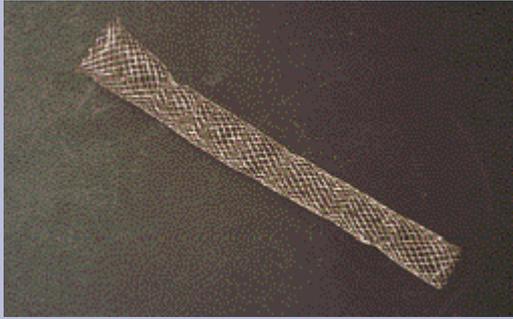


# **TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX DU CANCER COLORECTAL**

**Soirée ONCOMEL 26 mars 2014  
Dr Peggy FOURNIER**

# TRAITEMENTS NON CHIRURGICAUX DU CANCER COLORECTAL

- PROTHESE COLIQUE
- RADIOFREQUENCE
- CHIMIOEMBOLISATION ARTERIELLE
- CHIMIOOTHERAPIE



## PROTHESE COLIQUE



- 7 à 30% des CCR sont diagnostiqués en occlusion : 8000 cas/an avec un age moyen de 65 ans
- 4 fois/5 sous angle gauche
- Leur pronostic est moins bon :
  - Stade III dans 40 à 60% et IV dans 15 à 40%
  - Terrain : patients + âgés
  - + de métastases hépatiques (40%)augmente la mortalité post-opératoire  
=> recommandations de 1998 : colostomie de décharge mais apparition de la prothèse colique

- Mise en place sous AG le + souvent mais possible sous sédation simple

- Doit être posée dans 12-24h après le diagnostic

- Résultats :

- A court terme :

- + de 90% de succès clinique
    - 4% perforations précoces
    - 0,58% de mortalité

- À long terme : peu de résultats valables (séries rétrospectives) mais risques de perforation, migration

- Contre-indications:

- sténose au delà de l'angle colique gauche ou à moins de 25mm de la marge anale
  - Souffrance pariétale ou perforation
  - Carcinose péritonéale (CI relative car moins bon résultats)
  - Impossibilité technique (accès, passage du fil guide)

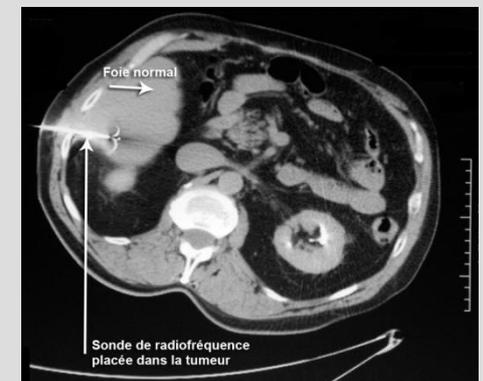
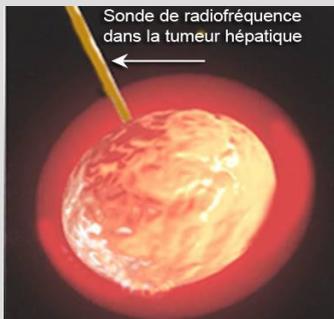


- 2 situations différentes : objectif de prise en charge curative ou palliative ?
  - Curative : objectif=survie et prothèse diminue la SG car
    - Augmente le taux de perforations asymptomatiques 10à 35%
    - Diffusion d'ARNm tumoral
    - Augmente le Tx d'engainement périnerveux  
=>augmente le risque de dissémination
  - Palliative : objectif= qualité de vie (notamment sans stomie) et SG=> prothèse peut être discutée
    - Sous chimiothérapie : 50% de complications tardives avec jusque 33% de perforations à 3 mois, surtout chez les patients sous antiangiogéniques (bévacicumab)
    - Résection du primitif pourrait améliorer le pronostic  
=> -Bon EG ou projet potentiellement curatif: favoriser colostomie  
-AEG : place de la prothèse



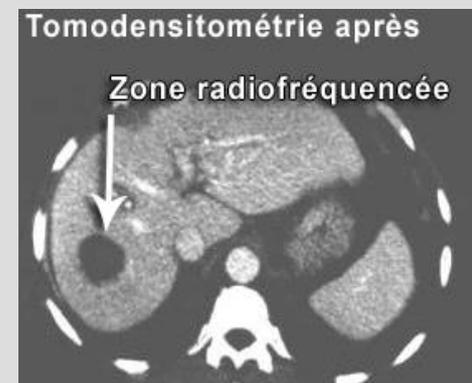
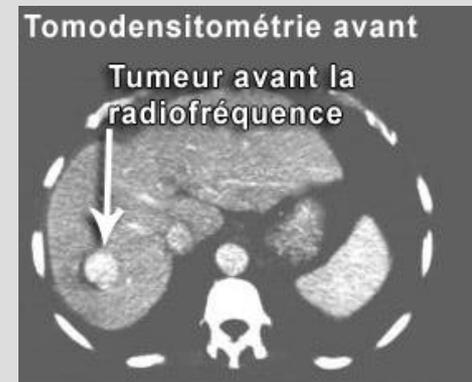
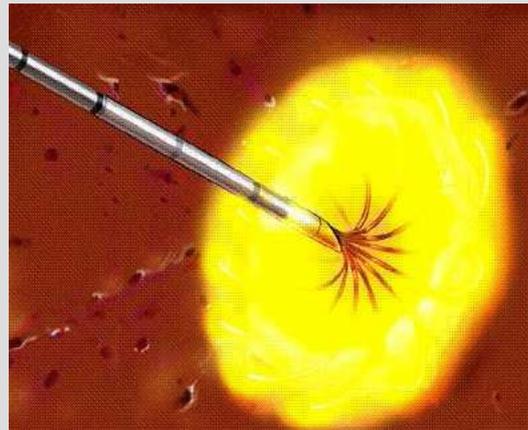
# **RADIOFREQUENCE**

- Technique de destruction tumorale percutanée ou peropératoire par thermablation sous guidage radiologique (écho+++ ou TDM), sous AG ; utilisée pour les métastases hépatiques ou pulmonaires
- 3 types d'indications :
  - récidive après chirurgie
  - traitement combiné avec la chirurgie, éventuellement au cours du geste opératoire
  - traitement isolé par contre-indication chirurgicale





- Mise en place d'une aiguilles à baleines déployables au centre de la tumeur traitant la zone avec une marge de sécurité nécessaire de 1cm
- Utilisation d'un courant de haute fréquence électromagnétique (400 à 500Hz) ,élévation thermique entre 50 et 100°C à l'origine d'une agitation ionique puis d'une nécrose tumorale
- Principale limite = Taille tumorale Lésion idéale <3cm



- Tolérance : plutôt bonne :Hépatique

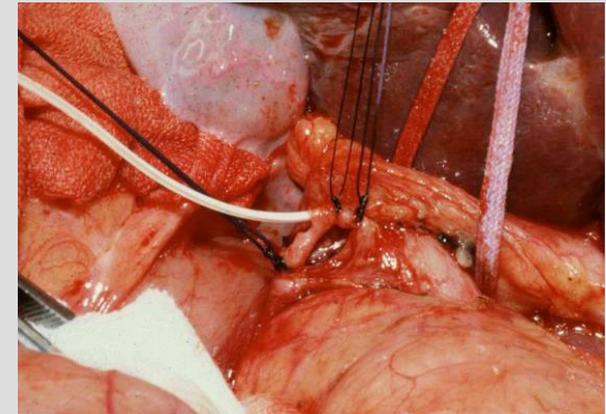
- Mortalité 0,09%
- Morbidité 2,5%
- Sd post-radiofréquence : 36%  
associant douleurs abdominales+HT°+ nausées pdt 4 à 5j
- Hemorragies, abcès intrahépatiques, perforations digestives, cplications biliaires

Pulmonaire :

- Hemorragies intra-alvéolaire, pneumothorax
- Douleurs 10%, infection

# **CHIMIOEMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE**

- Objectif : Augmenter la biodisponibilité sur les sites tumoraux en diminuant les concentrations systémiques
- chimiothérapie administrée à l'aide d'un cathéter placé dans l'artère gastroduodénale par voie chirurgicale ou par voie percutanée



- Indications : rares, réservée aux localisations hépatiques exclusives non résecables
  - Méta hépatiques potentiellement résecables,
  - en traitement adjuvant de la résection de MHCR chez des patients à haut risque de récurrence intra-hépatique,
  - en situation palliative chez des patients présentant une maladie majoritairement intra-hépatique et définitivement non résecable.
- Molécule principalement utilisée : Oxaliplatine

# **TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

# TRAITEMENTS MEDICAUX

- **CHIMIOTHEPIES CYTOTOXIQUES** : action sur les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire normale ou tumorale. Action directe ou indirecte sur l'ADN
  - 5FU, Capécitabine (Xeloda®), UFT (Tegafur®)
  - Irinitécan
  - Oxaliplatine
- **THERAPIES CIBLEES**: depuis les années 2000, action sur mécanismes de l'oncogénèse et devraient donc avoir une spécificité importante pour les cellules cancéreuses. Cibles : protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire.
  - Inhibiteurs de l'angiogénèse=AntiVEGF : Avastin® (Bevacizumab), Zaltrap® (Aflibercept),
  - Inhibiteurs des signaux de prolifération=AntiEGFR : Erbitux®, Vectibix®
  - Inhibiteurs multikinase : Regorafénib (Stivarga®)

- Protocoles à disposition :

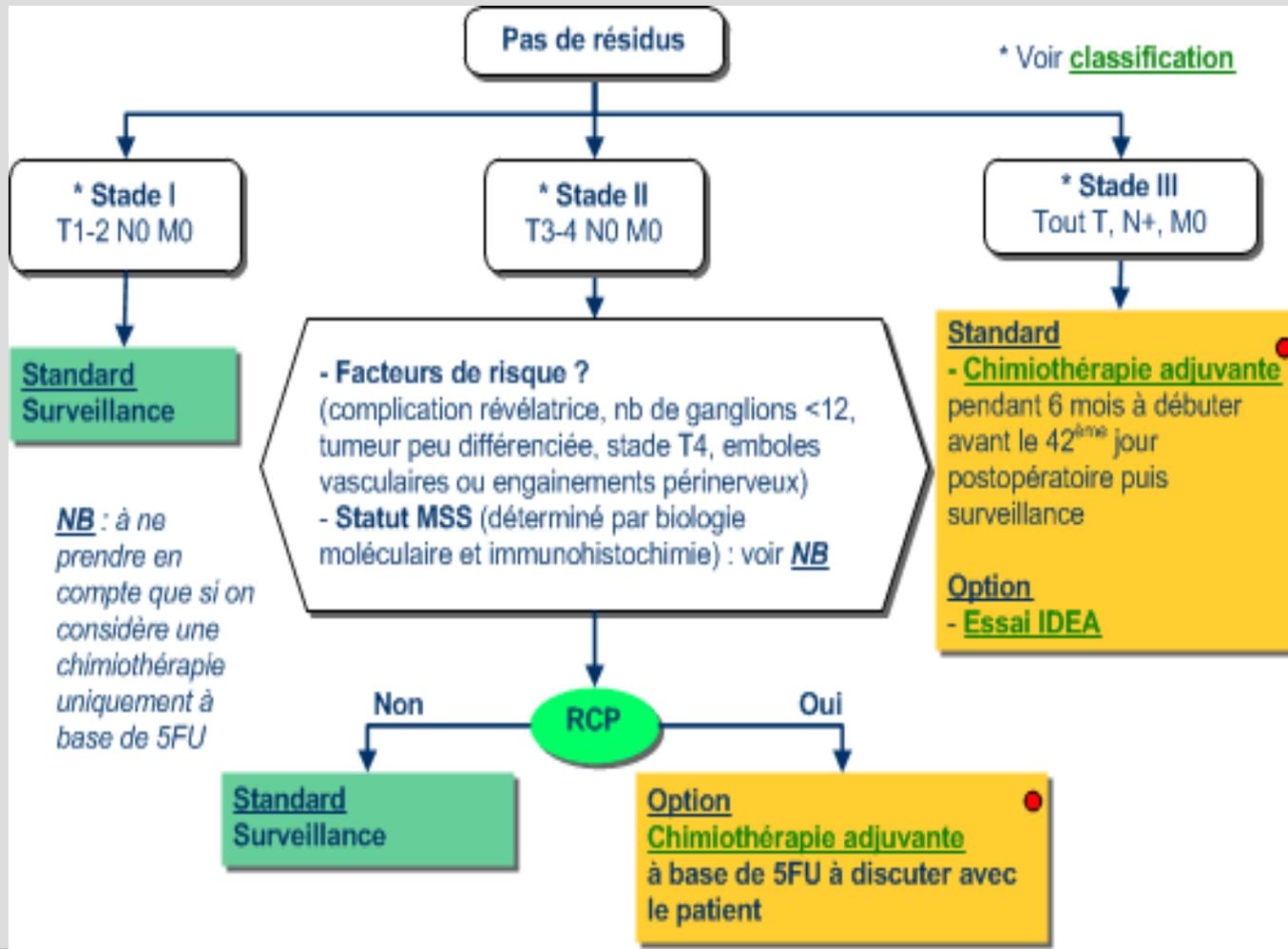
- FOLFOX-XELOX
- FOLFIRI-XELIRI
- FOLFIRINOX
- LV5FU2-Xeloda seul

+/- thérapie ciblée :

Avastin/Erbitux/Vectibix/Zaltrap/Stivarga

# INDICATIONS CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE

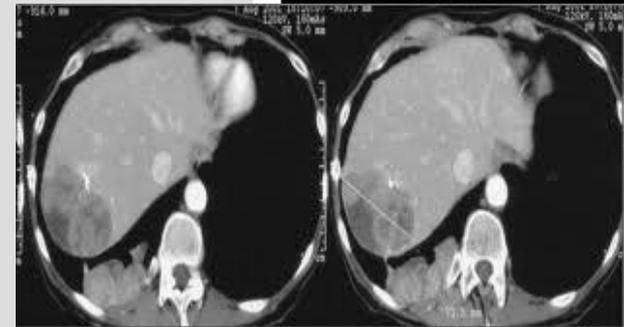
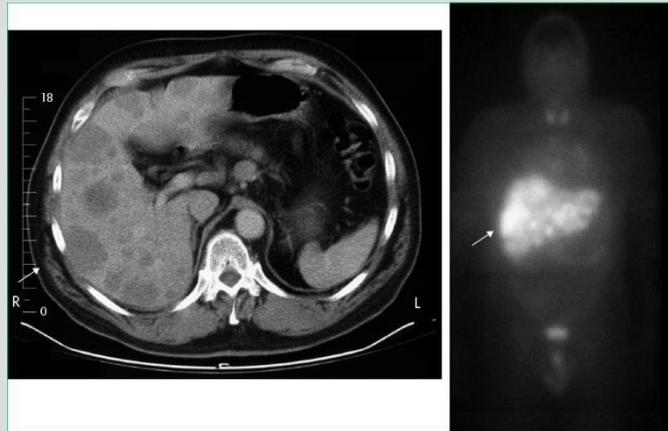
- FOLFOX ou LV5FU2 ou Xeloda : diminue d'environ 20% le risque de décès à 5 ans



# INDICATIONS CHIMIOOTHERAPIES SUR MALADIE METASTATIQUE

1er = définir les objectifs thérapeutiques

- en fonction des caractéristiques tumorales :
  - Métastatique opérable d'emblée
  - Métastatique potentiellement opérable
  - Métastatique jamais opérable



- En fonction du patient :

- Age physiologique
- Statut OMS, état nutritionnel
- Comorbidités

=> choix des modalités de chimiothérapies

- Chimiothérapie agressive chez les patients potentiellement curatifs en BEG
- Chimiothérapie + progressive en l'absence d'objectif curatif chez un patient âgé ou altéré

# INDICATIONS

## CHIMIOOTHERAPIES SUR MALADIE METASTATIQUE

- Définition du statut Ras (Kras et Nras) :
  - En présence d'une mutation : aucun intérêt des traitements antiEGFR
- Pas de preuve absolue de la supériorité d'un protocole par rapport à l'autre=> choix médecin dépendant et patient dépendant
- Le patient bénéficiera probablement de chacune des molécules=> amélioration de la survie globale :
  - Avant 1990 : 5FU : SG = 6mois
  - 1994 : Irinotécan et Oxaliplatine : SG = 13 mois
  - 2004 : Avastin SG = 24 mois
  - 2014 : + Regorafénib, Aflibercept... SG= ?
- A chaque évaluation : importance de se reposer la question des possibilités thérapeutiques +++ : Chir ? Radiofréquence ?

- Métastatique d'emblée opérable : FOLFOX péri-opératoire 6 mois
- 1ère ligne :
  - Si Ras WT : possibilité d'utiliser les antiEGFR :
    - FOLFOX+ Erbitux/ Vectibix/ Avastin
    - FOLFIRI+ Erbitux/Avastin
  - Si Ras muté : FOLFOX ou FOLFIRI +/- Avastin
- 2ème ligne :
  - Idem en fonction des molécules utilisées auparavant
  - Si Folfox en 1ère ligne : possibilité d'utiliser FOLFIRI+Zaltrap
- 3ème ligne et +
  - Possibilité d'utilisation du Stivarga (Regorafénib) en monothérapie après échec des autres protocoles

# Chimiotherapies cytotoxiques

## Toxicités générales

- **Nausées et vomissements :**

- Traitement préventif par Aprepitant (Emend®)+/- Ondansétron (Zophren® )
- ajout parfois d'une courte corticothérapie si nécessaire (Medrol 16mg 4 jours)

- **Hématotoxicité :** Surveillance biologique systématique à chaque intercure

Nadir : J7 à J10

- Neutropénie modérée (500- 1500PNN/mm<sup>3</sup>) sans hyperthermie
  - pas de prise en charge spécifique en urgence, sauf éviction des portes d'entrée éventuelles.
  - traitement préventif par Gcsf lors de la cure suivante
- Neutropénie fébrile : URGENCE hospitalisation (500-1500PNN/mm<sup>3</sup>)
  - ABthérapie probabiliste : Ofloxacine+ Amox/Ac clavulamique
  - Si facteur de gravité : Tienam ou Fortum+/- Aminoglycoside

Neutropénie sévère (<500PNN/mm<sup>3</sup>) : hospitalisation en

- **Hépatotoxicité** : Surveillance biologique à chaque intercure
- **Anorexie, asthénie**

# Chimiothérapies cytotoxiques

## Toxicité du 5FU



- **Atteinte de la muqueuse digestive** : mucite, aphtose, diarrhée

- Bdb Bicarbonates 14%° en préventif
- Evomucy, Xylocaine visqueuse 2%
- Lopéramide. Attention à la deshydratation



- **Risques de spasme coronaire** : 3%

- **Photosensibilité** : nécessité de mesures de protection

- **Sd mains -pied** :

- *TT préventif* : hydratation des mains et des pieds (Dexeryl)  
Gants réfrigérés, éviter les bains et douches très chauds (macération)

*TT curatif* : Réduction des doses ou arrêt du TRT ,  
Vit B6 + Emollients

Vaseline salicylée 3  
Derm

(Betneval- Diprosone)



# Chimiothérapies cytotoxiques toxicités

## • IRINOTECAN:

- Syndrome diarrhéique = Toxicité limitante
  - Aigu (Sd Cholinergique) : 1,5%  
survenant en cours de perfusion ; associant diarrhées profuses, sueurs, hypersalivation, crampes abdominales, larmoiement, myosis => Traitement par Atropine
  - Retardé : J5 , le + svt moins sévère, concerne 50% des patients

Attention à la déshydratation

Traitement symptomatique par Lopéramide

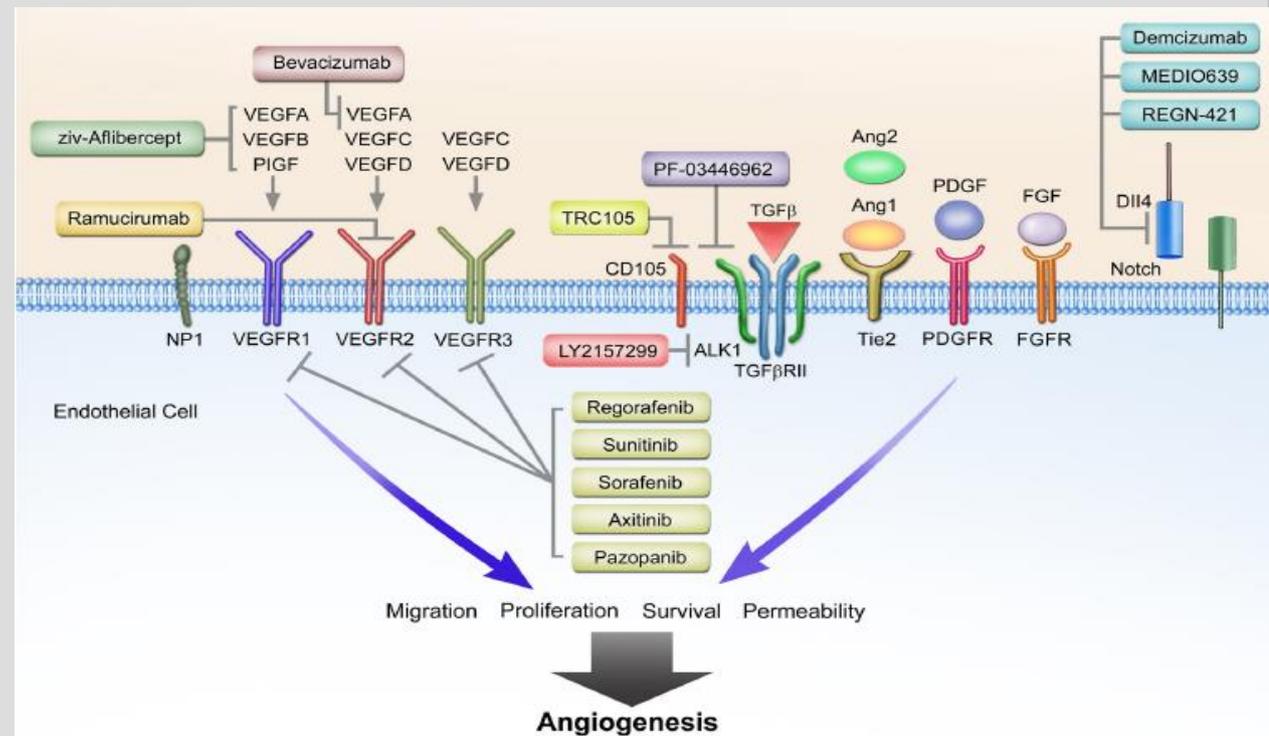
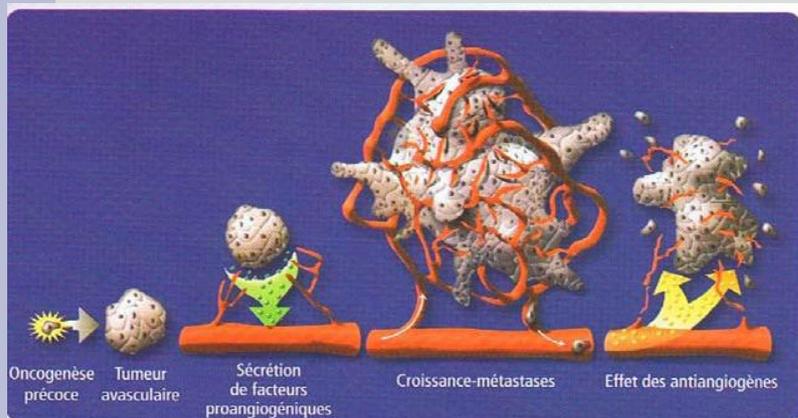
- Alopecie : 60% (sévère dans 25% des cas)

## • OXALIPLATINE :

- neuropathie périphérique au froid -> toxicité dose dépendante et limitante, très fréquente, durant 24 à 48h après la cure
- Réaction d'hypersensibilité à l'injection

# Biothérapies : Anti-VEGF Mécanisme d'action

- Inhibition de la néo-angiogénèse tumorale :
  - par un Ac monoclonal humanisé antiVEGF de type IgG1 pour le Bévacicumab
  - Par une protéine de fusion soluble comprenant un fragment d'IgG1 humaine et fragments du domaine extracellulaire des R. des VEGF1 et 2 pour l'Aflibercept



# Anti-VEGF

## Effets indésirables

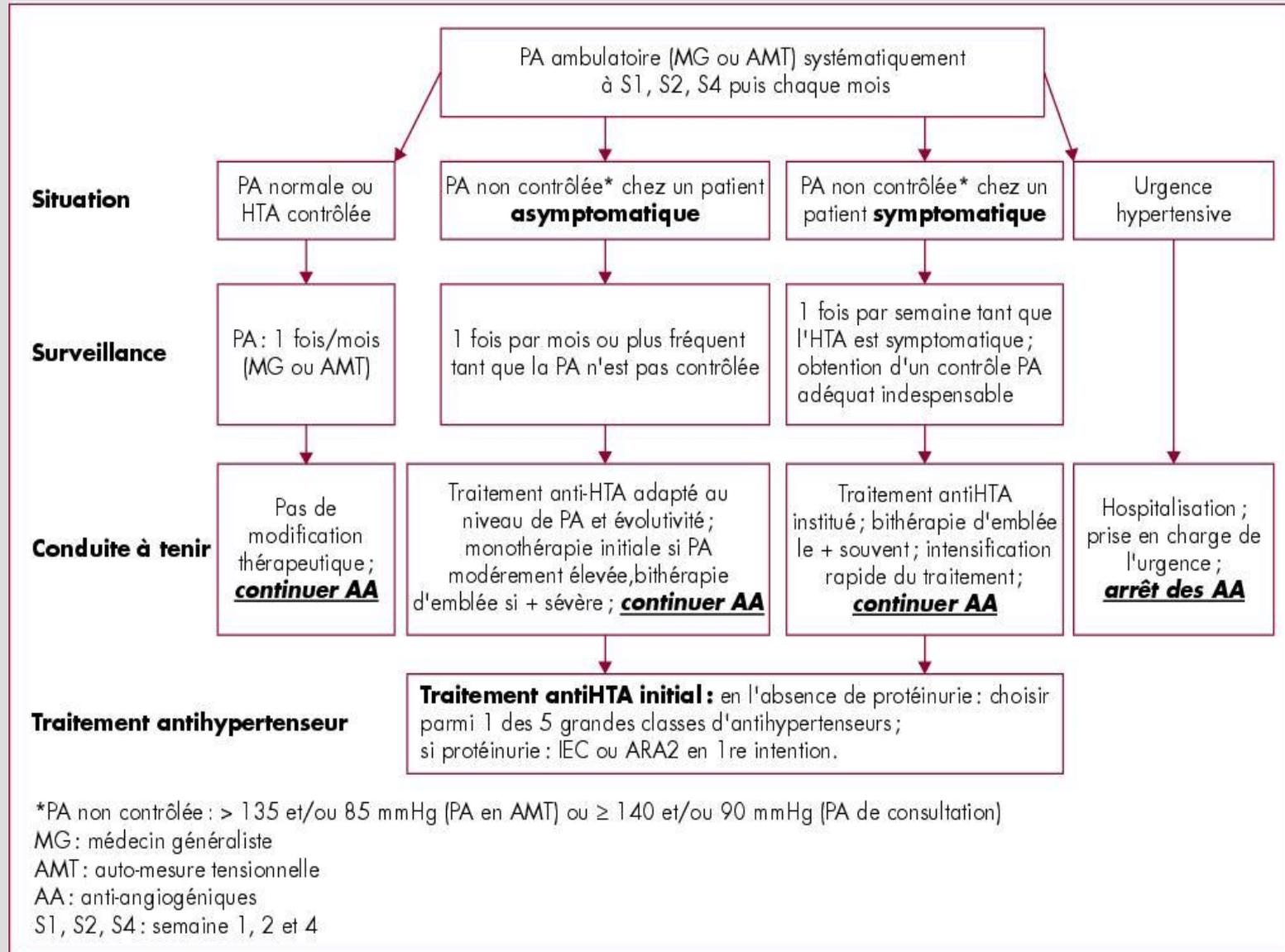
Toxicité surtout **vasculaire** par l'action inhibitrice du VEGF et indirectement du monoxyde d'azote (NO) aux propriétés vasodilatatrices et antiagrégantes plaquettaires

- HTA : constante mais rarement sévère (3%)
- Proteinurie : contre indiquant rarement la poursuite du traitement
  - Surveillance 1 fois/mois
- Manifestations hémorragiques : fréquentes mais peu sévères le + svt épistaxis, gingivorragies, métrorragies
- Retard de cicatrisation des plaies : impose un délai de 28 jours avant ou après une chirurgie (lourde)
- Accidents thrombotiques artériels et veineux : Idm, AVC, AIT <5%
- Perforations digestives : <2%
- Leuco-encéphalopathie postérieure réversible : rarissime

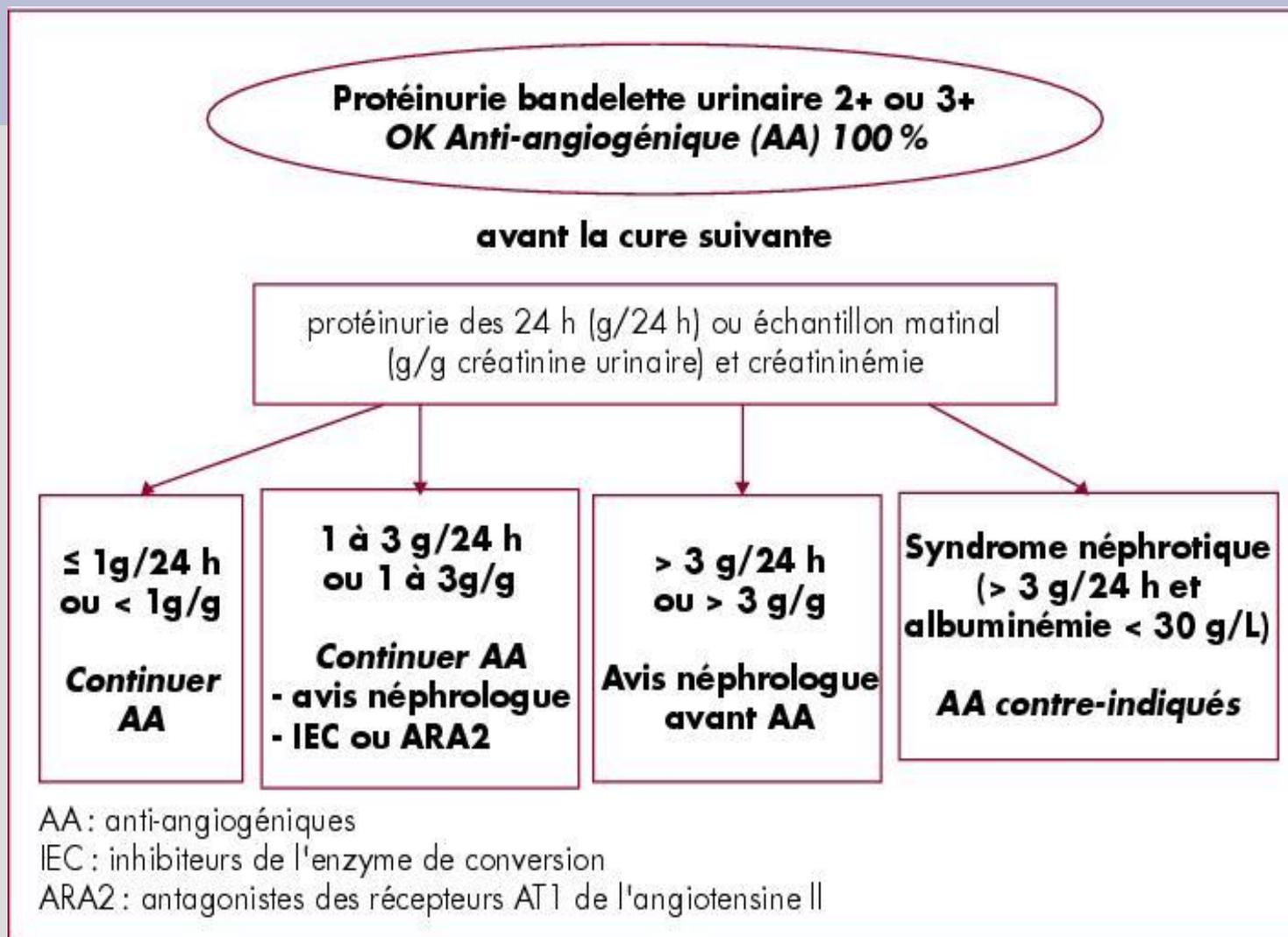
# Anti-VEGF

## Effets indésirables

- HTA : élévation tensionnelle constante



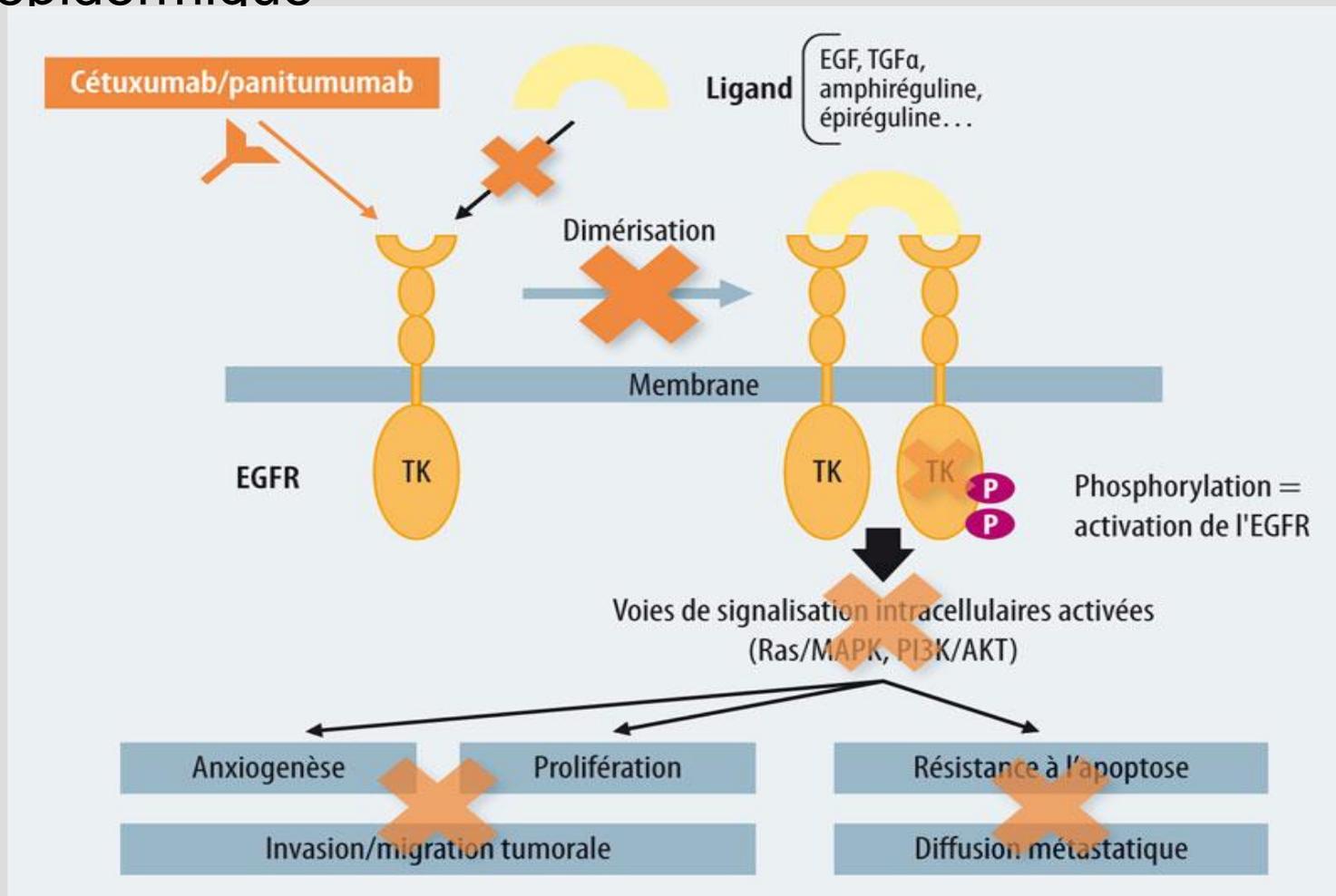
- Protéinurie :



# AntiEGFR

## Mode d'action

- Blocage des voies d'activation intracellulaires (MAP et PI3Kinase) par inhibition du facteur de croissance epidermique



# AntiEGFR Toxicités

**Toxicité cutanée et phanères** : en raison de l'expression de l'EGFR au niveau des cellules de la couche basale de l'épiderme, des follicules pileux, des glandes sudorales et sébacées

- **Éruption acnéiforme pustuleuse** : fréquente et précoce
  - TT Préventif : Doxycycline 100mg/j, Dexeryl et pain surgras
  - TT Curatif : Doxycycline 200mg/j, Diprosone crème +/- Rubozinc 2/j





- Xerose cutanée

- Périonyxis/Pulpite :

- TT préventif : Soins de pédicure, éviter traumatismes, couper les ongles au carré
- TT curatif :
  - Antiseptiques: Dakin®, biseptine®
  - **Dermocorticoïde** fort ou très fort (diprosone® ou dermoval®)
  - **Cyclines**: tolexine® 100mg par jour
  - Nitrate d'argent ou acide trichloracétique sur les bourgeons



- Modification des cheveux et des cils : Trichomégalie



- Arsenal thérapeutique pluridisciplinaire+++  
importance de la discussion de chaque dossier en RCP
  - oncologue,
  - gastroentérologue,
  - chirurgien,
  - radiologue,
  - anatomopathologisteet, bien sur , medecin généraliste !