

Quels patients ne seront pas accessibles à une résection de leur cancer colo-rectal métastatique ? Comment les traiter ?

Jean-Louis Legoux

Alger, 12 décembre 2010



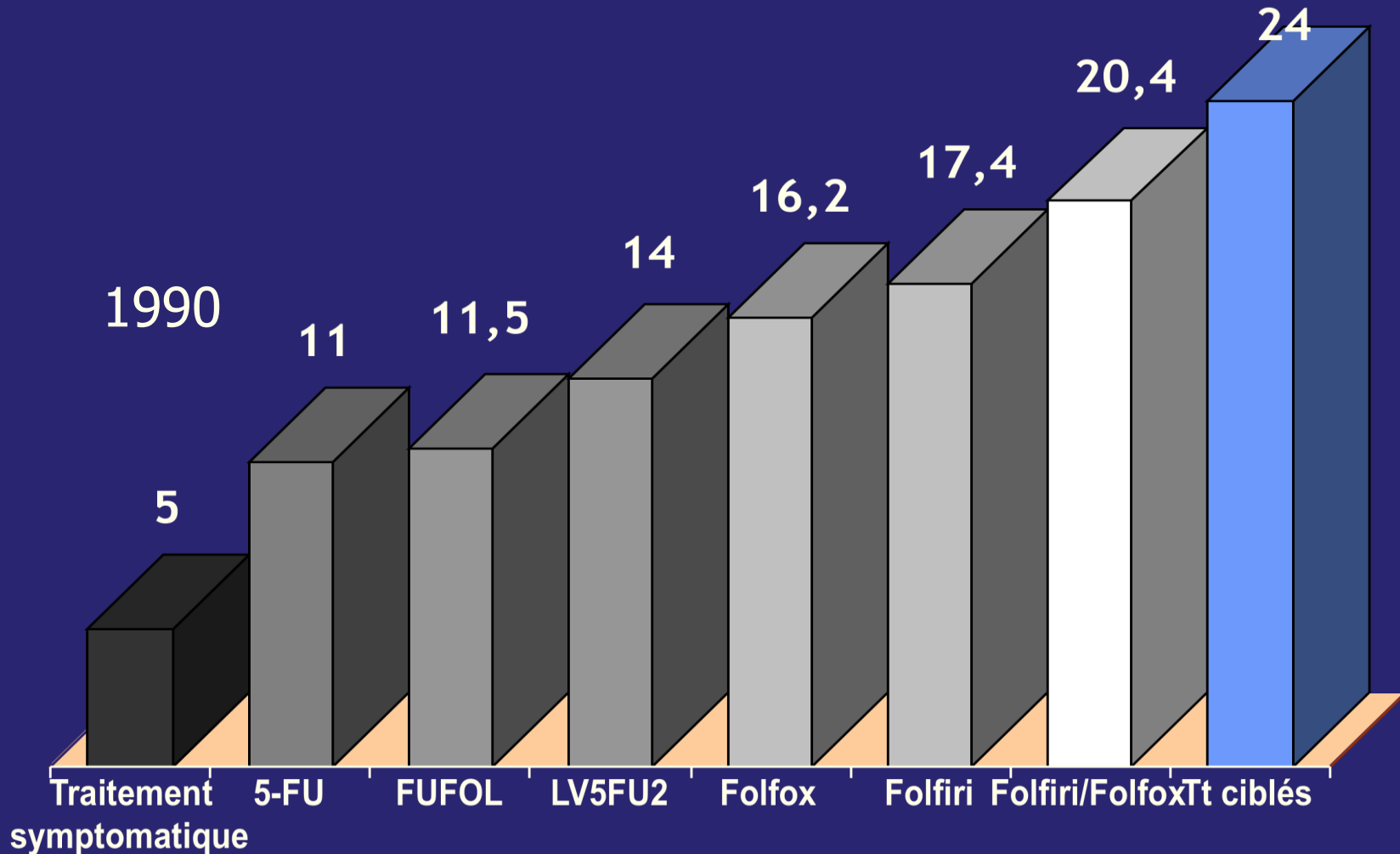
Deux grandes raisons de non-résection

- Non - résécabilité :
recul progressif des limites techniques
- Non - opérabilité
recul progressif de l'âge limite

Importance de la question

- **Lésions toutes résécables chez un patient opérable**
 - Chimiothérapie pré-opératoire
 - Plus ou moins incisive selon la nécessité de faire régresser en partie les lésions pour obtenir une résection R0
 - Choisir un schéma avec le meilleur taux de réponse
- **Lésions non résécables en totalité :**
 - Choisir la plus longue survie avec la moindre toxicité
 - Survie globale, qualité de vie

Progrès en 20 ans



Non-Résécabilité

- de la tumeur primitive
- des métastases

Métastases : Déception de 2006

- **Benoist S** et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure ?
JFPD 2006 et J Clin Oncol 2006
- **38 patients :**
 - < 10 métastases avant chimio
 - Disparition d'au moins 1 méta en TDM + écho
 - Chirurgie avec écho per-op dans les 4 semaines
 - Pas de métastases extra-hépatiques
 - Suivi au moins un an après chirurgie

Non-résécabilité des métastases

S. Benoist : 66 métastases disparues en imagerie

- 22 : vues à la laparotomie
- 15 : non visibles = réponse complète macroscopique **et site réséqué**
12 : cellules néoplasiques considérées comme viables
- 31 : non visibles = réponse complète macroscopique **et site non réséqué**
A 1 an : 23 récurrences locales **83 % de non-guérisons**

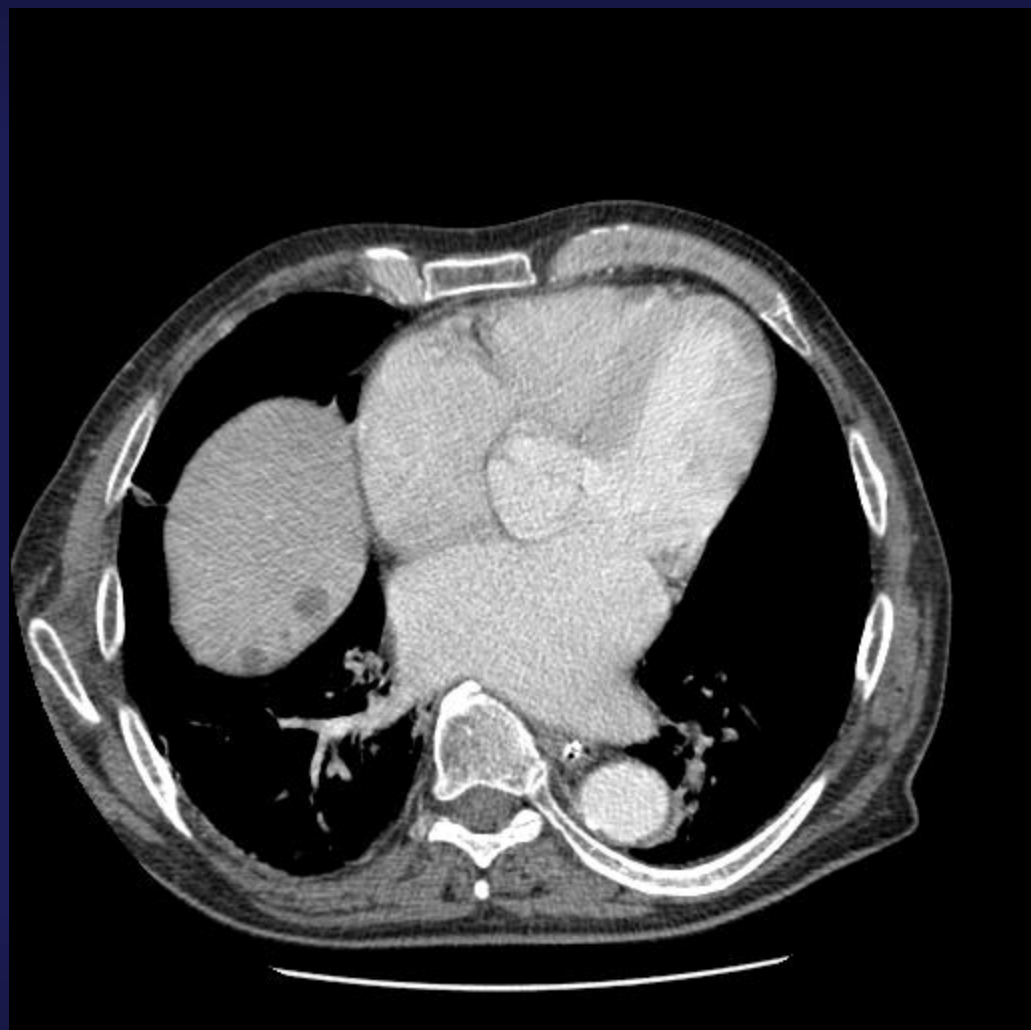
Métastases hépatiques

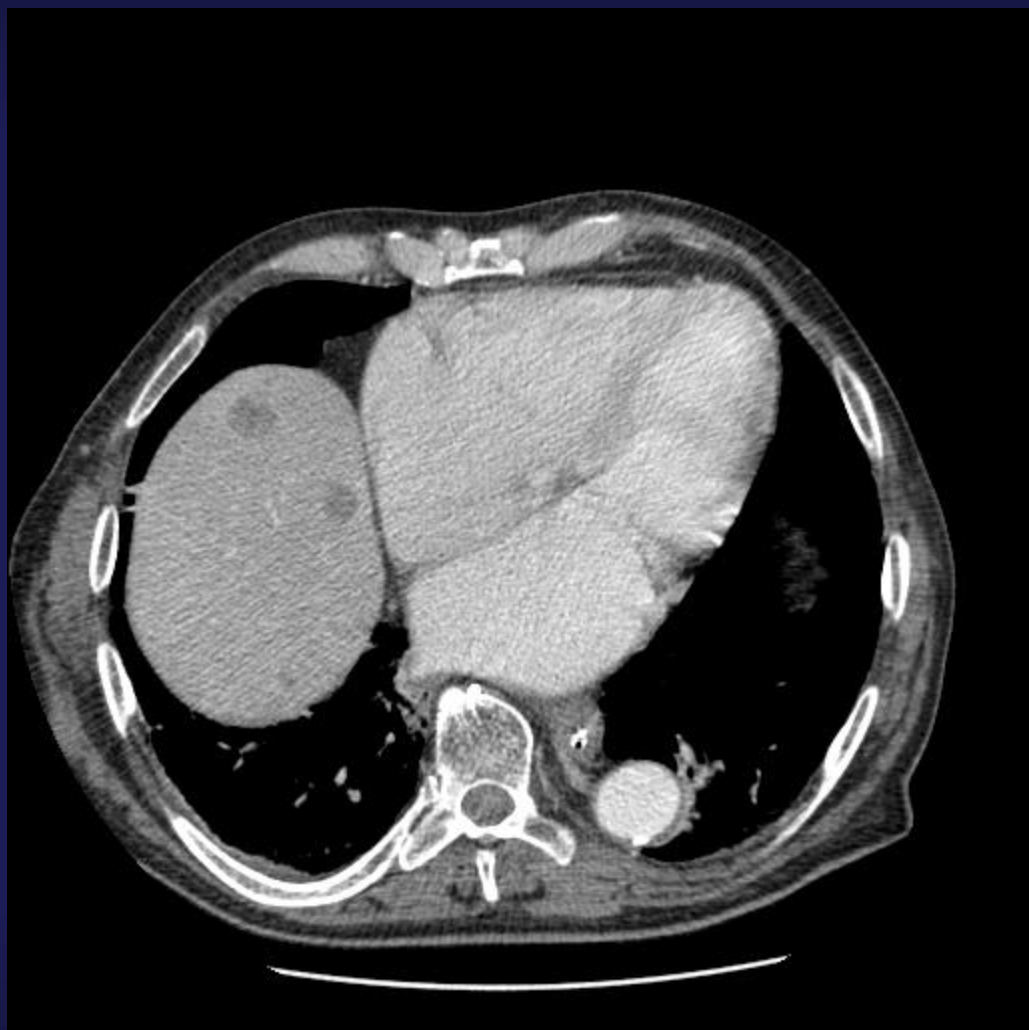
Critères de non-résécabilité

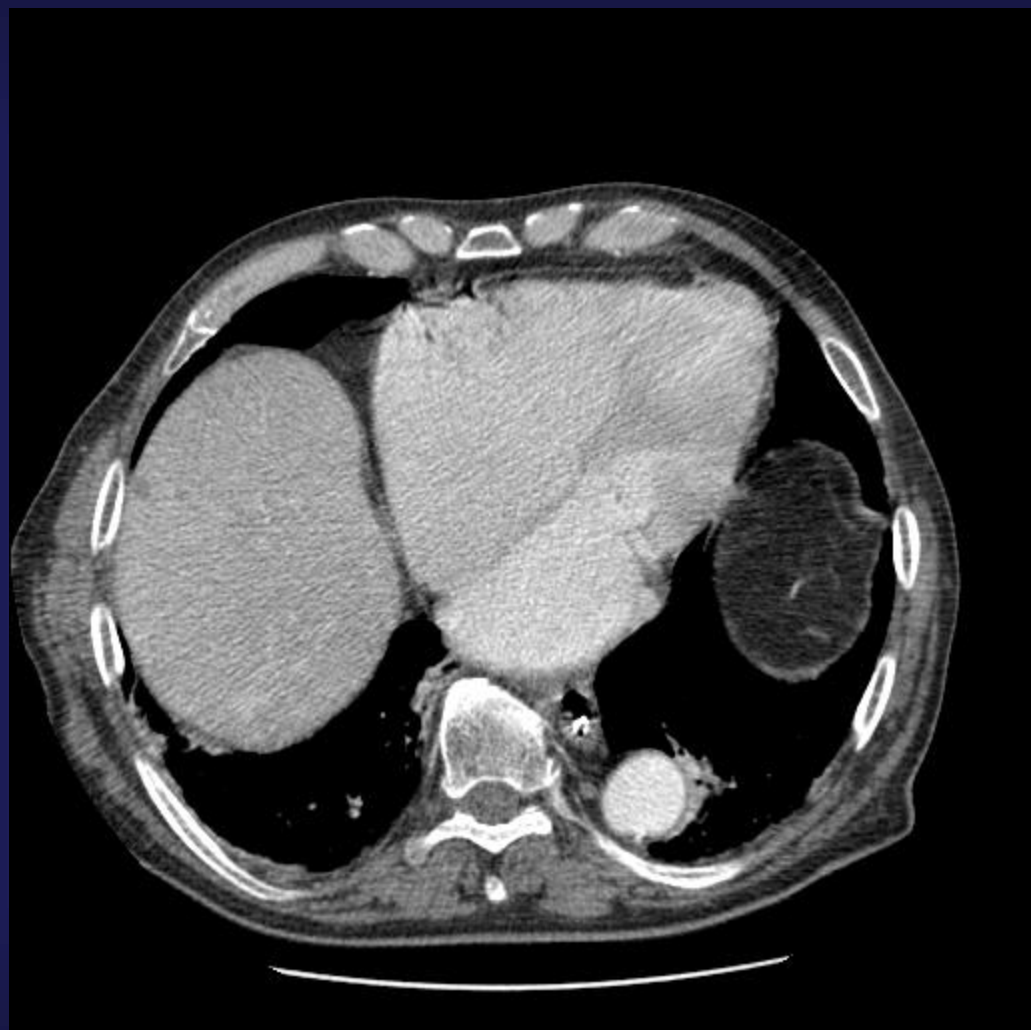
- Atteinte des 2 pédicules portaux,
- Atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale,
- Atteinte des 3 veines sus-hépatiques

La diminution de taille de métastases induisant l'un de ces critères peut rendre le patient résécable

Impossibilité de réséquer tous les sites porteurs de métastases initialement vues





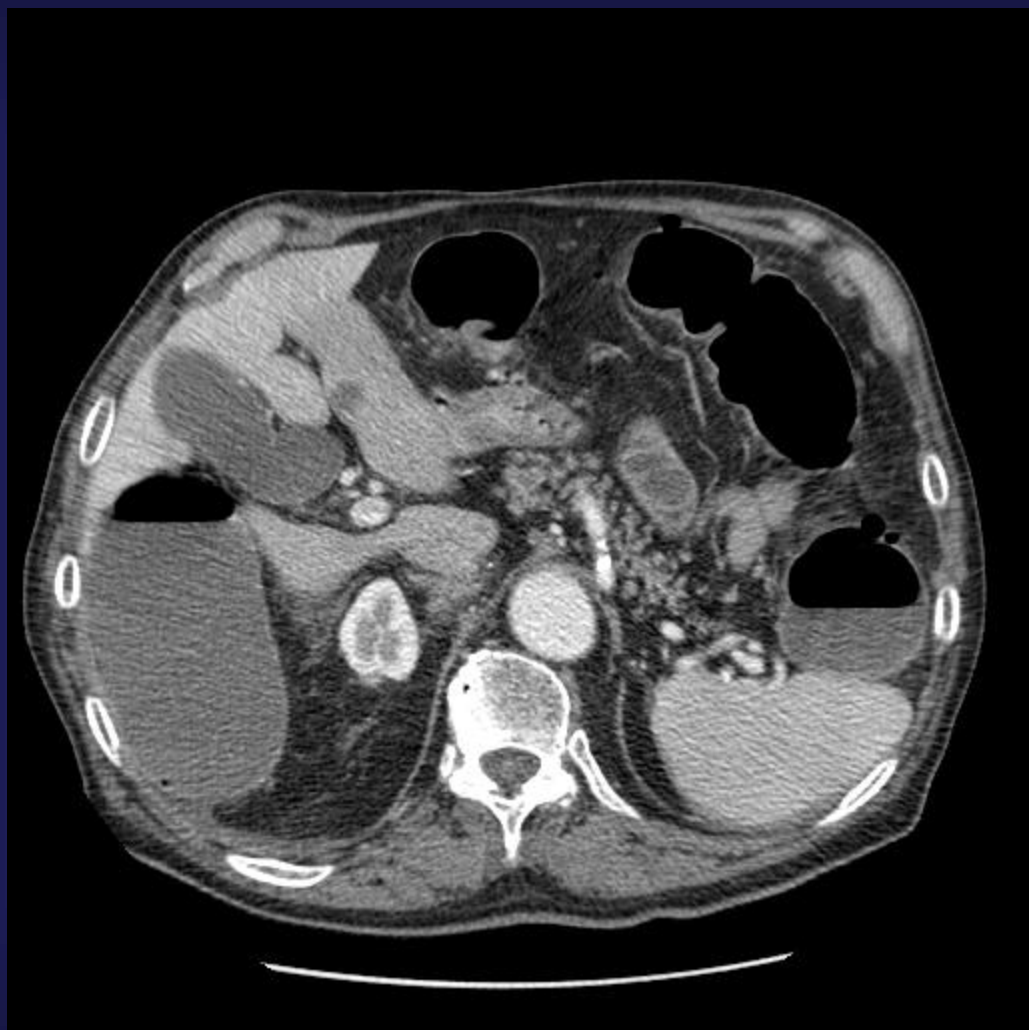












Nouveau critère de résécabilité déraisonnable ?

Atteinte ganglionnaire

Survie à 5 ans

– Pédicule hépatique

25 %

– Coeliaque ou para-aortique

0 % $p = 0.001$

Adam R et al. D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement ?

J Clin Oncol. 2008;**26:3672–3680**

Lésions extra-hépatiques ?

Métastases pulmonaires

TNCD

Chirurgie seulement si exérèse complète possible

- métastasectomie de type *wedge*
- *ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie*
- *niveau de la recommandation : grade B*

- Sans tenir compte du nombre et de la bi-latéralité
- Capital de parenchyme pulmonaire suffisant



























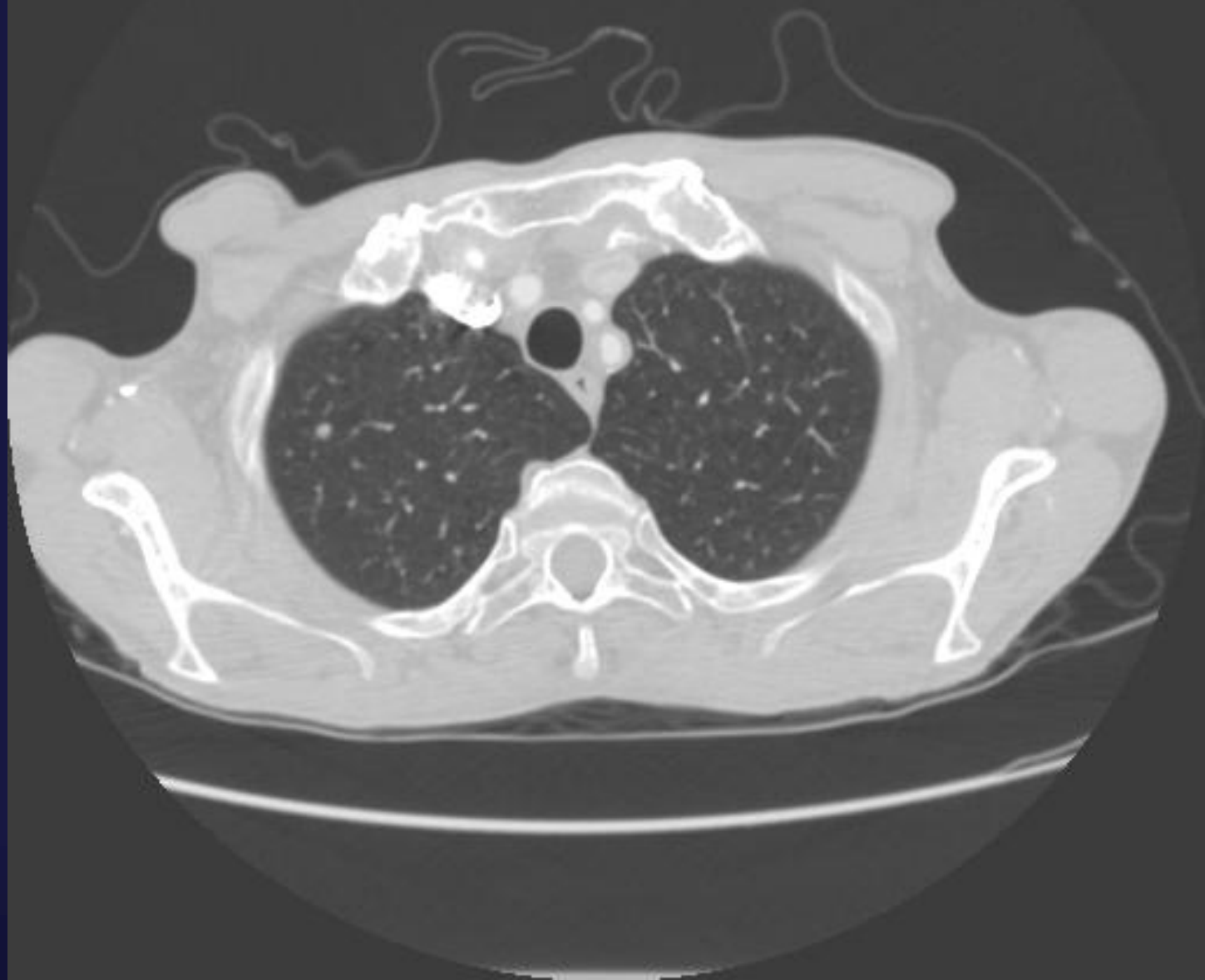














Métastases cérébrales

Série traitée : Cleveland Clinic

- 49 patients en 10 ans (1994-2005)
 - 9 sans métastase extra-cérébrale
- Survie médiane 5,1 mois
 - 15 (31 %) chirurgie. Survie 5,2 mois
 - 14 (29 %) radio-chirurgie stéréotaxique
 - 42 (86 %) irradiation intra-crânienne totale
Survie 5,3 mois
- Pronostic moins bon si plus longue durée entre diagnostic CCR et Métas cérébrales

Métastases osseuses

- Si unique et résécable ...
- Scintigraphie osseuse
- Situation rare

Conclusions sur la non résécabilité

- Il faut pouvoir réséquer tous les sites où siégeaient initialement les métastases pour que le patient soit résécable
- Il faut pouvoir réséquer aussi R0 la tumeur primitive ; problème de certains ADK du rectum localement avancés
- Méfiance pour les métastases intéressant plusieurs sites.

Non-opérabilité

Non-opérabilité

- Les scores prédictifs
- Les co-morbidités cardio-vasculaires
- L'âge

SRS : Surgical Risk Scale

- 2002 (Sutton) Prédit la mortalité
- Comporte 2 critères + le score ASA

CEPOD Confidential Enquiry into Peri-operative Deaths

- 1 Elective : Routine booked non-urgent , e.g. varicose veins or hernia
- 2 **Scheduled** : Booked admission, e.g. cancer of the colon
- 3 Urgent Cases : treatment within 24 ± 48 h of admission, e.g. obstruction
- 4 Emergency : immediate treatment, e.g. faecal peritonitis, perforation

BUPA British United Provident Association

- 1 Minor : Removal of sebaceous cyst, skin lesions, upper GI endoscopy
- 2 Intermediate : Unilateral varicose veins, unilateral hernia repair, colonoscopy
- 3 Major : Appendicectomy, open cholecystectomy
- 4 **Major plus** : Gastrectomy, any colectomy, laparoscopic cholecystectomy
- 5 **Complex major** : Anterior resection, oesophagectomy

Autres scores

- **P-POSSUM** : équivalent au SRS
- **APACHE** : I, II, III
 - Complexes
 - Davantage faits pour unités de réanimation que pour la prédiction de morbidité/mortalité chirurgicale
- **SAPS et SAPS II** : à actualiser
- **NSQIP** : National Surgical Quality Improvement Programme (USA, vétérans) : non validé ailleurs
- **SMS** : Surgical Mortality Score. Dépend de la durée opératoire : opérateur et centre-dépendants

Synthèse

« Feeling » du chirurgien

aussi bon que le P-POSSUM (20 paramètres)

Hartley MN, Sagar PM. The surgeon's 'gut feeling' as a predictor of post-operative outcome. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994;76:277–278.

Markus PM, Martell J, Leister I, Horstmann O, Brinker J, Becker H. Predicting post-operative morbidity by clinical assessment. *Br J Surg.* 2005;92(1):101–106

Pathologie cardio-vasculaire

Critères prédictifs majeurs de risque cardiovasculaire

- Syndromes coronariens instables
- Infarctus récent avec risque ischémique important (signes cliniques ou examens non-invasifs)
- Angine de poitrine instable ou sévère (classe II ou IV de la Société Canadienne de la Canadian Cardiovascular Society)
- Insuffisance cardiaque décompensée
- Arythmie significative
- Arythmie ventriculaire de haut grade associée à une maladie cardiaque
- Arythmie supra-ventriculaire avec rythme ventriculaire non contrôlé.
- Maladie valvulaire sévère

Age élevé

Age

- Cancer colorectal, études de population néerlandaise

- **Mortalité post-opératoire à 30 jours CCR**

- 80 - 84 ans : 8 %

- 85 – 89 ans : 13%

- 90 et plus : 20%

- $p < 0.001$

Damhuis R

World J Surg Oncol 2005

- 2 co-morbidités augmentent morbidité post-opératoire :

- BPCO

Lemmens VE

World J Surg 2006

- Thrombose veineuse profonde préalable

Balance bénéfiques/risques

Facteurs de mauvais pronostic opératoire

- Age élevé
- Pathologie cardio-vasculaire

Facteurs tumoraux de mauvais pronostic

- Métas synchrones
- ACE >200 ng/ml,
- N+
- T4
- Intervalle court avant apparition de métas métachrones
- Nombre des lésions sur la TDM pré-opératoire
- Marge de résection <1 cm ?
- Nombre des métastases >5 cm et répartition bilobaire

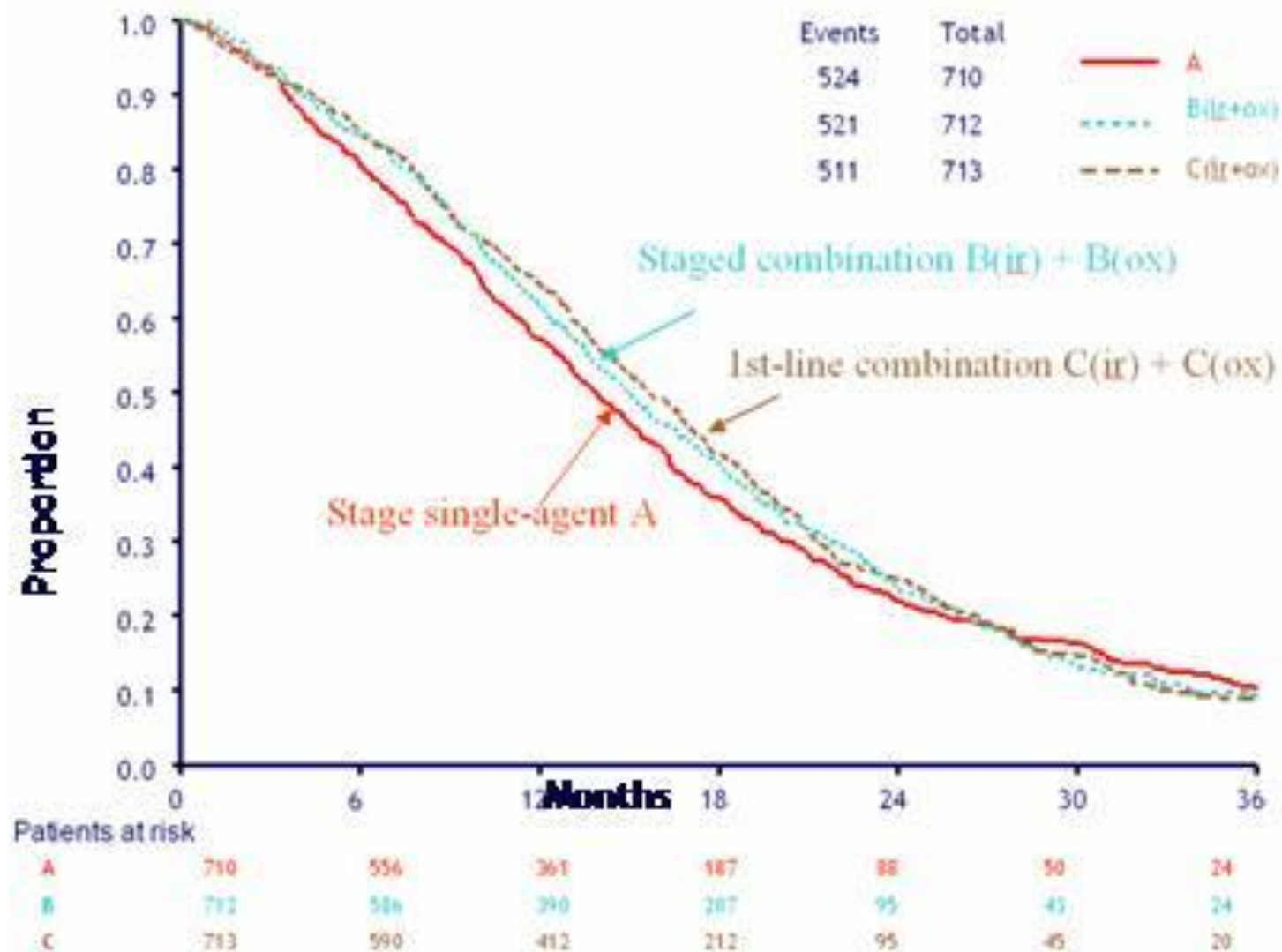
Stratégie dans ces situations

- Privilégier une vie plus longue dans de bonnes conditions de confort :
Éviter les toxicités gênantes dans la vie quotidienne
- Ne pas exposer le patient à une mortalité précoce en n'utilisant pas un traitement assez actif
Si choix d'un traitement peu agressif, contrôle morphologique à 2 mois

Focus

- Bras A : standard anglais : 5FU mono puis irino mono
 - Bras B : LV5FU2 puis FOLFIRI ou FOLFOX
 - Bras C : FOLFOX ou FOLFIRI et cross over
-
- Critères d'inclusion : OMS 0 à 2
 - Critères d'exclusion : patients dont les métastases pouvaient devenir résécables après une première ligne de bithérapie

Overall survival (1556 events)



CAIRO

- Comparaison
 - Monothérapie versus bithérapie en première ligne,
 - avec seconde voire troisième ligne fixées
- Survie globale
- OMS 0 à 2 (5% OMS 2)

Trial profile

Randomize

sequential

combination

1st line

**capecitabine
N=397**

**capecitabine +
irinotecan
N=398**

2nd line

**irinotecan
N=251 (62%)**

**capecitabine +
oxaliplatin
N=213 (53%)**

3rd line

**capecitabine +
oxaliplatin
N=143 (36%)**

Grade 3-4 toxicities in first line

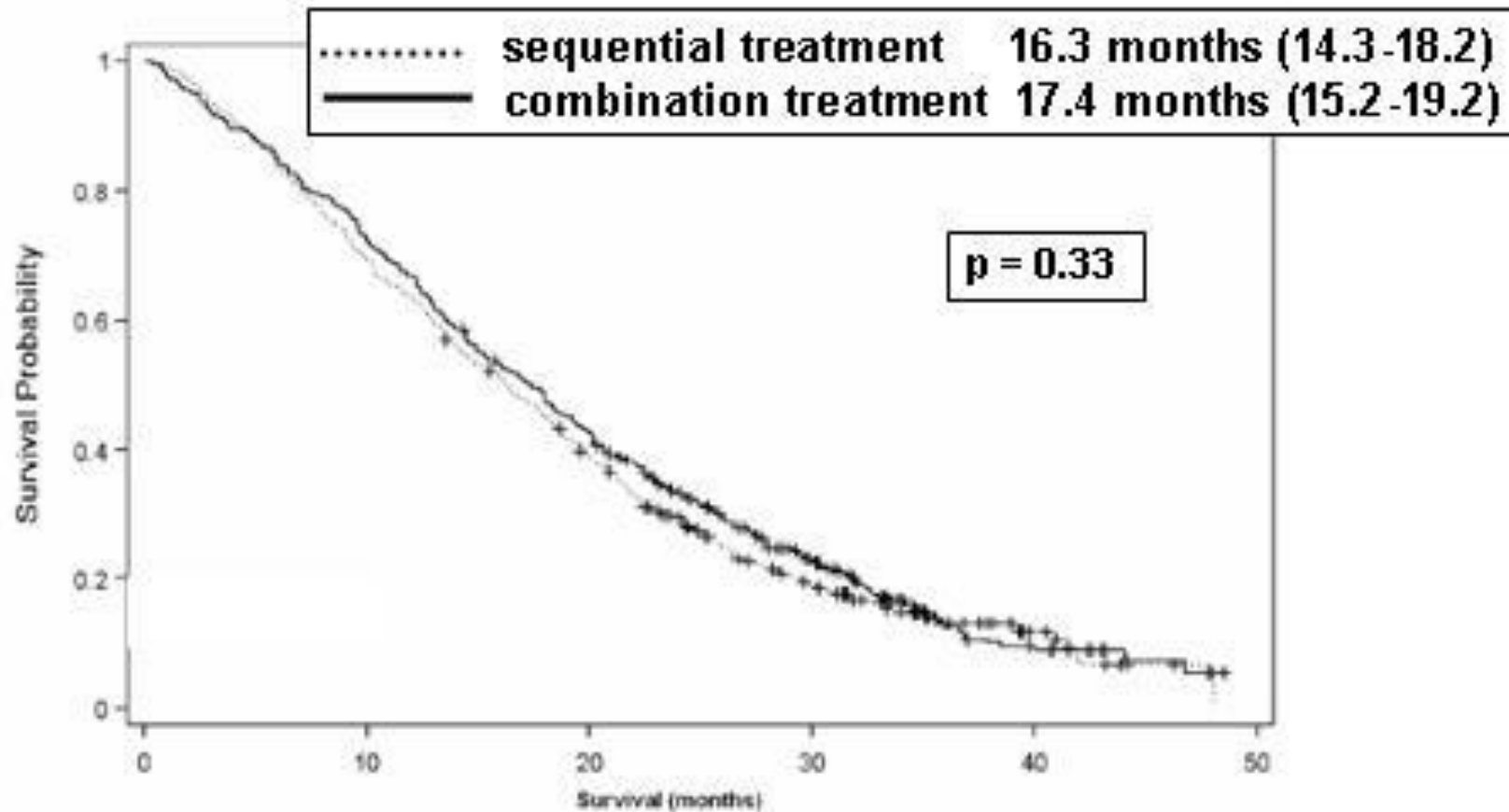
Toxicity	sequential capecitabine N = 397	combination capiri N = 398	p value
Hand-foot syndrome	12%	6%	0.002
Diarrhea	11%	26%	<0.001
Nausea	4%	10%	0.004
Vomiting	3%	9%	0.0002
Stomatitis	<1%	2%	0.16
Thrombosis/embolism *	7%	10%	0.20
Febrile neutropenia	<1%	7%	<0.001

* all grades

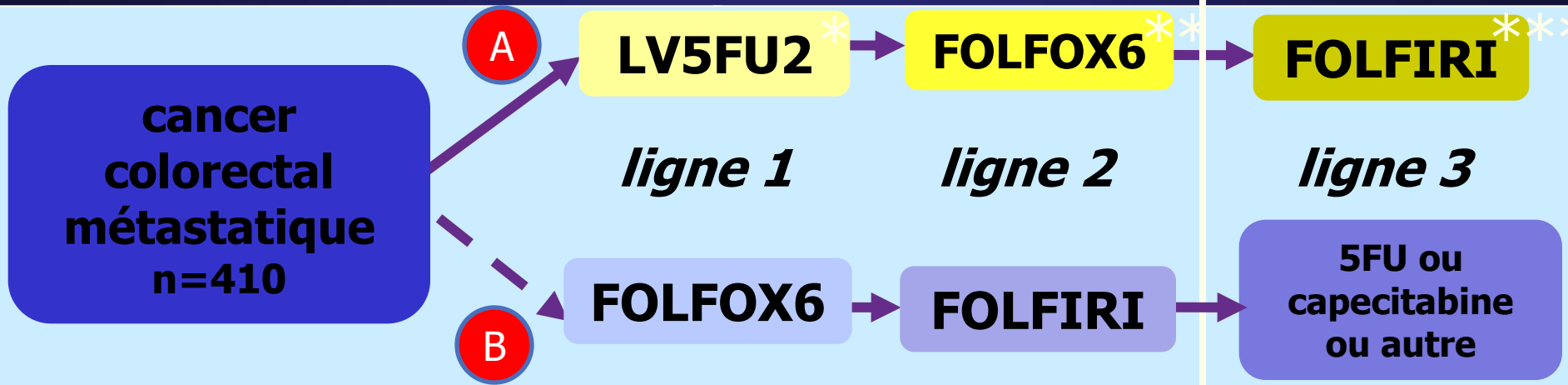
30 %

51 %

Median overall survival



2000-05



* 5FU + acide folinique (AF)

** 5FU + AF + oxaliplatine

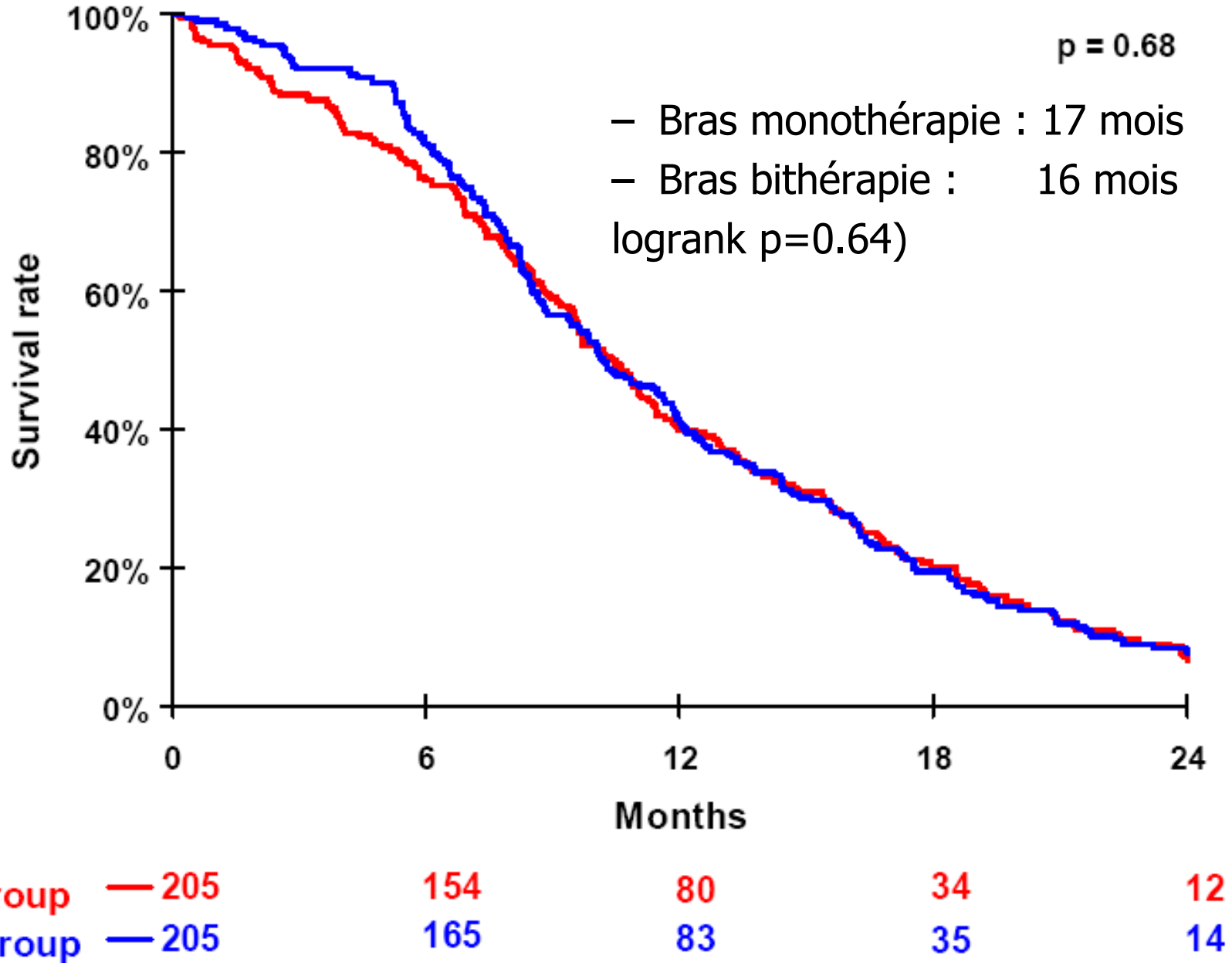
*** 5FU + AF + irinotécan

**Objectif principal :
Survie sans progression
après 2 lignes**

Survie sans progression après 2 lignes

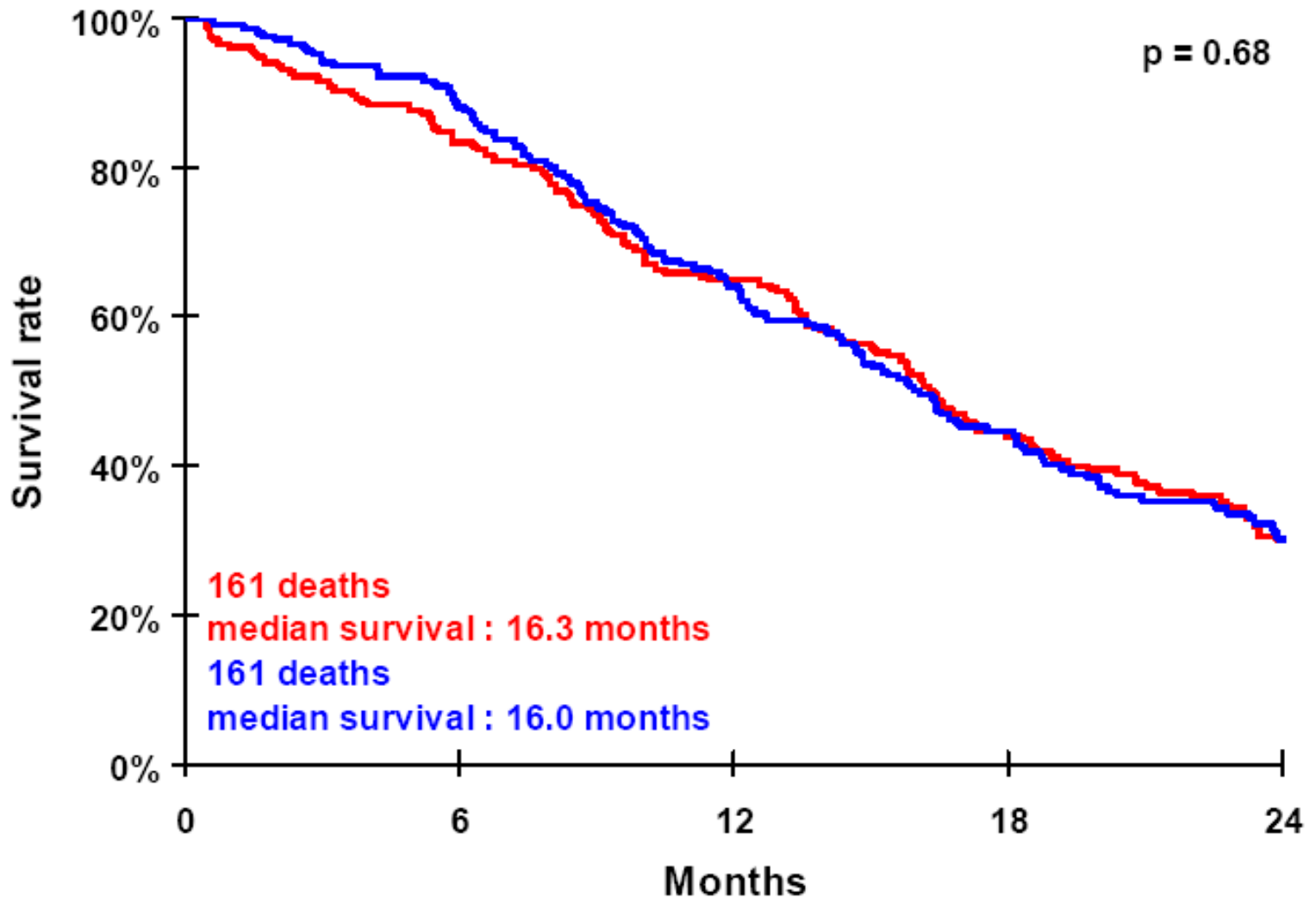
- N = 410
- 70 % ont reçu une seconde ligne dans chacun des bras
- toxicité en première ligne :

	Arrêt	Tox hématologique	
– Bras A :	1%	6 %	
– Bras B :	16 %	37 %	(p<0.0001)



Survie sans progression après 2 lignes

2000-05 Survie globale



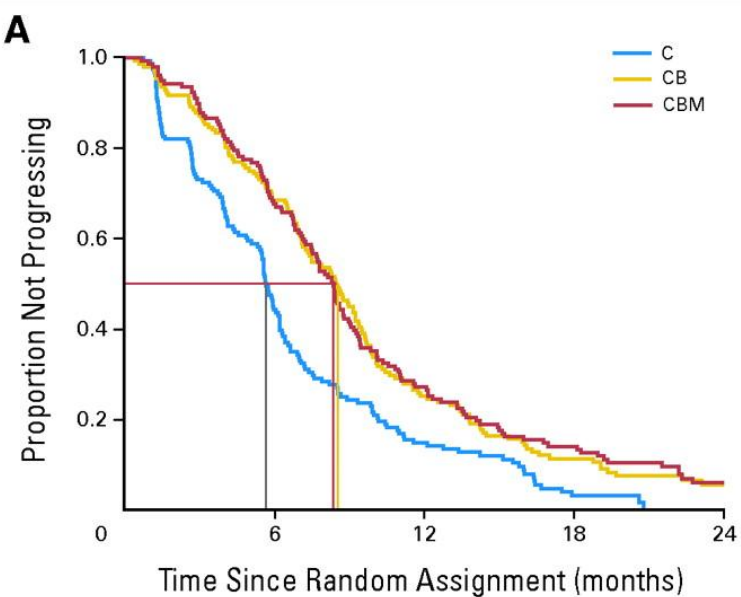
LV5FU2 group	— 205	168	129	78	50
FOLFOX group	— 205	179	128	81	47

Patients bénéficiant de la bithérapie d'emblée

- Focus : OMS 2 (tendance)
- 2000-05 : état général altéré

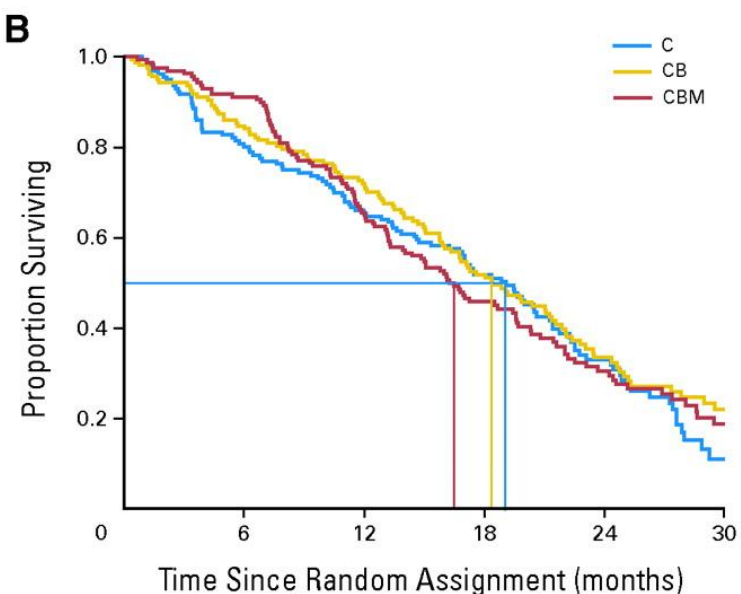
Et les biothérapies ?

- Anti-EGFR : pas d'étude avec 5FU mono
- Anti-angiogéniques :
 - Tebutt et coll. JCO 2010
 - Cancer colo-rectal avancé
 - capecitabine (C ; n = 156)
 - capecitabine et bevacizumab (CB ; n = 157)
 - capecitabine, bevacizumab, et mitomycine (CBM ; n = 158)



No. at risk

C	156	67	22	4	0
CB	157	106	38	15	5
CBM	158	104	40	20	6



No. at risk

C	156	125	102	80	44	11
CB	157	133	113	81	46	20
CBM	158	143	103	72	37	30

Courbes de Kaplan-Meier
(A) Survie sans progression
(B) Survie globale

68 % de patients ont reçu
une seconde ligne

Tebbutt, N. C. et al. J Clin Oncol;
28:3191-3198 2010

Copyright © American Society of Clinical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

TNCD

- Métastases multiples « jamais » résécables,
- Notamment si l'état général est bon
- Monochimiothérapie
 - **LV5FU2**
 - **Capécitabine**
 - **plus ou moins bevacizumab**
 - **avec ajout d'irinotécan ou d'oxaliplatine, lors de la progression clinique ou morphologique**

Niveau de la recommandation : grade A



Fin