopérable : $\leq 5\%$ à 5 ans
- Opérable/à visée curative
 - Foie seulement : environ 50% à 5 ans, plus de 20% à 10 ans
 - Métastases pulmonaires : 25-35% à 5 ans
 - Autres sites/multi-site : survie inférieure
- **30% survivants du cancer à 5 ans vont décéder de leur cancer**

Dans l'ère des traitements multimodaux,

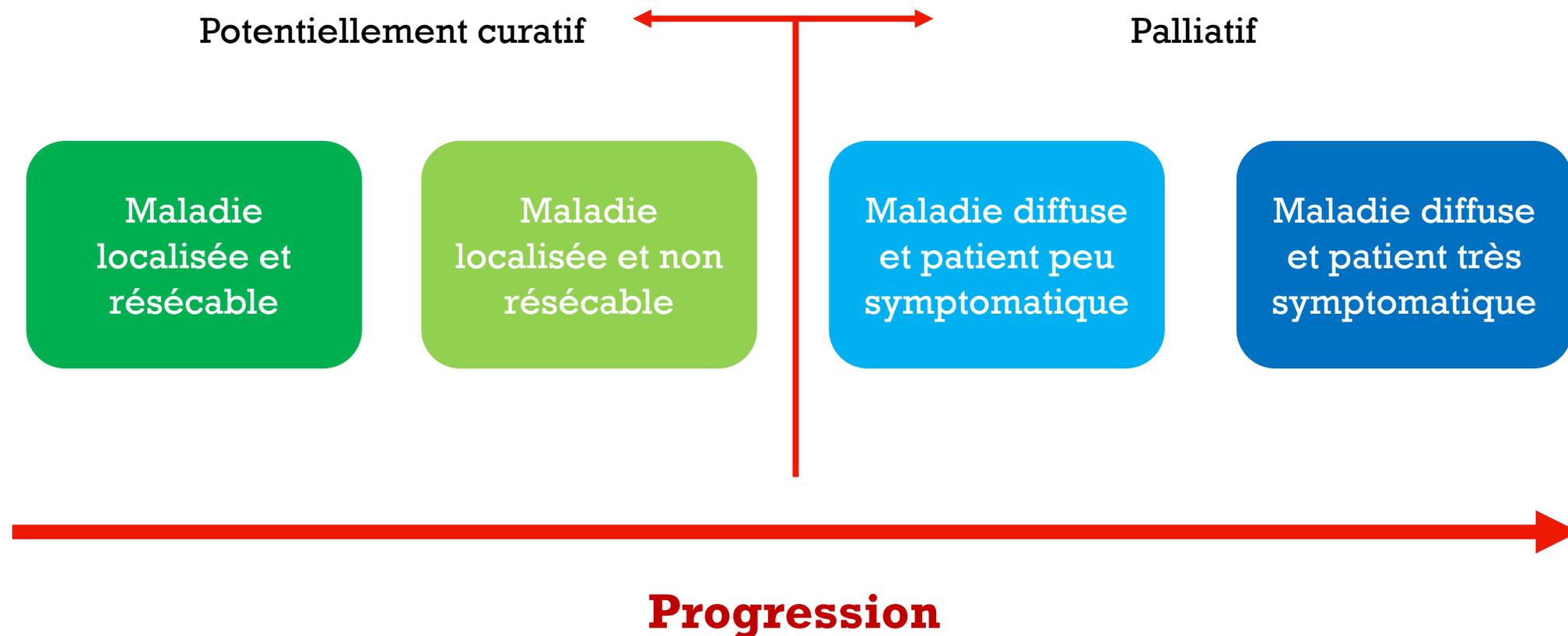
10 is the new 5

The background features several concentric circles in light gray, some solid and some dashed, creating a ripple effect. A large red speech bubble is centered on the page, containing white text. The speech bubble has a rectangular body and a pointed tail at the bottom.

Sélectionner les patients

Pour une prise en charge à visée
curative

4 catégories de patients métastatiques



Maladie
localisée et
résécable

- Chirurgie
- Traitement de chimiothérapie « adjuvant » péri-opératoire ou post-opératoire

Maladie
localisée et non
résécable

- Traitement de conversion
- Chirurgie radicale si possible

Maladie diffuse
et patient peu
symptomatique

- Traitement palliatif visant le contrôle et le maintien de la qualité de vie

Maladie diffuse
et patient très
symptomatique

- Traitement palliatif visant une diminution rapide de la charge tumorale

**Maladie
localisée et
résécable**

- La chirurgie ce n'est pas pour tous!
- Il faut quand même identifier les patients qui pourront supporter la chirurgie et les maladies qu'on peut guérir



- Âge biologique
- Comorbidités
- Statut fonctionnel
- Statut nutritionnel
- Statut émotionnel

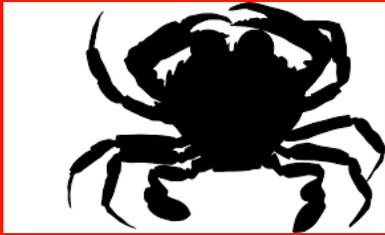


- Bilan d'extension
- Synchrones ou métachrones
- Comportement biologique
- Chimiothérapie antérieure
- Statut mutationnel



- Évaluation de l'espérance de vie globale
- Évaluation de la capacité du patient à subir une chirurgie majeure

- Ressources disponibles pour les cas plus complexes :
 - Onco-gériatrie
 - Comités multidisciplinaires



- Approche chirurgicale vise en général la guérison :
 1. Réséquer tous les sites atteints
 2. Avoir une biologie favorable

**AVANT le début des
traitements**

**Importance du
« staging »**

- **Doit inclure au minimum :**
 - TDM thoraco-abdomino-pelvien C+
 - Si métastases hépatiques : IRM hépatique
 - Si cancer du rectum : IRM rectale
- **TEP-FDG: fortement conseillé**

Avantages du TEP Scan

- Supérieur pour la maladie ganglionnaire
- Peut changer la conduite chez 10% des patients
 - 7,6 à 30% selon les études
- Sensibilité diminuée
 - Chimiothérapie de moins de 4 semaines (stuning)
 - Histologie mucineuse
 - Mauvais contrôle glycémique

Am J Nucl Med Mol Imaging, 2014; 4 , 471-482

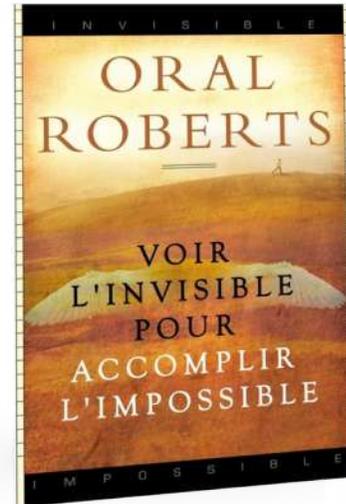
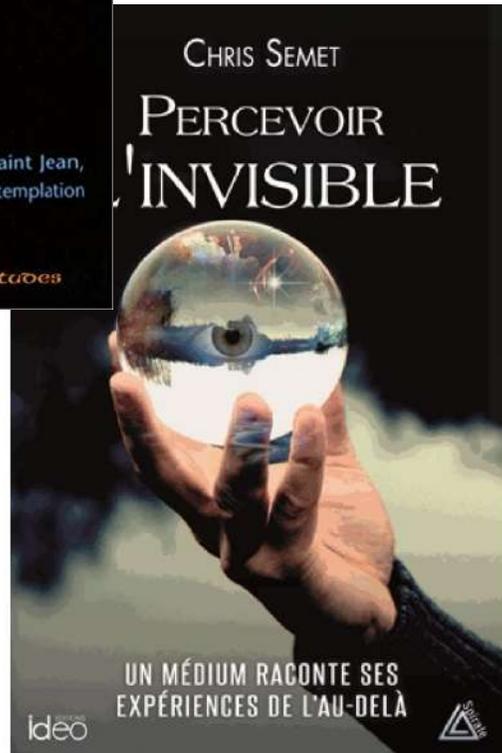
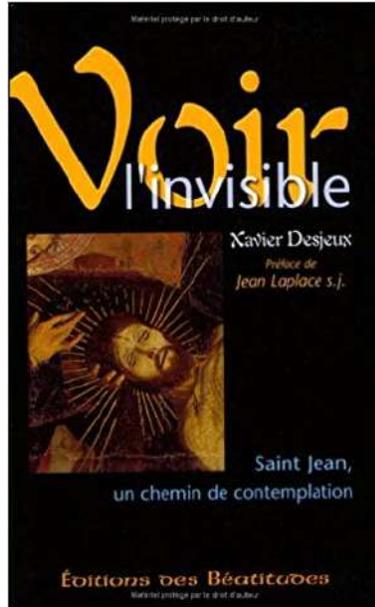
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42: 152-163

J Clin Oncol, 2007: 25, 4575-4580

Même avec toutes ces modalités, les lésions de moins de 5 mm seront manquées

Récidives

Comment voir l'invisible?



Examens
d'imagerie plus
sensibles!

Alors, comment faire si on ne peut pas voir l'invisible?



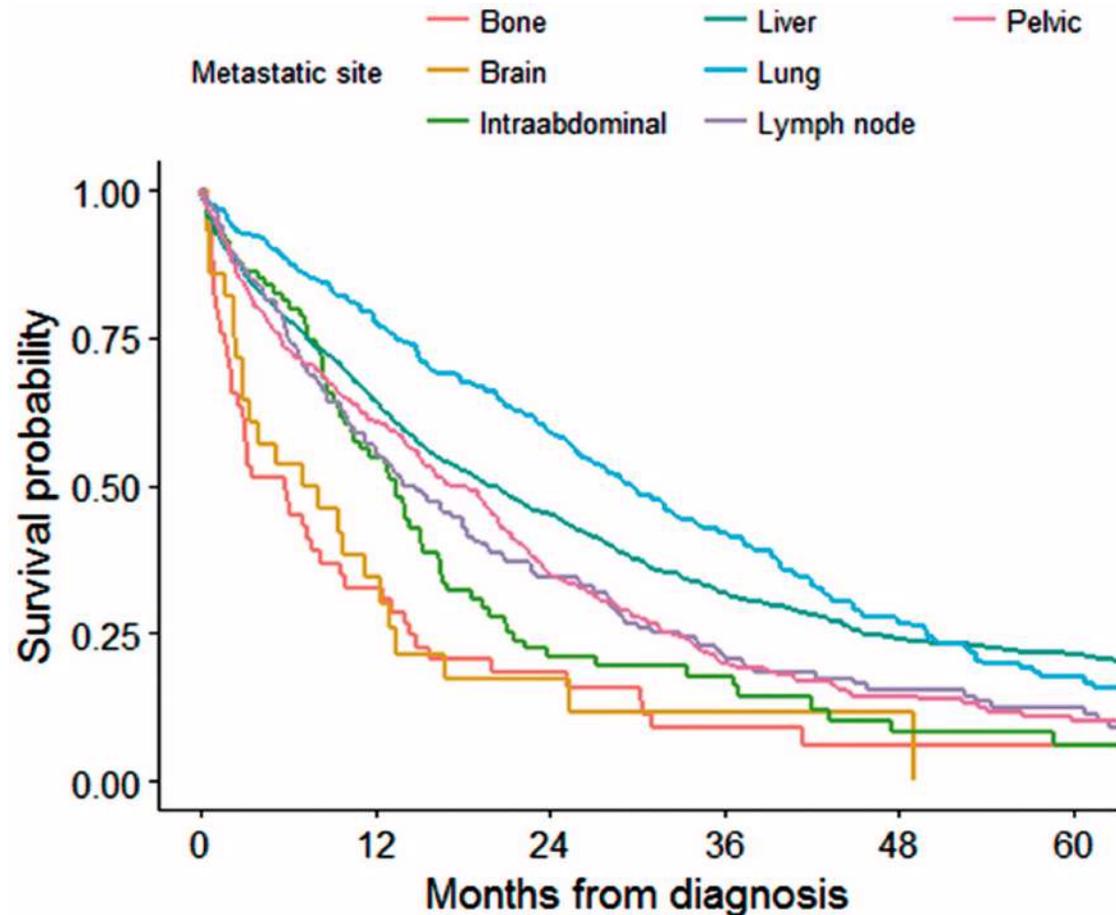
Prédiction du futur = comportement biologique



Facteurs de mauvais pronostic :

- Non réponse à la chimiothérapie
- Certains sites métastatiques
- Vitesse de progression / récurrence
- Synchrones
- Histologie mucineuse / bague à chaton
- Volume tumoral total
- ? Mutation KRAS, NRAS, BRAF
- ? Taux de CEA vs **CA 19-9**

The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern



N=5967

Mauvais pronostic :

- Ganglion RP
- Péritoine
- Os
- Cerveau
- Multi site

Bon pronostic :

- Foie

NB : survie si mCRC opéré meilleur si foie seulement

[Acta Oncol.](#) 2018 Nov;57(11):1438-1444.

Colorectal Cancer Liver Metastases and Concurrent Extrahepatic Disease Treated with Resection

n = 219 patients, de 1992 à 2012, MSKCC

	OS	RFS
3 ans	49%	9%
5 ans	28%	5%
10 ans	10%	3%

90,2% récidive

Médiane à la récidive : 8 mois

Mauvais pronostic

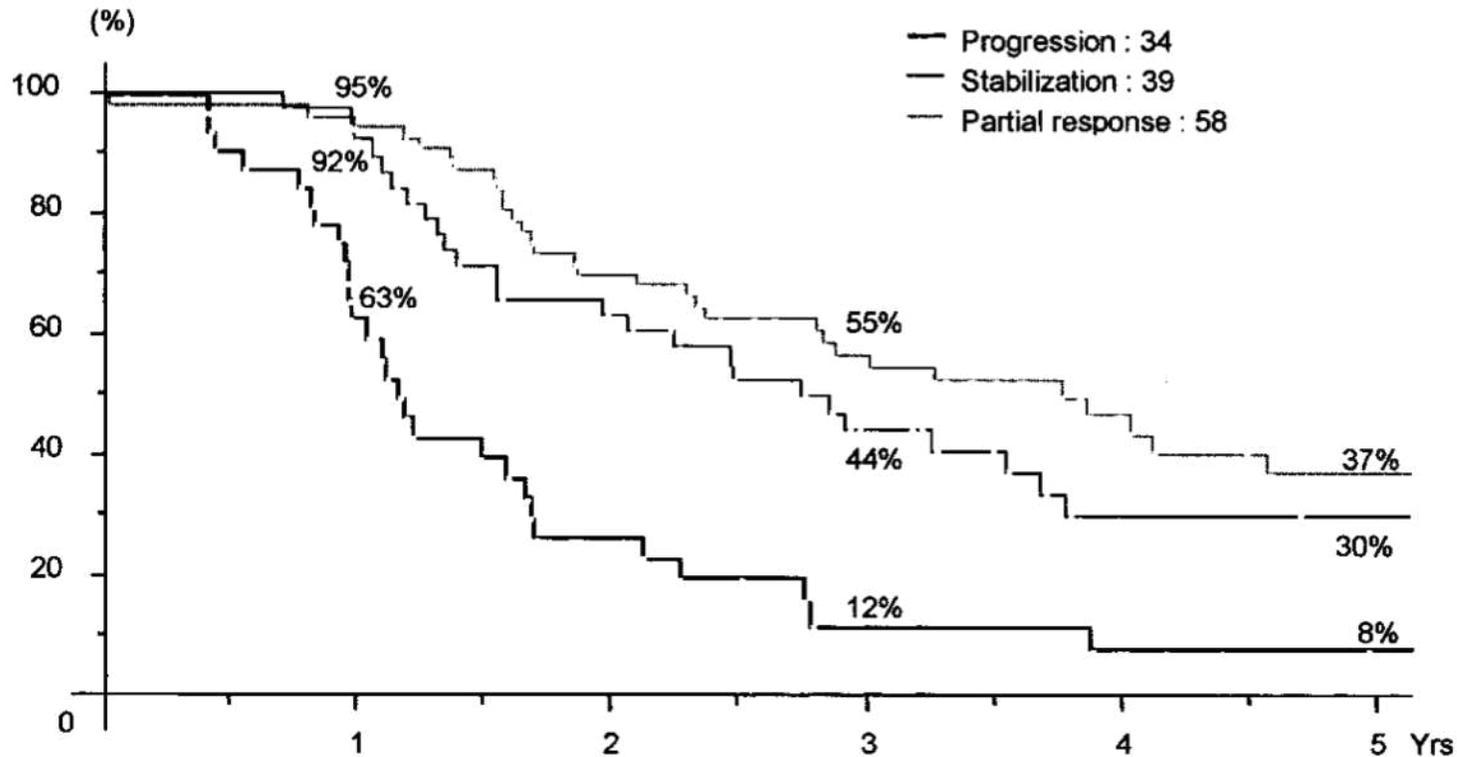
- Portale
- Rétropéritonéal
- Multi-site

Statut mutationnel

- BRAF V600E (8-12% des patients CCRm)
 - Survie médiane fortement abaissée 10,4 versus 34,7 mois
 - Non réponse aux anti EGFR
- KRAS / NRAS
 - Non réponse aux anti EGFR
 - Semble avoir un impact négatif sur la survie post-résection

Non testé systématiquement pré-op

Tumor Progression While on Chemotherapy A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases?



Progression sous chimio :
5YOS : 8%
5YDFS : 3%

(R Adam, *Ann Surg* 2004;240: 1052–1064)

Chimiothérapie pré-opératoire

- Seules études randomisées contrôlées:
 - EPOC / EORTC 40983 (folfox4)
 - NEW EPOC (folfox4 +/- cetuximab)
- Certaines études rétrospectives
- Certaines études de conversion

Chimiothérapie et traitement du cancer colorectal métastatique

La littérature tend à démontrer un avantage de survie si la chimiothérapie est donnée:

- A. En pré-opératoire
- B. En post-opératoire
- C. En péri-opératoire
- D. Toute ces réponses
- E. Aucune de ces réponses

Études
randomisées
sur PFS et OS

EPOC NORDLINGER, LANCET ONCOL 2013: 14: 1208-1215

- 4 métastases hépatiques et moins, résécables
- 12 cycles de FOLFOX4 péri-opératoire
- amélioration initiale de la PFS
- **Absence d'amélioration de la survie globale**

NEW EPOC PRIMROSE, LANCET ONCOL 2014: 15: 601-611

- Tumeurs résécables à mauvais pronostic (4 et + ou N2 ou pauvrement différenciées ou Oxaliplatine antérieur)
- KRAS exon2 wild type
- **Diminution de la PFS à 6,4 mois**

Effet de la chimiothérapie



- **Irinotecan = CASH** (chemo associated steatohepatitis)
 - Augmenté si obésité
 - Semble augmenter la mortalité opératoire
- **Oxaliplatine = SOS** (sinusoidal occlusion syndrom)
 - Augmente la morbidité opératoire
- **Bevacizumab**
 - Effet protecteur « anti-SOS »
 - Inhibition importante de la guérison, à cesser 6 semaines pré-op

Métastases disparues sous chimiothérapie

Quel est de taux de persistance de cellules tumorales vivantes au site de la métastase disparue?

- A. Moins de 10%
- B. 35%
- C. 50%
- D. Plus de 80%

Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure?

N = 586 patients

38 patients métastases disparues sous chimio
66 lésions au total

15 réséquées

31 laissées en place

12 avec cellules
viables à la
pathologie

83%
tumeurs viables

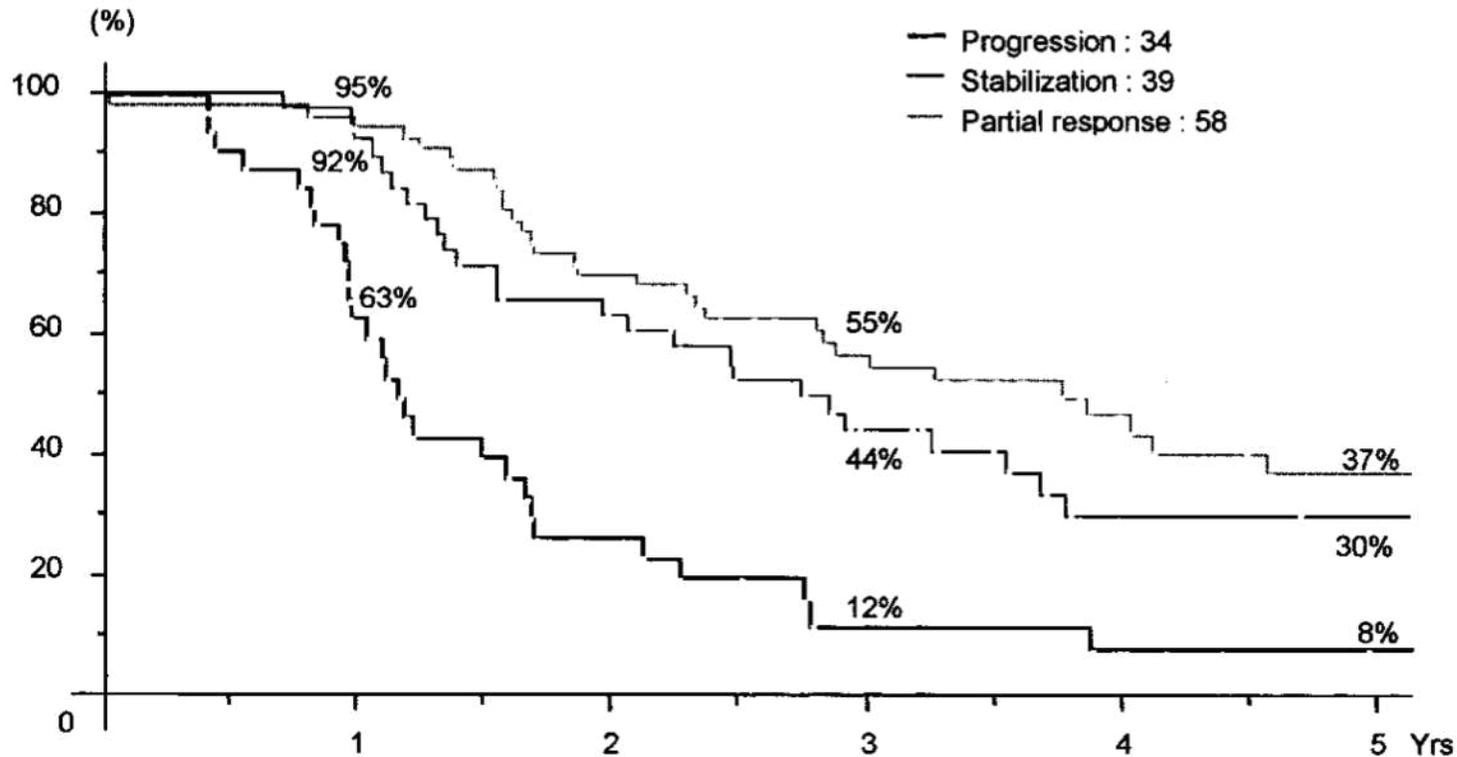
23 ont récidivées à 1 an

**Attention de ne pas perdre
des métastases**

Principes de la chimio préopératoire

- Courte durée (3 - 4 cycles)
- FOLFOX +/- Bevacizumab
- Attention à ne pas perdre de métastases
- « Restaging » pré-op

Tumor Progression While on Chemotherapy *A Contraindication to Liver Resection for Multiple Colorectal Metastases?*



Progression sous chimio :
5YOS : 8%
5YDFS : 3%

(R Adam, *Ann Surg* 2004;240: 1052–1064)

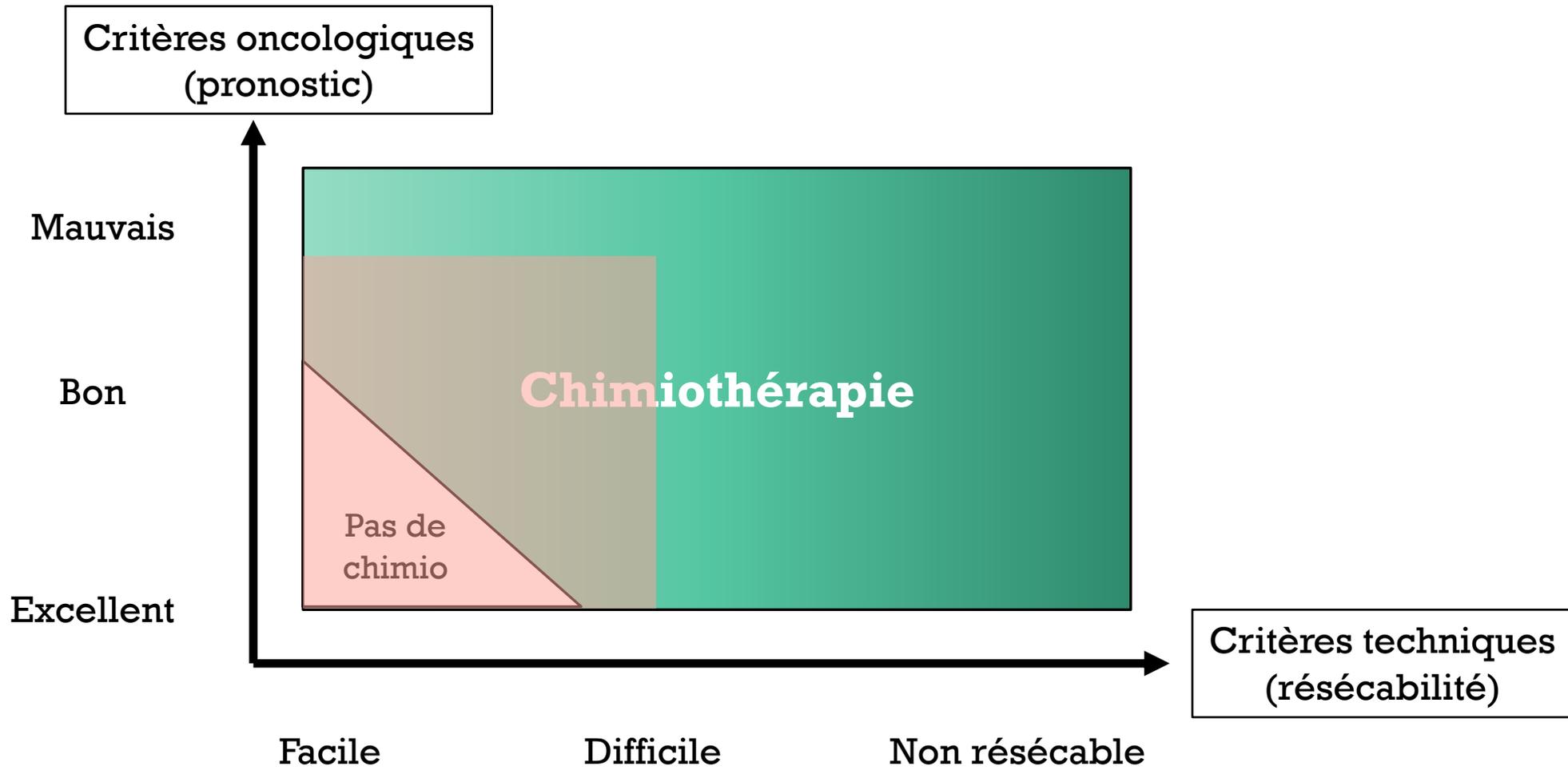
Chimiothérapie pré-opératoire, si :

- **Raisons techniques :**

- Rendre un cancer opérable

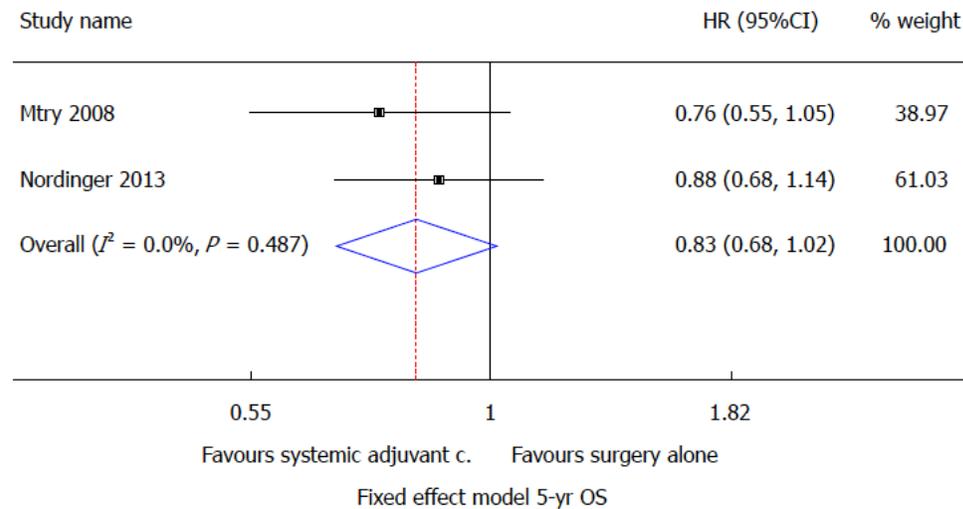
- **Raisons oncologiques :**

- Si nécessité de tester le comportement biologique de la tumeur
- Métastases synchrones nécessitant plusieurs chirurgies / radiothérapie (éviter que la maladie devienne non opérable)



Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis

Giovanni Brandi, Stefania De Lorenzo, Margherita Nannini, Stefania Curti, Marta Ottone, Filippo Gustavo Dall'Olio, Maria Aurelia Barbera, Maria Abbondanza Pantaleo, Guido Biasco



Mitty n= 138 vs 140

Nordlinger n= 171 vs 152

Figure 1 Meta-analysis of the effects of systemic adjuvant chemotherapy studies after metastasectomy vs surgery alone (outcome, 5-year OS). The tegafur-uracil/leucovorin trial is not included in the meta-analysis because the follow-up period is not yet completed. Fixed effect model.

Chimio post- opératoire

- **Les données obtenues d'études contrôlées tendent à démontrer:**
 - 1) Une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU/oxaliplatine semble associée à un avantage de survie
 - 2) Irinotecan ne semble pas associé à un avantage de survie, mais à confirmer
- **Peu d'études de qualité disponibles**

World J Gastroenterol 2016 January 14; 22(2): 519-533

Reddy, *Ann Surg Oncol* 2009, 16: 1809-19

The background features a series of concentric, overlapping curved lines in shades of gray, some solid and some dashed, creating a sense of depth and movement. A prominent red callout box is centered on the page, containing the main title in white text.

Métastases hépatiques d'emblée opérables

Algorithme de traitement

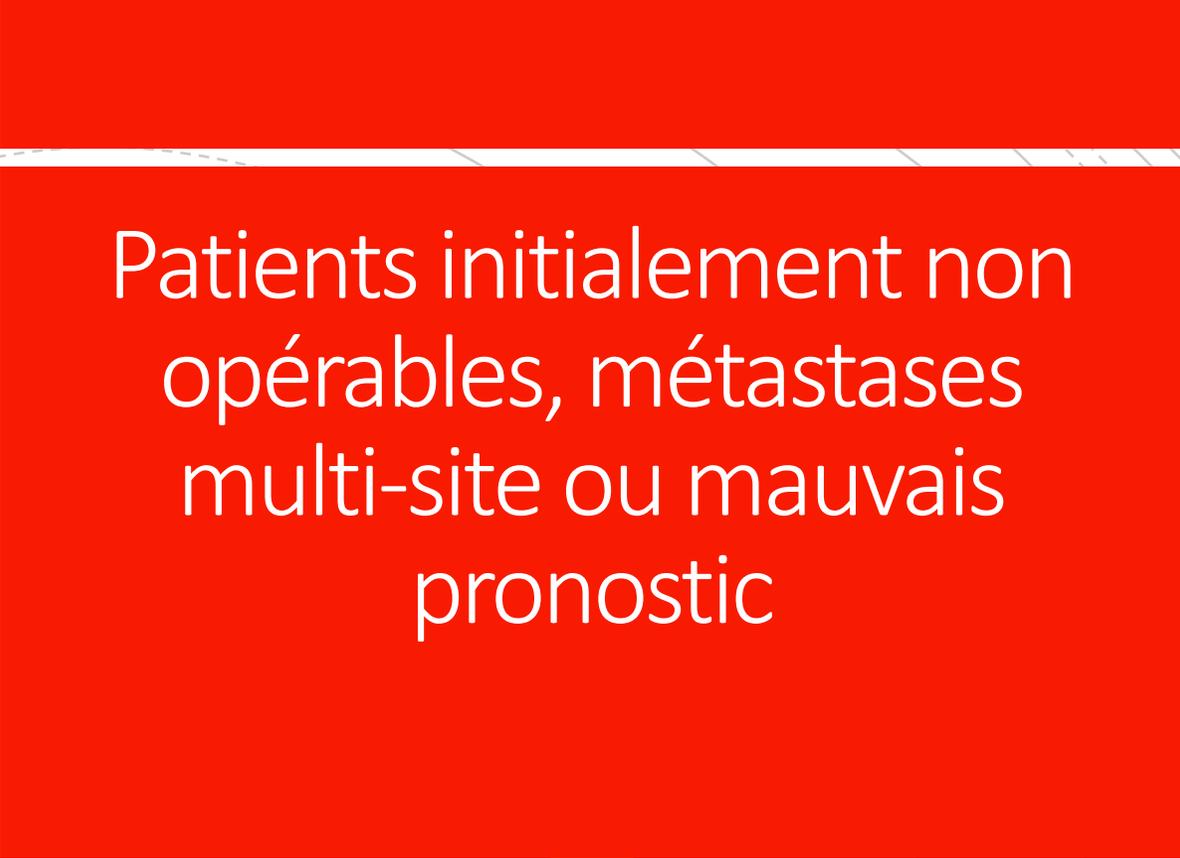
- **Chirurgie**
 - Possibilité de chirurgie en 1 temps si geste simple
 - Particularité du cancer du rectum nécessitant de la radiothérapie
- **Chimiothérapie « adjuvante » ensuite**
 - Surtout Folfox
 - PAS d'études randomisées sur le sujet

5y OS > 50%
10y OS > 20%

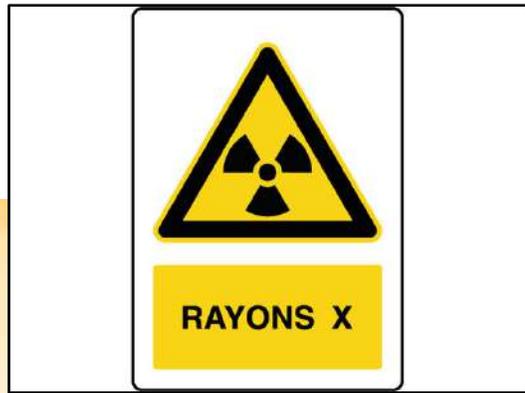
Particularité chez
les patients avec
cancer du rectum
et métastases
hépatiques

- Plus de complications avec la chirurgie rectale
- Souvent difficile de combiner chirurgie hépatique et rectale dans le même temps opératoire
 - Risque de complications **multiplié**
- Souvent besoin de radiothérapie adjuvante
 - Durant ce traitement, les métastases hépatiques ne sont pas traitées

Considérer chirurgie hépatique
en premier

A red callout box with a white text area and a downward-pointing arrow. The background features a pattern of concentric, overlapping circles in solid and dashed grey lines.

Patients initialement non
opérables, métastases
multi-site ou mauvais
pronostic

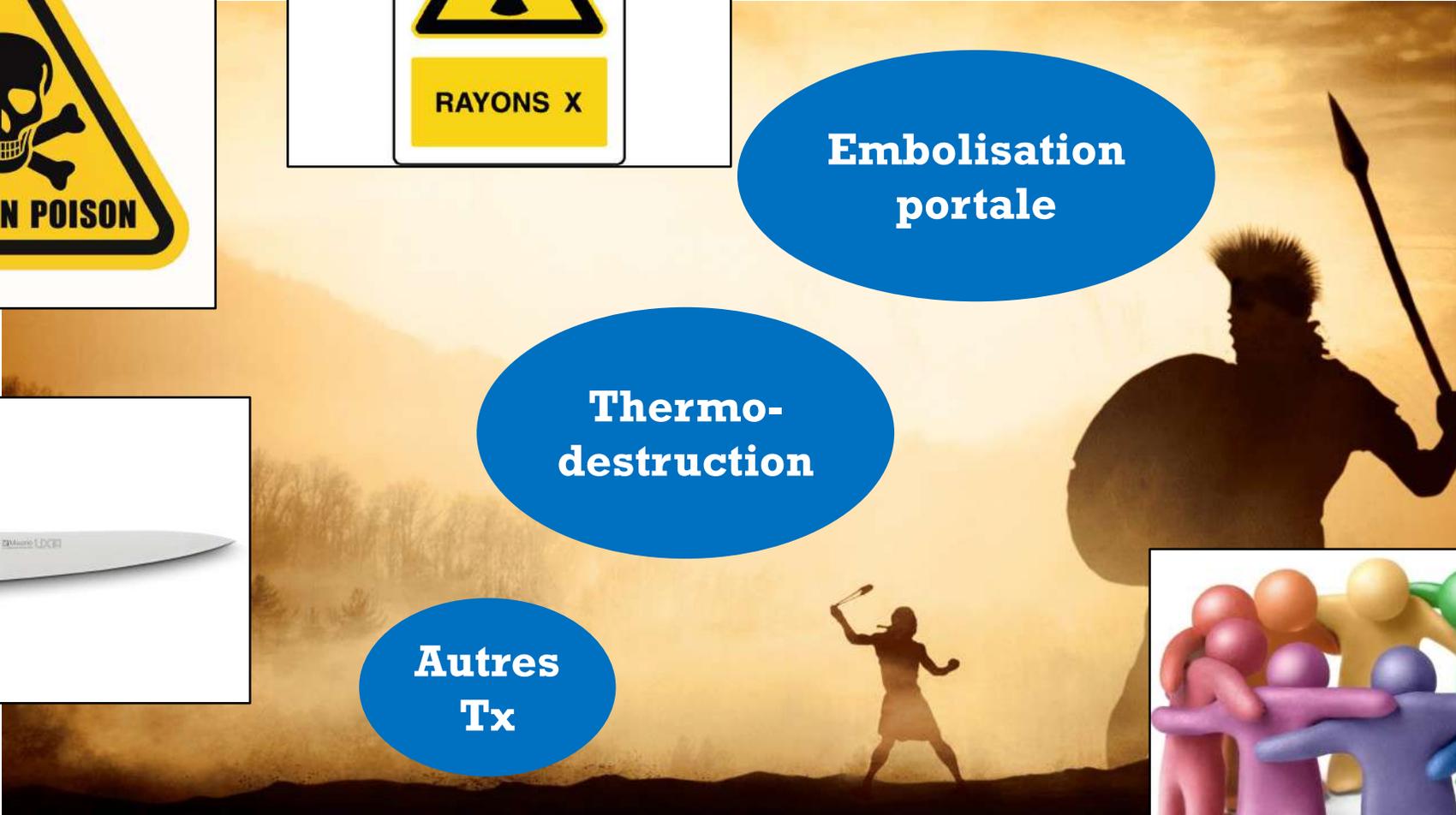


**Embolisation
portale**

**Thermo-
destruction**



**Autres
Tx**



Traitement
multimodal :
principes à
respecter

- « Re-staging » fréquent (3 mois)
- Minimiser les périodes sans traitements systémiques
- Ne pas perdre une métastase sous chimiothérapie (sauf si peut être facilement retrouvée)
- Travail d'équipe
- Trajectoire court délais

Outils pour atteindre la résécabilité

- **Diminution du volume tumoral**
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie (primaire rectale)
- **Techniques pour augmenter le foie résiduel (visons 30 – 40%)**
 - Embolisation portale
 - Résection / Ablation avec épargne du parenchyme
 - Hépatectomie en 2 temps
 - ? ALPS

Embolisation portale

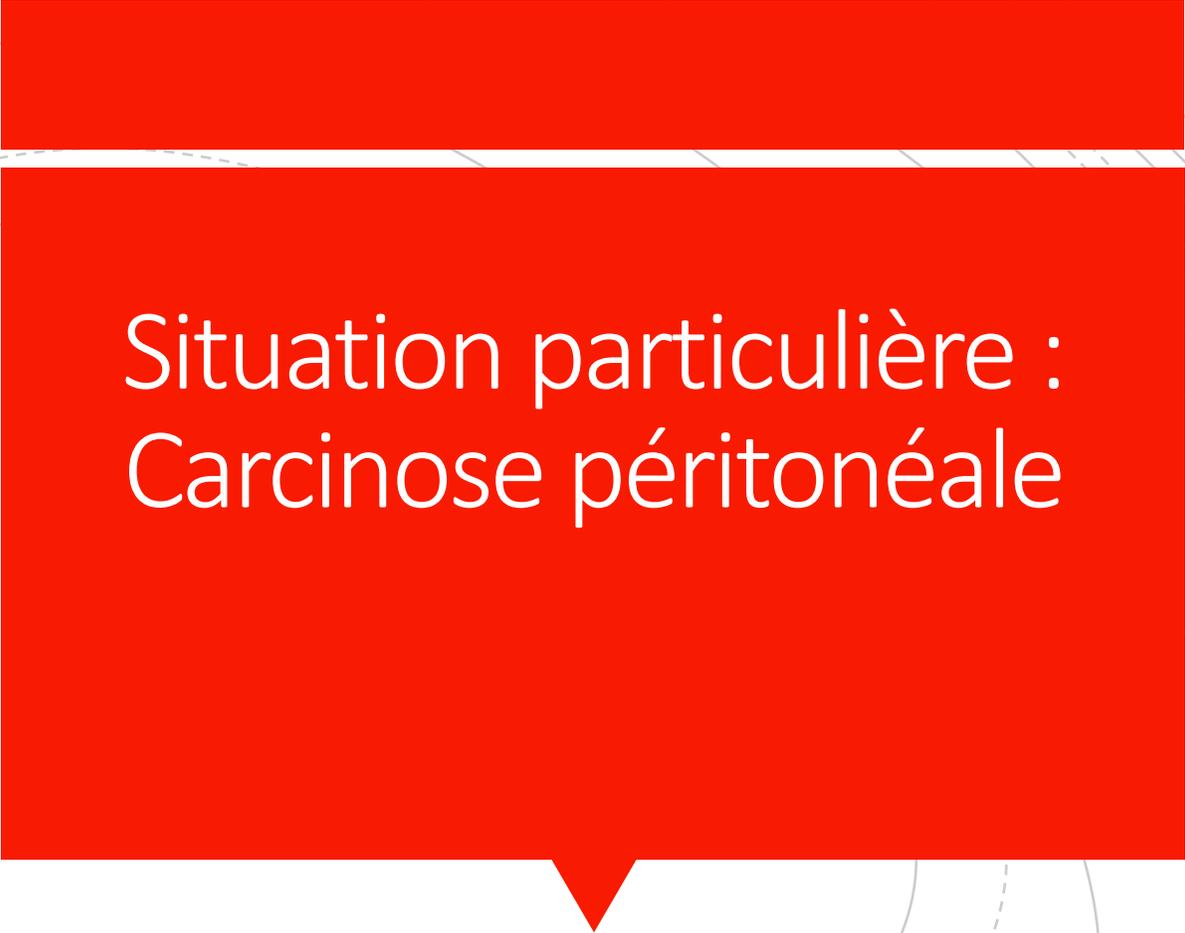
- Technique de radiologie interventionnelle
- Occlusion permanente du réseau porte du côté à réséquer
- Vise l'hyperplasie du foie résiduel
- Très rapide : environ 4 semaines
- Peut être faite sous chimiothérapie
- Attention si métastases présentes du côté non embolisé : croissance plus rapide que le parenchyme hépatique possible
- Vitesse de croissance = prédicteur de la fonction hépatique sous jacente

Thermodestruction

- Possible en percutané en radiologie interventionnelle
- 2 types d'énergie : radiofréquence ou micro-ondes
- Permet d'épargner le parenchyme hépatique
- Risque de récurrence au site de traitement :
 - Taille de plus de 25 mm
 - Proximité avec un vaisseaux de plus de 3 mm (radiofréquence)
 - Expertise du MD traitant

Thermodestruction

	Radiofréquence	Micro-ondes
Avantages	-Technique très bien connue	<ul style="list-style-type: none">- Technologie plutôt nouvelle (en Amérique)- Non sensible au « energy sink »- Rapidité (5 vs 20 min)- Meilleure tolérance chez patient éveillé
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none">- Sensible au « energy sink », récurrence si près d'un vaisseau de plus de 3 mm	<ul style="list-style-type: none">- Plus « dangereux » près du cœur (pas de « energy sink »)
Particularité		<ul style="list-style-type: none">- Sécurité augmentée en présence de Pace Maker (pas de mise à la terre)- Pourrait en théorie traiter des lésions plus grosses

A red callout box with a white text area. The box has a solid red top bar and a white bottom section with a red pointer pointing downwards. The background features a pattern of concentric, overlapping circles in light gray, some solid and some dashed.

Situation particulière :
Carcinose péritonéale

CHIP

- **Cytoréduction maximale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale**
 - Traitement à visée potentiellement curative
 - Petit envahissement péritonéale résécable (PCI < 12)
 - Pas de métastase extrapéritonéale (vs < 3 méta foie)
- **Le rôle de la chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale est remis en doute par l'étude PRODIGE 7**

Prodige 7
RCT phase III

	HIPEC N=113	No HIPEC N=132	P value
Median OS	41.7 m	41.2 m	.995
5YOS	39.4%	36.7%	.486
Median PFS	13.1 m	11.1 m	
5YPFS	14.8%	13.1%	
All Grade 3-5	24.1%	13.6%	.030
Hospital stay	18 d	13 d	< .001

***Carcinose péritonéale seulement**

The background features a series of concentric, overlapping circles in light gray, some solid and some dashed, creating a ripple effect. A prominent red callout box is centered on the page, containing white text. The box has a rectangular top and a pointed bottom, resembling a speech bubble or a callout.

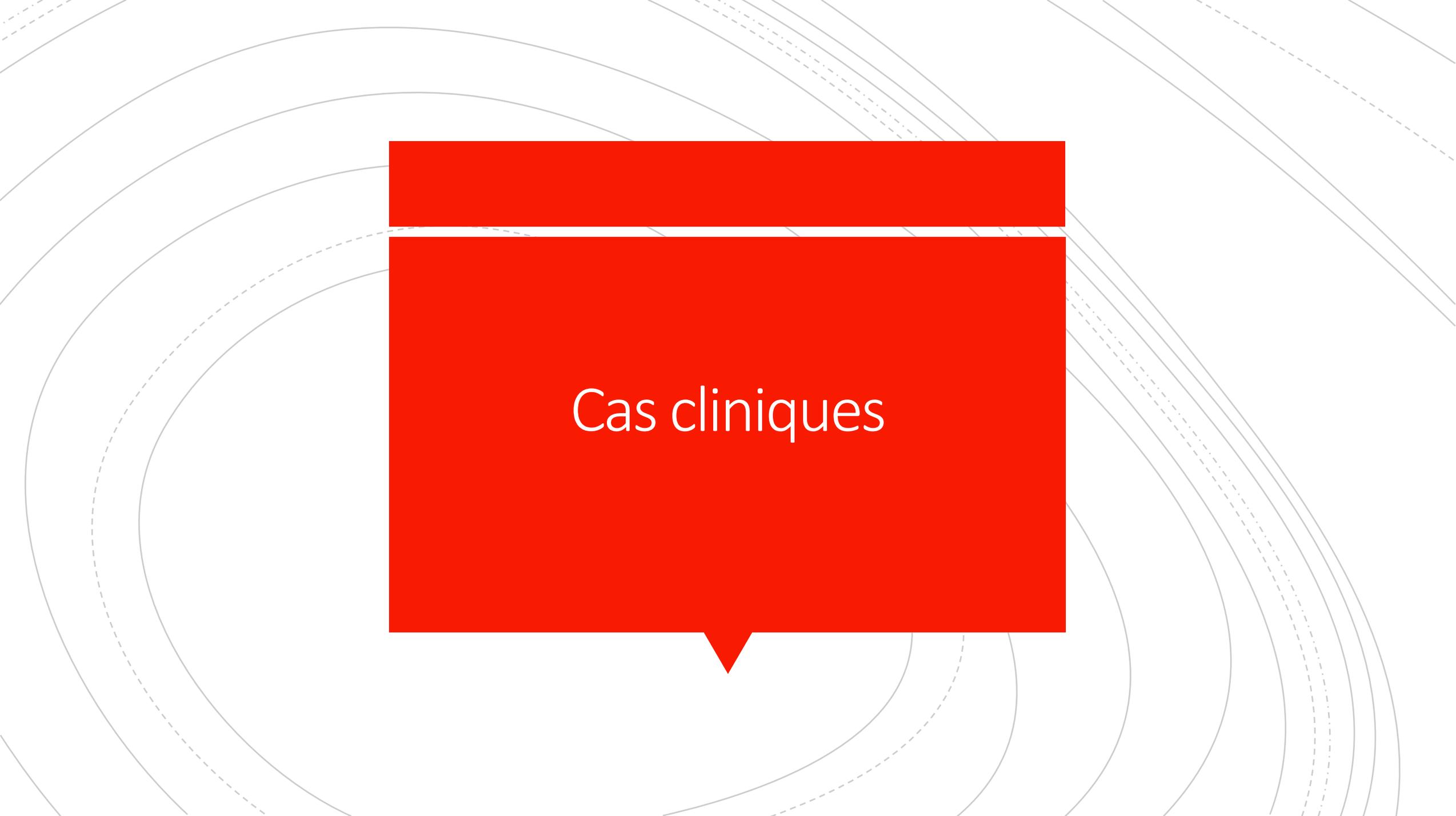
Situation particulière :
Technique de destruction
locale à visée non curative

Techniques disponibles

- Thermoablation
- Radiothérapie stéréotaxique (SBRT)
- Chimio-embolisation artérielle (DEBIRI)
- Radio-embolisation (SIRT)
- ??? chirurgie

État de la littérature

- Étude de phase II, fermée précocement
- Méta hépatiques < 9 lésions sans méta extrahépatique
- Gr chimio + RFA/chirurgie (n=60) vs chimio seule (n=59)
- Survie globale à 30 mois : 61,7% vs 57,6%
- Survie médiane 45,6 mois vs 40,5 mois



Cas cliniques

Cas numéro 1

- Homme de 68 ans sans ATCD médicaux
- Cancer du rectum et 4 métastases hépatiques à droite
- Staging initial : IRM rectale, IRM hépatique et TEP
 - Rectum T3N1, CRM négative
 - Métastases résecable par hépatectomie droite

Traitement nécessaire

Chirurgie
rectale

Radio/
Chimio

Hépatec-
tomie

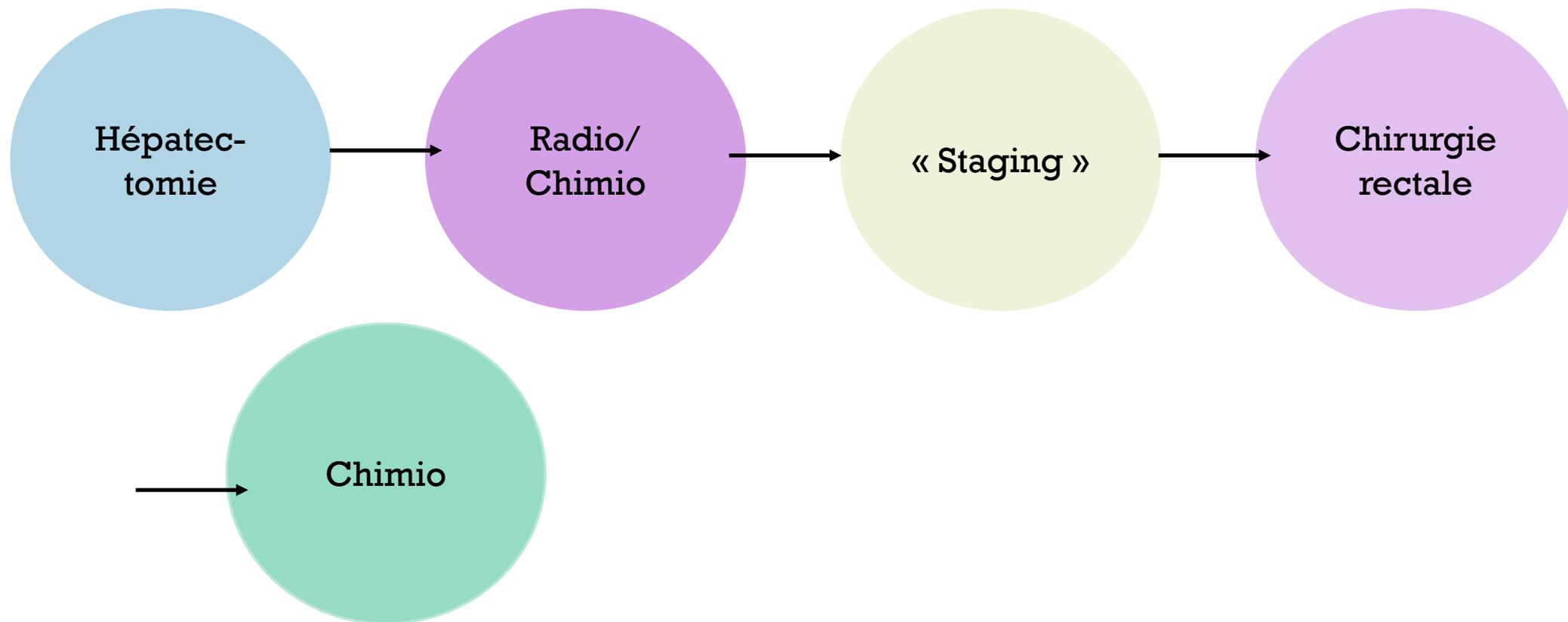
Chimio

Cas numéro 1

Par quel traitement débiter?

- A. Chirurgie rectale
- B. Chimiothérapie d'induction
- C. Hépatectomie droite
- D. Radio-chimiothérapie sur le rectum

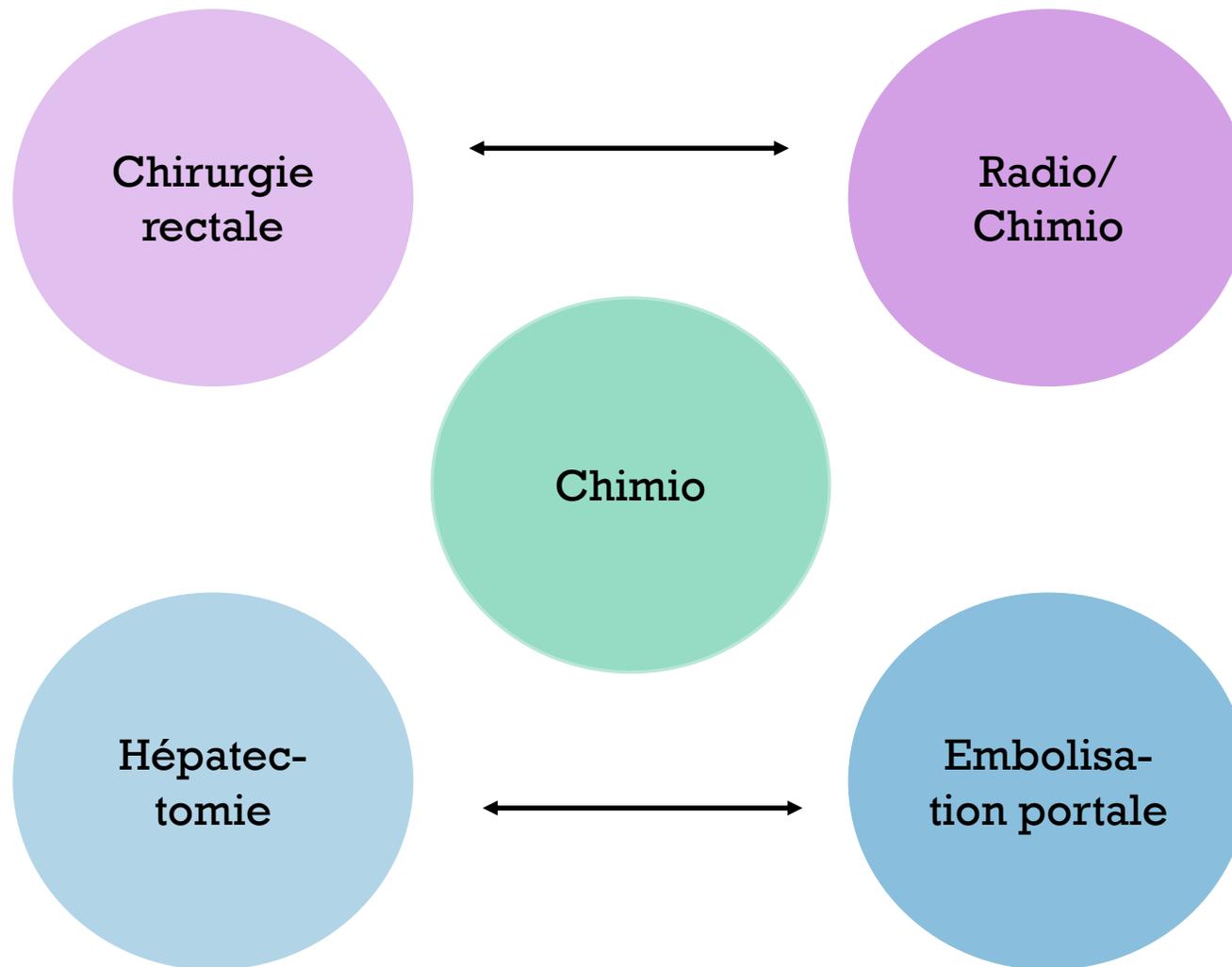
Algorithme choisi pour ce patient



Cas numéro 2

- Homme de 34 ans sans ATCD médicaux
- Cancer du rectum et 2 métastases hépatiques à droite
- Staging initial : IRM rectale, IRM hépatique et TEP
 - CRM compromise sur le rectum
 - Trop petit foie résiduel pour chirurgie hépatique d'emblée

Traitements nécessaires



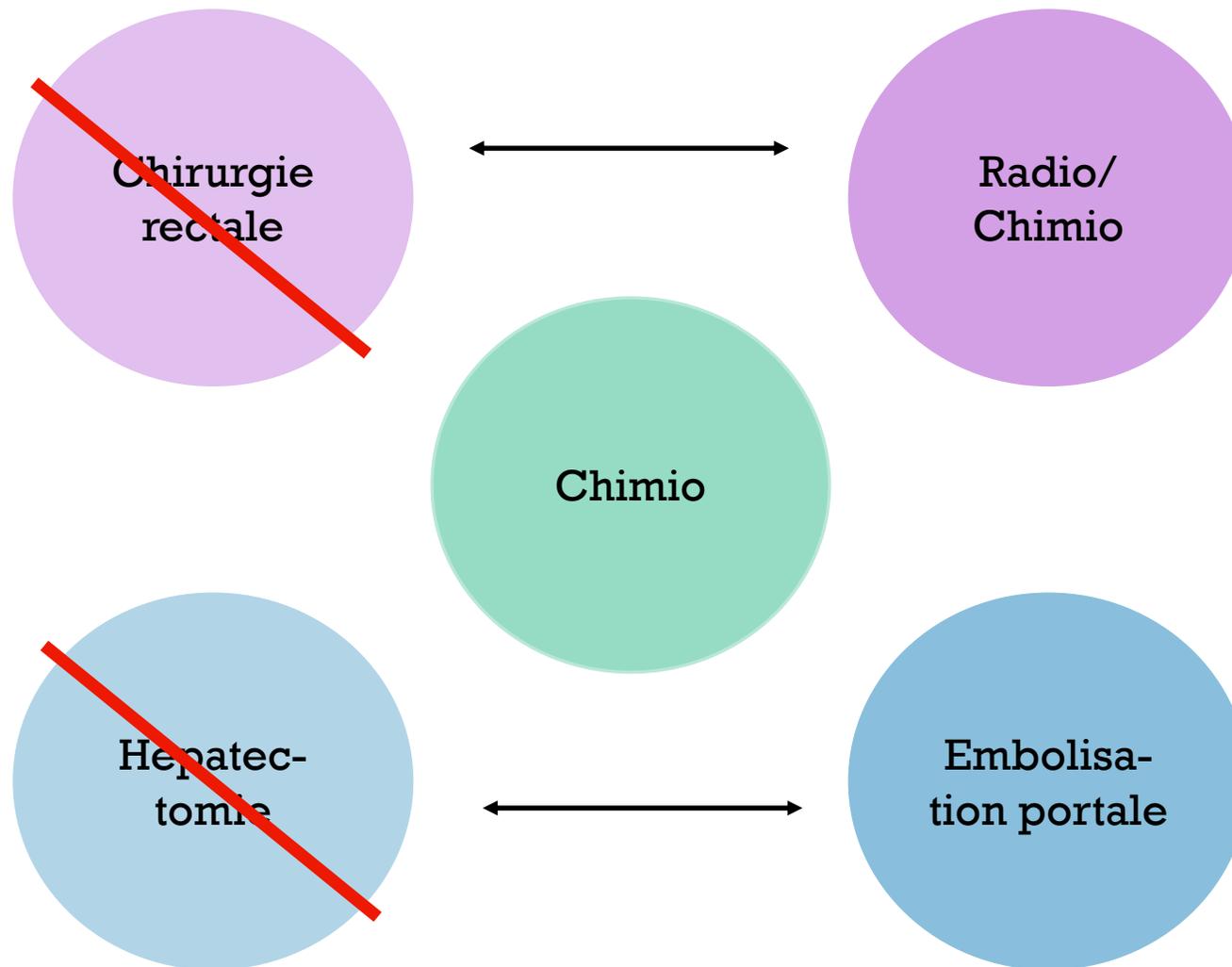
« Staging »

Cas numéro 2

Par quel traitement débiter?

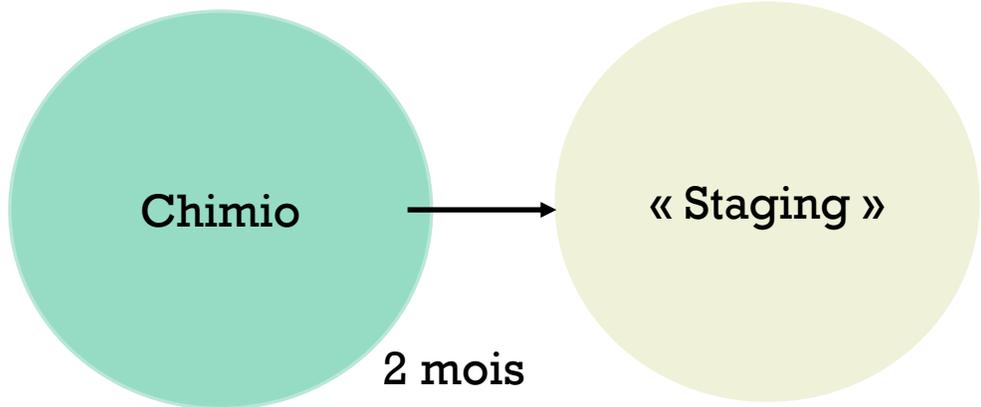
- A. Radio-chimiothérapie sur le rectum
- B. Une chimiothérapie d'induction de type FOLFOX
- C. Une chimiothérapie d'induction de type FOLFIRI
- D. Je ne crois pas que le patient est candidat pour une approche à visée curative

Traitements nécessaires



« Staging »

Algorithme choisi pour ce patient

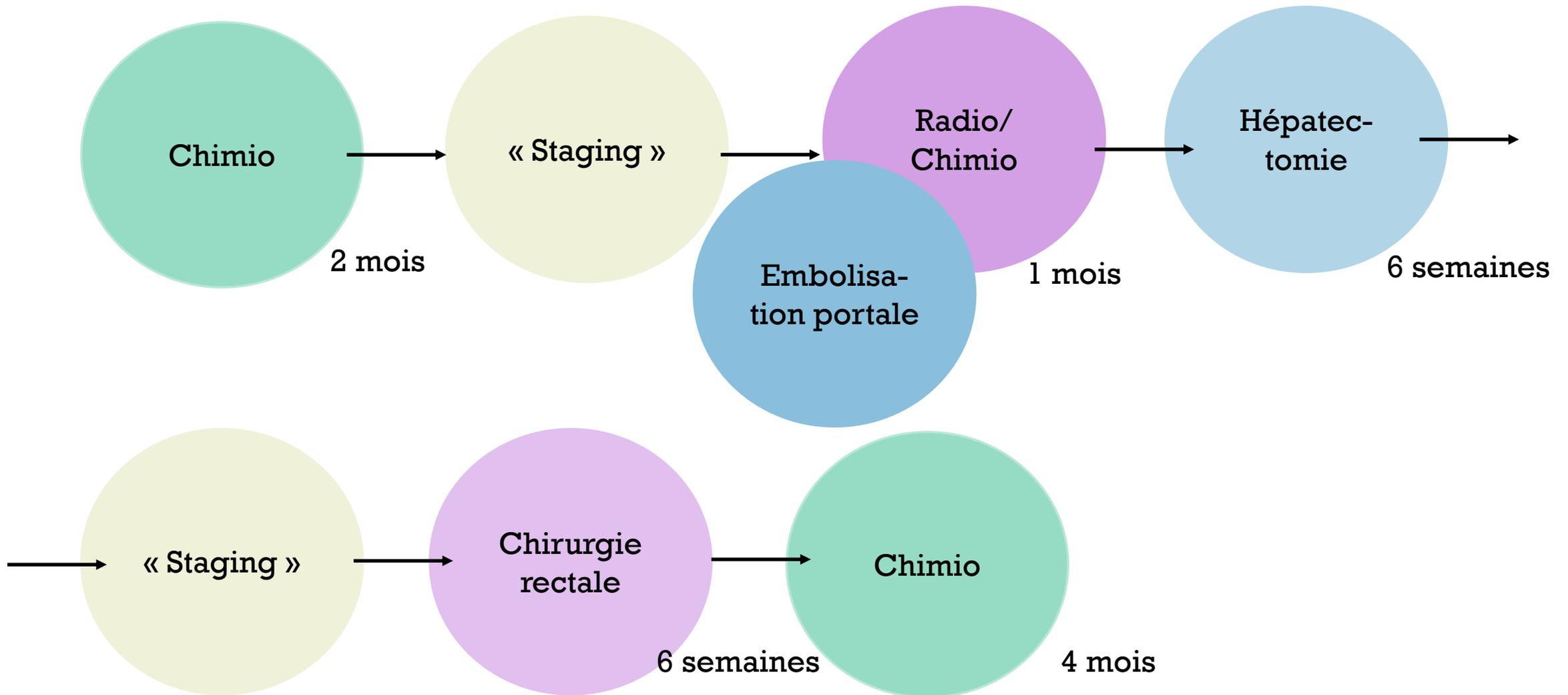


Cas numéro 2

Quel(s) traitement(s) suggérez-vous ensuite?

- A. Poursuivre la chimiothérapie encore 2 mois**
- B. Chirurgie du rectum**
- C. Radio-chimio du rectum**
- D. Embolisation portale**
- E. Radio-chimio et embolisation portale**

Algorithme choisi pour ce patient



Cas numéro 3

- Femme de 52 ans sans ATCD
- Cancer du côlon droit non-symptomatique, 4 métastases hépatiques opérables et 1 métastase pulmonaire

Considérez-vous la patiente pour un traitement à visée curative?

Cas numéro 3

Considérez-vous que cette patiente est candidate à une approche à visée curative?

A. Oui

B. Non

Traitements nécessaires

Chirurgie
colique

Chirurgie
pulmonaire

Chimio

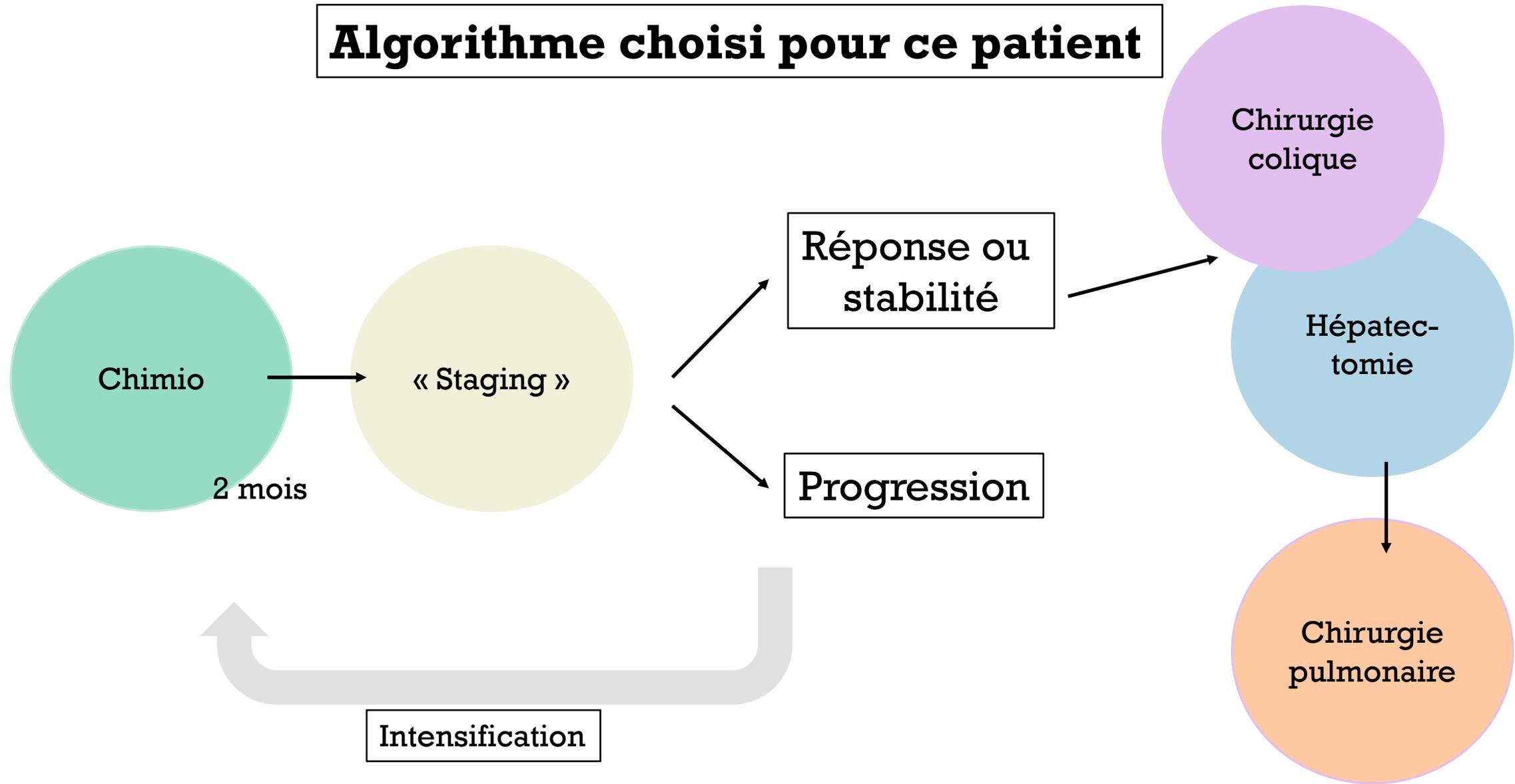
Hépatec-
tomie

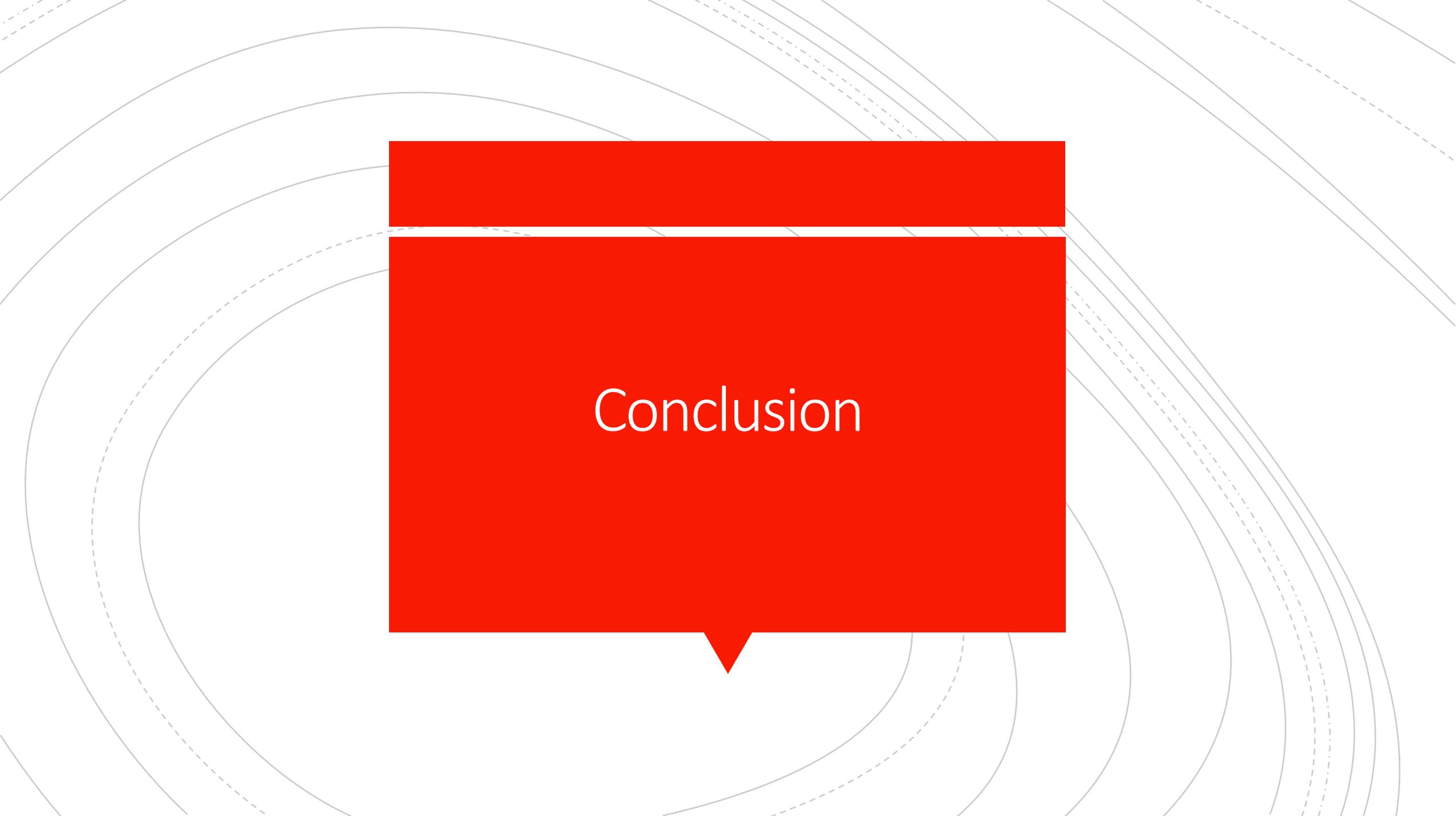
Cas numéro 3

Par quel traitement débiter?

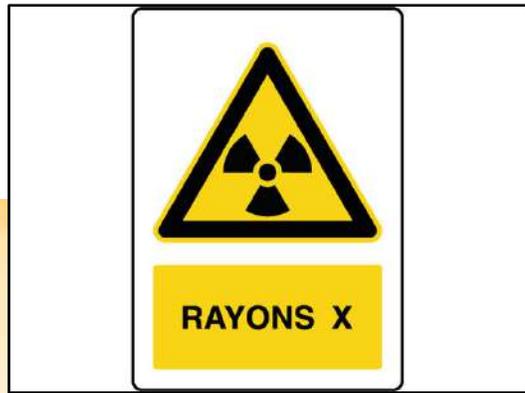
- A. Chimiothérapie d'induction
- B. Chirurgie de la métastase pulmonaire
- C. Chirurgie hépatique
- D. Chirurgie colique
- E. Chirurgie hépatique et colique combinée

Algorithme choisi pour ce patient



The background features several concentric circles in light gray, some solid and some dashed, creating a ripple effect. A prominent red callout box is centered on the page, containing the word "Conclusion" in white text. The callout box has a rectangular top and a pointed bottom, resembling a speech bubble or a drop.

Conclusion

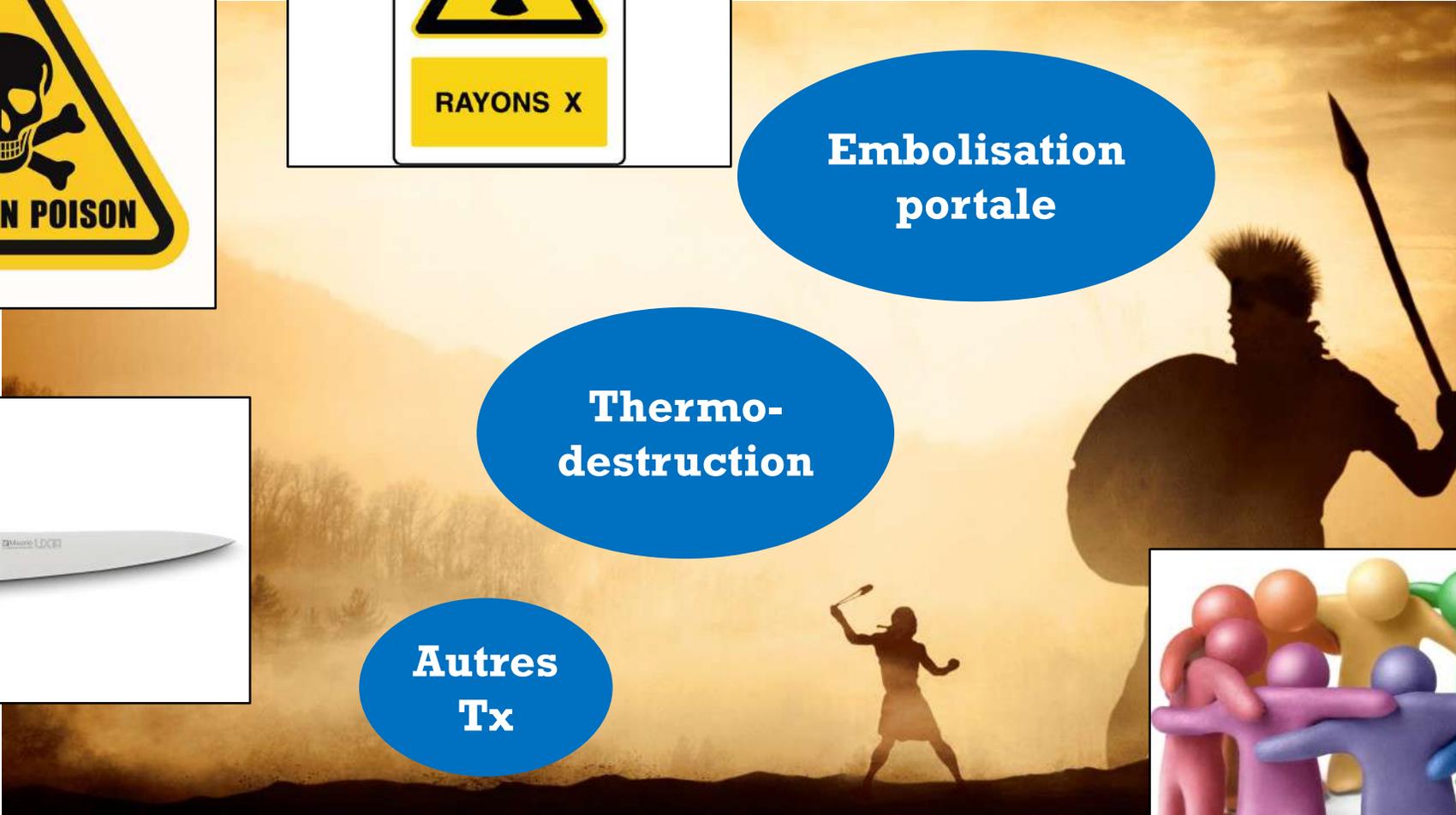


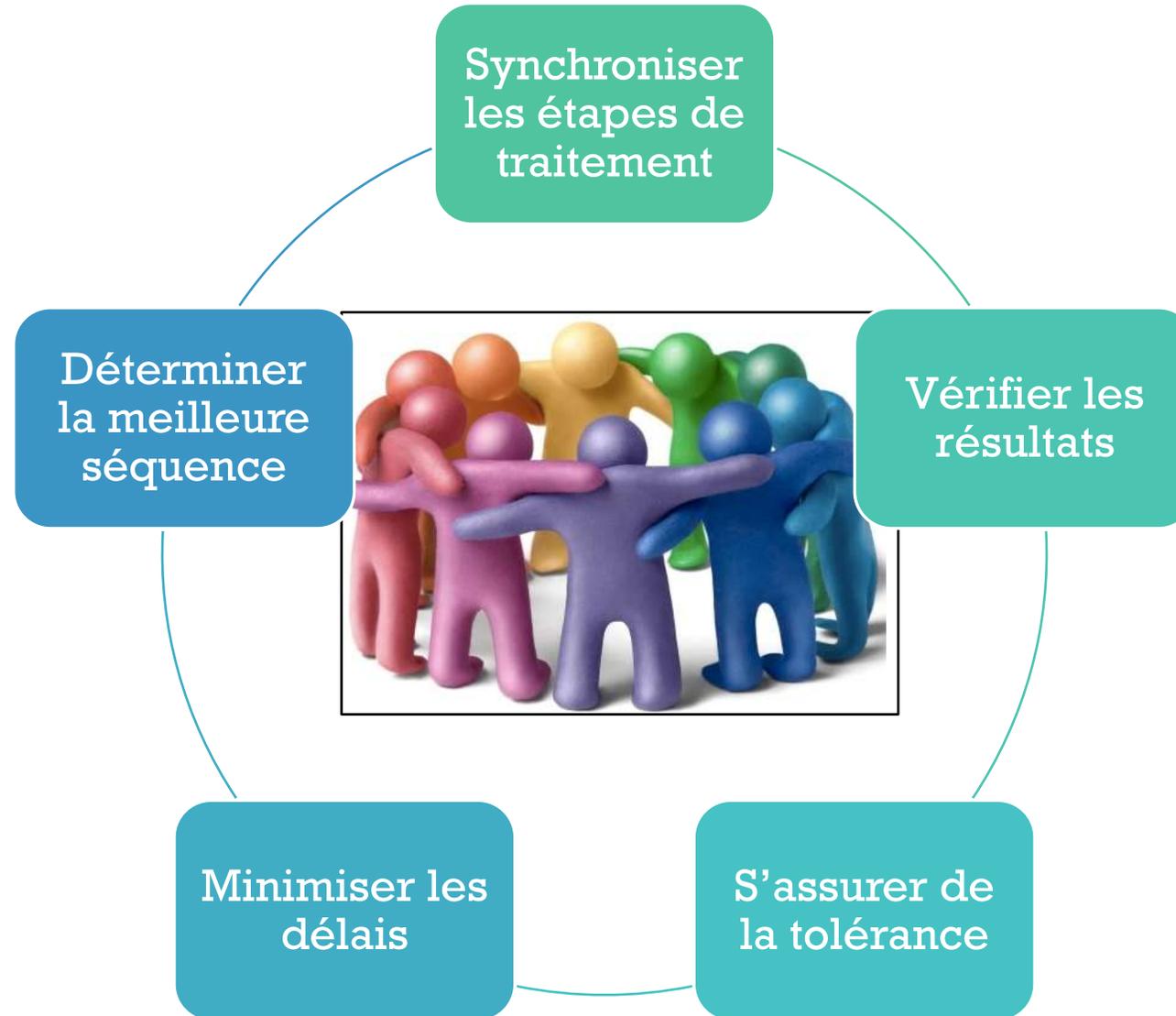
**Embolisation
portale**

**Thermo-
destruction**



**Autres
Tx**





Conclusion

- Chimio pré-opératoire pour rendre le cancer opérable, obtenir des informations sur le comportement biologique ou séquences complexes de traitement
- Ne pas perdre des métastases sous chimiothérapie
- Probablement pas une bonne idée d'opérer si progression sous chimiothérapie
- Si chimio pré-opératoire : entre 3 et 6 traitements

Conclusion

- Si patient non résécable, considérer un traitement « de conversion »
- Le statut mutationnel va probablement prendre de plus en plus de place
- Travail multidisciplinaire très important