

THESAURUS DE BONNES PRATIQUES EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE : COLORECTAL METASTATIQUE

I- Introduction

La présence de métastases fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1.

Les métastases sont observées dans 40 à 60% des cas (synchrones dans 25% des cas). Sur 100 patients atteints de cancers coliques, 15 à 20 ont des métastases hépatiques synchrones et 20 auront des métastases hépatiques métachrones après 5 ans d'évolution.

Le progrès des chimiothérapies ne doit pas faire oublier que seule la résection chirurgicale offre une possibilité de guérison.

II- Explorations pré-thérapeutiques [1, 2]

Les références (niveau de preuve D)

- **Examen clinique** complet comportant un toucher rectal et l'évaluation de l'état général;
- **Bilan biologique** : NFS Plaquettes, TP, TCK , créatininémie, protidémie, bilirubinémie ;
- **ECG voire consultation de cardiologie si nécessaire** ;
- **Radiographie pulmonaire** ;
- **Echographie abdominale** ;
- **Scanner abdomino-pelvien avec injection si possible hélicoïdal**;

Si une exérèse de métastase est envisagée

- **Consultation de pré-anesthésie**
- **Scanner thoracique**;
- **Coloscopie** si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète;

Les alternatives

- **bilan biologique** : ACE, LDH totales, phosphatases alcalines en particulier si maladie non mesurable;
- **IRM hépatique** si une exérèse hépatique est envisagée et alternative au scanner si allergie à l'iode ou contre indication à l'injection;
- **PET scan** si une exérèse est envisagée et si cet examen est disponible;
- **Clairance du vert d'indocyanine** si hépatopathie sous jacente;
- **Scanner hépatique hélicoïdal avec reconstruction 3 D** si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie ;
- **Ponction biopsie percutanée** si abstention chirurgicale et doute diagnostique;
- **Ponction biopsie en foie non tumoral** si doute sur hépatopathie associée.

III- Critères de résecabilité et d'opérabilité

La résection chirurgicale, qui reste le seul traitement permettant des guérisons, doit toujours être discutée en concertation pluridisciplinaire. En ce qui concerne les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont [1, 2] :

- **le terrain** : compatible avec anesthésie et résection de métastases.
- **carcinologiques** : pas de localisation tumorale extra hépatique ou pulmonaire non résécable en totalité ;
- **anatomiques** : envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), localisation;
- **techniques** : possibilité de laisser en place plus de 30 % de foie sain ;

IV-Traitement

4-1. Métastases hépatiques résécables [3, 4]

Les références

- L'intervention débute par l'exploration complète de la cavité abdominale puis l'exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie.
- La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique pré-opératoire complété par une échographie per-opératoire.

- **Résection seulement si une exérèse complète est possible.**

- **Les techniques** d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. L'exérèse doit se faire si possible :

- avec une marge de sécurité de foie sain d'un centimètre (*niveau de preuve C*) ;
- en limitant les pertes sanguines (utilisation des clampages vasculaires) ;
- en conservant le maximum de tissu sain.

En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive : résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique **sauf si** métastase connue en pré-opératoire, d'accès facile avec exérèse mineure et tumeur primitive non compliquée => résection en un temps avec l'anastomose digestive avant l'hépatectomie [5] .

En cas de métastases pulmonaires résécables associées : débiter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.

Les alternatives

- **Embolisation portale droite pré-op [6]** si hépatectomie droite avec petit foie gauche restant (<20 à 30% de foie restant) (*niveau de preuve C*) ;
- **CT intra-artérielle hépatique** post-op dans les centres expérimentés (*niveau de preuve C*) ;
- **Destruction par radio-fréquence [7] ou cryothérapie** per-op ou per-cutanée complémentaire de la chirurgie (*niveau de preuve D*) ;
- **CT post-op** par LV5FU2 pendant 6 mois (*accord professionnel*)

Les essais cliniques

- a) EORTC 40983-FFCD 2000-02 : chirurgie seule vs CT pré-opératoire (FOLFOX 4 x 6) ± post-op.
- b) GERCOR MIROX: LV5FU2 simplifié pré et post-op vs FOLFOX7 x 6 et FOLFIRI x 6 pré et post-op (aussi si métas pulmonaires)

4-2. Métastases extra-hépatiques résécables

Les références (*niveau de preuve B2*)

Pour les métastases pulmonaires les indications sont les mêmes que pour les métas hépatiques : Chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie (wedge) ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie]

Les alternatives(*niveau de preuve D*)

- La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des ganglions, du péritoine, du cerveau, des surrénales et des ovaires.
- **CT intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP)**[31, 32]après résection complète d'une carcinose péritonéale isolée ou de métastases ovariennes chez un malade jeune dans les centres expérimentés;
- **Une radiothérapie post-op est recommandée après résection de métastase cérébrale.**

4-3. Métastases non résécables

4-3-1. Indications et choix de la chimiothérapie

Les références

La mise en œuvre d'une chimiothérapie, qui a pour but d'augmenter la qualité de vie et la durée de survie (*niveau de preuve B1*) est recommandée dans les conditions suivantes :

- sans attendre qu'apparaissent des symptômes,
- à dose adaptée à la tolérance,
- preuve anatomopathologique formelle de cancer au moins sur la tumeur primitive,
- patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2),
- patient informé du traitement et de ses effets secondaires potentiels,
- métastases non résécables,
- pas de défaillance viscérale grave.

L'efficacité doit être évaluée après 2 à 3 mois de traitement :

- en cas de réponse ou de stabilité : chirurgie à rediscuter ou poursuite de la chimiothérapie si reste non résécable
- en cas de progression : arrêt ou changement de protocole (cf chapitre 4-3-2).

Quelle chimiothérapie ? 3 options (*niveau de preuve B*) à discuter avec le patient :

- **LV5FU2** (8)

- **irinotécan 180 mg/m² (Campto*) -LV5FU2**[9] : contre-indication si hyperbilirubinémie (> 25 micromol/L)

- **oxaliplatine 85 mg/m² (Eloxatine*) -LV5FU2 (FOLFOX4)**[10]

Si métastases résécables en cas de réponse, l'objectif est de privilégier un taux de réponse plus élevé pour envisager une chirurgie (accord professionnel): irinotécan 180 mg/m² (Campto*) -LV5FU2 [9] ou oxaliplatine 85 mg/m² (Eloxatine*) -LV5FU2 (FOLFOX4)[10].

Les alternatives

- **Pause thérapeutique** à discuter avec le patient jusqu'à nouvelle progression si efficacité de la chimiothérapie.

- **CT par LV5FU2 simplifié** [11] moins astreignante mais non validée par phase III (*niveau de preuve D*) ;

- **CT par FOLFIRI** (irinotécan 180 mg/m²-LV5FU2 simplifié) [12] moins astreignante mais *niveau de preuve C* ;

- **CT par FOLFOX6** (oxaliplatine 100mg/m²-LV5FU2 simplifié) [12] moins astreignante mais *niveau de preuve C* ;

- **CT par FOLFOX7** (oxaliplatine 130mg/m²-LV5FU2 simplifié) [13] moins astreignante mais *niveau de preuve D* ;

- **CT par 5FU hebdomadaire** [14] ou **5FU en perfusion continue** [15] plus astreignante mais *niveau de preuve B1* ;

- **CT par raltitrexed (Tomudex*)**[16-19]: possible si antécédents de toxicité grave sous 5FU ou cardiopathie; adapter les doses à la clairance de la créatinine; antidote = acide folinique. (*niveau de preuve C*);

- **CT per os** (capécitabine (Xeloda*)[20, 21] ou uracile/tegafur (UFT*)+acide folinique [22, 23]) chez patient refusant les astreintes des hospitalisations ou des perfusions sans oublier les toxicités potentielles (*niveau de preuve C*) ;

- **CT intra-artérielle hépatique**[24, 25] si métas uniquement hépatique et dans centre expérimenté (*niveau de preuve C*) ;

- **ChronoCT** [26-28](*niveau de preuve C*) ;

- **CT avec adaptation pharmacocinétique du 5FU** [29, 30] (*niveau de preuve C*) ;

- **CT par raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** [46, 47] si contre indication au 5FU (*niveau de preuve D*) ;

- **CT intrapéritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP)**[31, 32] si carcinose péritonéale isolée chez un malade jeune après exérèse chirurgicale (nécessité de retirer toutes les lésions > 2 mm de diamètre) dans les centres expérimentés (*niveau de preuve C*) ;

- **Radiothérapie** si métastases cérébrales et à discuter si métas incomplètement réséquées et reliquat tumoral minime, ou si récurrence locale non résécable ou à titre symptomatique.

Les essais cliniques

a) FFCD 2000-05 (stratégique): LV5FU2 simplifié puis FOLFOX 6 puis FOLFIRI vs FOLFOX 6 puis FOLFIRI puis troisième ligne éventuelle.

b) FFCD 2001-02 chez les patients âgés : LV5FU2 vs LV5FU2 simplifié +/- irinotécan

c) EORTC 40993: FUFOL hebdo vs FUFOL hebdo-irinotécan

d) GERCOR « OPTIMOX 2 » (projet): bras référence OPTIMOX vs idem avec pauses thérapeutiques +/- Iressa.

e) AURC-ARC (carcinose péritonéale) : CT systémique vs CHIP (CT-hyperthermie péritonéale)

f) EORTC 05961: chronoCT vs FOLFOX 2

g) EORTC 40004 (projet): FOLFOX 4 vs FOLFOX 4 + destruction par radiofréquence

4-3-2. Que faire en cas de progression sous CT ?

La progression est définie comme l'augmentation > 25 % d'une des lésions ou de la somme des produits des diamètres des cibles mesurables, ou comme l'apparition d'une nouvelle lésion quelle que soit la réponse sur les autres cibles (critères OMS) ou l'augmentation >20% de la

somme des plus grands diamètres (critères RECIST) par rapport à la somme la moins importante.

Les références

L'arrêt de la chimiothérapie ou la mise en place d'un nouveau protocole de chimiothérapie est à discuter en fonction de l'état général et du souhait du patient

a) si progression sous LV5FU2 ou raltitrexed:

- irinotécan 350mg/m² / 21 jours [33, 34] (*niveau de preuve B*)
- ou irinotécan 180mg/m²+LV5FU2 [35] (ou LV5FU2 simplifié = FOLFIRI [12, 36]) / 14j (*niveau de preuve D*)
- ou oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié / 14j = FOLFOX 4 ou 6 [12, 37-40] (*niveau de preuve D*)

b) si progression sous oxaliplatine :

- irinotécan 350mg/m² / 21 jours [33, 34] (*niveau de preuve B*)
- irinotécan 180 mg/m²+ LV5FU2 [35] ou + LV5FU2 simplifié(FOLFIRI)[12.36] (*niveau de preuve D*)
- ou 5FU continu [15, 41](si contre-indication à irinotécan) (*niveau de preuve D*)

c) si progression sous irinotécan :

- oxaliplatine 85 ou 100 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié / 14j = FOLFOX 4 ou 6 [12, 37-40] (*niveau de preuve D*)

d) si progression sous irinotécan et oxaliplatine :

- 5FU continu [15, 41] (*niveau de preuve D*)
- ou 5FU continu-mitomycine C [42, 43] (*niveau de preuve D*)
- ou LV5FU2-mitomycine C [44] (*niveau de preuve D*)

Les alternatives

- **CT par ELOXFU3** [45] (oxaliplatine 130 mg/m² + LV5FU2 ou LV5FU2 simplifié / 21j) moins astreignante (*niveau de preuve D*) ;

- **CT par raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** [46, 47] si contre indication au 5FU (*niveau de preuve D*) ;

- **Réintroduction CT par FOLFOX ou ELOXFU3** [48]après efficacité puis neurotoxicité après progression sous irinotécan en l'absence de neuropathie (*niveau de preuve D*)

- **CT per os** (capécitabine (Xeloda*) ou uracile/tegafur (UFT*)+acide folinique) en alternative à 5FU continu si progression sous irinotécan et oxaliplatine en 3^{ème} ligne mais non évaluées dans cette indication (*accord professionnel*).

Les essais cliniques

a) projet FFCD (sujet âgé) : FOLFOX 4 vs soins palliatifs

b) GERCOR : FOLFIRI III (phase II)

c) projet GERCOR-FFCD : mitomycine C-capécitabine (phase II)

4-3-3. Quel traitement de la tumeur primitive colique si métastases synchrones non résécables ?

Les références

a) Si la tumeur primitive est symptomatique (anémie, sténose) : discuter chirurgie ou prothèse endoscopique (si sténose sans anémie).

b) Si la tumeur primitive est asymptomatique : à discuter au cas par cas en concertation pluridisciplinaire en fonction de facteurs pronostiques (état général, nombre de sites métastatiques, taux de phosphatases alcalines, taux des leucocytes):

- soit CT (2 mois), puis discussion en fonction de l'efficacité de la CT, de l'état général et du site des métastases
- contrôle local + progression métastatique : CT de 2^e ligne ou soins palliatifs ;

- contrôle local + régression ou stabilité métastatique : poursuite de la CT ou chirurgie de la tumeur primitive + si possible des métastases puis chimiothérapie;
- progression locale : chirurgie de confort à la demande (résection ou colostomie) ou prothèse endoscopique et/ou CT de 2^e ligne ;
- soit chirurgie première puis CT.

Les alternatives

- mise en place d'un cathéter pour CT intra-artérielle hépatique au décours de la laparotomie pour colectomie si métastases hépatiques isolées, en centre spécialisé (*niveau de preuve C*) ;

4-3-4. Quel traitement de la tumeur primitive rectale si métastases synchrones non résécables ?

Pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante type amputation abdomino-pelvienne.

a) Si tumeur symptomatique :

- soit RT ou coagulation (laser ou plasma argon), prothèse endoscopique (si pôle inférieur à plus de 6 cm de la marge anale) ou colostomie puis RT ± CT
- soit exérèse suivie de CT
- *alternative* : RT pré-op courte (25 grays en 5 fractions), puis chirurgie une semaine après.

b) Si tumeur non symptomatique : RT+CT si état général OMS < 3, puis évaluation après 2 mois

b1) si contrôle local + progression métastatique : soins palliatifs ou CT de 2^eme ligne

b2) si contrôle local + régression ou stabilité métas : poursuite de la CT (± chirurgie à discuter au cas par cas)

b3) si progression locale : électro ou photocoagulation puis stomie ou prothèse si échec

V- Surveillance post-thérapeutique [1, 2, 49]

5-1. Après traitement curatif

Les références (*niveau de preuve D*)

chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie :

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- **Echographie abdominale** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- **Radiographie pulmonaire** tous les 6 mois pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métas pulmonaires réséquées);
- **Coloscopie** à 3 ans puis tous les 5 ans si normale,

- sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent vilieux => à 1 an
- sauf si syndrome HNPCC => tous les ans.

Les alternatives

- **Scanner abdominal** si patient obèse ou " peu échogène " ou si plusieurs radiologues sont appelés à suivre la surveillance

- **ACE** si il était élevé avant le traitement

5-2 Après radiofréquence [7]

Les références (*niveau de preuve D*)

- Scanner ou IRM tous les 4 mois
- Les critères d'efficacité sur un scanner sont :

- Hypodensité présente sur tous les temps vasculaires,
- Taille supérieure à la taille de la lésion traitée,
- Absence de prise de contraste ou de nodule périphérique.

Les alternatives

- PET scan : encore en cours d'évaluation et peu disponible.
- **ACE** si il était élevé avant le traitement

5-3. Après traitement palliatif

Les références (niveau de preuve D)

- avant chaque cure :

- **Examen clinique** (poids, état général, tolérance de la chimio)
- **NFS + Plaquettes** (plus **bilirubinémie** si irinotécan; plus **clairance de la créatinine** si raltitrexed)

- tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si /14j ou 3 à 4 cures si /21j) :

- **Scanner avec injection** avec mesure des masses.

Les alternatives

- **Echographie** si hors essai thérapeutique et par même opérateur
- **Radiographie thoracique F+P** si métastases pulmonaires
- **ACE ou CA19-9** en particulier si maladie non mesurable.

VI- Traitement des récurrences

En cas de récurrence de métastases discuter la résectabilité et l'opérabilité (cf chapitre II et III)

Si résectables et opérables: Les résections itératives permettent d'obtenir des résultats comparables aux premières résections (cf chapitre 4-1 et 4-2).

Si non résectables cf chapitre 4-3.