

Cancer colorectal métastatique

S Bekouaci A Bounedjar

COM 5: LE 16/11/2021

Service d'oncologie médicale

EHS en LCC Blida

Introduction

- **Dans le monde:**

*Selon les données de Globocan 2020, le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus fréquent (**1.9 millions** de nouveaux cas dans le monde).

*Il constitue le deuxième cancer le plus mortel au monde (**935173** décès en 2020)

- **En Algérie:**

- *Le CCR se situe au 2^{ème} rang pour les 2 sexes avec une incidence standardisée estimée à **16.5**/100000H pour les hommes et à **14.2**/100000H pour les femmes

- *Problème de santé publique +++

- Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas de CCR, donc un patient sur deux se présente au stade métastatique
- La présence de métastases viscérales fait classer la maladie en M1 du TNM, de même que l'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs

Facteurs pronostiques du CCRM

- **Facteurs liés à la tm primitive:**
 - présence de gg envahis
 - haut grade tumoral
 - Présence d'embols vasculaires
 - Engainement périnerveux
 - Formes colloide muqueuse / bagues à chaton
 - Localisation tumorale au colon droit
 - intervalle libre < 1 an entre le résection du primitif et les métastases.

Facteurs pronostiques du CCRM

- **Facteurs liés aux métastases hépatiques:**
 - nombre de métastases
 - taille des métastases
- **Facteurs liés aux métastases extrahépatiques**
- **Facteurs biologiques: ACE**

Facteurs pronostiques du CCRM

- **Facteurs génétiques et moléculaires:**
 - **statut mutationnel RAS:** la valeur pronostique des mutations RAS est controversée (résultats contradictoires des études)
 - **statut B-RAF:** la mutation B-RAF confère à la tumeur un très mauvais pronostic
 - **statut MSI:** la SSP et la SG sont diminuées de façon significative en cas de tumeur MSI

Traitement du CCRM

- **Buts:**

*Prolonger la survie *Améliorer la qualité de vie

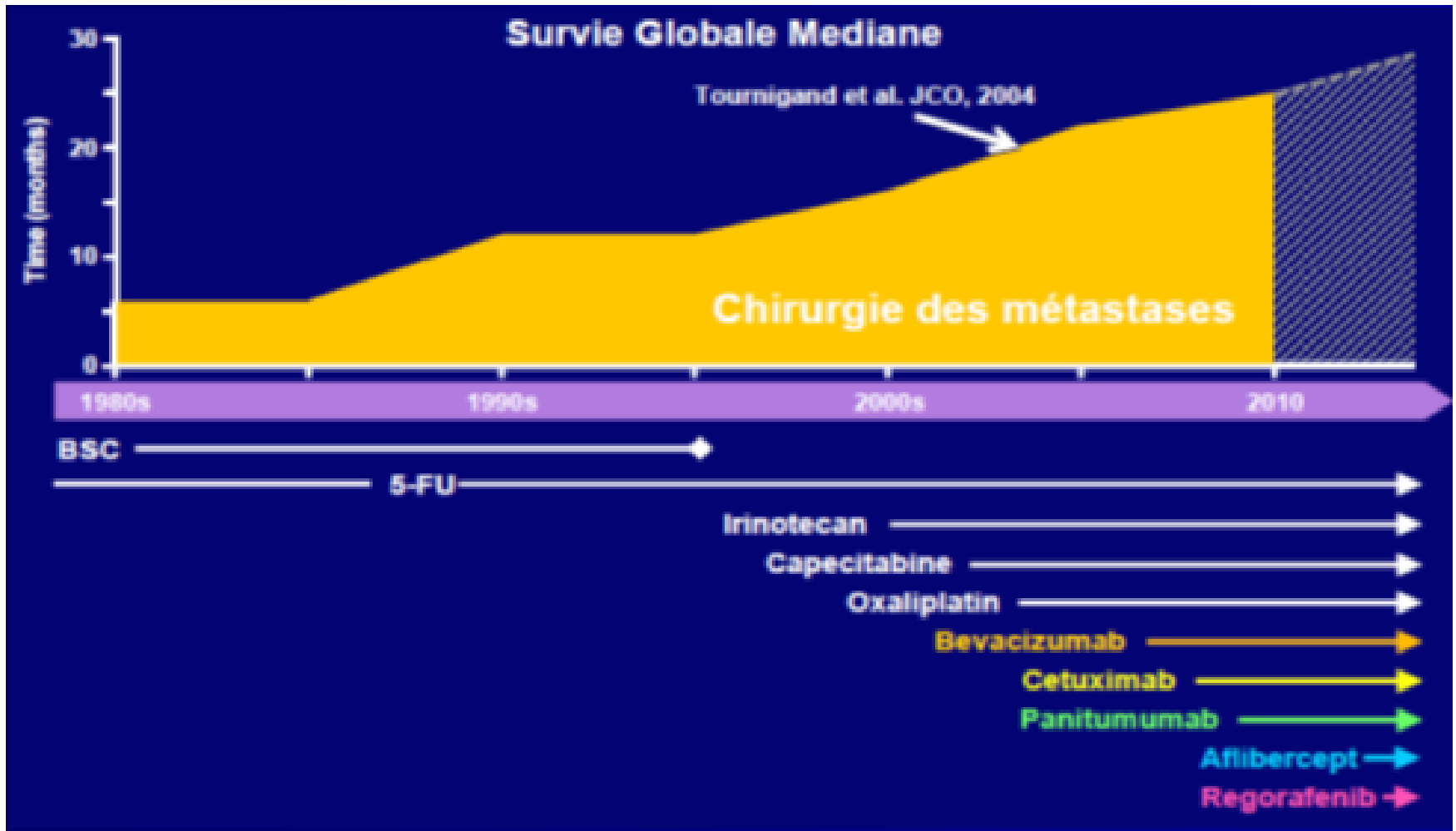
Moyens:

- Chimiothérapie
- Thérapie ciblée
- Chirurgie
- Techniques de destruction locale
(radiofréquence, cryothérapie, embolisation portale)
- Immunothérapie

Traitement des CCRM

- Le traitement a longtemps reposé sur la monochimiothérapie dont le 5Fluorouracile est la molécule la plus anciennement utilisée, suivi de l'irinotecan et l'oxaliplatine (années 90) et des thérapies ciblées au début des années 2000.

Historique du traitement médical du CCRM



Recommandations thérapeutiques

- Plusieurs sociétés savantes proposent un algorithme décisionnel +++
- NCCN
- ESMO
- FFCD
- SNFGE
-

Cas clinique

- Mr H.R, âgé de 77 ans, diabétique sous traitement oral depuis 6 ans, consulte pour douleurs de l'hypochondre droit remontant à 5 mois avec notion d'asthénie et d'amaigrissement non chiffré.
- L'examen clinique retrouve un patient en état général conservé, conscient, coopérant, apyrétique, légère paleur cutanéomuqueuse, PS = 01
- A l'examen digestif :
 - hypochondre droit très sensible à la palpation
 - Flèche hépatique = 15cm

- Devant ce tableau clinique, quels sont les diagnostics à évoquer?

Tableau clinique: HEPATOMEGALIE

- Etiologies:
 - **HPM vasculaire:** s'accompagne de RHJ et de signes d'insuffisance cardiaque
 - **HPM cholestatique:** s'acc d'un ictère rétentionnel
 - **HPM cirrhotique:** cirrhose posthépatitique ou post alcoolique
 - **HPM infectieuse:** kystes hydatique, amobiase hépatique, echinococose alvéolaire
 - **HPM de surcharge:** stéatose hépatique, amylose hépatique, hémochromatose
 - **HPM tumorale:** KC primitif du foie, métastases

- Que demandez-vous comme explorations ?

Exploration d'une hépatomégalie

- Imagerie: échographie hépatique
- Biologie: FNS, Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, GGT, TP, Bil)
- En l'absence de diagnostic: PBF

L'échographie hépatique: permet de préciser si:

- l'hépatomégalie est diffuse ou sectorielle, homogène ou inhomogène
- il existe des signes de cirrhose (irrégularité des contours du foie, signes d'hypertension portale)
- il existe des signes de stéatose (foie hyperéchogène)
- il existe des signes d'insuffisance cardiaque droite (dilatation des veines hépatiques).
- il existe des nodules intrahépatiques

- **Echographie hépatique** : plusieurs nodules hépatiques occupant les 2 lobes du foie
- L'échographie a été complétée **par un scanner abdomino-pelvien** :
 - Le foie est augmenté de volume par la présence de plusieurs lésions nodulaires hypodenses disséminées à l'ensemble de la glande hépatique et dont la taille varie de 08 à 72mm
 - Visualisation d'un épaissement tumoral au niveau du colon droit dans sa partie ascendante, circonférentiel étendu sur environ 52mm
 - Densification de la graisse péricolique à ce niveau
 - Présence de plusieurs adénopathies loco-régionales
 - Absence de liquide d'ascite
 - La vessie, la prostate et les deux reins sont sans anomalies

- Devant ces données TDM, quelle est votre conduite ?

- **La colonoscopie** : processus tumoral ulcéro-bourgeonnant siégeant au niveau du colon ascendant remontant jusqu'à l'angle colique droit
- **L'anapath de la biopsie tumorale** : adénocarcinome peu à moyennement différencié

- Comment classez-vous la maladie?

(NB: TDM thoracique est revenue sans anomalies)

- Tumeur classée **T3 N+ M1**
- Stade IV

Selon la **Classification TNM 2017 (8^{ème} édition de l'UICC)**

T= tumeur primitive.

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis^[1]	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures ^[2] _‡ ^[3]

N= adénopathies régionales

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

M = Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	M1b : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.
	M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Bilan préthérapeutique

- FNS, TP, TCK, bilan rénal et hépatique, albuminémie
- ACE, LDH
- Rechercher un déficit en DPD par phénotypage
- ECG / Echocardiographie (FE)
- Détermination du statut du gène RAS tumoral
- Détermination du statut du gène RAS tumoral
- Détermination du phénotypage MSI

Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Chirurgie de la tumeur primitive

- Non indiquée en cas de tumeur asymptomatique
- Méta-analyses : pas de bénéfice en SG si exérèse de la tumeur primitive
- **doit être discutée en cas de tumeur symptomatique** (occlusion, hémorragie ou perforation), elle peut comporter :
 - une colectomie simple : dont le but est d'assurer un meilleur confort au malade et le mettre à l'abri des complications infectieuses, occlusives et hémorragiques
 - dérivations : colostomie, iléostomie, dérivation iléo-transverse...

Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique**
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Evaluation gériatrique: pourquoi?

- * L'âge chronologique n'est pas un bon reflet de l'état de santé d'un sujet âgé
- * Protocoles de « traitements anticancéreux » souvent non validés dans cette population (population peu représentée dans les essais cliniques)
- * Il est parfois difficile d'apprécier l'état de santé réel du sujet âgé et on peut exposer le patient au
 - Risque de sous-traitement ++++
 - Risque de sur-traitement

Evaluation gériatrique: questionnaire G8

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
Motricité	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg / m ²)	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
	<input type="checkbox"/> Oui	0
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Non	1
	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
Age	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique

Outil de dépistage G8 oncodaqe

A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (<3 mois)	0 : perte de poids > 3 kg 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kg

Score total de 0 à 17.
Seuil proposé ≤ 14 pour CGA
et intervention gériatrique éventuelle

C	Indice de masse corporelle (IMC)	0 : IMC < 18,5 1 : IMC = 18,5 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Age	0 : > 85 1 : 80-85 2 : < 80

Evaluation gériatrique globale = un outil plus performant...

L'évaluation gériatrique identifie les facteurs pronostiques de **survie** et de **fragilité**

Age, **OMS**, **co-morbidités**, syndrome gériatrique, dépression, tr. cognitifs, polymédication, incapacité mentale ou physique, état nutritionnel, f. sociaux...

ADLs (activités quotidiennes) : se laver, s'habiller, se nourrir, être continent, se déplacer du lit au fauteuil sans assistance...

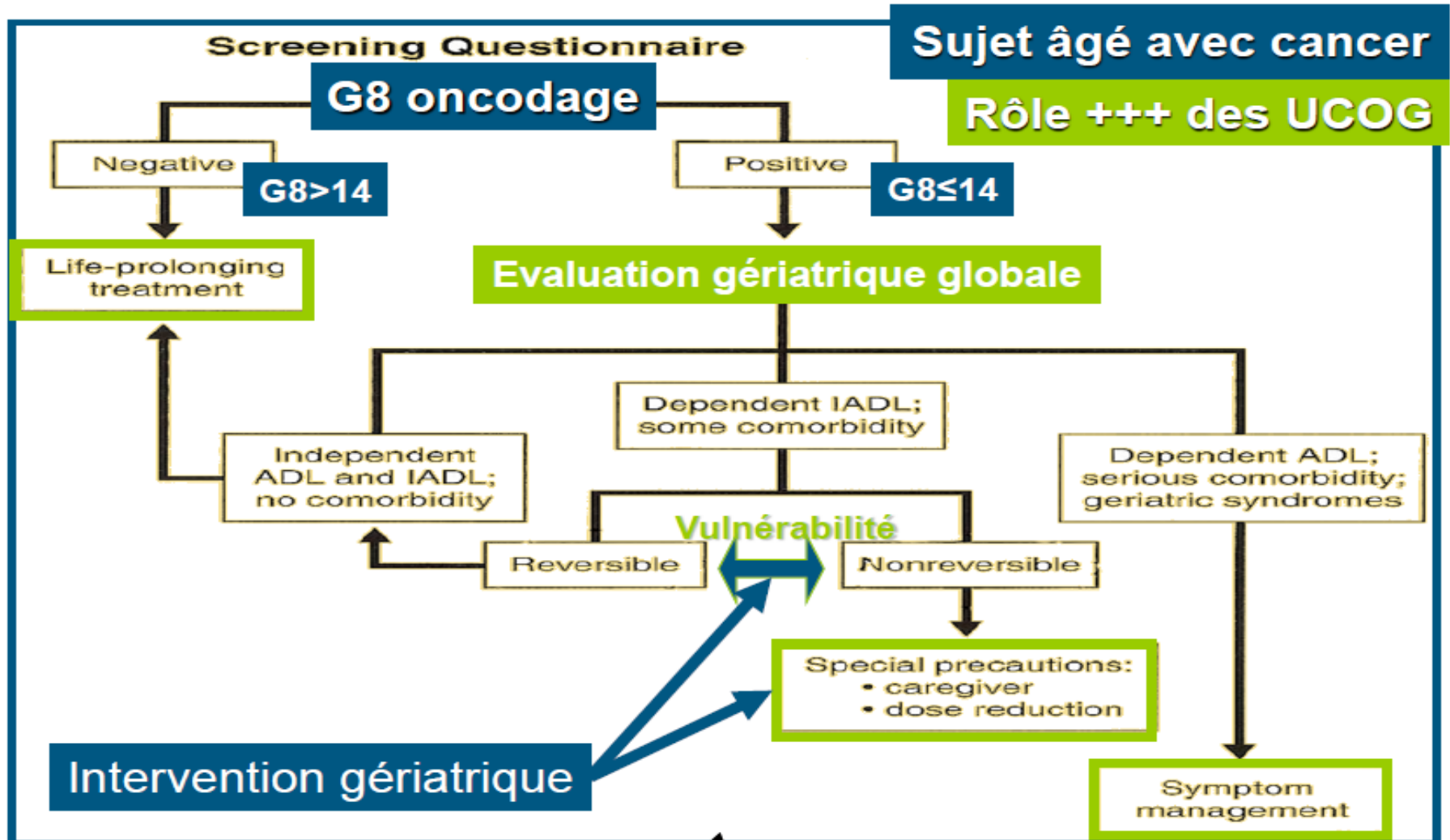
IADLs (activités quotidiennes instrumentales): téléphoner, se déplacer en voiture ou tr en commun, faire des courses, ménage, gérer son budget, prendre des médicaments...

Comprehensive Geriatric Assessment (CGA/EGS).

Evaluation clinique, par scores et grilles multiples (1h30 à 2h)

comorbidités, mobilité, nutrition, état fonctionnel, fonctions cognitives, état thymique, évaluation sociale, qualité de vie, projets ...

TRT anti-Kc sujet âgé : qui et comment en pratique?



Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP**
- 5- Abstention thérapeutique

Discuter le dossier en RCP



Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Abstention thérapeutique

Si $PS \geq 03$

Quelle est votre démarche thérapeutique?

- 1- Demander un bilan préthérapeutique
- 2- Adresser le patient pour chirurgie du primitif
- 3- Faire une évaluation gériatrique
- 4- Présenter le dossier en RCP
- 5- Abstention thérapeutique

Quel examen de biologie moléculaire est nécessaire avant le choix du trt?

1-RAS

2- BRAF

3- MSI

4-EGFR

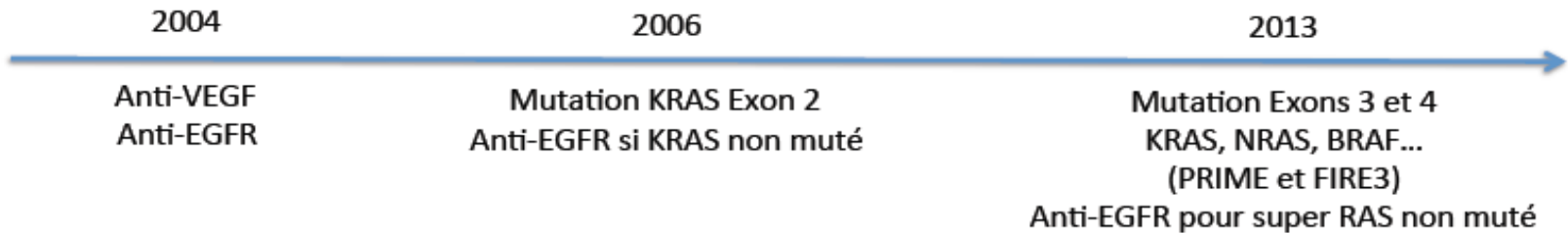
Facteurs prédictifs de réponse au trt

- **Statut mutationnel RAS (NRAS/KRAS):** la mutation du gène RAS a une très forte valeur prédictive de non réponse aux anti EGFR
- **Statut mutationnel BRAF:** la présence d'une mutation BRAF justifie un trt agressif (trithérapie+thérapie ciblée)
- **Statut MSI:** la présence d'une instabilité microsatellitaire est favorable pour un trt par immunothérapie (Pembroluzumab)

Mutations KRAS, NRAS et BRAF



All RAS mutation testing might identify an additional 15–20% mutants



Based on Douillard JY, et al. N Engl J Med 2013; 369:1023-34;
Oliner KS, et al. EJC 2013; 49 (suppl 3):abstract 2275 (and poster).

Quel examen de biologie moléculaire est nécessaire avant le choix du trt?

1-RAS

2- BRAF

3- MSI

4-EGFR

Comment sont classées les métastases hépatiques?

- 1- classe I de résecabilité
- 2- classe II de résecabilité
- 3- classe III de résecabilité

Critères de résécabilité

- résécabilité classe I** : évidente par une hépatectomie classique (moins de 04 segments, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel, veine cave libre, \leq une veine sus hépatique envahie)
- résécabilité classe II** : possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile ou risquée.
- résécabilité classe III** : résection impossible : atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique controlatérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques.

Définition de la résécabilité des métastases hépatiques

- C'est la possibilité de réséquer l'ensemble des lésions (résection R0) tout en laissant un parenchyme hépatique bien vascularisé et suffisant en volume

Comment sont classées les métastases hépatiques?

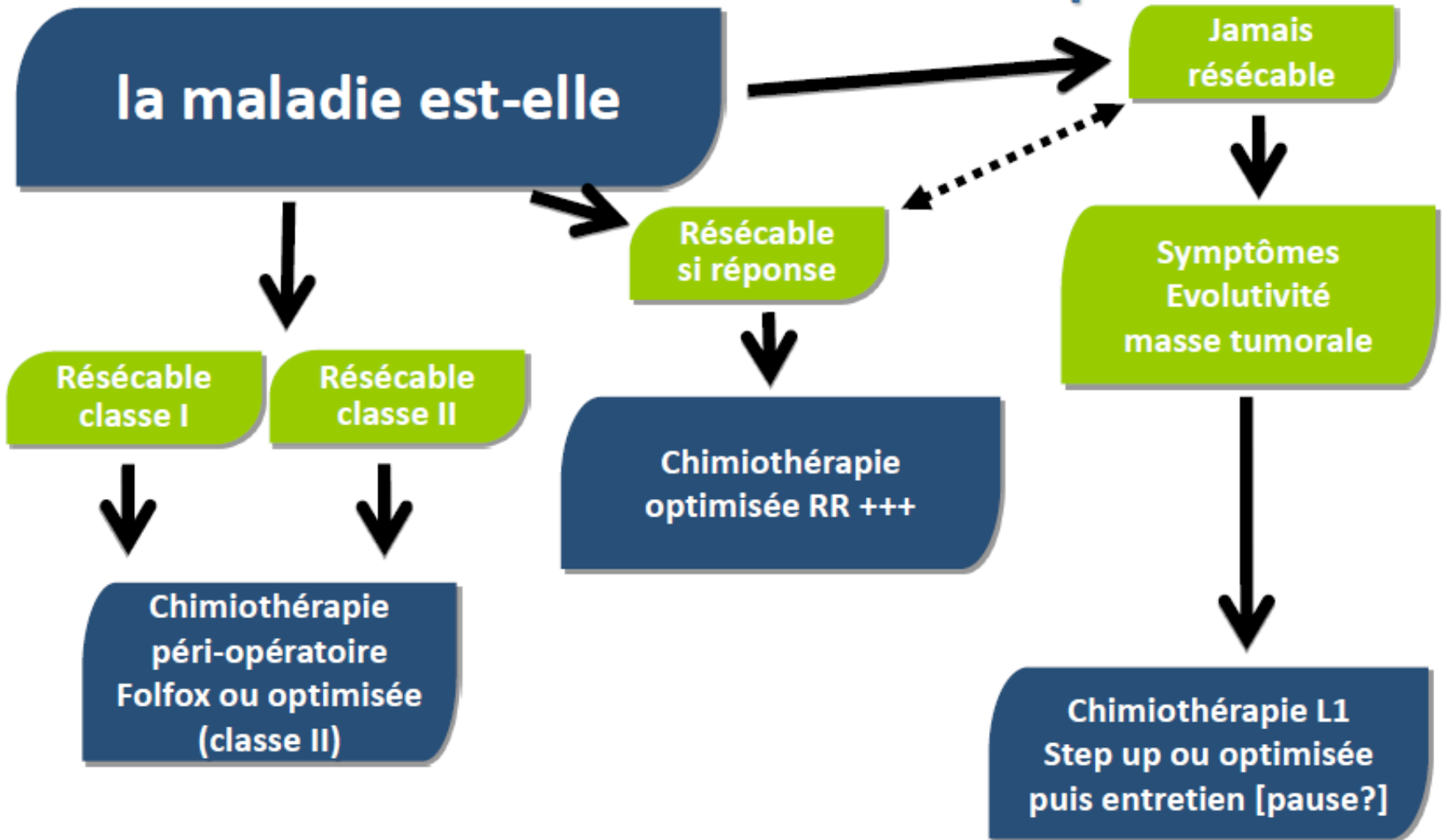
1- classe I de résecabilité

2- classe II de résecabilité

3- classe III de résecabilité

Traitement du CCRM

Cancer colorectal métastatique



Traitement du CCRM

- **Le traitement standard des patients atteints de cancer colorectal métastatique non opérable inclut une fluoropyrimidine en association à l'irinotecan ou à l'oxaliplatine et une molécule ciblant l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) (cetuximab ou panitumumab) ou un inhibiteur de l'angiogénèse (bevacizumab)**

Traitement du CCRM

- Les options thérapeutiques sont complexes et dépendent de trois critères essentiels :

***l'état clinique du patient**

***le bilan d'extension de la maladie**

***l'évolution clinique.**

Notre patient

- 77 ans, état général conservé, PS= 01
- ADK du colon droit T3N+M1 (foie: classe III de résecabilité)
- Bilans biologique et cardiaque satisfaisants
- ACE= 340
- Questionnaire G8 > 14
- Statut RAS: RAS muté
- Statut BRAF: non muté
- Statut MSI: non fait
- Absence de déficit en DPD

Un trt de 1^{ère} ligne est indiqué chez lui, lequel choisissez-vous?

- 1- une bithérapie associant 5FU avec oxaliplatine ou irinotecan
- 2- une bithérapie (FOLFOX) + bevacizumab
- 3- une bithérapie (FOLFIRI) + bevacizumab
- 4- une bithérapie (FOLFOX) + panitumumab
- 5- une bithérapie (FOLFIRI) + cetuximab
- 6- une monothérapie par 5FU

Stratégies de traitement du CCRM RAS muté (SFGE 2020)

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatique Volume tumoral non Menaçant		Jamais Résecable Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option: -CIAH (Gr C)		FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de Progression Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeur) (Gr C)				
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)			Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI -LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX	
L≥3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS >2)				

Stratégies de traitement du CCRM RAS non muté (SFGE 2020)

Stratégie CCRM RAS WT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et grades (Gr) de recommandation				
D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant ou BRAFM	Jamais Résecables Asymptomatique Volume tumoral non Menaçant	Jamais Résecable Comorbidité-Agés OMS 2
L1	<p>FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) (1ère intention si BRAFM) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option: -CIAH (Gr C) -Folfoxiri +anti EGFR (Gr C)</p>	<p>FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani (Gr B) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression et évaluation tous les 2 mois)</p>	<p>5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou Pani ou beva (dose CT adaptée) (Gr B)</p>
<p>Folfox Périop (Gr B) Option : chir d'emblée (Avis Expert)</p>	<p>Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de Progression Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeur) (Gr C)</p>			
L2	<p>Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) la place des anti EGFR dans cette situation n'est pas optimale (Avis d'experts) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : Cetux ou Pani +/- Irinotecan (Gr B)</p>			
L≥3	<p>Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) Cetux ou Pani +/- Irinotecan (si pas anti EGFR L1 ou L2) (Gr B) Option : Rechallenge anti EGFRs (Gr C), BSC si OMS > 2</p>			

Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI
-LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX

Un trt de 1^{ère} ligne est indiqué chez lui, lequel vous choisissez?

- 1- une bithérapie associant 5FU avec oxaliplatine ou irinotecan
- 2- une bithérapie (FOLFOX) + bevacizumab
- 3- une bithérapie (FOLFIRI) + bevacizumab
- 4- une bithérapie (FOLFOX) + panitumumab
- 5- une bithérapie (FOLFIRI) + cetuximab
- 6- une monothérapie par 5FU

Quel est le meilleur protocole chez ce sujet de 77 ans?

- 1- folfox 4
- 2-folfiri
- 3-folfox-beva
- 4-folfiri-beva

CHT du CCRM et sujet âgé

- **Essais thérapeutiques**
 - sous-groupes des patients «âgés» inclus dans les essais thérapeutiques (phases II et III, mono et poly chimiothérapies).
 - spécifiques pour les sujets âgés, récents et encore peu nombreux (FFCD, Intergroupe...)
 - patients en bon état... «**FIT**»

Essais CT CCRm sujets âgés/jeunes

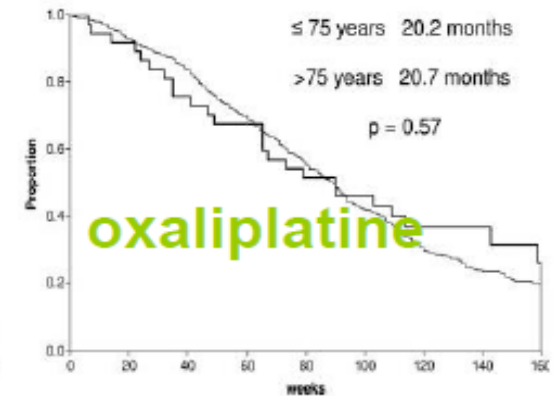
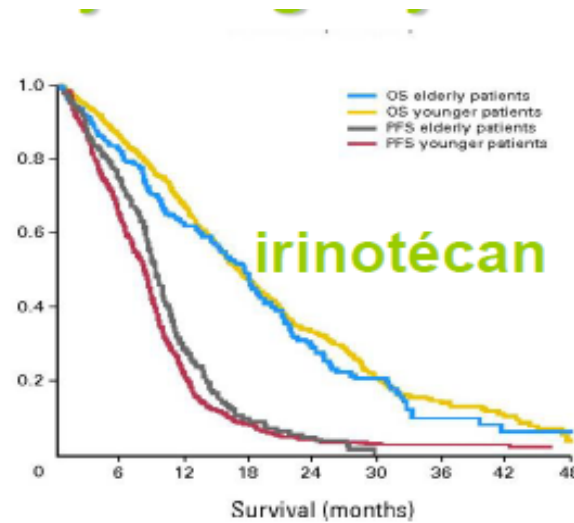
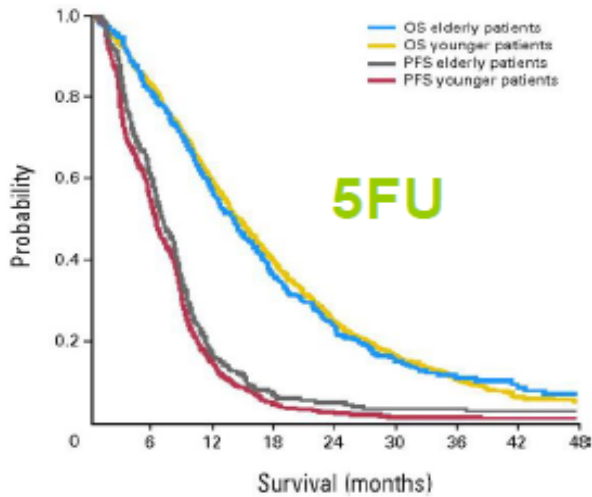
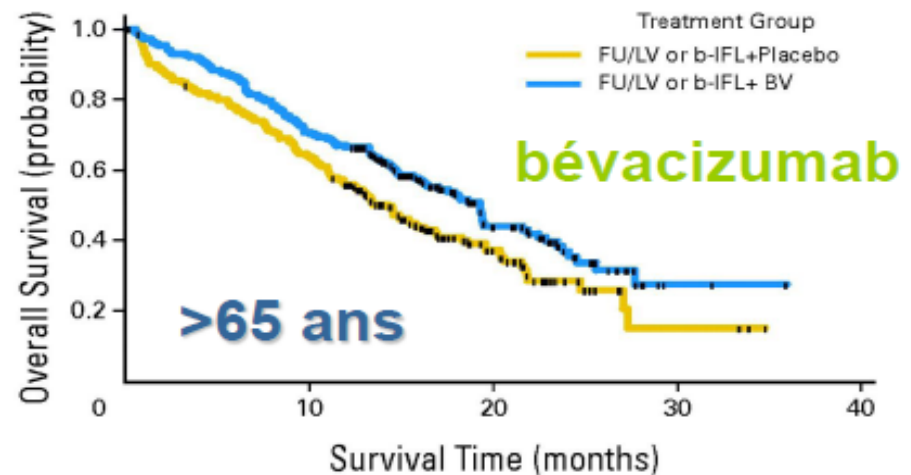
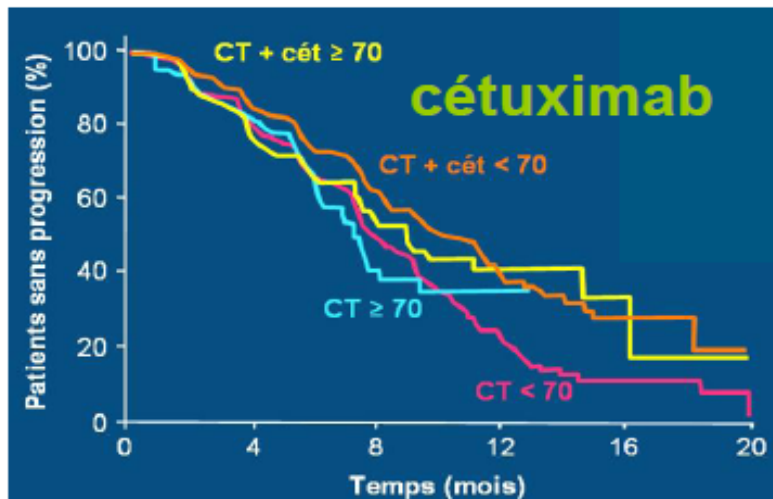


FIGURE 2. Overall survival. Patients >75 years versus patients ≤75 years.



Essais CT CCRm sujets âgés/jeunes

CT	PFS	OS	Toxicité	Commentaire	Référence
5FU	=	=	digestive +	Gr 4 : 38% et 73% après 85 ans	Folprecht, <i>Annals of Oncology</i> , 2004 Folprecht, <i>JCO</i> 2008
Fluoropyr. orales					
irinotécan	= -	= -	héмато + hépatique +	après 75 ans	Köhne, <i>Oncologist</i> 2008 Folprecht, <i>JCO</i> 2008 Mistry 2012
Oxaliplatine	=	=	digestive, hématologique, neurologique +	X 2 ou 3 après 70 ans	Köhne, <i>Oncologist</i> 2008 Figer, <i>Cancer</i> 2007 Goldberg, <i>JCO</i> 2006 Bereffa, <i>Ann Oncol</i> 2007
cétuximab	=	=	+	Gr 3-4 : 87 vs 66%	Crystal, <i>Opus</i> , CALGB80203
bévacizumab	=	=	HTA, thromboses artérielles +	après 65 ans	Hurwitz, <i>NEJM</i> 2004; Kabbinavar, <i>JCO</i> 2005 Kabbinavar <i>JCO</i> 2009 Bouche, <i>Ann oncol</i> <i>ESMO</i> 2012 Shankaran <i>Ann Oncol</i> <i>ESMO</i> 2012

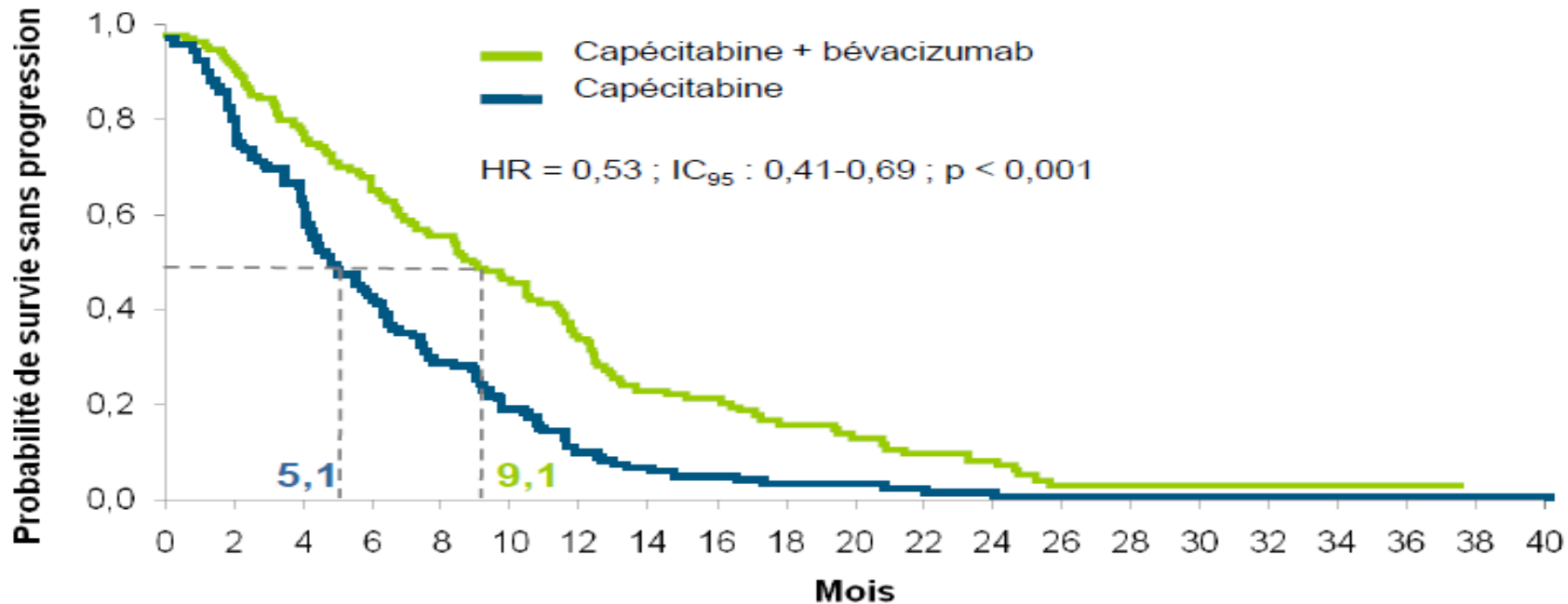
Essais spécifiques sujet âgé. CCRm 1ère L

Phase III : AVEX

Phase III FFCD : LV5FU2 +/- irinotécan

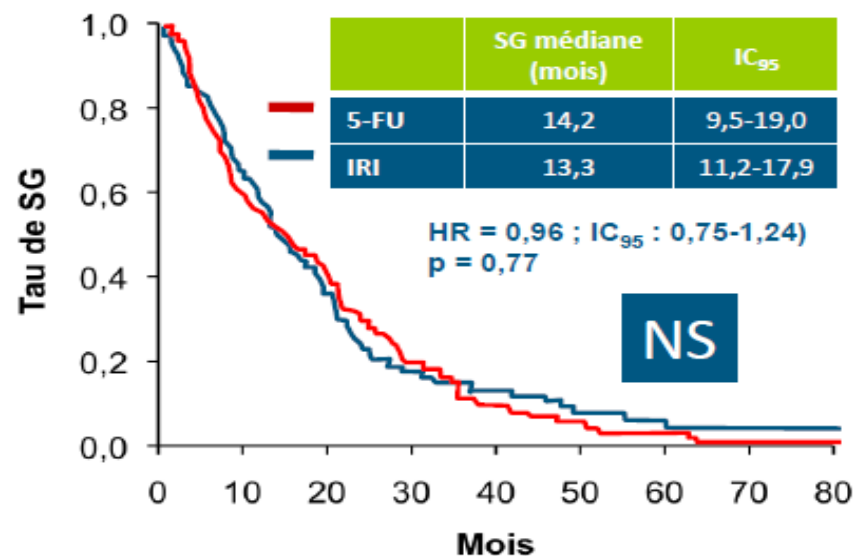
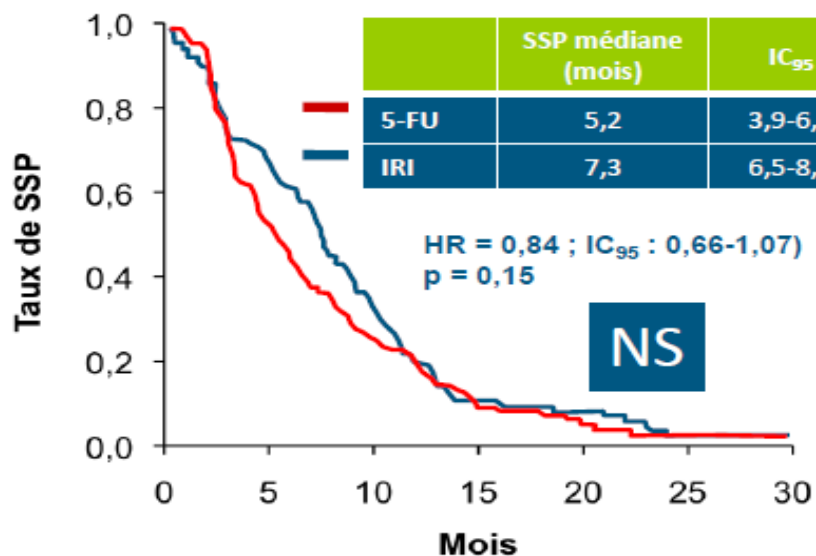
Essai AVEX

Survie sans progression (critère principal)



Phase III FFCD : LV5FU2 +/- irinotécan

CCRm 1ère L



Toxicité de grade 3/4	5-FU (n = 136)	Irinotécan (n = 135)
Toutes toxicités (%)	52,2	76,3
• Hématologique (%)	7,4	40,7
• Non hématologique (%)	48,5	55,6

➔ **Bras irinotécan : plus toxique**

Quel est le meilleur protocole chez ce sujet de 77 ans?

- 1- folfox 4
- 2-folfiri
- 3-folfox-beva
- 4-folfiri-beva

- Notre patient a reçu le protocole Folfox4+beva à raison de 06 cures
- Toxicité: anémie grade 1
neuropathie périphérique grade 2

Evaluation du trt

- **Clinique:** régression des hépatalgies
- **Biologique:** ACE= 46 (vs 340)
- **Radiologique:** par TDM TAP après C6:
 - Réponse partielle sur le foie de 36% selon Recist
 - MAIS** métastases toujours non résecables
 - Lésion colique stable.
 - Pas de nouvelles lésions

Apport de beva en 1^{ère} ligne du CCRM

Auteur	Nb patients	Schéma	Taux de RO	SSP médiane	SG médiane
<u>Hurwitz (2004)</u>	813	IFL+beva Vs IFL	45 35	10.6mois 06.2mois	15.6mois 20.3mois
<u>Saltz (2008)</u>	1401	FOLFOX4/ XELOX+Beva VsFOLFOX/ XELOX	38 38	09.4 mois 08 mois	21.3 mois 19.9 mois
<u>Passardi (2013)</u>	376	FOLFOX/FOLFIRI+beva Vs FOLFOX/IRI	54.2 48.1	09.2 mois 08.4 mois	20.6 mois 20.6 mois
<u>Tebbut (2010)</u>	471	capecitabine+ Beva vs capecitabine	38.1 30.3	08.5 mois 07.5 mois	18.9mois 18.9mois
<u>Sanders (2013)</u>	280	Capecitabine+ Beva vs capeci	19.3 10	09.1 05.1	20.7 mois 16.8 mois

Que proposez vous pour ce patient?

- 1- Poursuite du même protocole
- 2- Pause thérapeutique
- 3- Changement de chimiothérapie (neurop. G 2):
LV5FU2 ou Folfiri tout en gardant bevacizumab
- 4- Chirurgie colique
- 5- Maintenance par 5FU beva

Que proposez vous pour ce patient?

1-Poursuite du même protocole

2- Pause thérapeutique

3- Changement de chimiothérapie (neurop. G 2):
LV5FU2 ou Folfiri tout en gardant bevacizumab

4- Chirurgie colique

5- Maintenance par 5FU beva

- Notre patient a reçu 06 autres cures
- **Evaluation:**
 - Clinique: bonne évolution clinique
 - Biologique: ACE= 29
 - Radiologique: stabilisation favorable des lésions hépatiques (réponse estimée à 18% selon Recist)

Quelle est votre CAT?

- 1- pause thérapeutique de 2 à 3 mois
- 2- maintenance par 5FU seul
- 3- maintenance par bevacizumab seul
- 4- maintenance par 5FU-bevacizumab

Stratégies de traitement du CCRM RAS muté (SNFGE 2020)

Stratégie CCRM RAS M (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4)
et grades (Gr) de recommandation

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatique Volume tumoral non Menaçant	Jamais Résecable Comorbidité-Agés OMS 2
L1	FOLFOXIRI +/- beva (Gr B) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr C) Option: -CIAH (Gr C)	FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (Gr B) FOLFOXIRI +/- beva (Gr B)	5FU +/- beva (Gr A) (Jusqu'à Progression)	5FU +/- beva (Gr A) FOLFOX/FOLFIRI +/- beva (dose CT adaptée) (Gr B)
	Si pas de résection envisageable après 6 à 8 cures et si pas de Progression Discuter entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) Ou pause (si réponse majeur) (Gr C)			
L2	Si pas de biothérapie L1 : Switch CT +/- beva ou afli (si FOLFOX L1) (Gr B) Si beva L1 : Switch CT +/- beva (Gr A) ou afli (Gr A si FOLFOX L1) Si FOLFOXIRI +/- beva L1 : rego (OMS 0-1) (Gr A) ou Trifluridine/Tipiracil (OMS 0-1) (Gr A)			Switch CT : - FOLFOX ↔ FOLFIRI -LV5FU2 ↔ FOLFIRI ou FOLFOX
L≥3	Rego si OMS 0-1 (Gr A) Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1 (Gr A) BSC (si OMS >2)			

Pause thérapeutique ou maintenance

- A discuter avec le patient +++
- La pause après un trt à base de beva a été étudié dans plusieurs essais(CAIRO3, AIO KKK 0207 et SAKK 41/06...) comparant pause versus schéma d'entretien

Essais de phase III avec bevacizumab monothérapie en entretien vs pause

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
8.	MACRO	480	Bev. Vs. Poursuite CT	SSP (non inf)	XELOX X 6	± HR1,10 IC95 [0,89-1,35]
9.	SAKK	262	Pause vs. Bev	SSP (non inf)	CT + Bev 4-6 mois	<i>B vs. C</i> : HS 1,02 (<i>A vs C</i> : H 1,27 (p=0
10.	AIO 0207	840 →473	Pause (A) vs. Bev (B) vs. CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à Échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	<i>B vs. C</i> : HS 1,02 (<i>A vs C</i> : H 1,27 (p=0
11.	PRODIGE 9	494	Bev vs. Pause	Temps de contrôle de la maladie	FOLFIRI + Bev X12	NEG HR 0,98 (

Essais de phase III avec bevacizumab + autre trt en maintenance vs pause

Réf	Phase III	n	design	Objectif principal	CT d'induction	Résultat
12.	CAIRO 3	538	CT + Bev. Vs. pause	Temps jusqu'à échec stratégie (supériorité)	XELOX + Bev X 6	+ HR 0,67 P<0,0001
10.	AIO 0207	840 → 473	Pause (A) vs. Bev (B) vs. CT + Bev (C)	Temps Jusqu'à échec de la stratégie (non inf)	5FU Ox + Bev 24 sem	<i>B vs. C</i> : HR 1,02 (<i>A vs C</i> : H 1,27 (p=0
13.	DREAM	700 →452	Bev + erlotinib vs. Bev	SSP	CT + Bev	+ HR 0,77 (p=0,012)

Pause thérapeutique

« En cas de contrôle de la maladie ou de réponse objective après 4 à 6 mois sous CT : la pause thérapeutique doit être discutée avec le patient avec réévaluation tous les 2 mois jusqu'à progression selon les critères RECIST (par rapport à la meilleure réponse). Les facteurs prédictifs de faible évolutivité sous pause thérapeutique ou traitement d'entretien sont : réponse partielle ou complète, LDH et phosphatases alcalines normales, état général OMS 0-1, taux de plaquettes initial non augmenté, un ou deux organes paucimétastatiques, normalisation ou forte baisse de l'ACE à 3 mois du début de la CT (recommandation : grade C).

Pause thérapeutique

- Ne pourra pas être proposée aux patients ayant un pronostic sévère d'emblée (patients avec tumeur BRAF muté, patients très symptomatiques ou patients avec volumineuse masse tumorale et/ou des critères biologiques défavorables).

Quelle est votre CAT?

- 1- pause thérapeutique de 2 à 3 mois
- 2- maintenance par 5FU seul
- 3- maintenance par bevacizumab seul
- 4- maintenance par 5FU-bevacizumab

MERCI