

Cancer Colorectal

- Epidémiologie
- Stades de la maladie
- Facteurs de risque
- Symptômes
- Pronostic
- Dépistage
- Traitement :
 - Chimiothérapie
 - Thérapies ciblées



Cancer Colorectal

EPIDEMIOLOGIE

Cancer colorectal

CCR 3^{ème} cause de cancers et la 2^{ème} cause de mortalité par cancer en France.

Rapport H/F 1.5

Survie relative à 5 ans chez l'homme 56% et la femme 58% tous stades confondus

Le cancer du côlon est sporadique dans 95% des cas et héréditaire dans 5%.

50% CCR métastasés au diagnostic

Cancer colorectal

- ≠ incidence entre pays à faible risque (Chine, Inde, Afrique) et régions à haut risque (la plupart des pays occidentaux)
- Lié à l'âge et certainement au mode de vie
- < 50 ans : 6% des cas
- Adoption comportement occidental sur le plan alimentaire ex Japon incidence :↑

Cancer Colorectal

CCR en Europe:

360.000 nouveaux cas / année,
940.000 nouveaux cas / année dans le
monde

Belgique: 6.500 cas / année

50 % des PTS auront des métastases
2e cancer chez la femme
3e cancer chez l'homme

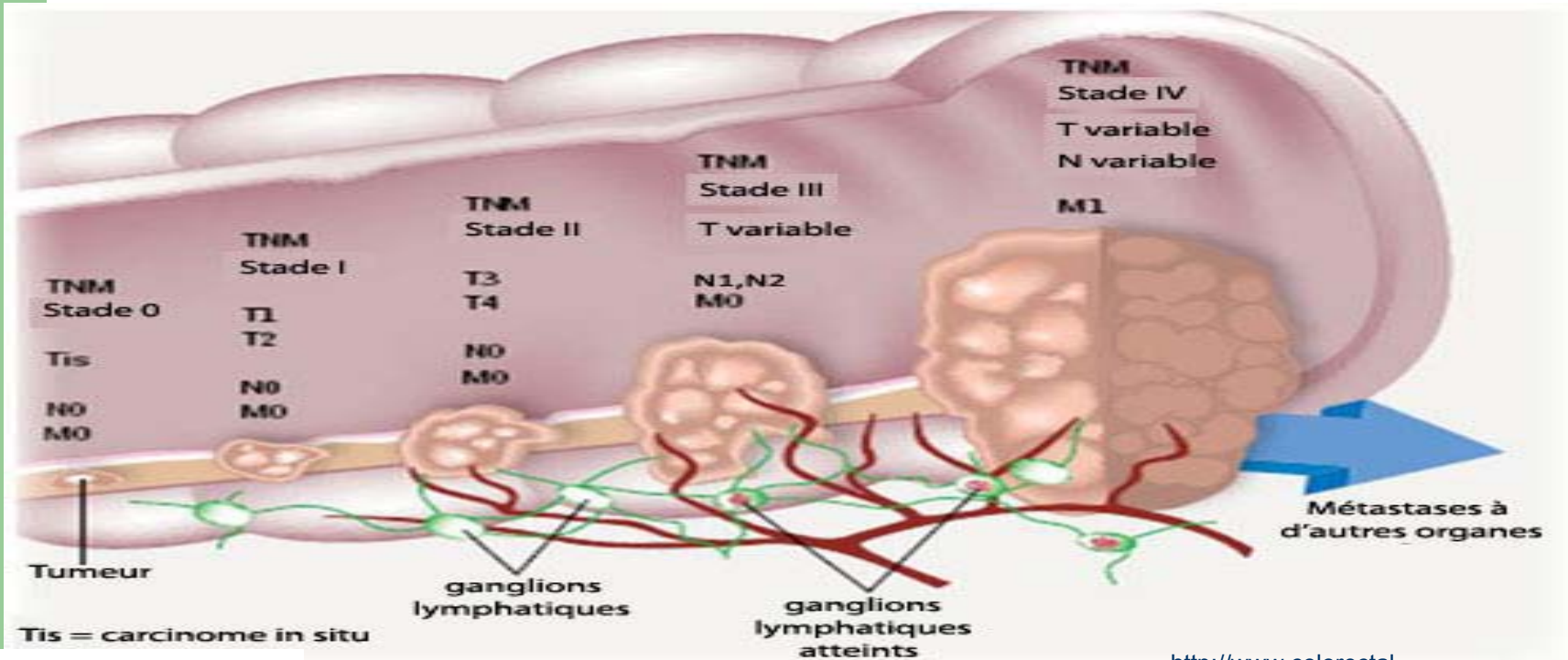


Mortalité du CCR en Europe:
190.000 cas / année

Cancer Colorectal

STADES DE LA MALADIE

Cancer colorectal



<http://www.colorectal-cancer.ca/fr/>

Cancer colorectal

I	T1 T2	N0	M0
II	T3 T4	N0	M0
III	T	N1 N2 N3	M0
IV	T	N	M1

Cancer colorectal

FACTEURS DE RISQUE

Cancer colorectal

- Polypes coliques rectaux non cancéreux
- Antécédents familiaux de cancer colorectal
- Antécédents personnels de maladie inflammatoire
- Certaines maladies génétiques (5% malades)
- Age > 50 ans : 90% des cas
- Alimentation pauvre en fibres et riche en graisses animales et sucre
- Autres : tabac, obésité, manque d'exercice

Cancer colorectal

SYMPTOMES

Cancer colorectal

Signes	Côlon droit	Côlon gauche	Rectum
Douleurs	+++ 70%	++ 40%	+ 25%
Masse palpable	+++ 70%	++ 30%	rare
Troubles du transit	++ 35%	+++ 70%	++

Cancer colorectal

Signes	Côlon droit	Côlon gauche	Rectum
AEG	++ 30%	+ 7%	rare
Hémorragie	+ 20%	+++ 60%	++++ 80%
Anémie	+ 11%	Rare	rare
Syndrome rectal	-	-	+++

Cancer colorectal

PRONOSTIC

Cancer colorectal

Il dépend du stade de la maladie au moment du diagnostic.

50% CCR diagnostiqués sont métastasés

Cancer colorectal

DEPISTAGE

Cancer colorectal

- Programme de dépistage du cancer colorectal en Communauté française
 - La population cible 50-74 ans
 - Selon les guidelines dépistage aux individus à risque moyen
 - asymptomatiques
 - sans antécédents familiaux de cancer colorectal
 - d'antécédents personnels de pathologie rectale à partir de l'âge de 50 ans.
- test de recherche de sang occulte dans les selles

Cancer colorectal

- Les personnes présentant des symptômes ou ayant des antécédents personnels ou familiaux → suivi spécifique par colonoscopie
- Silencieux → importance du dépistage à un stade précoce → bien traité → taux de survie élevé.

Cancer colorectal

TRAITEMENT

Cancer colorectal

- Prise en charge pluridisciplinaire
- Progrès des 10 dernières années
 - chirurgie
 - nouveaux produits de chimiothérapie
 - traitements ambulatoires
 - administration orale des médicaments
 - thérapies ciblées

Cancer colorectal

Le traitement :

Personnalisé

Adapté au stade de la maladie

Âge du malade

Etat général

Cancer colorectal

La chirurgie a un rôle central dans le traitement des CCR

- Maladie localisée : chirurgie : exérèse élargie de la tumeur et curage ganglionnaire.
- Formes métastatiques accessibles à une résection chirurgicale doivent être opérées

Cancer colorectal

CHIMIOThERAPIE

Cancer colorectal

- Chimiothérapie adjuvante :

tumeurs de stade II : bénéfique modeste , la chimiothérapie n'est pas systématique cas par cas

tumeurs de stade III : bénéfique en survie sans récidence

- Chimiothérapie palliative :Formes métastatiques inopérables:

Réponses partielles voire complètes et retard du délai de rechute de la maladie

Si la réponse est suffisamment importante → résection des métastases

Cancer colorectal : Principaux protocoles de chimiothérapie

<p>Mayo LV 20 mg/m² IV bolus j 1 à 5 5-FU 425 mg/m² IV bolus j 1 à 5</p>	Toutes les 4-5 semaines
<p>De Gramont LV 200 mg/m² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m² IV bolus j 1-2 Toutes les 2 semaines 5-FU 600 mg/m² PIV en 22 h j 1-2</p>	Toutes les 2 semaines
<p>FOLFIRI Irinotécan 180 mg/m² IV en 1 h 1/2 j 1 LV 400 mg/m² IV en 2 h j 1 5-FU 400 mg/m² IV bolus j 1 Toutes les 2 semaines 5-FU 2,4 g/m² PIV en 46 h à partir du 1/2 1 (augmenter à 3,0 g/m² après 2 cycles si bien toléré)</p>	Toutes les 2 semaines
<p>FOLFOX-4 Oxaliplatine 85 mg/m² IV en 2 h j 1 LV 200 mg/m² IV en 2 h j 1-2 5-FU 400 mg/m² IV bolus j 1-2 5-FU 600 mg/m² PIV en 22 h j 1-2</p>	Toutes les 2 semaines

Cancer colorectal : Principaux protocoles de chimiothérapie (suite)

FOLFOX-6

Oxaliplatine 100 mg/m² IV en 2 h j 1
LV 400 mg/m² IV en 2 h j 1
5-FU 400 mg/m² IV bolus j 1
5-FU 2,4 g/m² PIV en 46 h à partir du j
1 (augmenter à 3,0 g/m² après 2 cycles si
bien toléré)

Toutes les 2 semaines

Pharmactuel Vol. 40 N° 3 Mai - Juin - Juillet 2007

Cancer colorectal : place aux traitements combinés



Catherine Pirlot Pharmacien
hospitalier UCL Mont-Godinne

Cancer colorectal

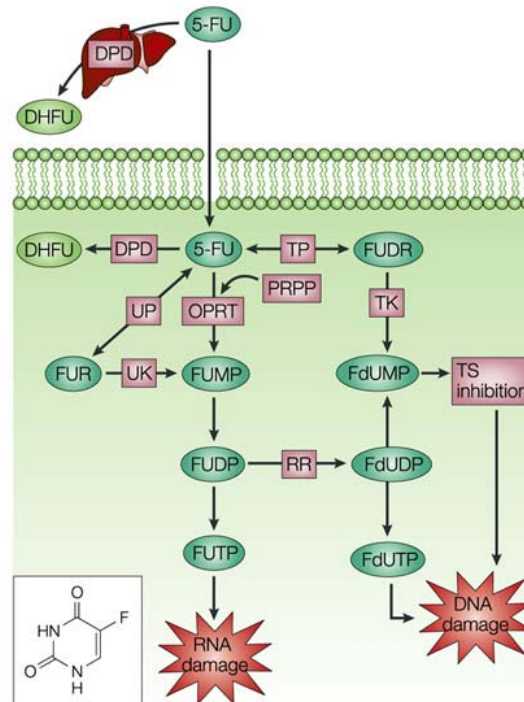
Depuis années 1950:

5-Fu est la pierre angulaire dans traitement CCR

→ 2 métabolites → incorporation ARN → altération protéines cellulaires
→ inhibition de la thymidilate synthétase → enzyme
essentielle à la synthèse ADN

Amélioration des soins de soutien, survie d'environ 6 mois

Cancer colorectal



Nature Reviews | Cancer

Cancer colorectal

Fin des années 1980 jq à nos jours:

Combinaison 5-Fu et acide folinique

L'acide folinique stabilise le lien entre le métabolite du 5Fu et la thymidilate synthétase → intensification cytotoxique

Méta analyse en 2004 montre que cette association double le taux de réponse par rapport au 5Fu seul, mais faible gain de survie totale.

Cancer colorectal

2 modes d'administration étudiés:

- bolus
- **perfusion continue**
 - augmenter la dose tolérable délivrée au patient
 - accroître l'exposition des cellules cancéreuses car molécule $T_{1/2} \downarrow$
 - diminution d'effets secondaires : myélosuppression, mucites

Protocole de Gramont > régime Mayo

Cancer colorectal

Certains patients ont une déficience en dihydropyrimidines déshydrogénases ce qui empêche l'inactivation du 5-Fu et augmente considérablement les toxicités.

Le raltitrexed est un inhibiteur sélectif de la thymidilate synthétase n'impliquant pas les DPD → alternative chez patients avec déficit en DPD

Cancer colorectal

- Capecitabine = prodrogue du 5-FU

Administration par voie orale

Dose : 1250mg/m² 2X/jour pdt 14 jours /21 jours

Effets secondaires :érythrodysesthésie palmo-plantaire, diarrhée et fatigue (moins d'alopecie et de stomatite)

Interactions médicamenteuses ++++

Seule 1250 mg/m ² PO BID 14 jours sur 21	toutes les 3 semaines
XELOX Oxaliplatine 130 mg/m ² IV en 2 h j 1 Capecitabine 1000 mg/m ² PO BID 14 j sur 21	toutes les 3 semaines

Cancer colorectal

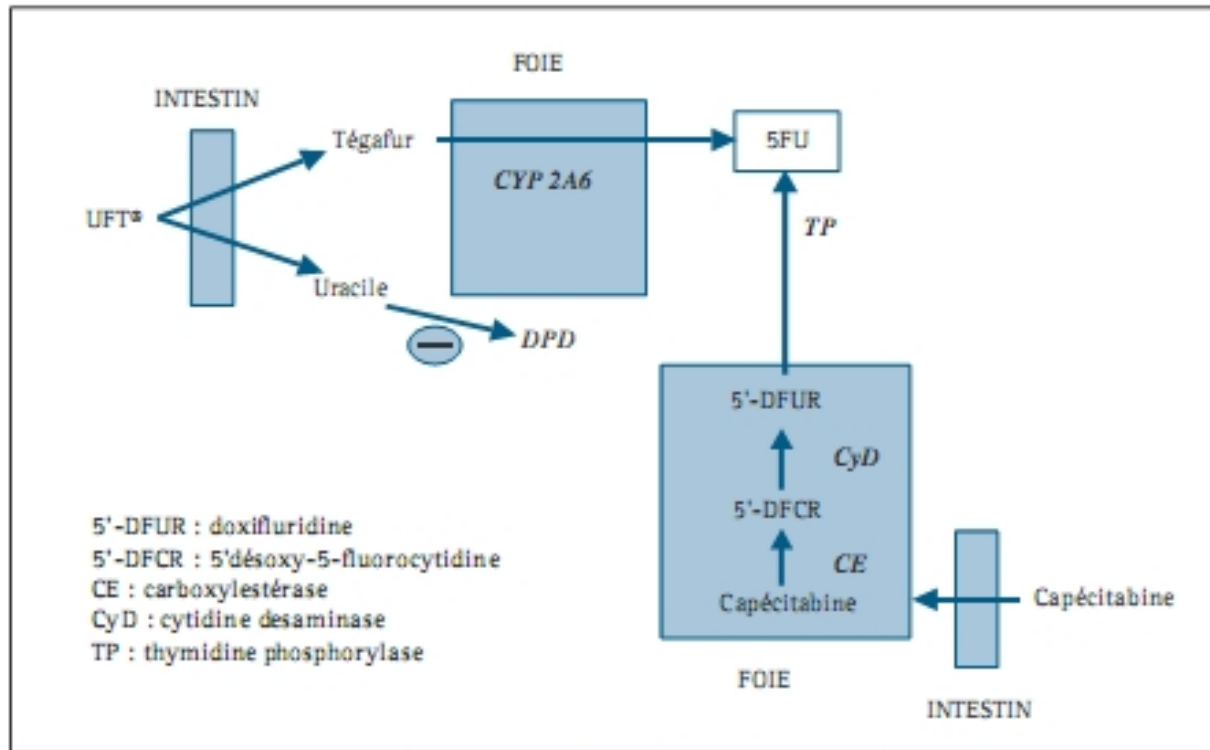


Figure 2. - Biotransformations de la capécitabine et de l'UFT en 5-FU.

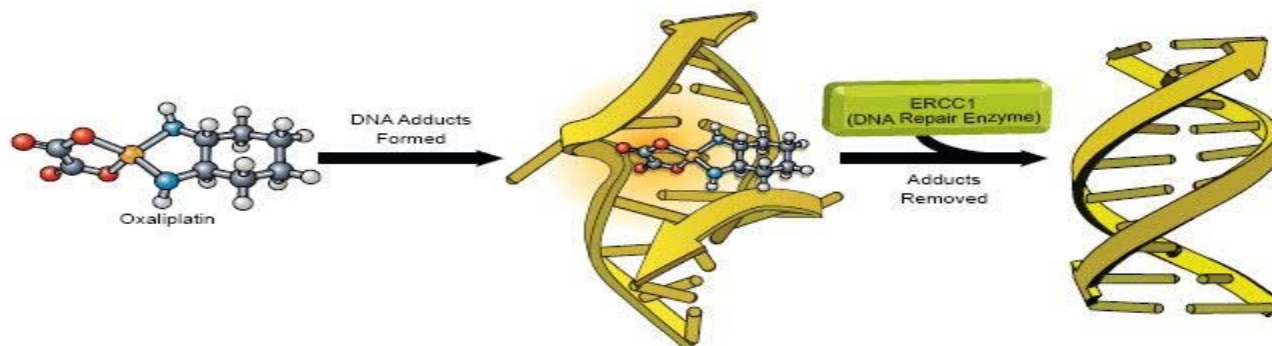
Cancer colorectal

- **Irinotécan**: inhibiteur de la topoisomérase I
Son métabolite SN-38 stabilise le lien topoisomérase I-ADN et empêche la fermeture, la réparation de l'ADN → inhibition de la réplication cellulaire

Cancer colorectal

- Oxaliplatine

Agent alkylant qui crée des liens anormaux entre les bases adénine et guanine de l'ADN → torsions → ni synthèse, ni réplication ADN



Cancer colorectal

Irinotécan	Oxaliplatine
<p>Diarrhée aiguë (origine cholinergique → 0.25 - 0.5mg atropine) ou retardée chez > 50% patients (>24h après l'administration → HD loperamide si diarrhées persistent >48h → hospitalisation FQ)</p>	<p>Réactions allergiques Neuropathies aiguës (56% patients) qq heures à qq jours, hypersensibilité au froid Neuropathies persistantes (48%) : dose tot 780-850mg/m² douleurs, impotences fonctionnelles (régression 6 mois à 1 an) R/ rivotril ®, efexor ®,lyrica®</p> <p style="text-align: right;">Catherine Pirlot Pharmacien hospitalier UCL Mont-Godinne</p>

Cancer colorectal

Oxaliplatine	<p>1^{ère} ligne CCR métastatique</p> <p>2^{ème} ligne CCR métastatique après échec ou récurrence dans un délai de 6 mois avec folfiri</p> <p>Traitement adjuvant cancer colon stade III</p>
Irinotécan	<p>CCR métastatique (au préalable pas de chimiothérapie ou au max une chimiothérapie adjuvante) en association avec 5Fu et leucovorin calcique</p> <p>2^{ème} ligne CCR (après échec ou récurrence avec 5-Fu dans délai de 6 mois)</p>
Capecitabine	<p>dans le traitement du CCR métastatique en monothérapie ou en combinaison avec l'oxaliplatine</p> <p>dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection de la tumeur primitive</p>
Cetuximab	<p>- pour le traitement en première ligne si la spécialité est administrée en association à Folfox ou Fofiri</p>

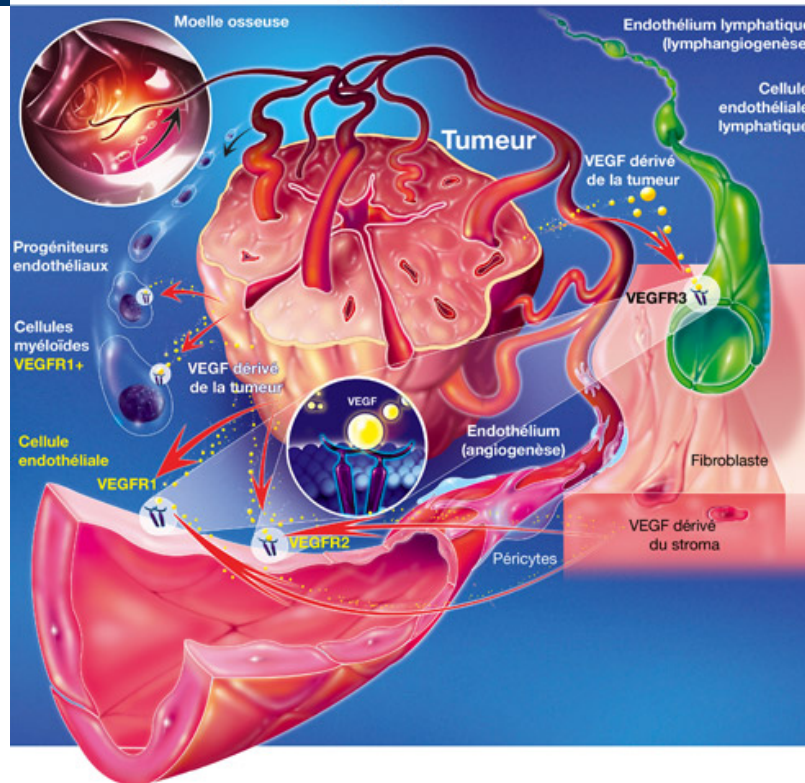
Catherine Pirlot Pharmacien
hospitalier UCL Mont-Godinne

Cancer colorectal

THERAPIES CIBLEES

Cancer colorectal

Le VEGF : rôle dans l'angiogenèse tumorale



Cancer colorectal

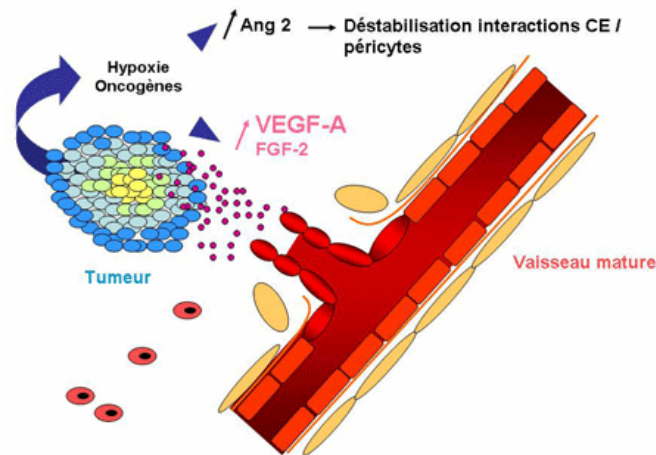
- Anticorps monoclonal dirigé contre récepteur VEGF (vascular epidermal growth factor)

Bévacizumab

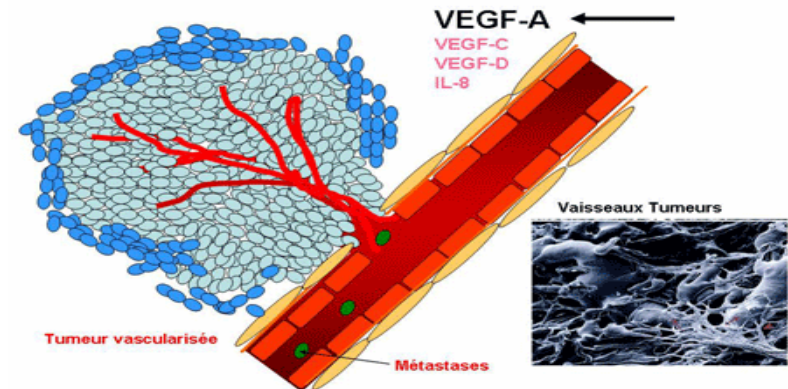
Cancer colorectal

- Angiogenèse : élément clé dans le développement de tumeurs

A Néovascularisation des tumeurs / Stade 1



B Néovascularisation des tumeurs (stade2)



Cancer colorectal

- L'**angiogenèse** est donc essentielle à la croissance tumorale.
- Elle permet
 - l'absorption de nutriments pour la tumeur
 - l'oxygénation de la tumeur

Ces nouveaux vaisseaux → développement de **métastases** car accès direct à la circulation systémique.

Cancer colorectal

- Le **VEGF** est le facteur angiogénique puissant et spécifique = rôle clé dans **la régulation de l'angiogenèse normale et pathologique**
- Cette glycoprotéine est **produite** par les cellules normales et de façon dérégulée par les cellules tumorales
- Dans les CCR, corrélation entre l'expression de VEGF et l'agressivité de la maladie

Cancer colorectal

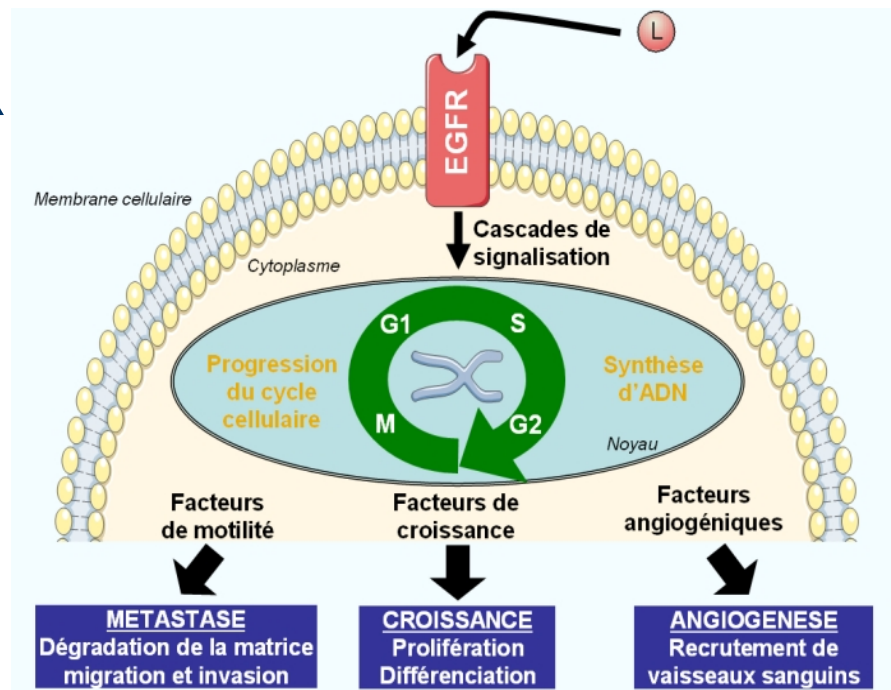
- Bévacizumab = anticorps humain dirigé contre le VEGF
- Sa *liaison au VEGF* empêche la liaison de ce dernier au récepteur → *inhibition de la cascade biologique*
- La tumeur non vascularisée ne peut croître d'avantage
- Il normaliserait la vascularisation anarchique liée à la néoangiogenèse (meilleure diffusion de la chimiothérapie au sein de la tumeur)
- Dose : 5 mg/kg en IV/ 2 semaines
- Effets secondaires : réactions liées à la perfusion, HTA, thromboses et saignements

Cancer colorectal

- Etude de phase 3 CCR métastatique l'ajout de bévacizumab au IFL → un gain d'environ 5 mois par rapport à la chimiothérapie seule

Cancer colorectal

EGFR



Cancer colorectal

- Anticorps monoclonaux dirigés contre récepteur EGF (epidermal growth factor) exprimé dans les cellules tumorales :

Cétuximab

Panitumumab

L'efficacité est conditionnée par l'absence de mutation sur le gène codant pour KRAS.

Cancer colorectal

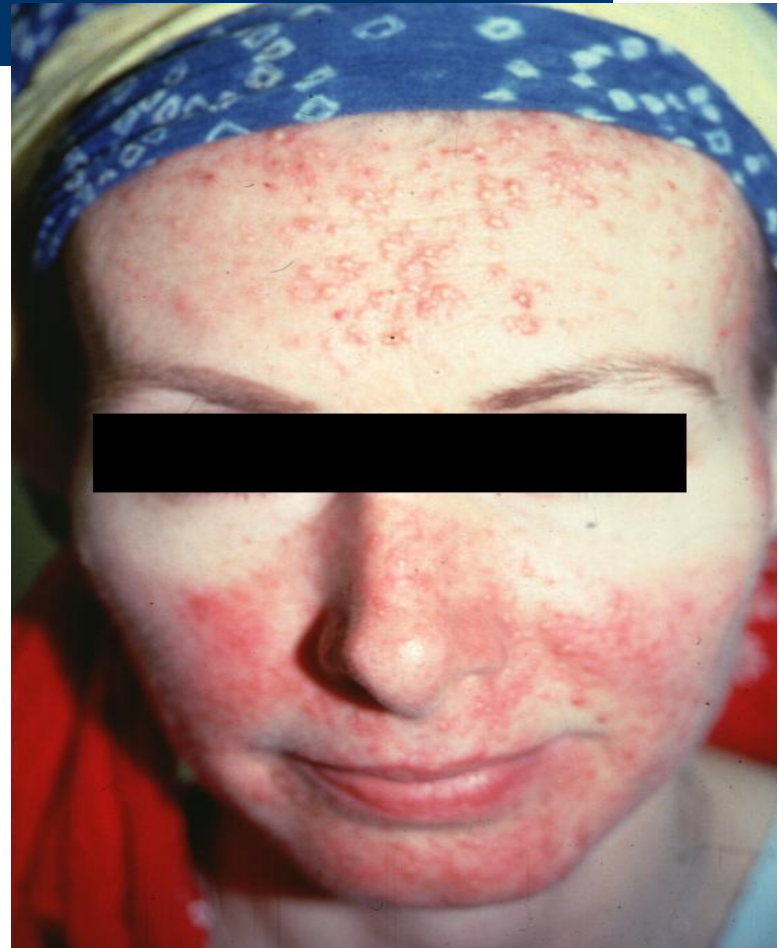
- EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermoïde (famille tyrosine kinase)
- Ce type de récepteur est présent sur plusieurs types de cellules tumorales dont les cellules du CCR
- Les cellules du CCR surexpriment ce récepteur dans 60-82% des cas
- L'activation de ce récepteur → prolifération et survie cellulaire

Cancer colorectal

- **Cétuximab** : Anticorps monoclonal chimérique se lie spécifiquement à l'EGFR → compétition avec le ligand naturel Bloque la phosphorylation du récepteur → pas de prolifération cellulaire Administration hebdomadaire (dose de charge 400mg/m² – dose d'entretien 250mg/m²)
Patients gène Kras non muté
Études :
cétuximab vs kétuximab + irinotécan (taux de réponse 10.8% vs 22.9%)
cétuximab vs kétuximab + folfiri (survie sans progression 8 mois vs 8.9 mois)

Cancer colorectal

- folliculite
- acné
- rash
- sécheresse cutanée
- Prurit
- Allergie !!!



Cancer colorectal

- **Panitumumab** anticorps *humain* anti-EGFR

Cet anticorps est utilisé après échec des protocoles chez les patients dont les cellules tumorales expriment l'EGFR et présentent le gène Kras non muté alias « sauvage ».

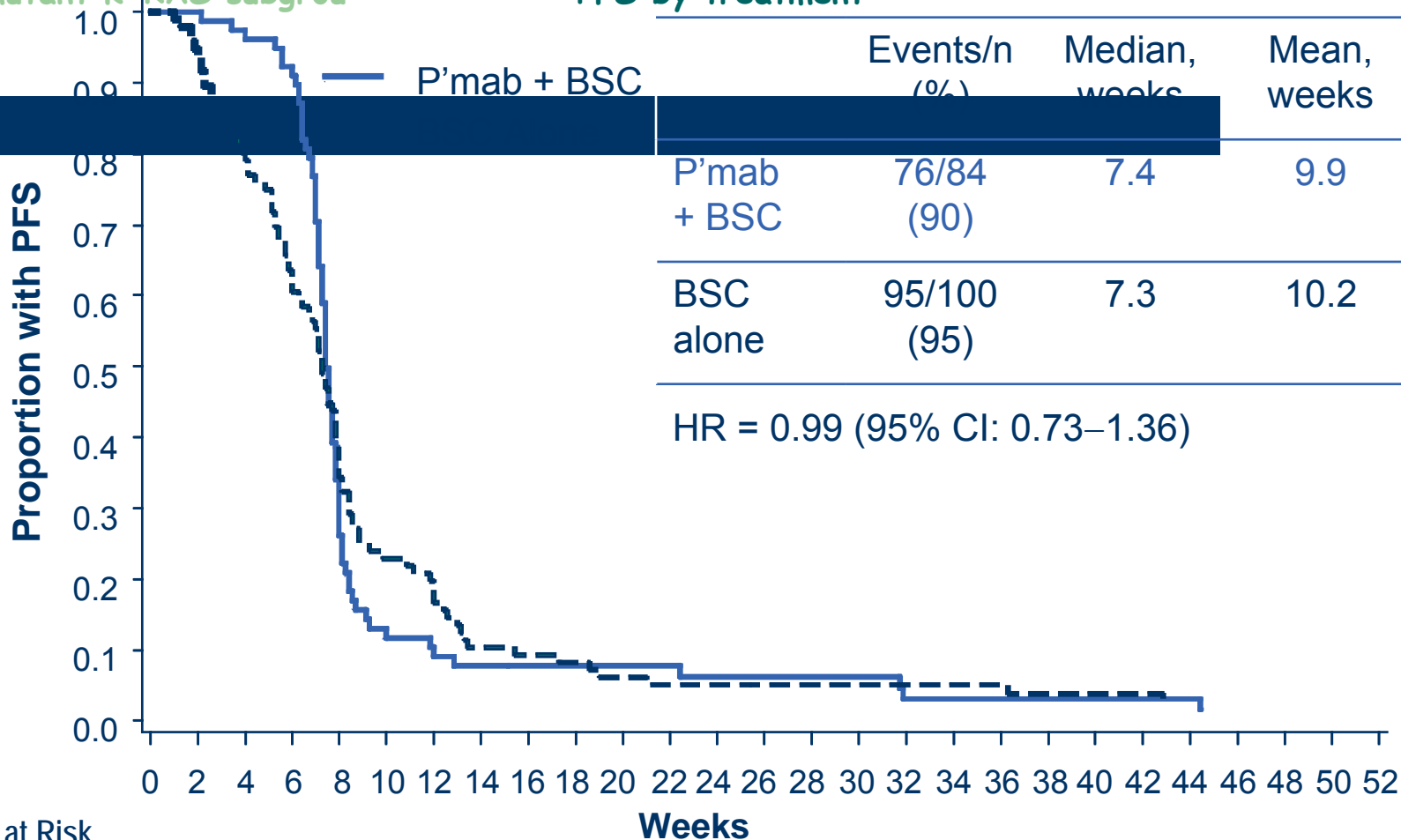
Etude : panitumumab seul vs soins de support. La différence de survie sans progression est faible mais significative 8 semaines vs 7.3 semaines

Des essais de combinaison avec chimiothérapie conventionnelle et panitumumab sont en cours

Administration : 6mg/kg/2semaines

Effets secondaires : toxicité cutanée, troubles pulmonaires, diarrhées, réactions d'hypersensibilité

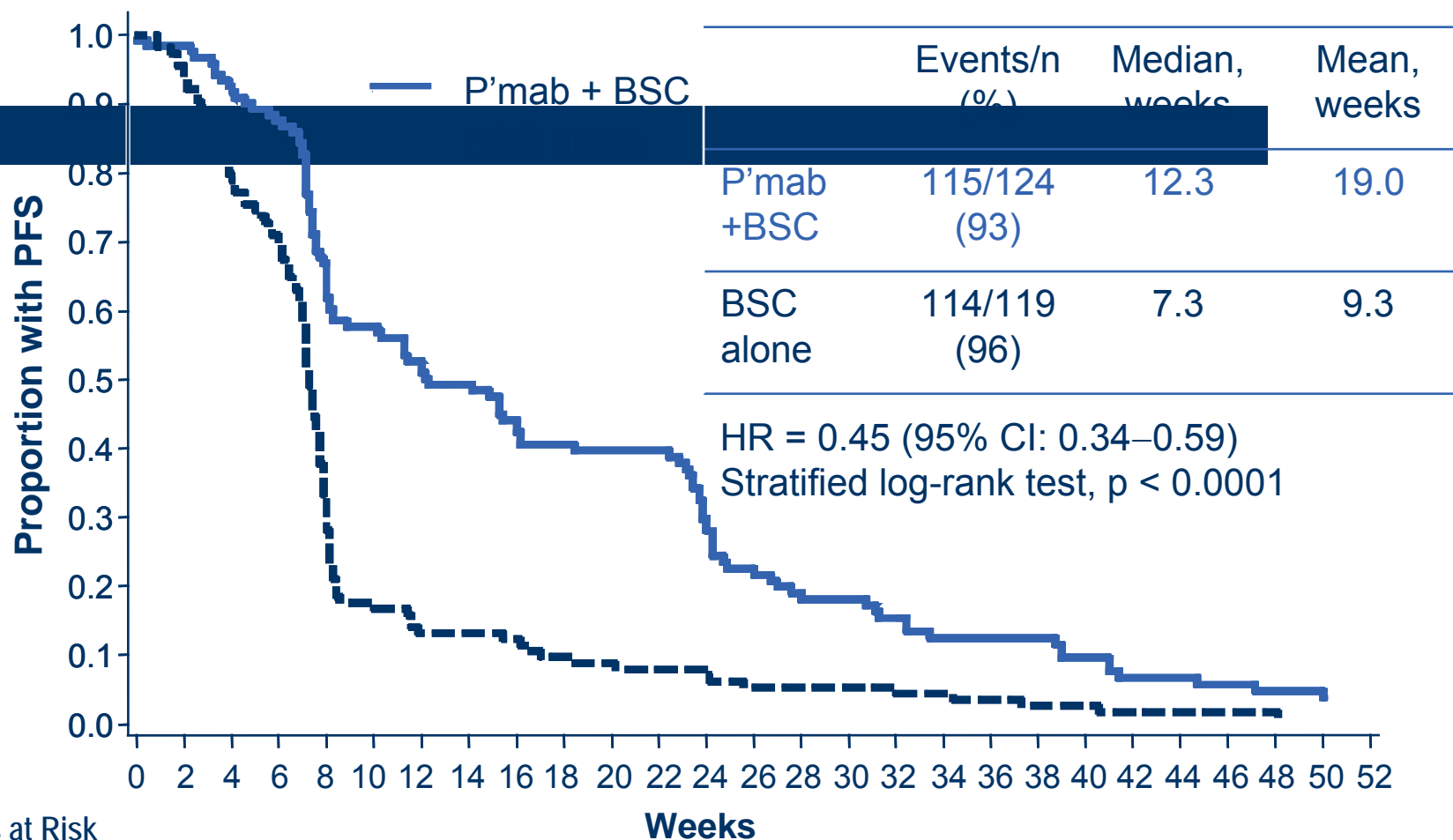
Panitumumab study: P'mab + BSC versus BSC alone :
mutant K-RAS subgroup PFS by treatment



Patients at Risk

Weeks	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Pmab + BSC	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
BSC Alone	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2

Panitumumab study: P'mab + BSC versus BSC alone
 Wild-type K-RAS subgroup
 PFS by treatment

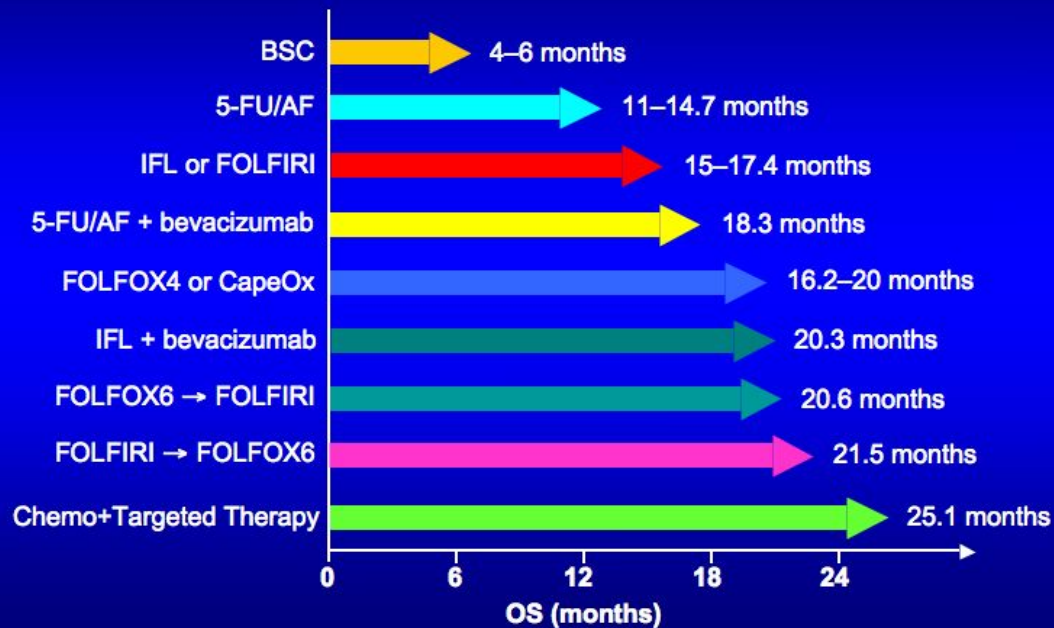


Patients at Risk

P'mab + BSC	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	13	10	7	7	6	5	5
BSC Alone	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	2	2	2	1	1	1

Cancer colorectal

Metastatic CRC: Progress in OS



Cancer colorectal

Cétuximab	<ul style="list-style-type: none">- pour le traitement en 2ème ligne si la spécialité est administré en association avec l'irinotécan après échec d'un traitement avec Folfox- pour le traitement en association avec l'irinotécan des patients qui ont déjà été traités, et avec de l'oxaliplatine et avec de l'irinotécan, et dont la tumeur s'est avérée réfractaire ou résistante à l'irinotécan (résistant étant défini comme une reprise de la progression dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement). <p>pour le traitement en monothérapie de patients qui ont déjà été traités, et avec de l'oxaliplatine et avec de l'irinotécan, et qui ne peuvent plus être traités avec de l'irinotécan.</p> <p>Le médecin mentionne les éléments relatifs au statut K-RAS de la tumeur (gène KRAS non muté)</p>
Panitumumab	<p>Monothérapie dans CCR métastaté (gène KRAS non muté)</p> <p>Échec de traitements antérieurs folfox et folfiri</p> <p>Evaluation 6^{ème}, 12^{ème} et 18^{ème} sem si progression → arrêt immédiat</p>
Bévacizumab	<p>1^{ère} ligne CCR métastaté 5 mg/kg en association avec Folfiri (pas ant thromboembolique artériel, pas HTA non contrôlée, pas de métastases au SNC)</p> <p>Evaluation 6^{ème}, 12^{ème} et 18^{ème} sem si progression → arrêt immédiat</p>

Cancer colorectal

- Progrès thérapeutiques majeurs
- Dilemme pour les professionnels de santé et la population :
 - les bienfaits des traitements
 - Les toxicités
 - les coûts engendrés par ces nouvelles thérapies.

Merci!