

# Cancer colo-rectal

## Traitement multidisciplinaire



**Oscar Matzinger**

Directeur Médical Radio-Oncologie SWISS MEDICAL NETWORK

Chef des services de radio-oncologie de:

Clinique de Genolier  
Route du Muids 3  
CH-1272 Genolier

Centre d'oncologie des Eaux-Vives  
Rue Maunoir 26  
CH – 1207 Genève

[www.genolier.net](http://www.genolier.net)

[www.eaux-vives.com](http://www.eaux-vives.com)



# Cancers digestifs



TYPE	INCIDENCE		MORTALITE	
	SUISSE	MONDE	SUISSE	MONDE
OESOPHAGE	469	462'117	409	385'892
ESTOMAC	1058	933'937	703	700'349
PANCREAS	977	232'306	962	227'033
COLON-RECTUM	4618	1'023'152	1809	528'978
FOIE	510	626'162	515	598'316

# CANCER DU RECTUM : épidémiologie

Tab. 3a Répartition moyenne en pour-cent des localisations primaires des nouveaux cas de cancer chez les hommes (2001-2003) [▲](#)

Localisation	Hommes
Prostate	29.1
Poumon, trachée	13.7
Côlon, rectum	12.2
Vessie	4.6
Peau, mélanome	4.6
Lymphome non hodgkinien	4.0
Cavité orale, pharynx	3.8
Rein, voies urinaires	3.3
Estomac	2.9
Autres	21.8

Source: [Association suisse des registres des tumeurs](#)

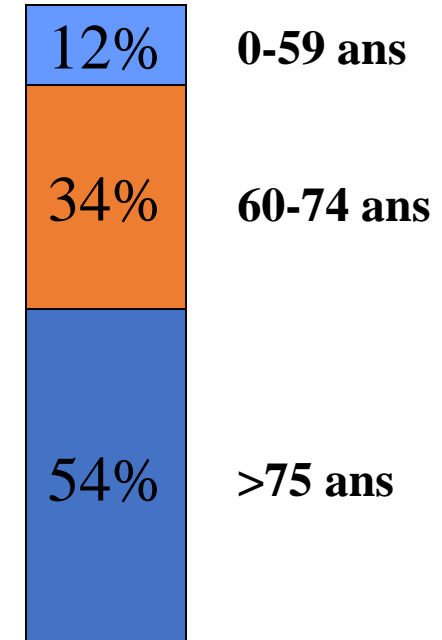
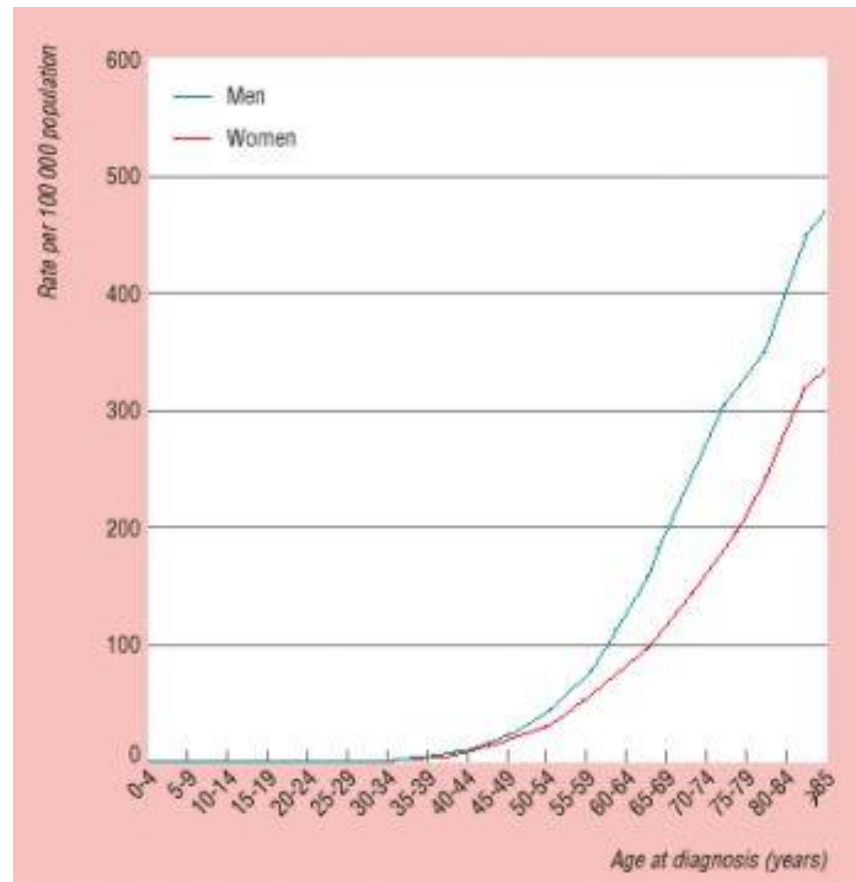
Tab. 3b Répartition moyenne en pour-cent des localisations primaires des nouveaux cas de cancer chez les femmes (2001-2003) [▲](#)

Localisation	Femmes
Sein	33.9
Côlon, rectum	12.2
Poumon, trachée	6.9
Peau, mélanome	5.6
Corps de l'utérus & NOS*	5.6
Ovaire	4.7
Lymphome non hodgkinien	4.1
Pancréas	2.8
Col de l'utérus	1.9
Autres	22.5

\*NOS: not otherwise specified, partie non précisée (CIM-10 C55)

Source: [Association suisse des registres des tumeurs](#)

# Fréquence du cancer colo-rectal selon l'âge

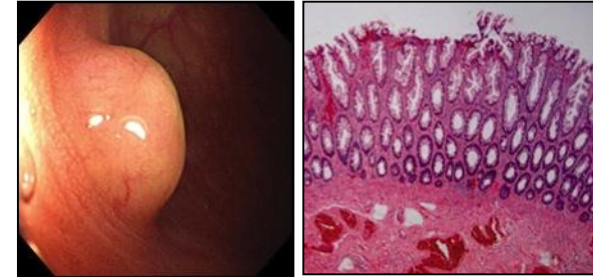


Estimated incidence of colorectal cancer in United Kingdom, by age and sex, 1995

# Adenocarcinome du colon et du rectum

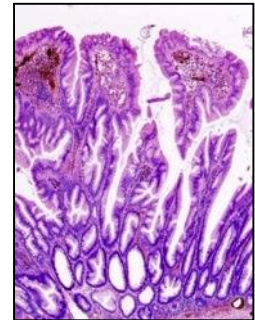
## séquence adenome-carcinome

- ✓ Polype hyperplasique (90%): fréquents avec âge, pas précurseur de cancer



- ✓ Polype adénomateux, dysplasique (10%) : 25 % vers 50 ans  
50 % vers 70 ans

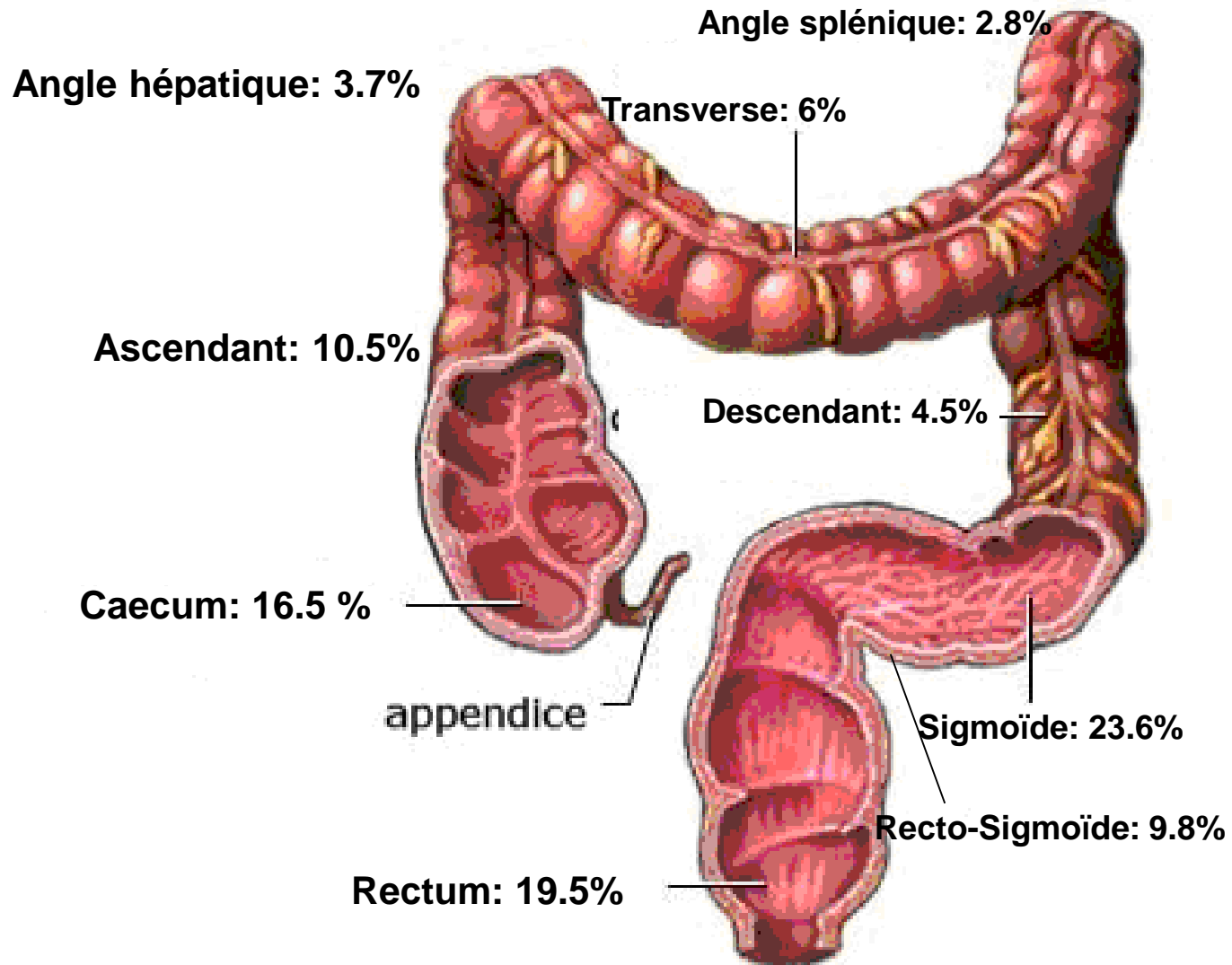
- ✓ Tubulaire
- ✓ Tubulo-villeux
- ✓ Villeux



- ✓ Tous les polypes adénomateux ne progressent pas vers un carcinome (15% si > 1cm sur 10ans)

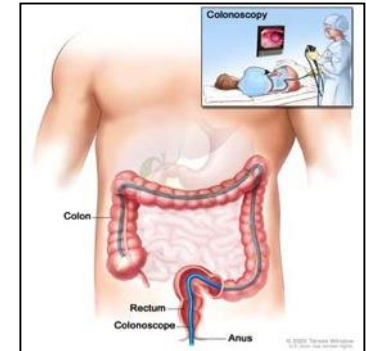
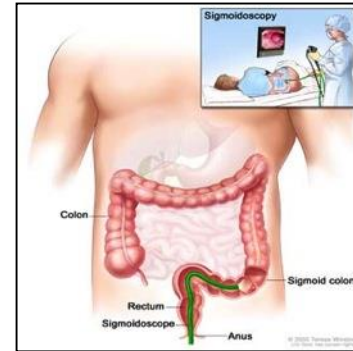
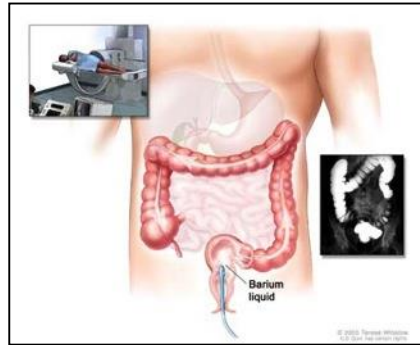
# Adenocarcinome du colon et du rectum

## Localisation



# Adenocarcinome du colon et du rectum

## Possibilités de screening



- ✓ Sang occulte dans les selles : diminue de 15-20% la mortalité par cancer du colon
- ✓ Toucher rectal : simple , mais peu sensible
- ✓ Lavement baryté : sensibilité moyenne
- ✓ Sigmoidoscopie : diminue par 60 % le développement de cancer
- ✓ Colonoscopie: haute sensibilité, diminue apparition de cancer
- ✓ Colonoscopie virtuelle : haute sensibilité, mais colonoscopie si polype
- ✓ Marqueurs cellulaires et DNA dans les selles haute sensibilité, prometteur

# Développement du cancer du colon

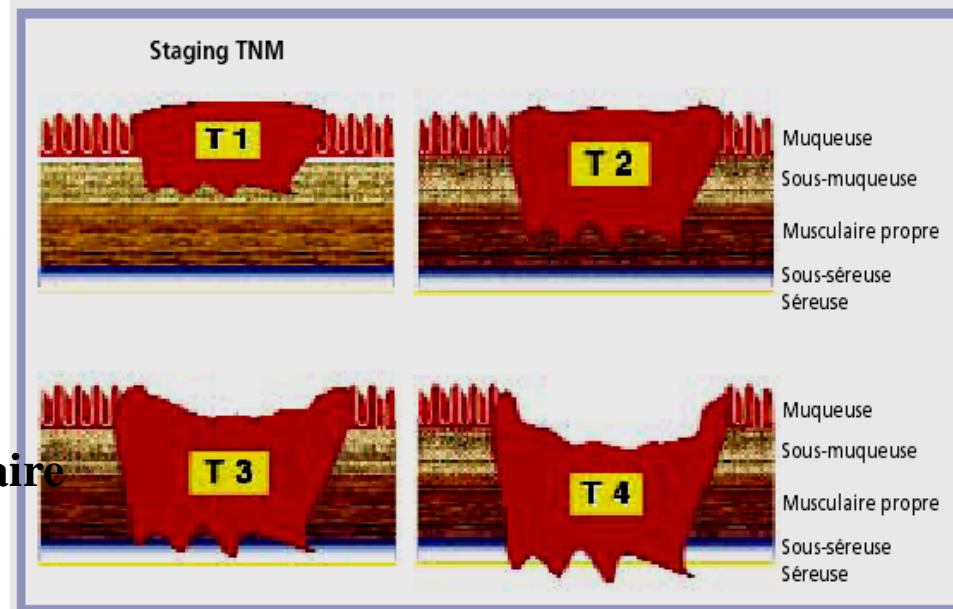
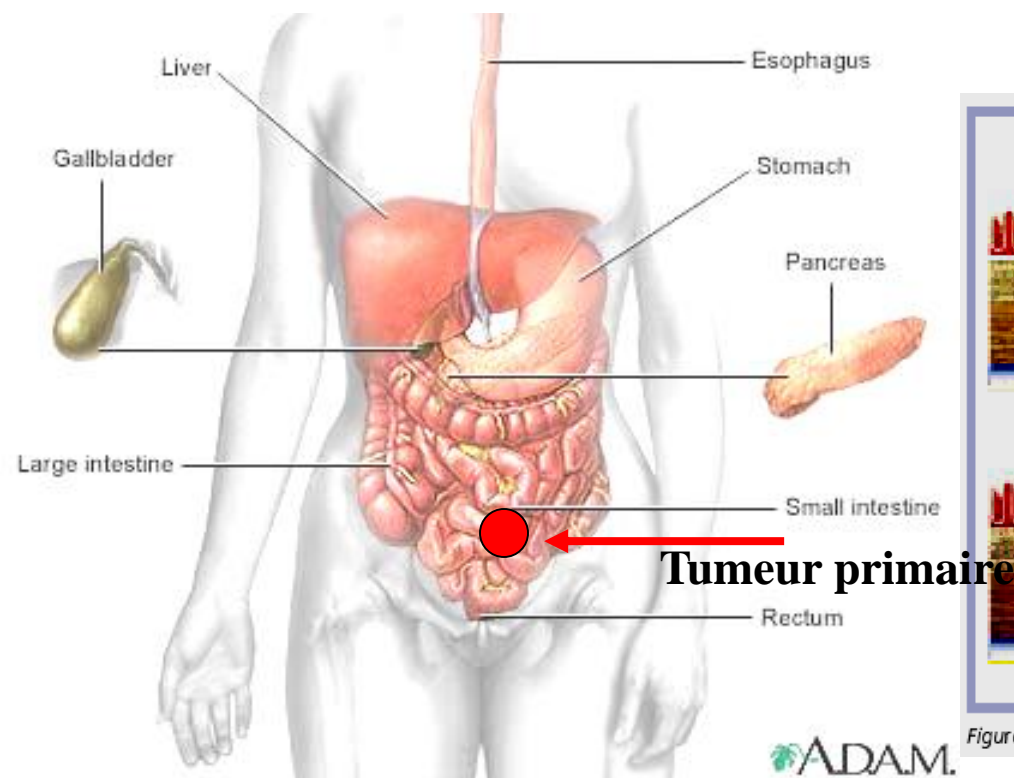
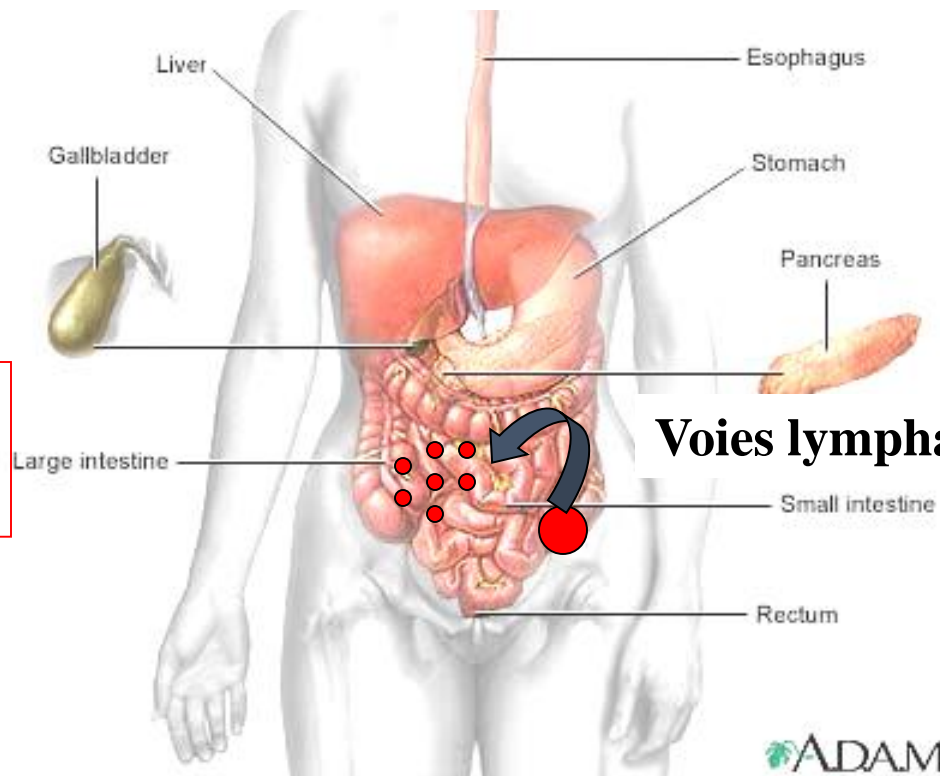


Figure 1: Représentation schématique des 4 stades tumoraux de la classification TNM.



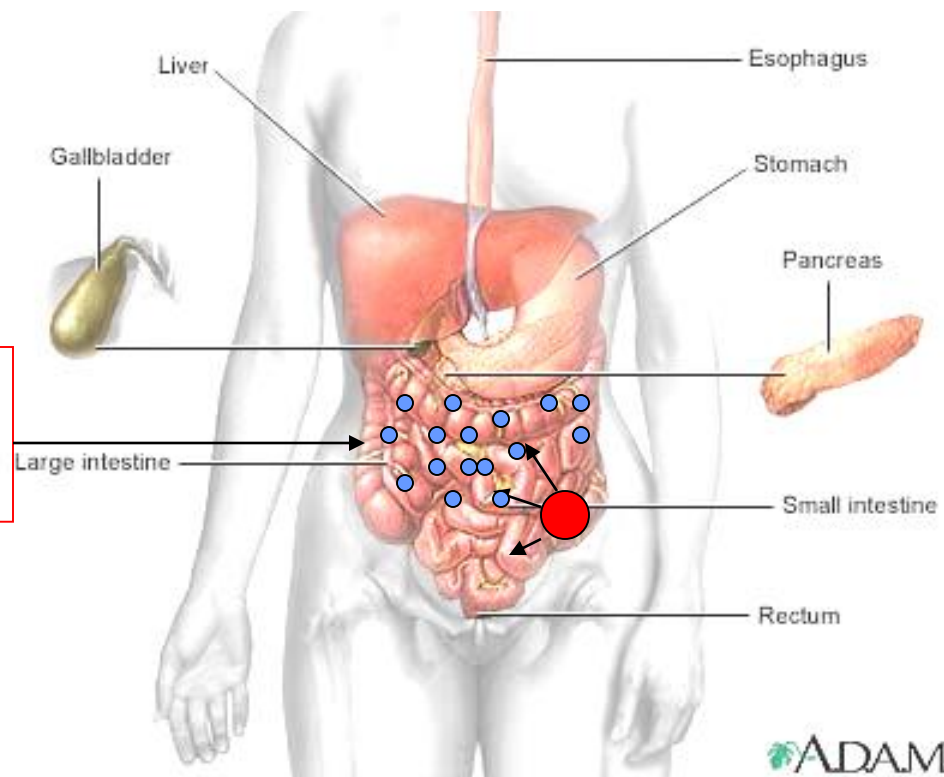
# Développement du cancer du colon



**Métastases  
ganglionnaires**

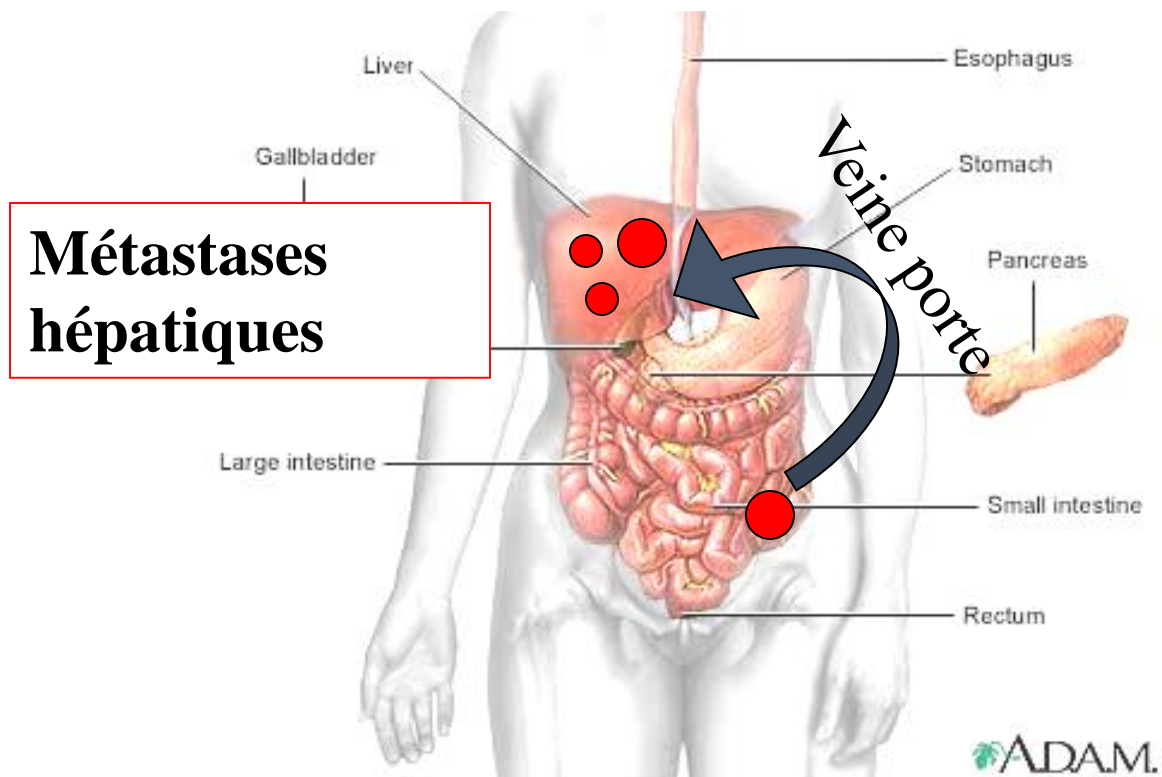
**Voies lymphatiques**

# Développement du cancer du colon



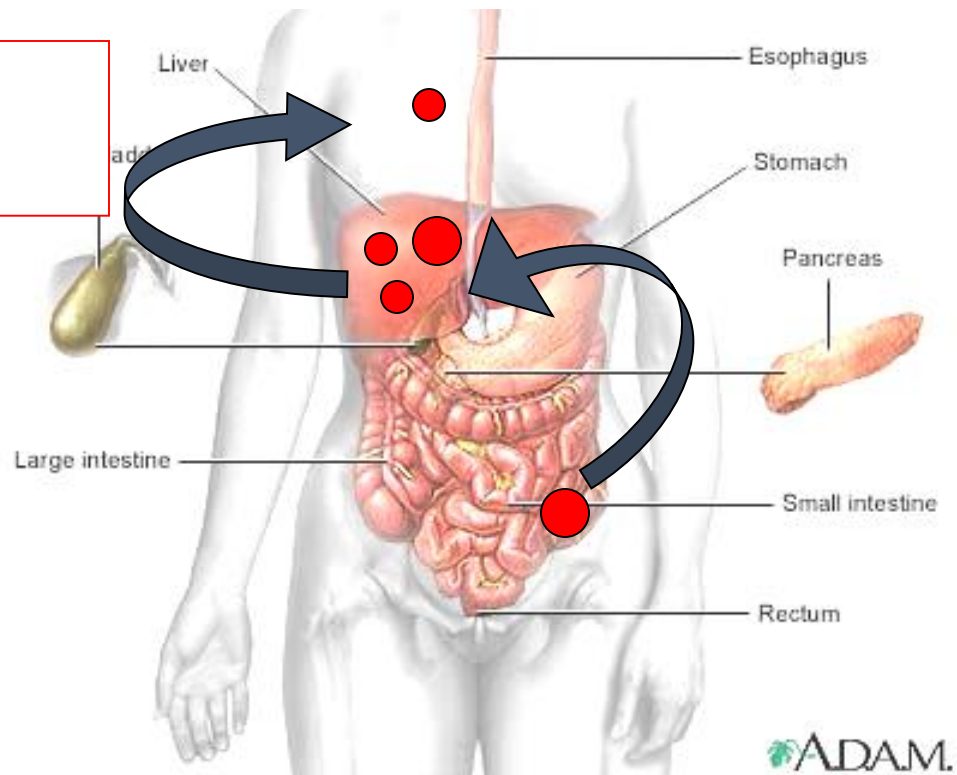
**Carcinose  
péritonéale**

# Développement du cancer du colon



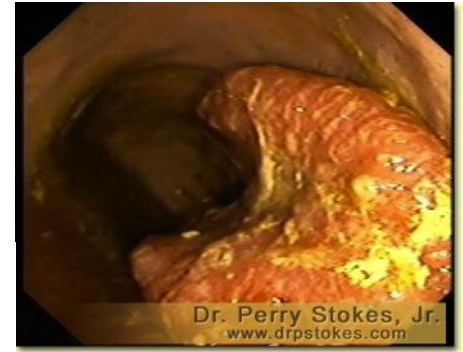
# Développement du cancer du colon

**Métastases  
pulmonaires**

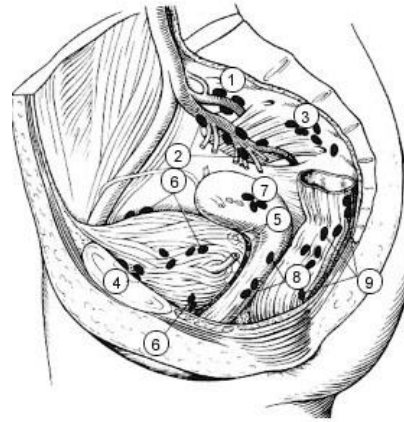


# MODE D'EXTENSION

**LOCALE :**  
ESPACE PERIRECTAL

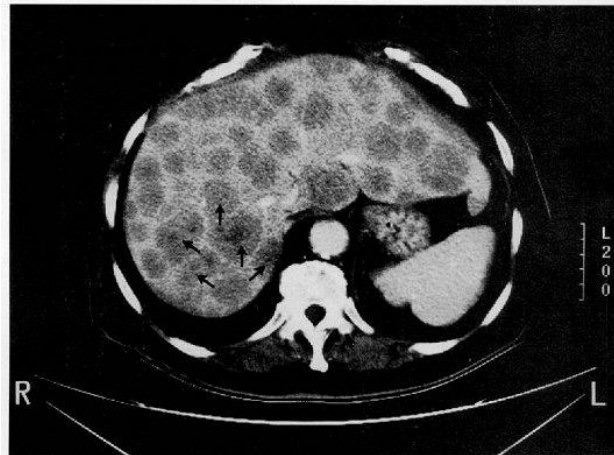


**LYMPHATIQUES :**  
GGL PERIRECTAUX ET PELVIENS

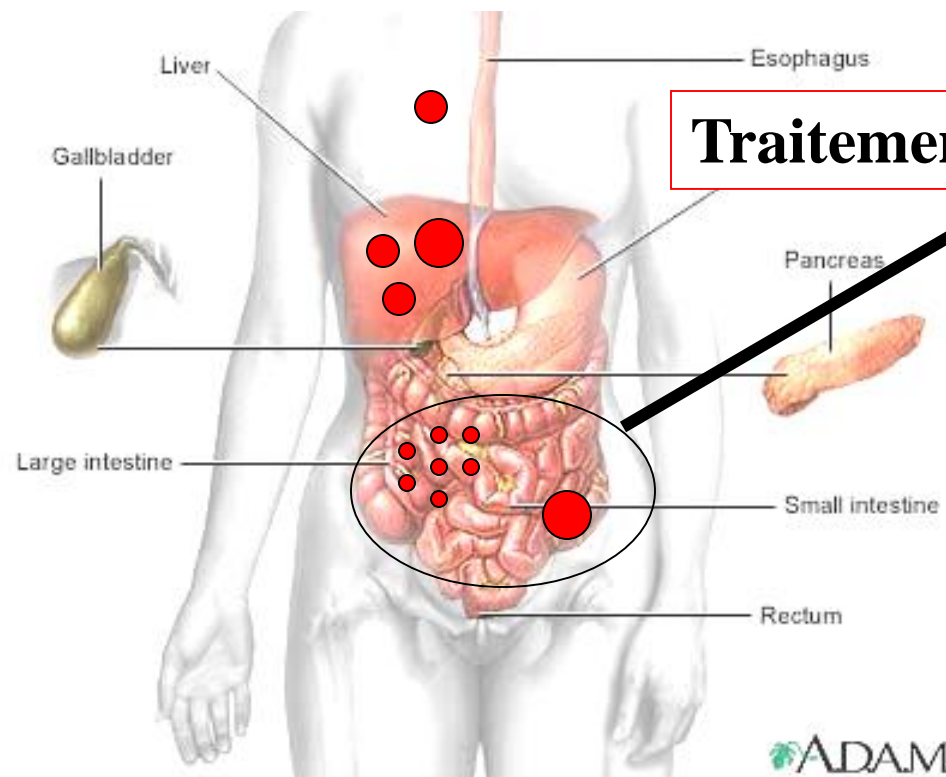


**HEMATOLOGIQUE:**

FOIE, POUMONS...



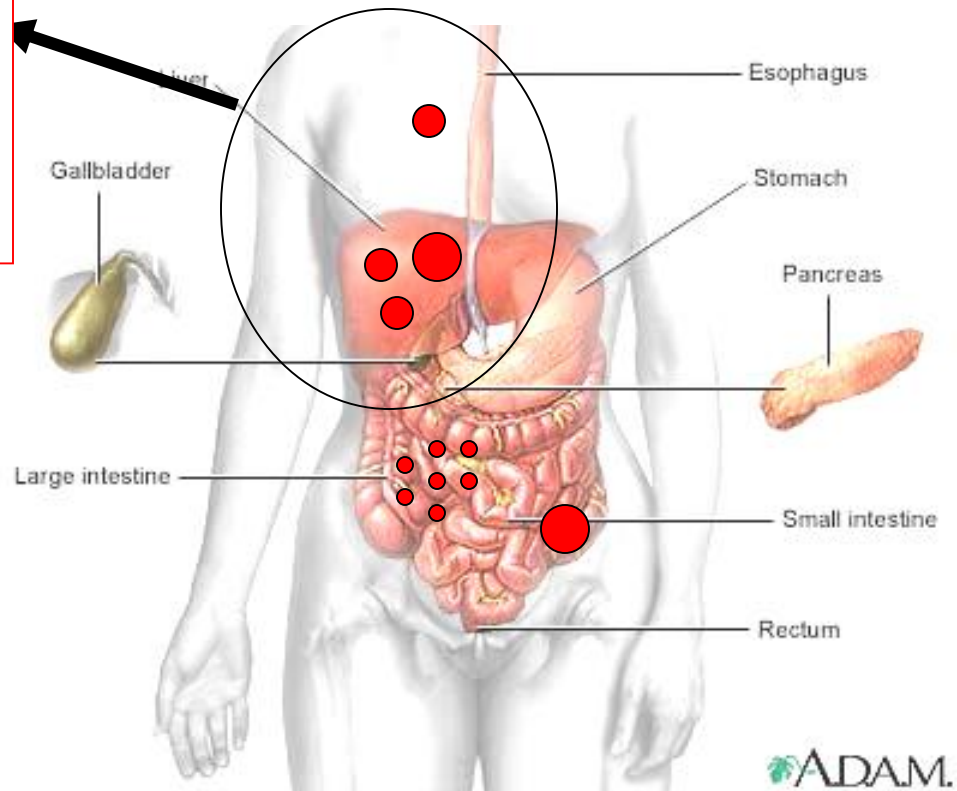
# Objectif des traitements



**Traitement à but curatif**

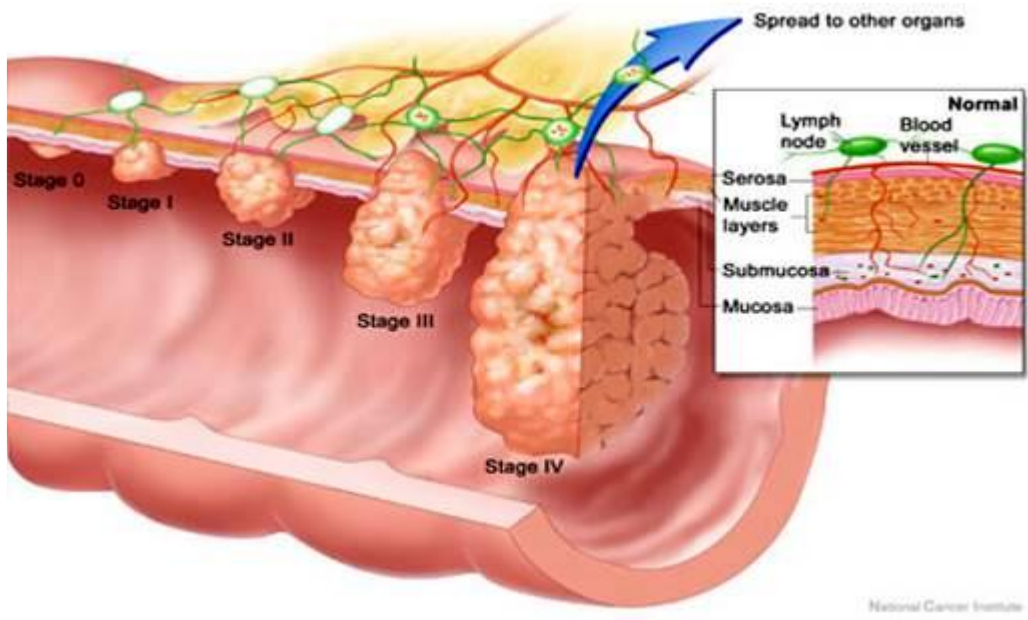
# Objectif des traitements

**Métastases:**  
**Traitements à**  
**but palliatif**  
**(curatif?)**



# Adenocarcinome du colon et du rectum

## TNM



T1

la sous-muqueuse

T2

musculaire propre

T3

sous-séreuse, et graisse

T4

passé la séreuse, envahi  
organes, structures

N1

1-3 ggions pericoliques

N2

≥4 ggions pericoliques

### Survie à 5 ans

	Colon	Rectum
Stade I (T1,2, N0,M0)	95 %	88 %
Stade II (T3,T4, N0, M0)	83 %	67 %
Stade III (T1-4, N1-2, M0)	59 %	54 %
Stade IV (T1-4, N1-2, M0)	7 %	6.5 %

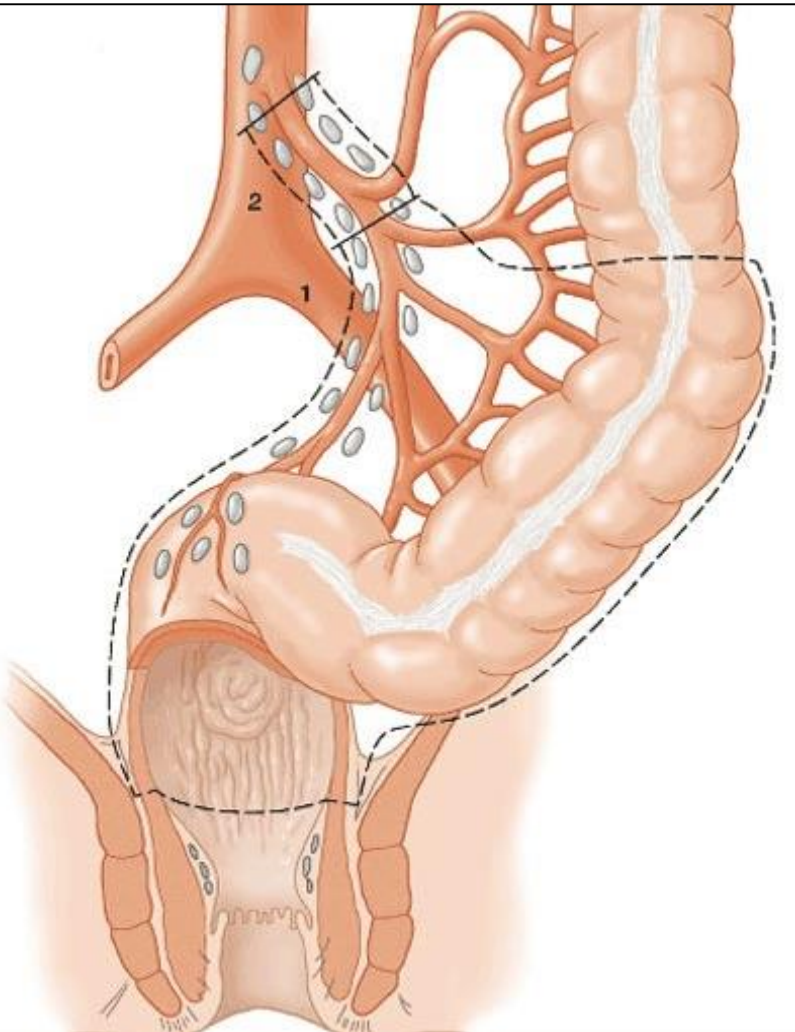


# Traitements du cancer rectal

- Traitements combinés sont impératifs:
  - Chirurgie (total mesorectal excision= TME)
  - Radiothérapie
  - Chimiothérapie
  - Molecular target agents....
- Variations géographiques dans la stratégie
  - US: thérapie post-opératoire (adjuvante)
  - Europe: thérapie pré-opératoire (neo-adjuvante)



# Adenocarcinome du rectum

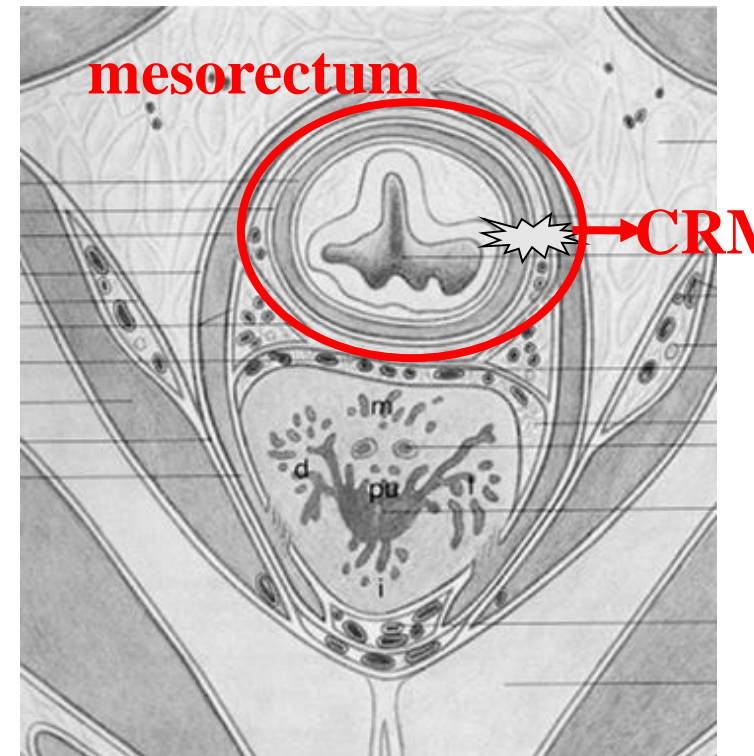
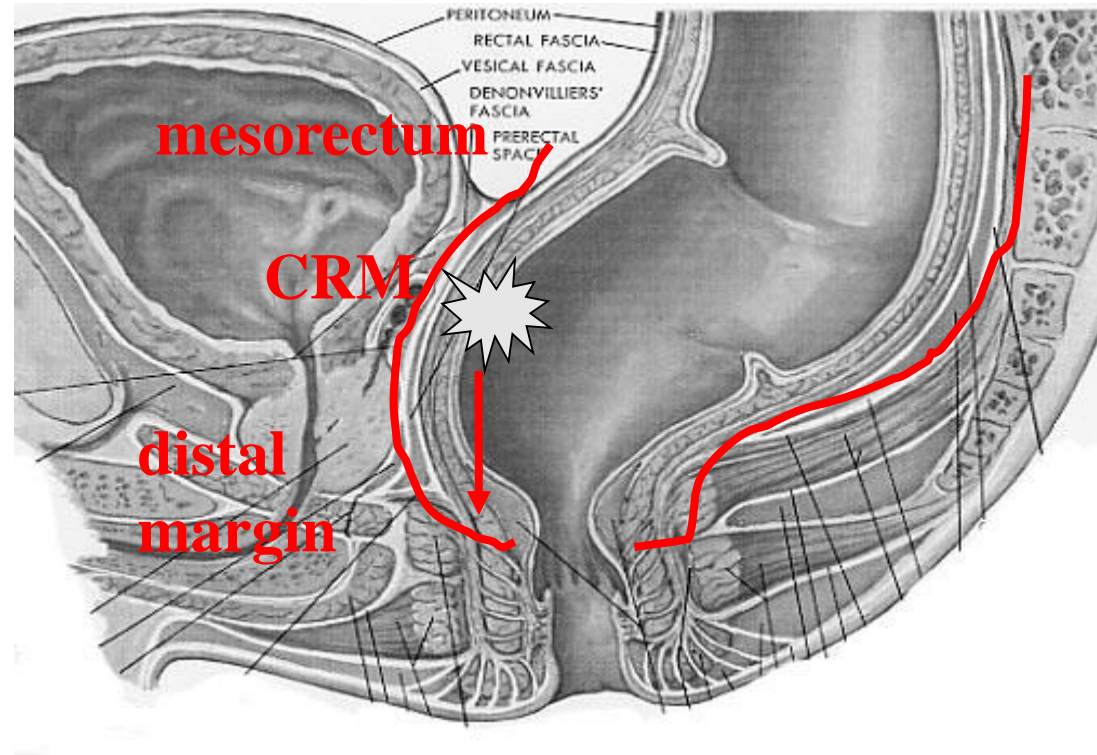


- Pas de couverture péritonéale
- Extension dans la graisse perirectale
- Extension dans les gglions perirectaux
- Atteinte des sphincters
  
- Taux élevé de récurrence locale ( 10-27%)

Chirurgie large :  
Resection mesorectale totale

Taux de récurrence locale :  $\leq 10\%$

Traitement principal : Chirurgical  
(*Total mesorectal excision (TME)*).



# Taux de récurrence suite à une TME

<b>Author</b>		<b>N</b>		<b>Recurrence Rate (%)</b>	
Heald	1982	113	Retrospective	0	2 yrs
McAnena	1990	57	Retrospective	3.5	4.8 yrs
MacFarlane	1993	135	Retrospective	5	8 yrs
Enker	1995	246	Retrospective	7.3	5 yrs
Zaheer	1998	514	Retrospective	5.7	5 yrs
Heald	1998	519	Retrospective	6	5 yrs
				8	10 yrs
Havenga	1999	1,411	Retrospective	7.6	5 yrs
Bolognese	2000	71	Retrospective	12.6	73.5 m
Martling	2000	381	Prospective	6	24 m
Bissett	2000	124	Retrospective	10	5 yrs
Kapiteijn	2001	1,748	Randomized	8.2/2.4	2 yrs
Tocchi	2001	53	Retrospective	9	68.9 m
Wibe	2002	686	Retrospective	7	14-60 m
Piso	2004	337	Retrospective	8.6	
GRCS	2004	421	Randomized	6/13	46m

# Ancienne approche

Résection chirurgicale

Rapport pathologie

Treatment adjuvant basé sur marges + TNM

+/- Radiochimithérapie postopératoire

NIH consensus conference.

Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer

JAMA, Sep 1990; 264: 1444 - 1450.

# Séquence des Traitements

*ADJUVANT*

**CHIRURGIE**

**RADIODHÉRAPIE**

**CHIMIOTHÉRAPIE**

# Séquence des Traitements

*NEOADJUVANT ou INDUCTION*

**RADIODHÉRAPIE**

**CHIRURGIE**

**CHIMIOTHÉRAPIE**

# RTH préop ou RTH postop ?

Postopératoire = adjuvante

→ Concept classique en cas de maladie tumorale résiduelle

Préopératoire = néo-adjuvante

→ Nouveau concept



# Evolution de la radiothérapie

Standard 1990:

Radiothérapie adjuvante post-opératoire

Radiothérapie pré-opératoire

Radio-chimiothérapie pré-opératoire



# Avantage de la RTH pré-op

- ✓ **Meilleure efficacité biologique: oxygénation**
- ✓ **“Downstaging” (faciliter chirurgie)**
- ✓ **Préservation sphincter anal?**

# Traitement standard

La RT (ou rx-chimio) *pré-opératoire* est un standard pour les tumeurs

- T3-4 N0 M0
- T1-4 N+ M0

La RX-chimio *post-opératoire* est un standard pour les tumeurs

- T1-4 N+ (si pas de ttt pré-op)

# Quelle RTH pré-opératoire?

**Rx-chimiothérapie:**

**45 à 50 Gy en 5-6 semaines, 1,8 à 2 Gy par fraction**

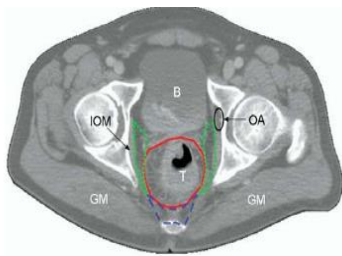
**Radiothérapie pré-opératoire:**

**25 Gy en 1 semaine, 5 Gy par fraction**

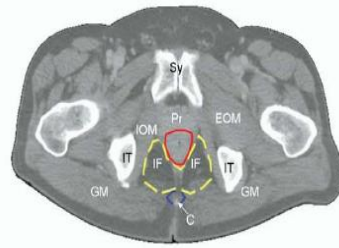
# Radiothérapie

## Volumes d'irradiation:

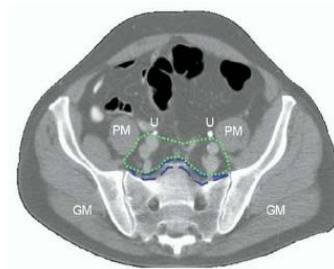
1. Drainage lymphatique pelvien (45 Gy); ou 25 Gy en 5 fractions
2. Boost sur mésorectum (total de 50 Gy)



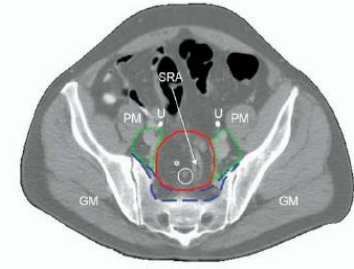
(e)



(f)



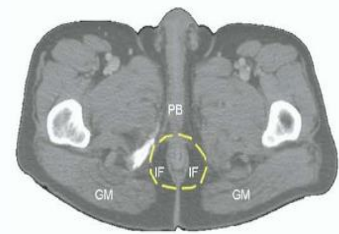
(a)



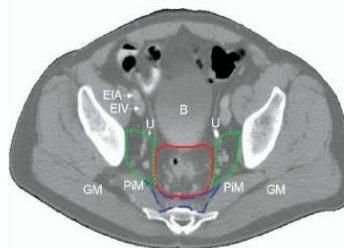
(b)



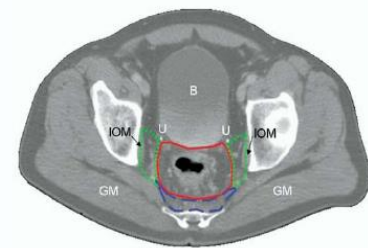
(g)



(h)

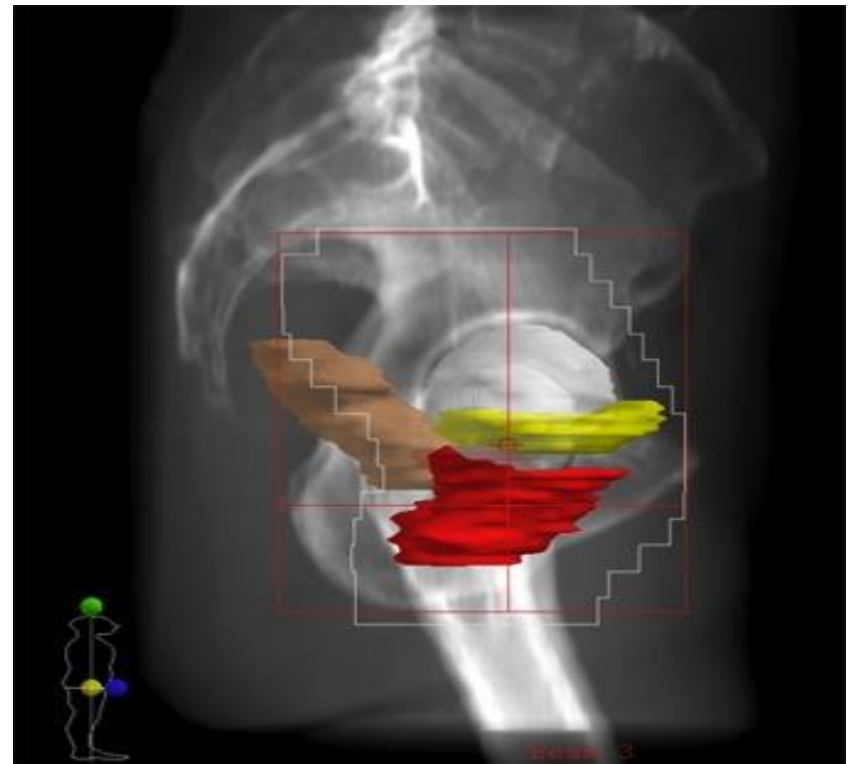
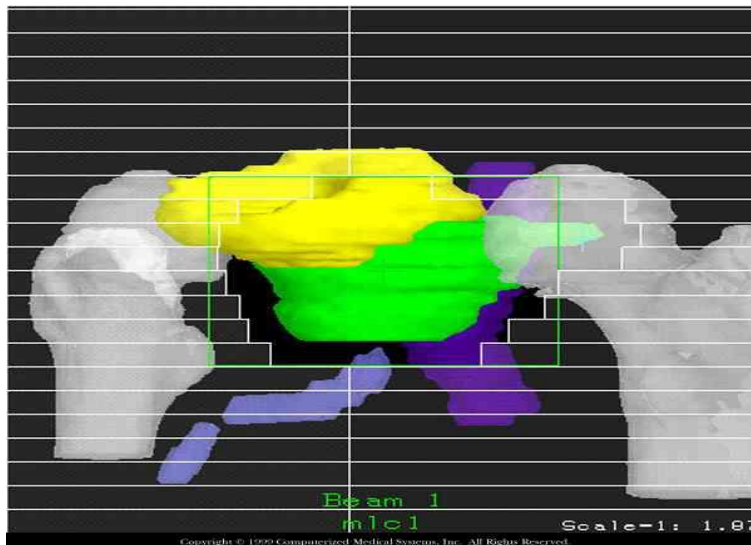


(c)



(d)

# Radiothérapie de conformation (3D ou IMRT)



# RESULTATS

**Amélioration du taux de survie global à 5 ans de 33% à 57%**

	<b>Survie à 5 ans</b>	<b>Taux de rechute sans RTH</b>	<b>Avec RTH</b>
T1-T2 N0	80 %	Dépend de la chirurgie	Diminué de moitié
T3 N0	60 %	de 10 à 30 %	< 10 %
T2-T3 N1	30 %	de 30 à 70 %	< 30 %

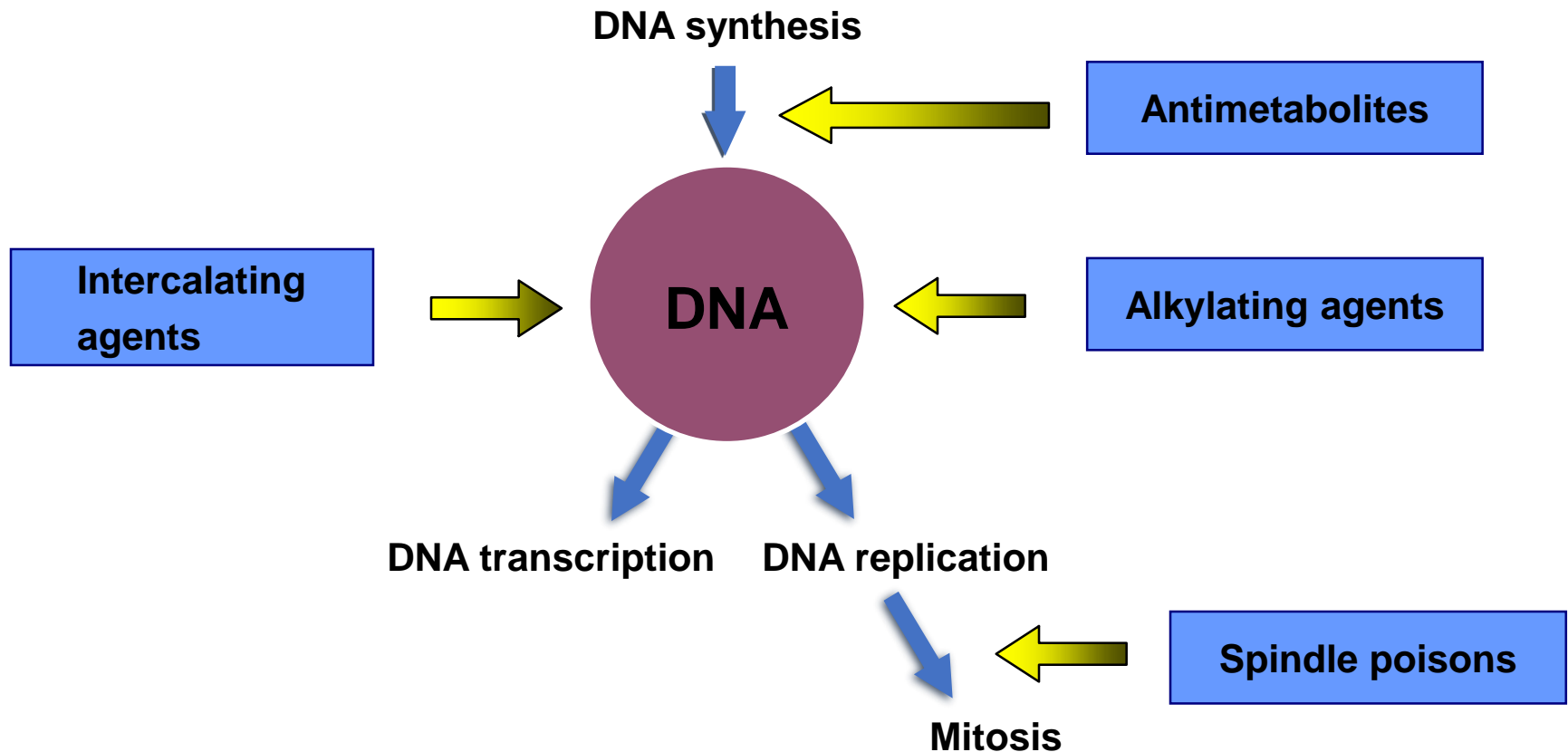
# Adenocarcinome du colon et du rectum

## thérapies pour la maladie métastatique

- 5 Fluorouracile
- 5 Fluorouracil + Leucovorin
- Capecitabine
- Oxaliplatin
- Irinotecan
  
- Cetuximab
- Bevacizumab
  
- Combinaisons : FOLFIRI, FOLFOX, + Bevacizumab  
ou + Cetuximab
  
- Resection chirurgicale de métastase hépatique, pulmonaire



# Sites of action of cytotoxic agents: Cellular Level



# Chimiothérapie

**1957** 5-Fluorouracil (5FU)

Taux de réponse

5-FU **11**

Médiane de survie

**Toxicité hématologique**

**Mucite**

**Diarrhées**

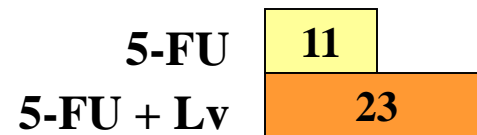
**Sy palmo-plantaire**

5-FU **7**

# Chimiothérapie

**1989** 5-Fluorouracil (5FU) +Leucovorin

Taux de réponse



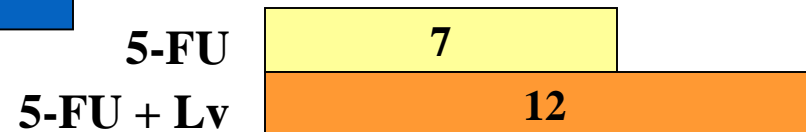
Toxicité hématologique

Mucite

Diarrhées

Sy palmo-plantaire

Médiane de survie

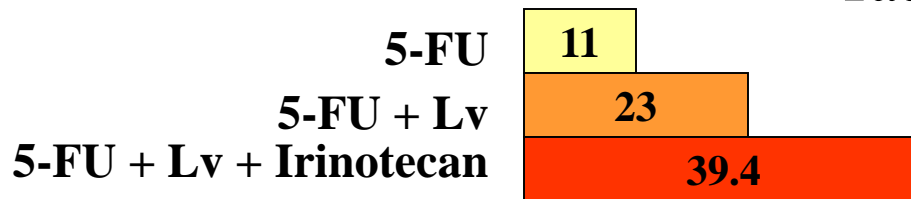


# Chimiothérapie

**1998**

**Irinotecan (CPT-11; Campto)**

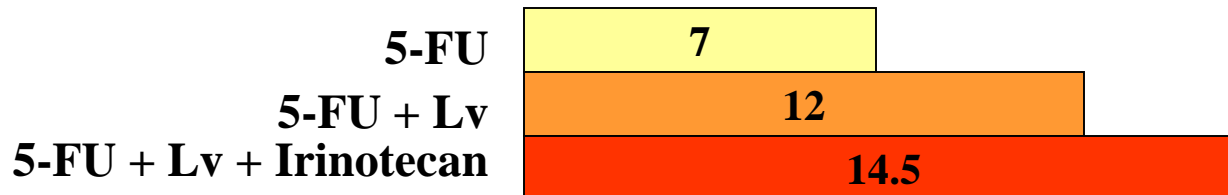
Taux de réponse



**Diarrhées**

**Toxicité hématologique**

Médiane de survie

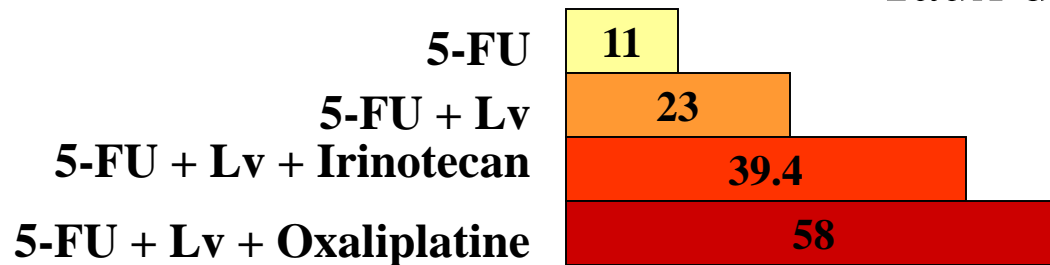


# Chimiothérapie

**1999**

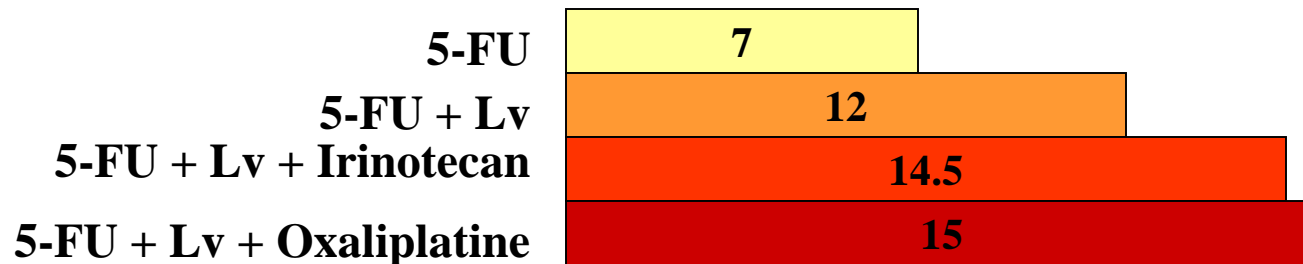
**Oxaliplatine (Eloxatine)**

Taux de réponse

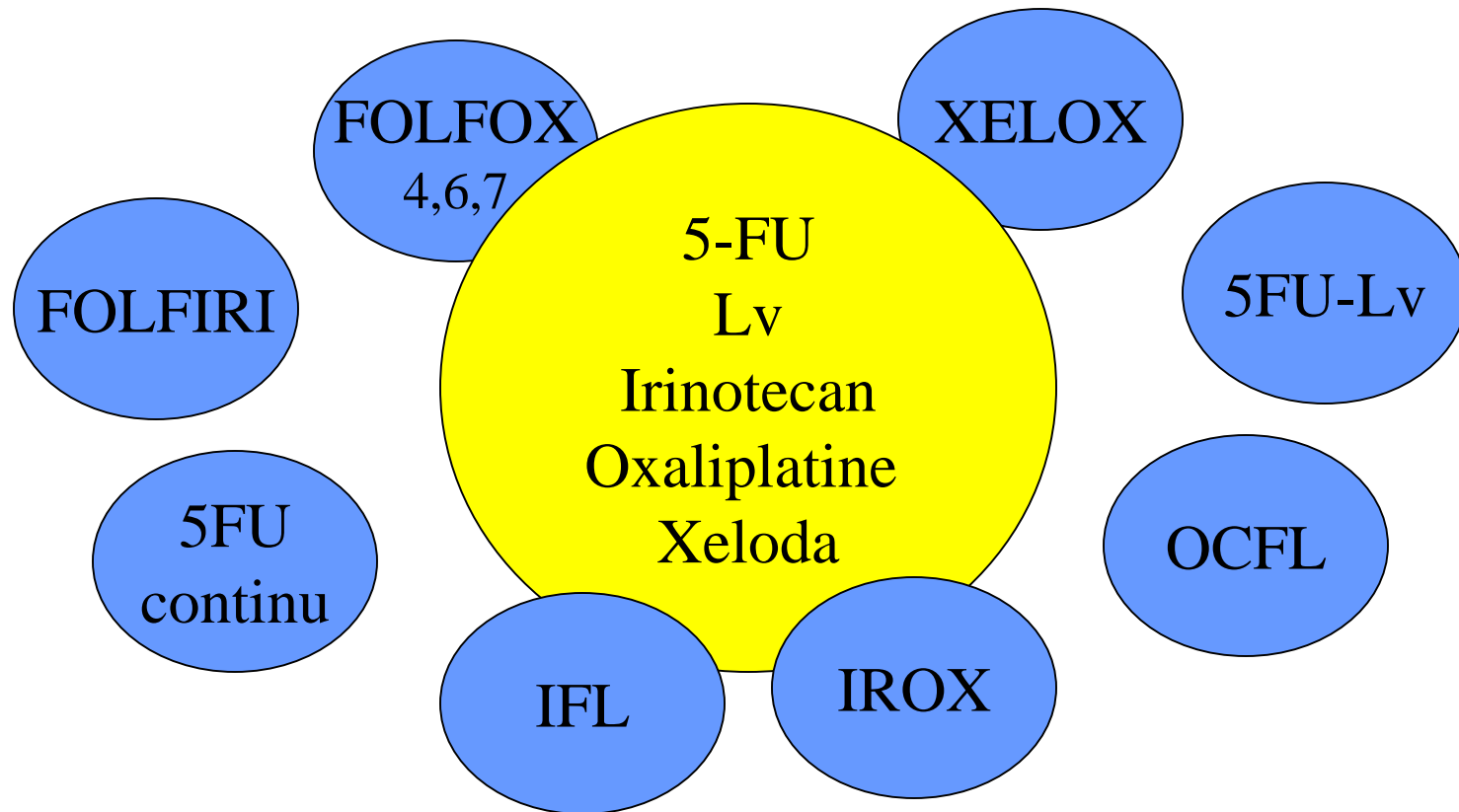


**+ Neurotoxicité !**

Médiane de survie

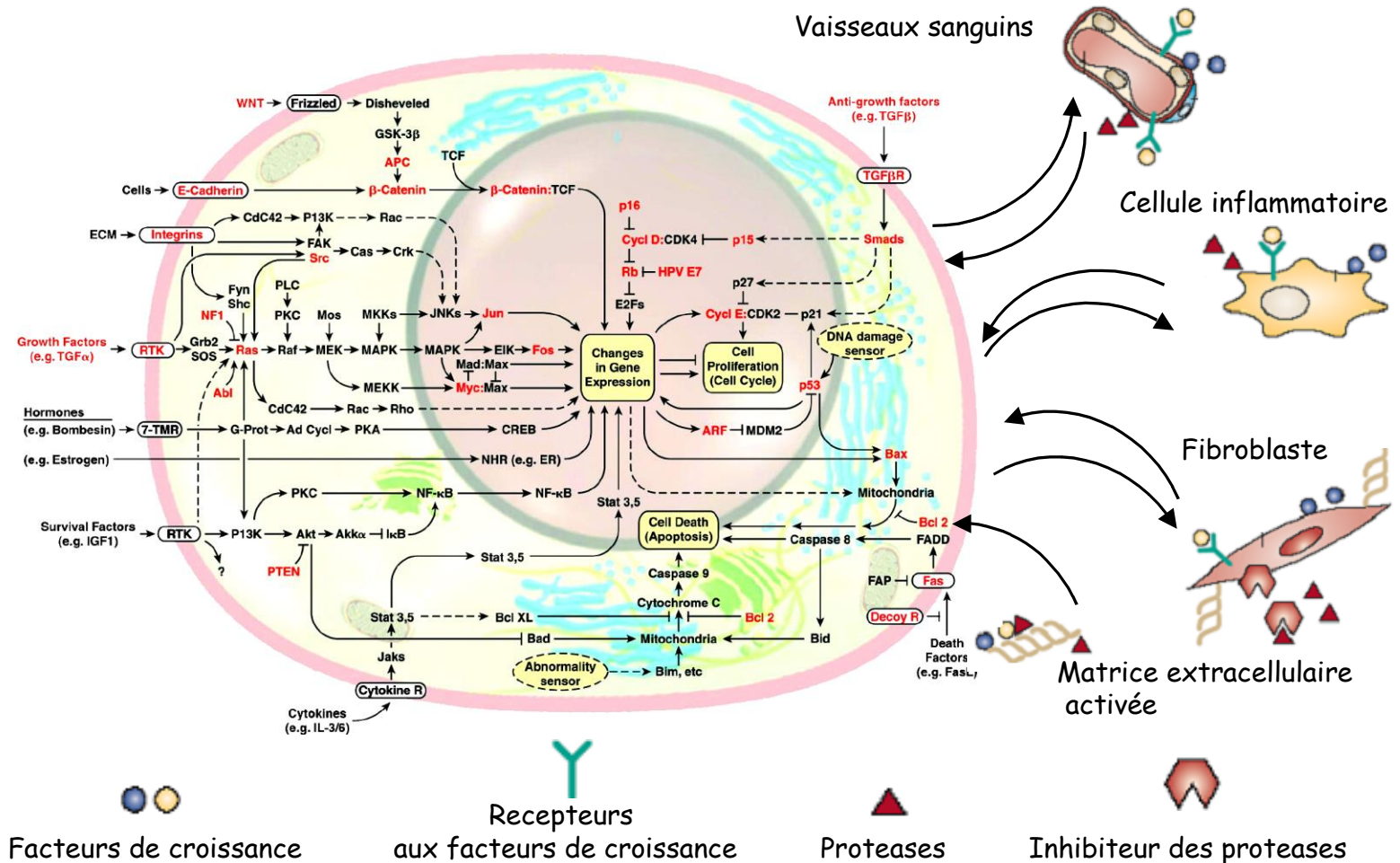


# Chimiothérapie

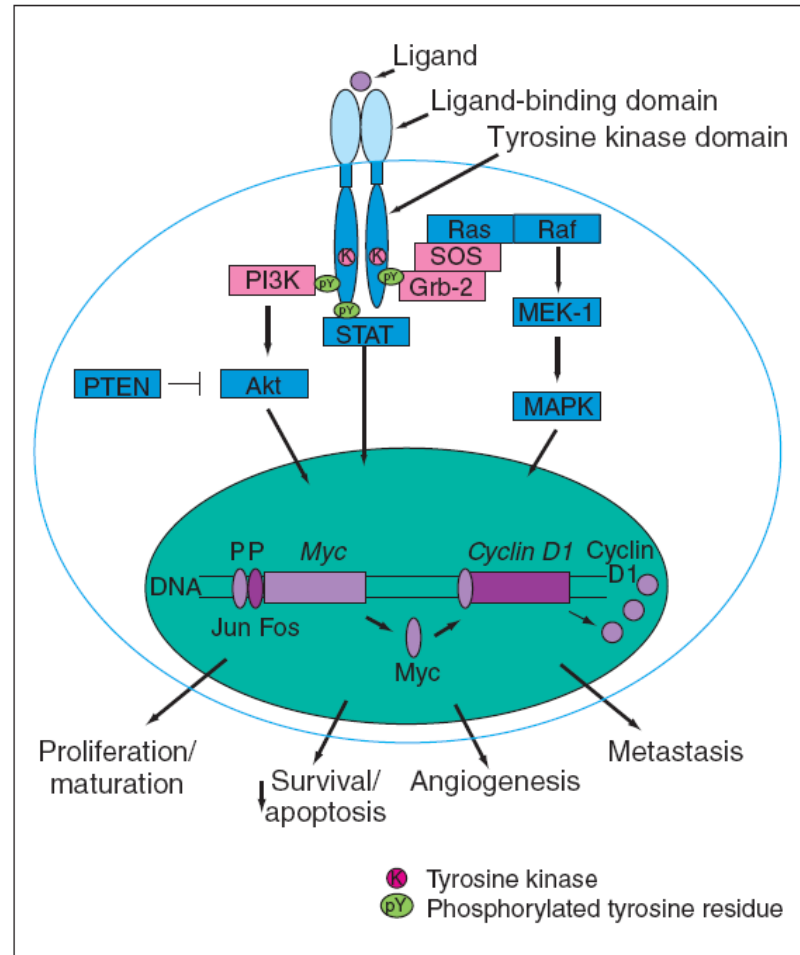


# Traitements ciblés

## Une tumeur et son environnement...



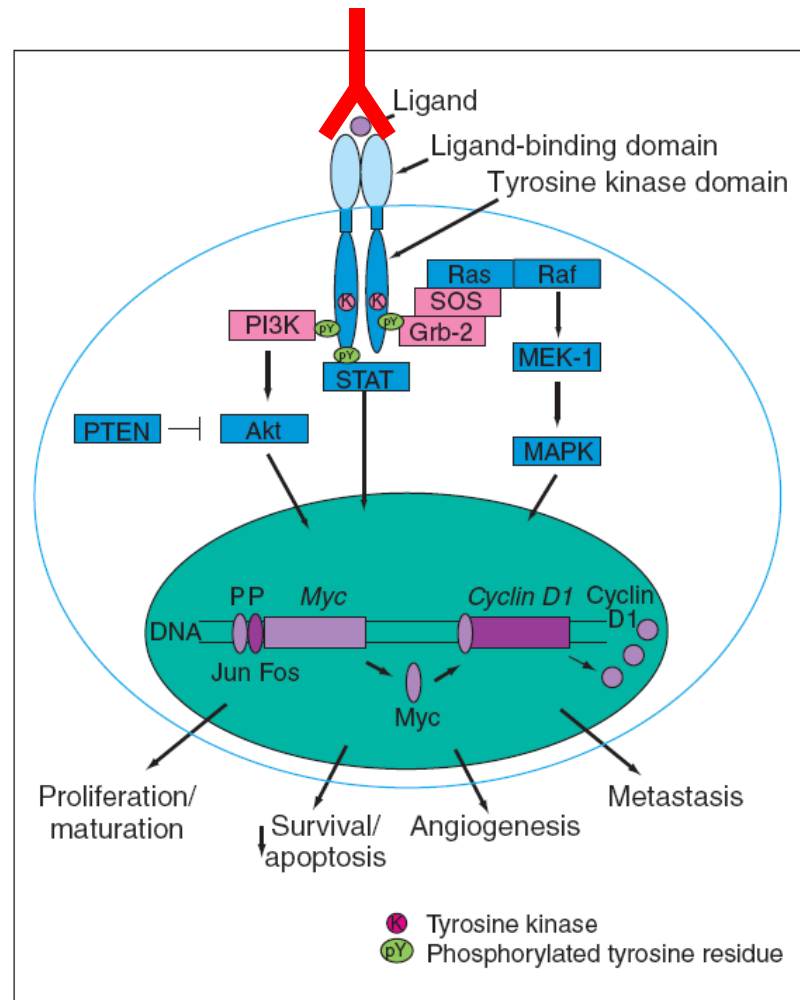
# Epidermal growth factor receptors



*Figure 1. EGFR signal transduction. Adapted from [4] by permission from Signal 2000;1:12-21. ©2000 Adis International Ltd.*



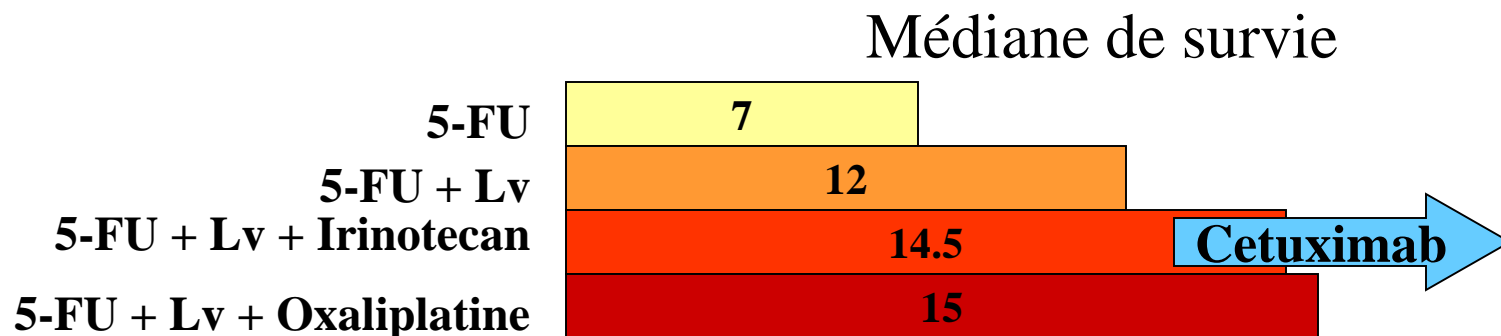
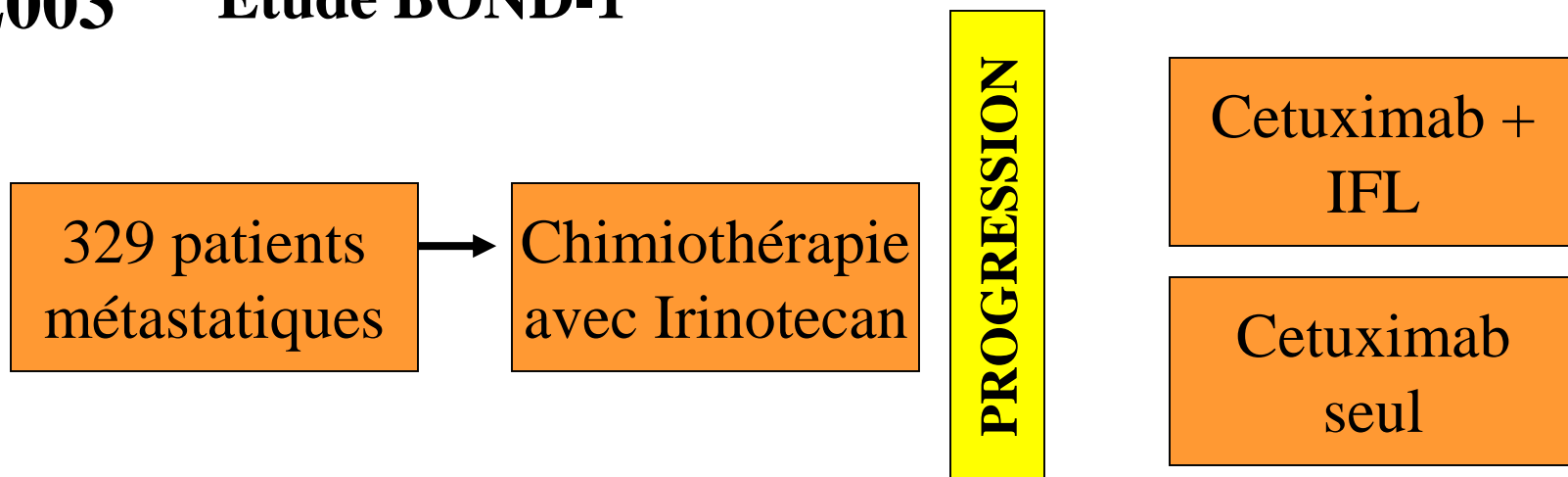
# Epidermal growth factor receptors



*Figure 1. EGFR signal transduction. Adapted from [4] by permission from Signal 2000;1:12-21. ©2000 Adis International Ltd.*

# Cetuximab (Erbitux)

## 2003 Etude BOND-1



# Toxicité cutanée

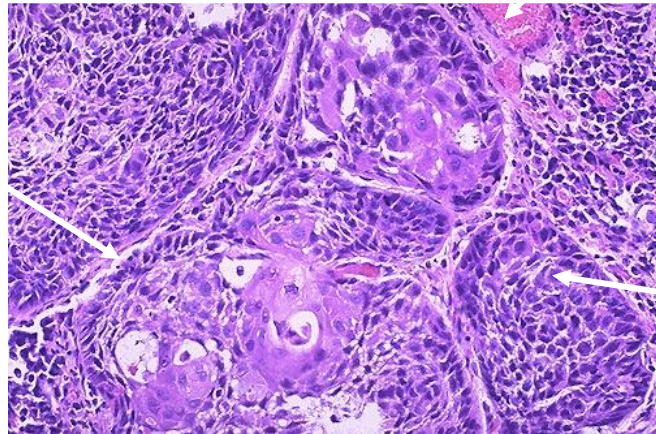




# Angiogénèse

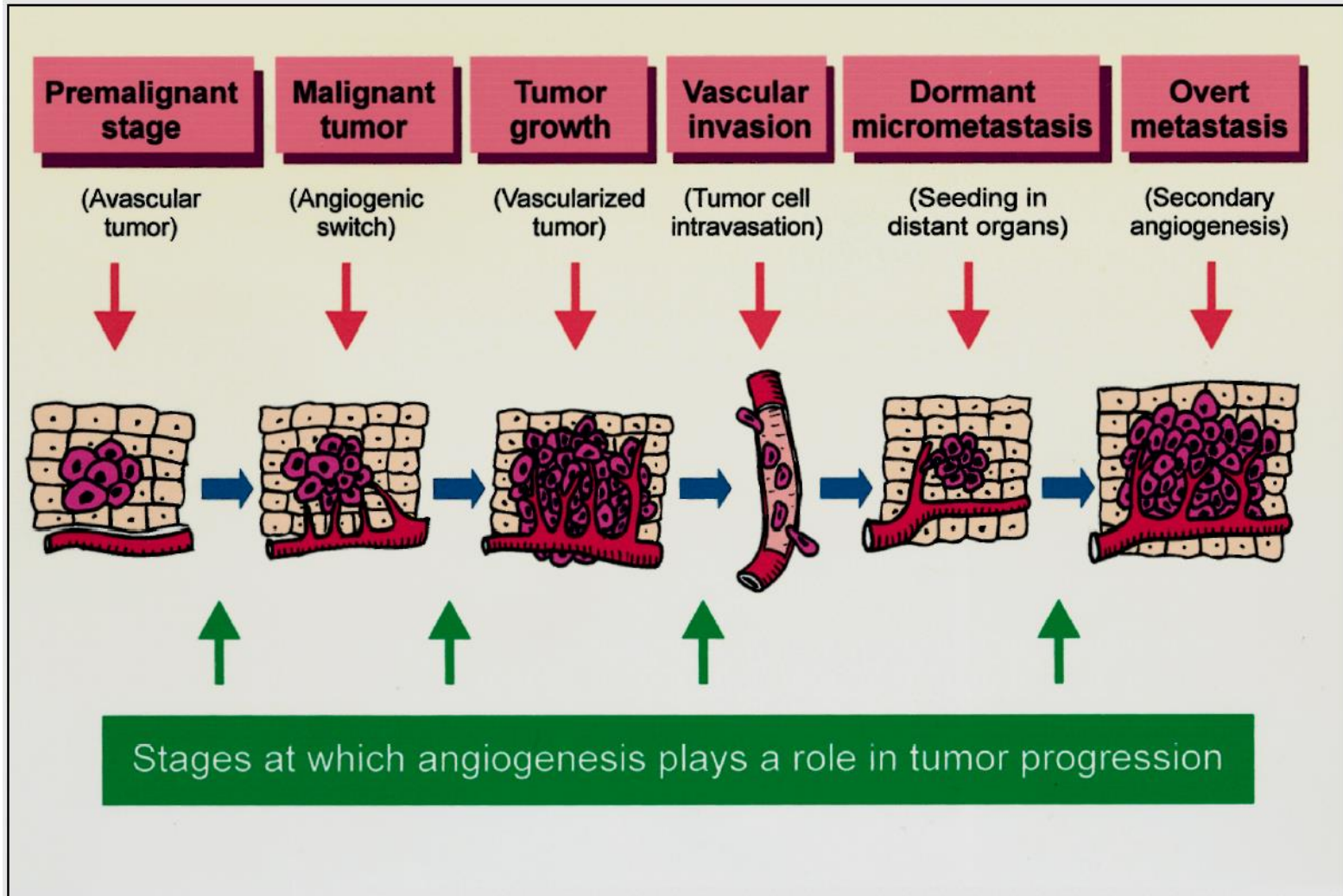
**Vaisseaux**

**Stroma**

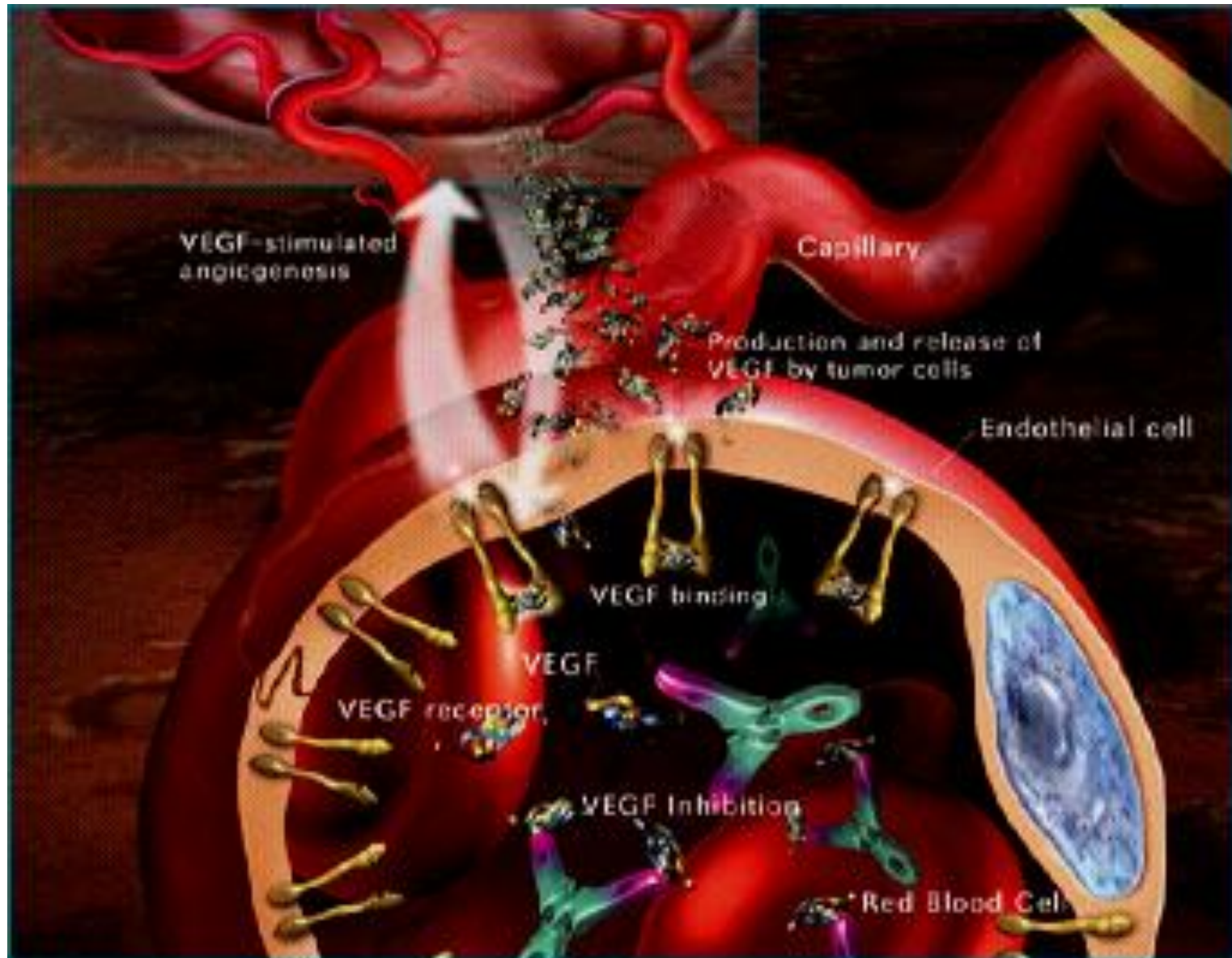


**Cellules tumorales**

# Angiogénèse



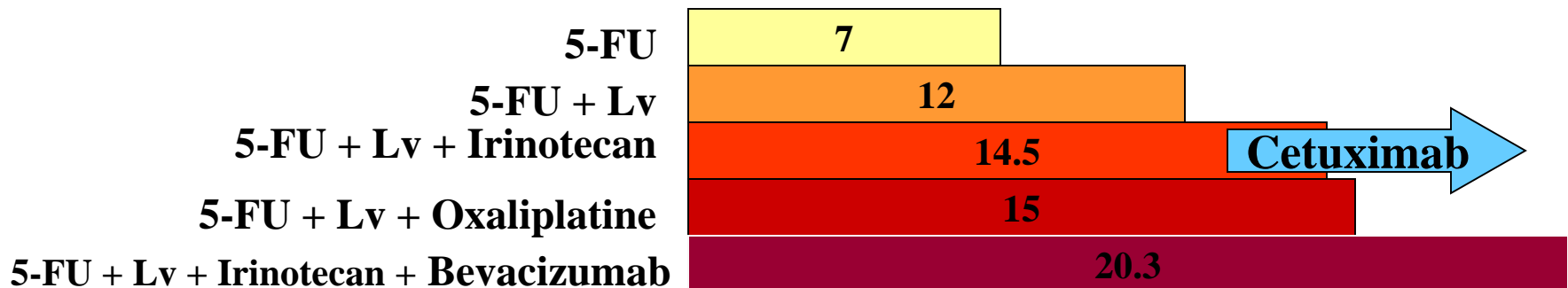
# Bevacizumab (Avastin)



# Avastin et autres associations

- Irinotecan + 5FU + Avastin > Irinotecan + 5FU
- Oxaliplatine + 5FU + Avastin > Oxaliplatine + 5FU
- 5FU + Leucovorin + Avastin > 5FU + Leucovorin
- Oxaliplatine + Xeloda + Avastin > Oxaliplatine + Xeloda
- Irinotecan + Avastin + Cetuximab . . .

Médiane de survie





# Conclusions:

**Le traitement multidisciplinaire en oncologie  
= critère de qualité**

