



Cancers colo-rectaux (CCR) et sujets âgés

- Dr J. Bennouna
- Centre René Gauducheau - Nantes



Les CCR : un problème de santé publique

- 50 % des CCR sont diagnostiqués à un âge > 70 ans
- CCR : 2^{ème} cause de décès par cancer
- Survie relative des patients ≥ 65 ans avec un CCR
 - inférieure aux patients plus jeunes
 - Diagnostic plus tardif
 - Traitement suboptimal



Quelques chiffres

- Taux d'incidence standardisé sur l'âge/100 000 personnes :
 - ✓ en France : 44,6 (H) ; 33,1 (F)
 - ✓ au Etats-Unis : 49,3 (H) ; 26,5 (F)
 - ✓ au Japon : 40,8 (H) ; 25,9 (F)
- Variations géographiques :
 - ✓ Afrique, Asie +
 - ✓ Amérique du Nord, Europe, Australie +++
 - ✓ rapport 1/20
- Variations temporelles
 - ✓ au Japon en **1975** : 10,9 (H) ; 9,7 (F)
 - ✓ au Etats-Unis en **1985** : 64,2 (H,F)



Quelques chiffres

- Nombre de nouveaux cas de CCR en France :
 - ✓ H : 19 200
 - ✓ F : 15 700

- Nombre de décès par CCR en France :
 - ✓ H : 9100
 - ✓ F : 8000

- Avec le vieillissement de la population :
 - ✓ H : 27 600
 - ✓ F : 21 400



Quelques chiffres

- Survie-5ans des CCR dans la CEE (25 pays) :
 - ✓ **cancer du côlon : 53,9 %**
 - ✓ **cancer du rectum : 53,5 %**
 - ✓ cancer de l'estomac : 24,1 %
 - ✓ cancer de l'œsophage : 12,3 %
 - ✓ cancer du pancréas 5,5 %

- Variations temporelles (p.ex aux Etats-Unis, de 1975 à 2002) :
 - ✓ H : progression de la survie relative-5 ans de 50,2 à 65,4
 - ✓ F : progression de la survie relative-5 ans de 52,3 à 66,3



Précurseurs et lésions bénignes

- Petits polypes adenomateux dans une population > 50 ans :
 - ✓ 30 à 40 %
 - ✓ Pas d'évolution néoplasique le plus souvent
- Lésions néoplasiques non polypoïdes :
 - ✓ 50 % des précurseurs du cancer
- Biologie moléculaire, mutations :
 - ✓ APC (chromosome 5)
 - ✓ K-ras (chromosome 12)
 - ✓ TP53 (chromosome 17)
 - ✓ BRAF



Suceptibilité génétique pour le CCR

- Syndromes héréditaires :
 - ✓ 5 % des CCR
 - ✓ PAF : Polypose Familiale Adenomateuse
 - mutation du gène APC
 - ✓ Syndrome HNPCC
 - mutation des gènes de réparation (MMR)

- CCR sporadiques :
 - ✓ 95 % des cas
 - ✓ un parent du 1^{er} degré (polypes ou cancer) : R x 3-4



Les causes du CCR sporadique

- Alimentation riche en calories
 - ✓ résistance à l'insuline (augmentation de l'IGF-I)
 - ✓ viandes grillées (hydrocarbures polycycliques aromatiques)

- Excès de poids
 - ✓ $IMC = \text{Poids en kg} / (\text{taille en m})^2$
 - ✓ surpoids entre 25,0 et 28,9

- activité physique insuffisante



Prévention primaire

- Contrôle de l'excès de poids
- Maintien d'une activité physique régulière
 - ✓ vrai pour cancer du côlon, faux pour cancer du rectum)
- Alimentation (*World Cancer Research Fund, 1997*)
 - ✓ 5 portions/j de légumes et fruits (sans amidon)
 - ✓ 600/800 g/j de céréales, légumes en grain, racines, ou tubercules
 - ✓ réduire la consommation de sucre raffiné
 - ✓ viande rouge < 300 g/semaine
 - ✓ préférer volailles et poissons



Les CCR du sujet âgé

→ **Détection et prise en charge**

- Etude EURO CARE (2003), patients avec un CCR > 75 ans :
 - 37 % en France
 - 43 % en Suède
 - 29 % en Pologne

- Registre de Bourgogne : patients \geq 75 ans, amélioration :
 - dans la précocité du diagnostic
 - 1976 – 1980 : stade I, 9 % ; stade IV, 52 %
 - 2001 – 2005 : Stade I, 18 % ; Stade IV, 31 %

 - dans le taux d'exérèse à visée curative
 - 1976 – 1987 : 58 %
 - 1988 – 1999 : 72 %



Diagnostic d'une tumeur colo-rectale

→ **Les recommandations SIOG**

- Suspicion d'une tumeur colo-rectale
 - ✓ Confirmation par coloscopie

- Bilan d'extension
 - ✓ Scanner thoraco-abdomino-pelvien
 - ✓ IRM du pelvis pour les tumeurs rectales

- Evaluation des co-morbidités

- Evaluation gériatrique (gériatre)



Classification TNM des CCR

T1	Atteinte limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse
T2	Atteinte de la musculature muqueuse, sans dépassement
T3	Atteinte de l'épaisseur de toute la paroi
T4	Atteinte des organes adjacents ou perforation dans le péritoine

N0	Pas d'atteinte des ganglions
N1	Atteinte de 1 à 3 ganglions peri-coliques ou peri-rectaux
N2	Atteinte de 4 ou plus ganglions peri-coliques ou peri-rectaux

M0	Pas de métastase
M1	Métastase (s) à distance



Les indications thérapeutiques (1)

→ **Pour les cancers du côlon**

- Stades IA(T1 N0 M0), IB (T2 N0 M0)
 - ✓ Chirurgie sur la tumeur primitive

- Stades IIA (T3 N0 M0), IIB (T4 N0 M0)
 - ✓ Chirurgie sur la tumeur primitive
 - ✓ Chimiothérapie adjuvante en option
 - Occlusion au diagnostic
 - Perforation au diagnostic
 - Stade T4
 - histologie peu différenciée
 - embols lymphatiques et/ou peri-nerveux
 - Moins de 12 ganglions examinés



Les indications thérapeutiques (2)

→ **Pour les cancers du côlon**

- Stades IIIA (T1,T2 N1 M0), IIIB (T3,T4 N1 M0), IIIC (T N2 M0)
 - ✓ Chirurgie sur la tumeur primitive
 - ✓ Chimiothérapie adjuvante

- Stade IV (T N M1)
 - ✓ Chirurgie sur la tumeur primitive
 - ✓ Chimiothérapie
 - ✓ Intérêt de la chirurgie des métastases



Les indications thérapeutiques (2)

→ **Particularités des cancers du rectu**

- La radio-chimiothérapie concomitante peut précéder la chirurgie de la tumeur primitive, particulièrement pour les tumeurs du moyen et du bas rectum



Radiothérapie et cancer du rectum (1)

- Cancer du rectum : 30 % des CCR
- Registre Côte d'Or et Calvados – 838 cancers du rectum > 80 ar
 - Survie à 5ans
 - 1978 – 1981 : 18 %
 - 1994 – 1997 : 41,7 %
 - Les causes de cette amélioration
 - Diagnostic plus précoce
 - Plus de patients traités à but curatif
 - Réduction de la mortalité post-opératoire
 - Réduction des récidives pelviennes avec l'exérèse du meso-rec
- Mais seulement 17 % des patients ont une radiothérapie
- Et 2 % ont une chimiothérapie
- Or 50 % des patients auraient été éligible pour une radiothérapie



Radiothérapie et cancer du rectum (2)

- Registre du cancer en France en 2000
- 84,7 % des cancers du rectum opérés
- Avantages de la radiothérapie pre-opératoire
 - facilite les résections R0
 - Diminue les récurrences locales
 - Effet antalgique
 - Diminue les rectorragies
 - Augmente la survie pour les tumeurs localisées
- Permet de guérir 90 % des tumeurs T1 (+ contactothérapie)



Radiothérapie et cancer du rectum (3)

- Schéma préférentiel
 - 45 gy, 25 séances – 5 semaines – 1,8 gy/séances
- Radiothérapie – chimiothérapie pre-opératoire
 - diminution du risque de récurrence locale
 - Pas de données chez les patients âgés > 75 ans



Radiothérapie et cancer du rectum (4)

→ Les recommandations

- Chirurgie avec excision du mesorectum
- Radiothérapie pre-opératoire
- Pas de données sur la radiochimiothérapie pre-opératoire pour les patients > 75 ans
- Radio-chimiothérapie pour les tumeurs inopérables



Chimiothérapie adjuvante et cancer côlon (1)

→ **Stade II haut risque et stade I**

- Objectif : destruction des métastases résiduelles
- Bénéfice en survie globale, y compris pour les patients de plus de 70 ans.
- Pas d'augmentation des toxicités liées à la chimiothérapie (excepté pour la leucopénie)
- Mais, probabilité de décéder d'une autre cause que le cancer
 - patients de moins de 50 ans : 2 %
 - patients de plus de 70 ans : 13 %



Chimiothérapie adjuvante et cancer côlon (2)

→ **Registre américain 1997 - 2001**

- 3672 patients âgés > 65 ans
- Ont reçu 6 mois de 5-FU-AF
 - 81 % des patients de 66 à 69 ans
 - 16 % des patients ≥ 80 ans ; $p < 0,01$
- Bénéfice de la chimiothérapie tout âge confondu
- diminution de ce bénéfice avec l'âge



Chimiothérapie adjuvante et cancer côlon (2)

→ **Stade II haut risque et stade I**

- Etude MOSAIC : FOLFOX4 vs LV5FU2
- Bénéfice identique
 - pour les patients < 70 ans
 - pour les patients ≥ 70 ans mais ≤ 75 ans
- Aucune donnée pour les patients > 75 ans
- Au-delà de 80 ans : sous-groupe de l'étude QUASAR
 - bénéfice de la CT adjuvante probablement modéré
 - en raison des décès d'autres causes



Chimiothérapie adjuvante et cancer côlon (3)

→ **Recommandations pour les stades**

- Chimiothérapie par LV5FU ou Capecitabine (Xeloda®)
- Pas de données avec FOLFOX4 pour les patients > 75 ans
 - pour les patients < 70 ans
 - pour les patients ≥ 70 ans mais ≤ 75 ans (?)



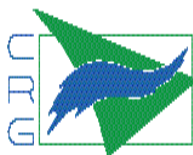
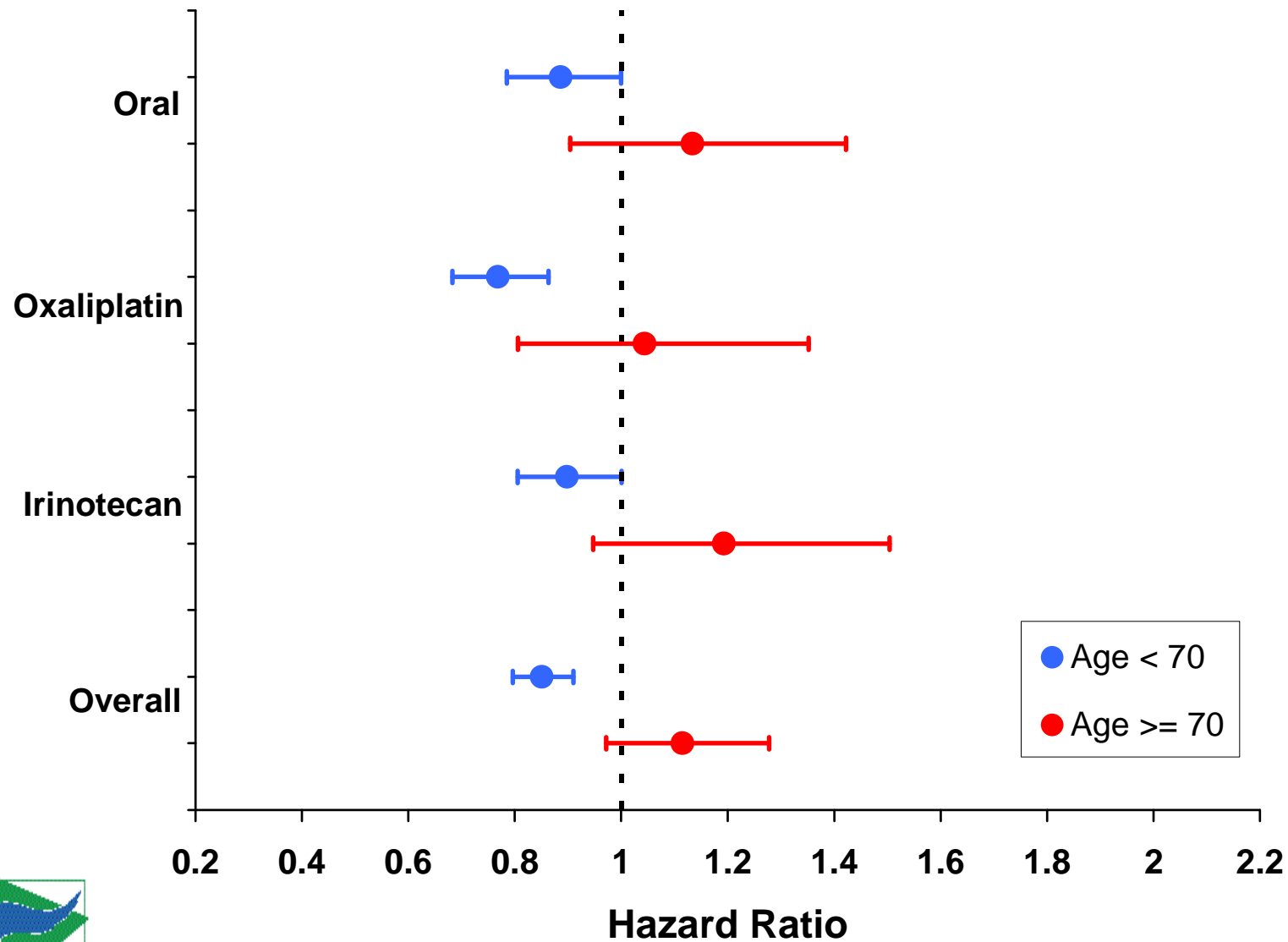
ACCENT:

The Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Group

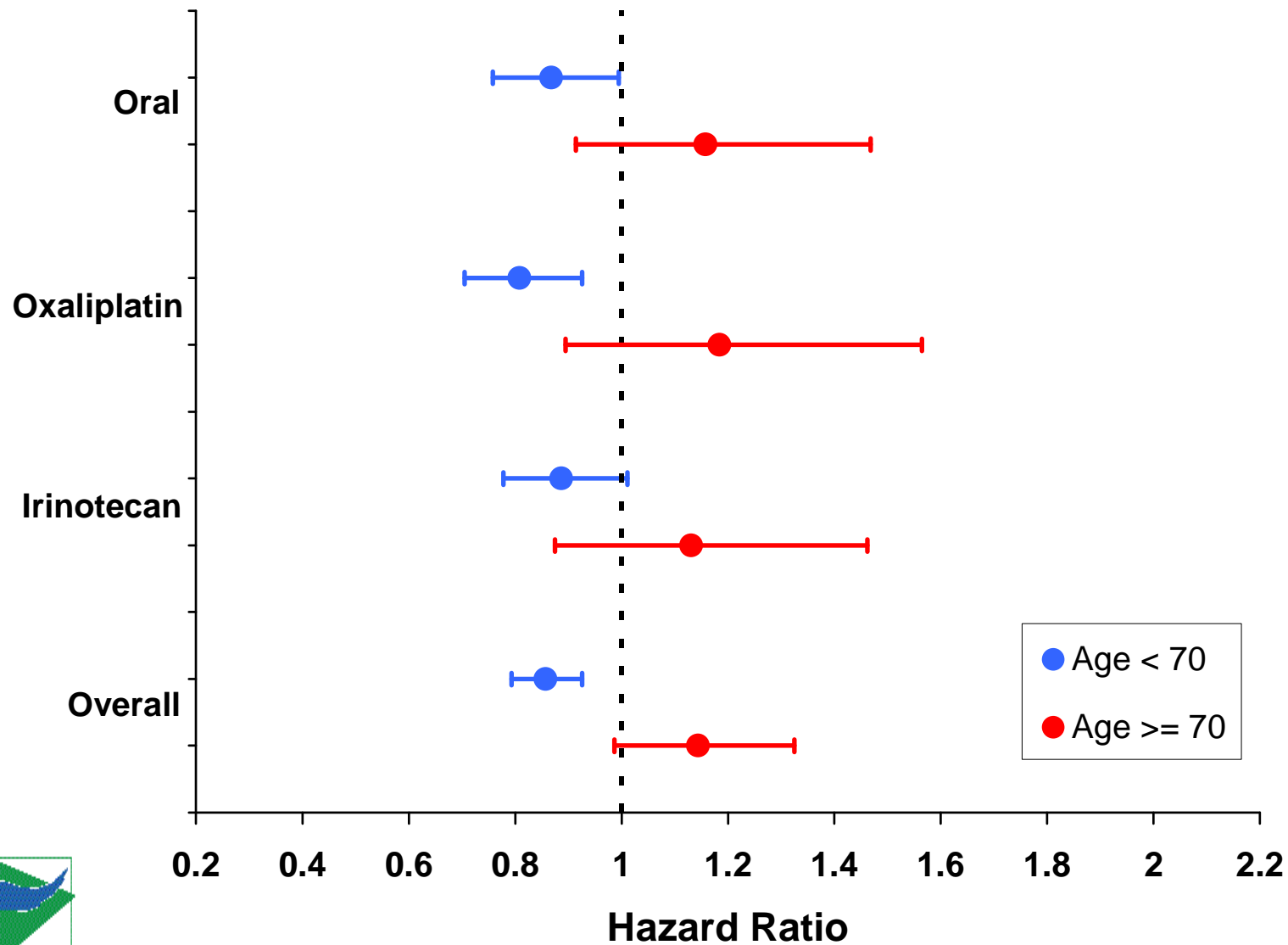
Trial	Accrual Period	# pts	% pts ≥ 70 yrs	Experimental treatment arm [†]	% stage III [‡]
MOSAIC	1998-01	2246	14	FOLFOX4	60
NSABP C-07	2000-02	2434	16	FLOX	71
CALGB 89803	1999-01	1263	24	IFL	98
PETACC-3	2000-02	3186	13	FOLFIRI	71
NSABP C-06	1997-99	1557	23	Uracil/tegafur	53
X-ACT	1998-01	1983	20	Capecitabine	100

12,669 pts inclus de 1997-2002 : 17% ≥ 70 ans

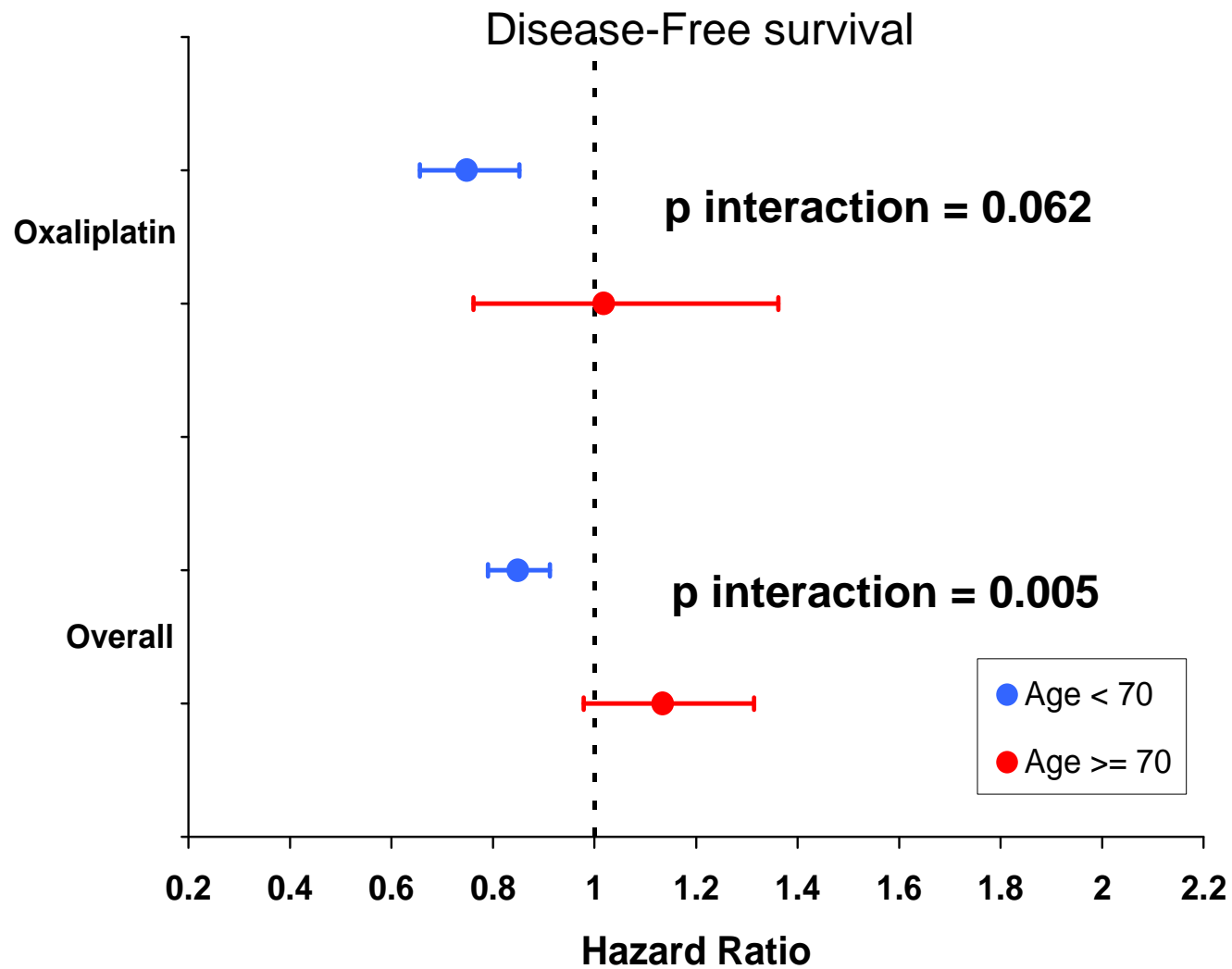
Efficacité : SSP



Efficacité : SG



Restriction au stade III



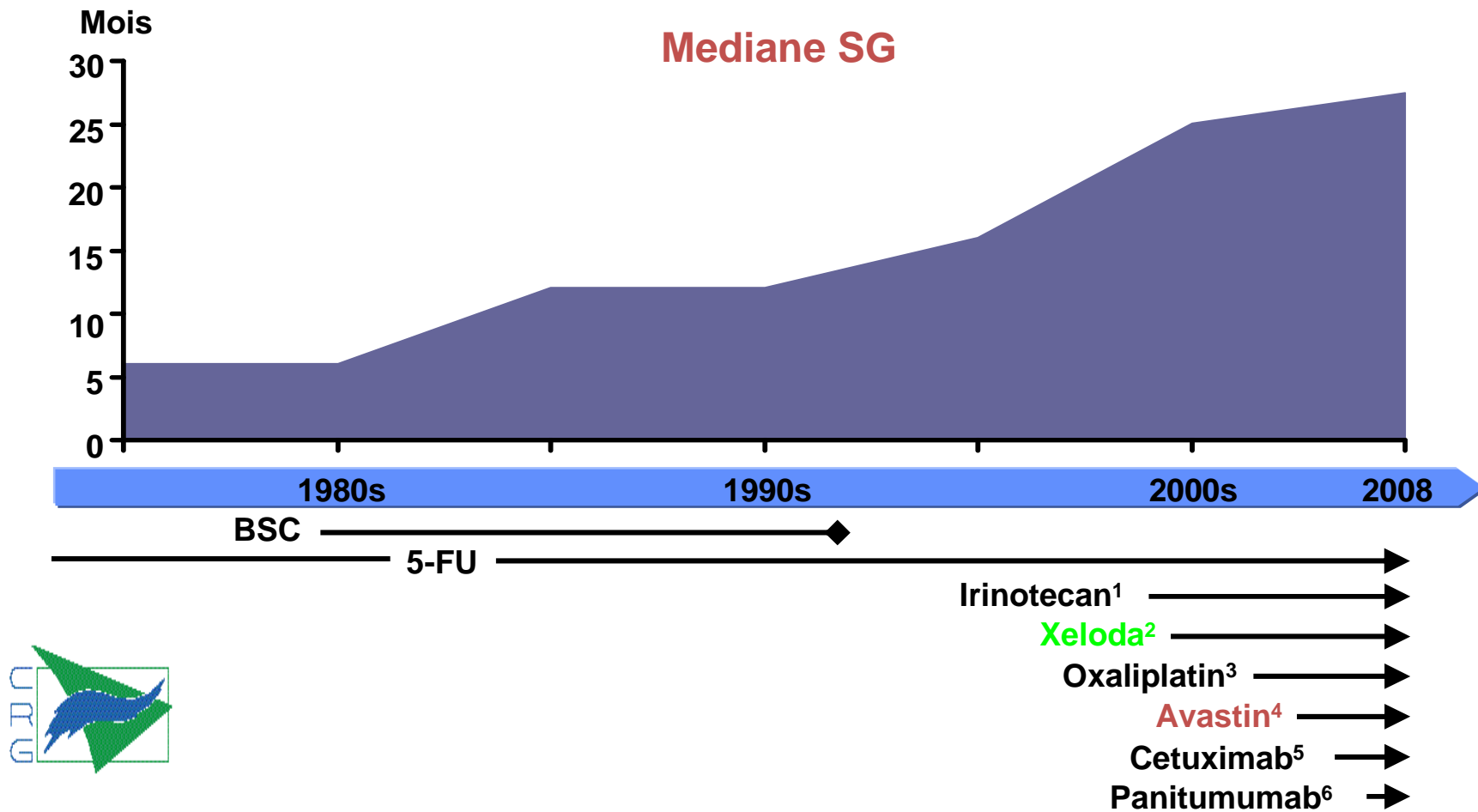


Limitations

- **Les données manquantes ...**
 - **Toxicités**
 - **Dose-intensité**
 - **Comorbidités**



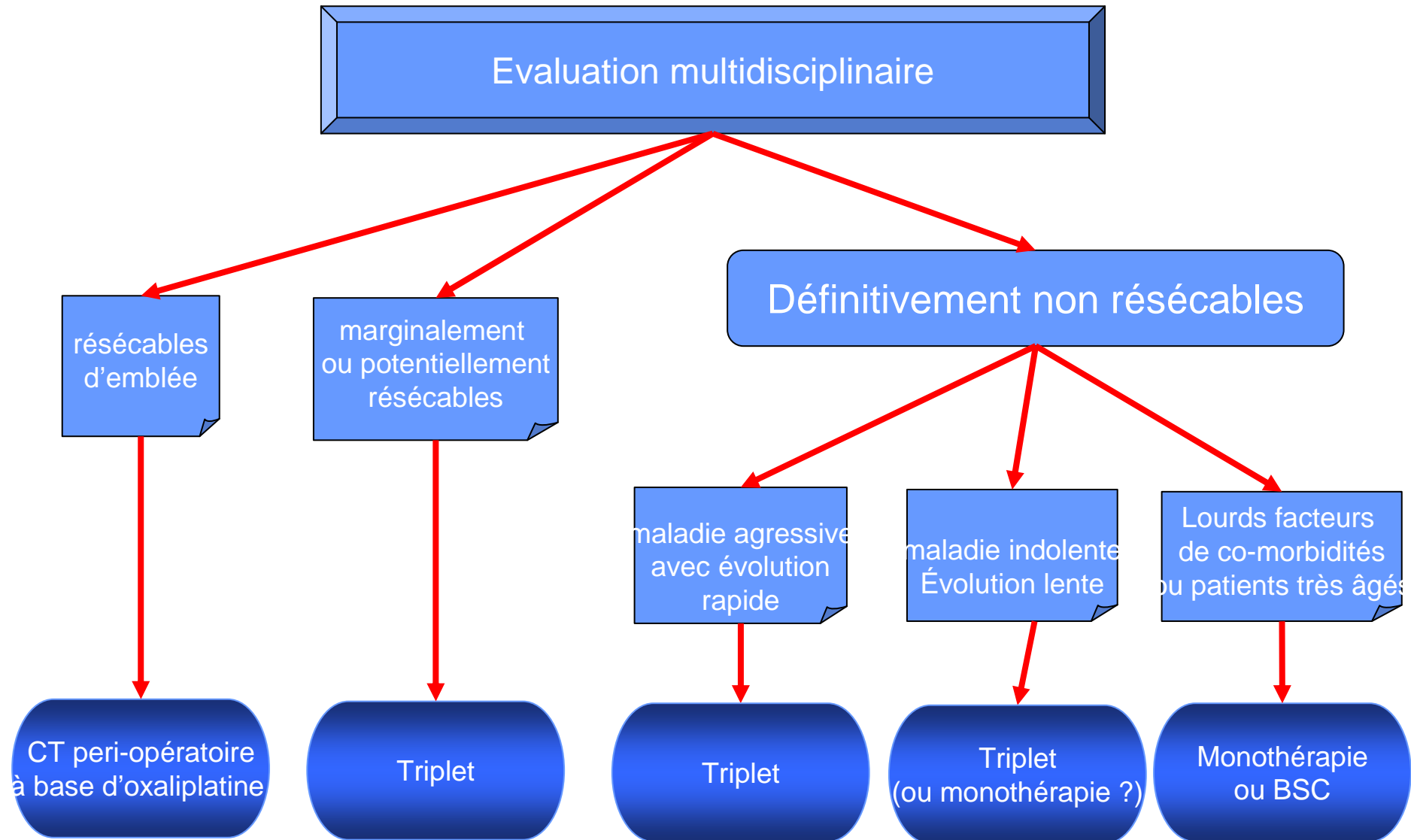
Amélioration de la survie globale dans les CCR métastatique



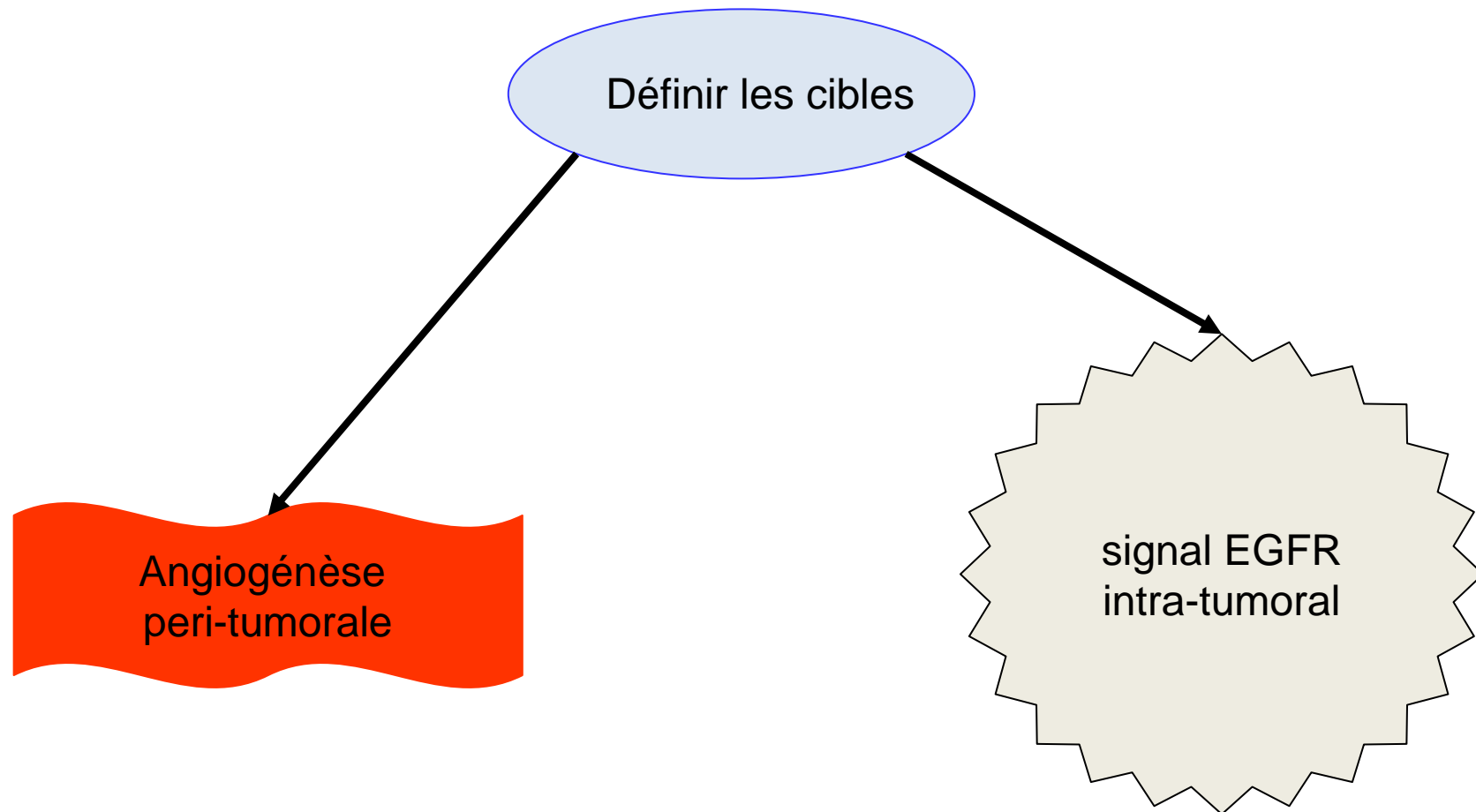
BSC = best supportive care
SG = survie globale

1. Cunningham, et al. Lancet 1998;
2. Van Cutsem, et al. BJC 2004
3. Rothenberg, et al. JCO 2003;
4. Hurwitz, et al. NEJM 2004
5. Cunningham, et al. NEJM 2004;
6. Van Cutsem, et al. JCO 2007

Aujourd'hui ... que savons – nous ?



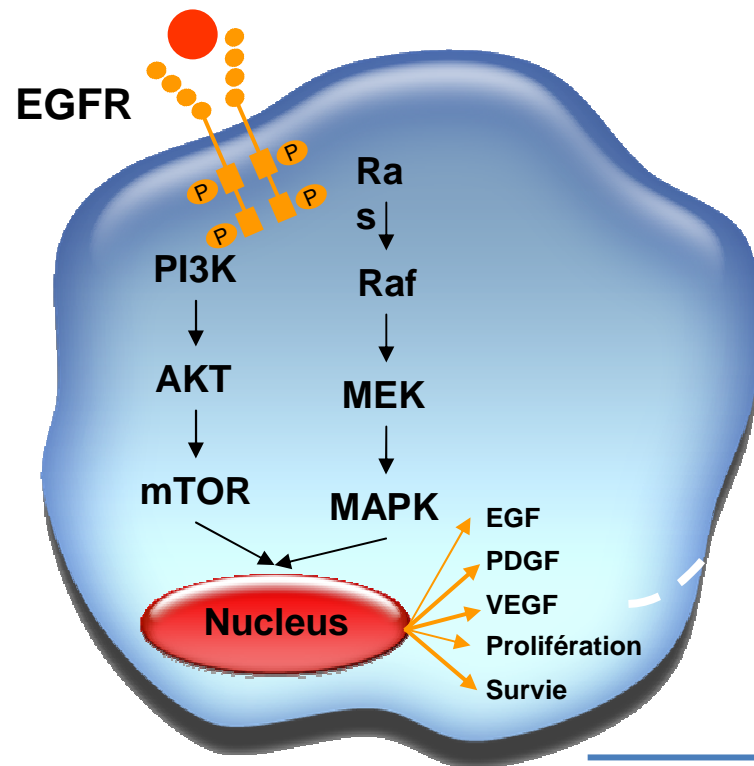
Thérapeutiques ciblées et cancers du côlon



Amélioration de la survie globale dans les CCR métastatique

Anticorps anti-EGFR

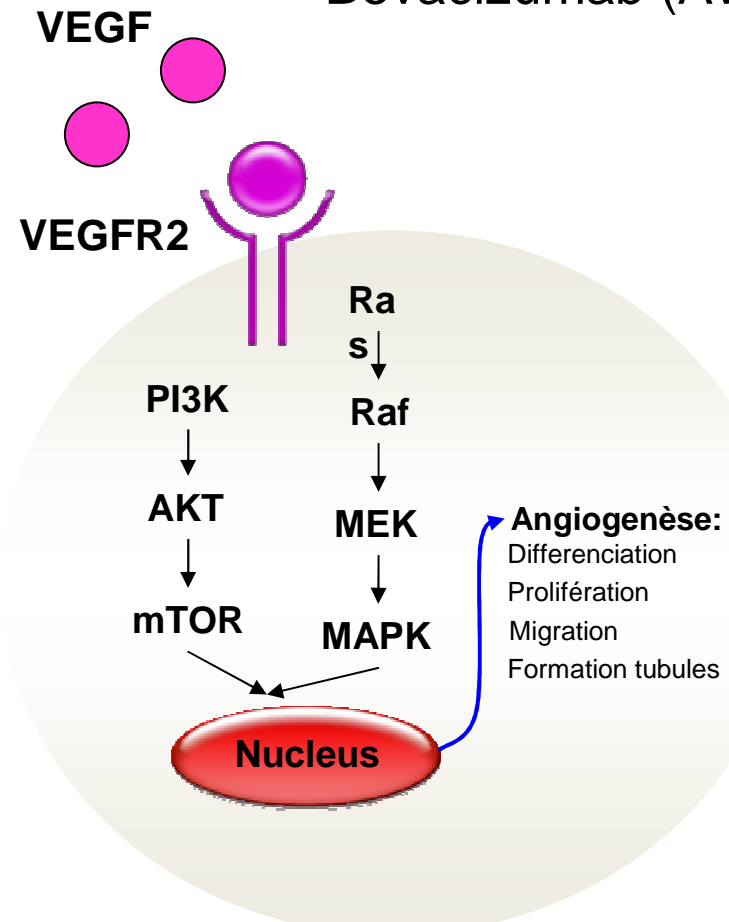
- Cetuximab (Erbix[®])
- Panitumumab (Vectibix[®])



Oncogénèse

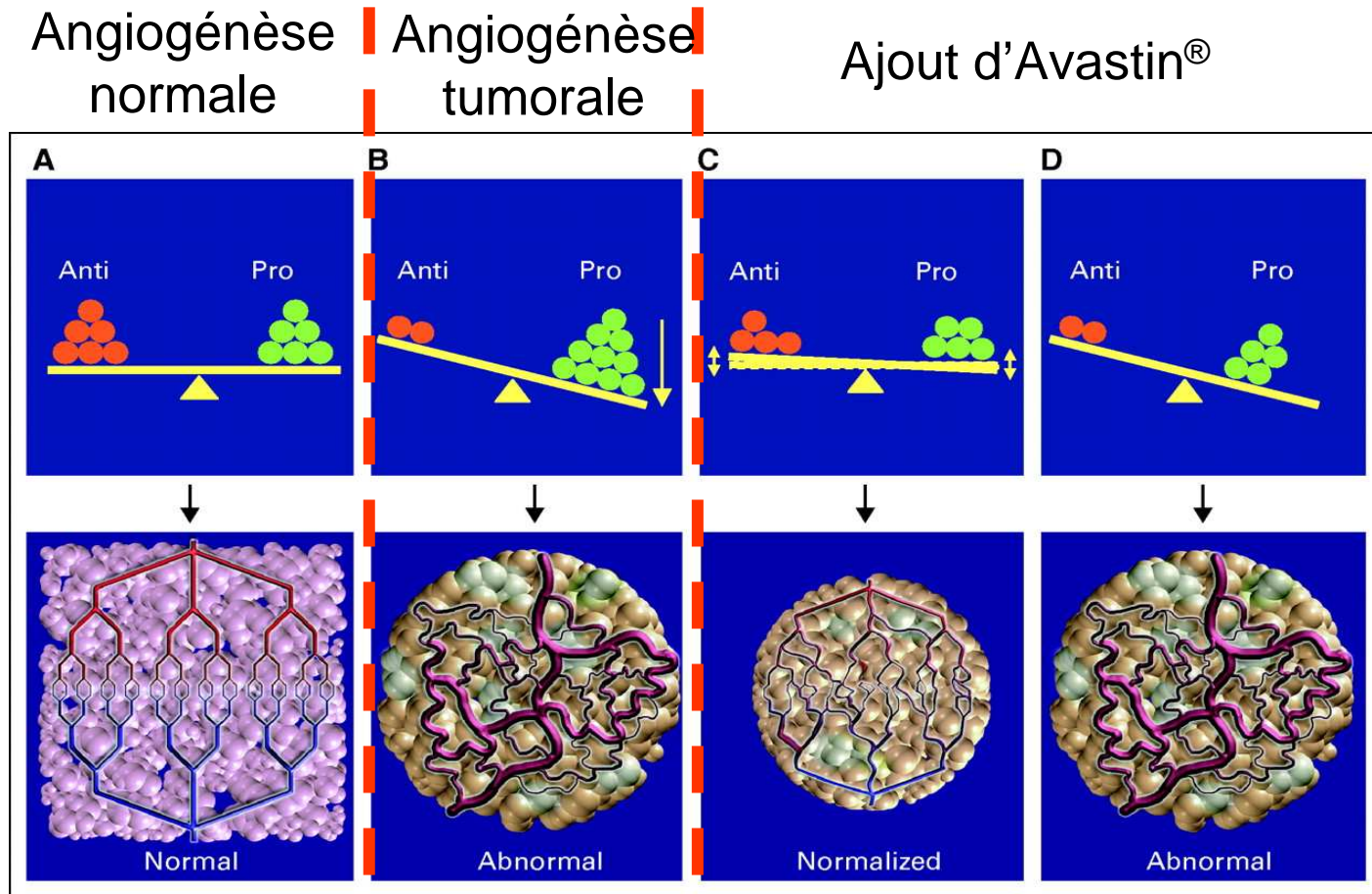
Anticorps anti-VEGF

- Bevacizumab (Avastin[®])

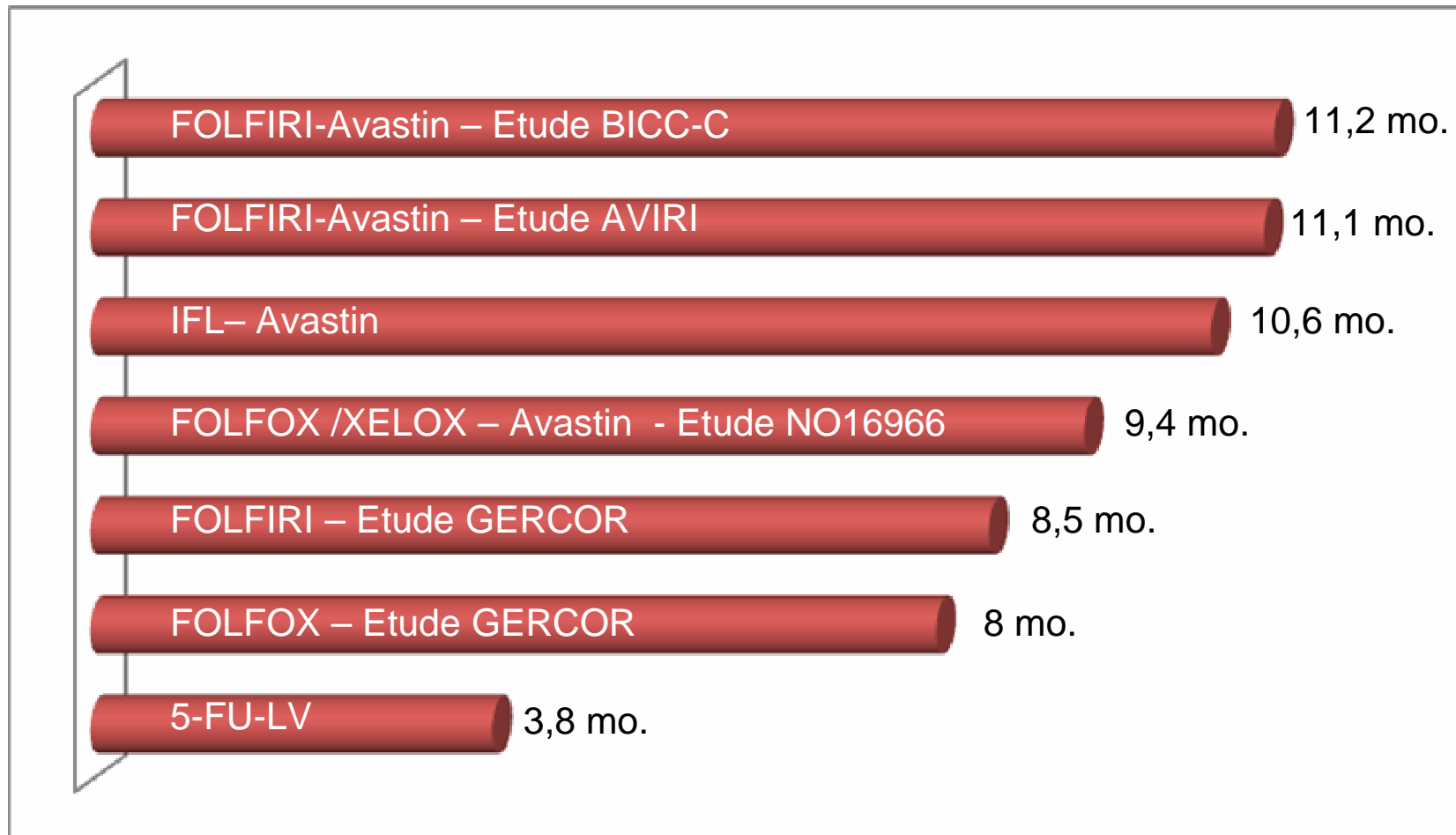


Angiogénèse

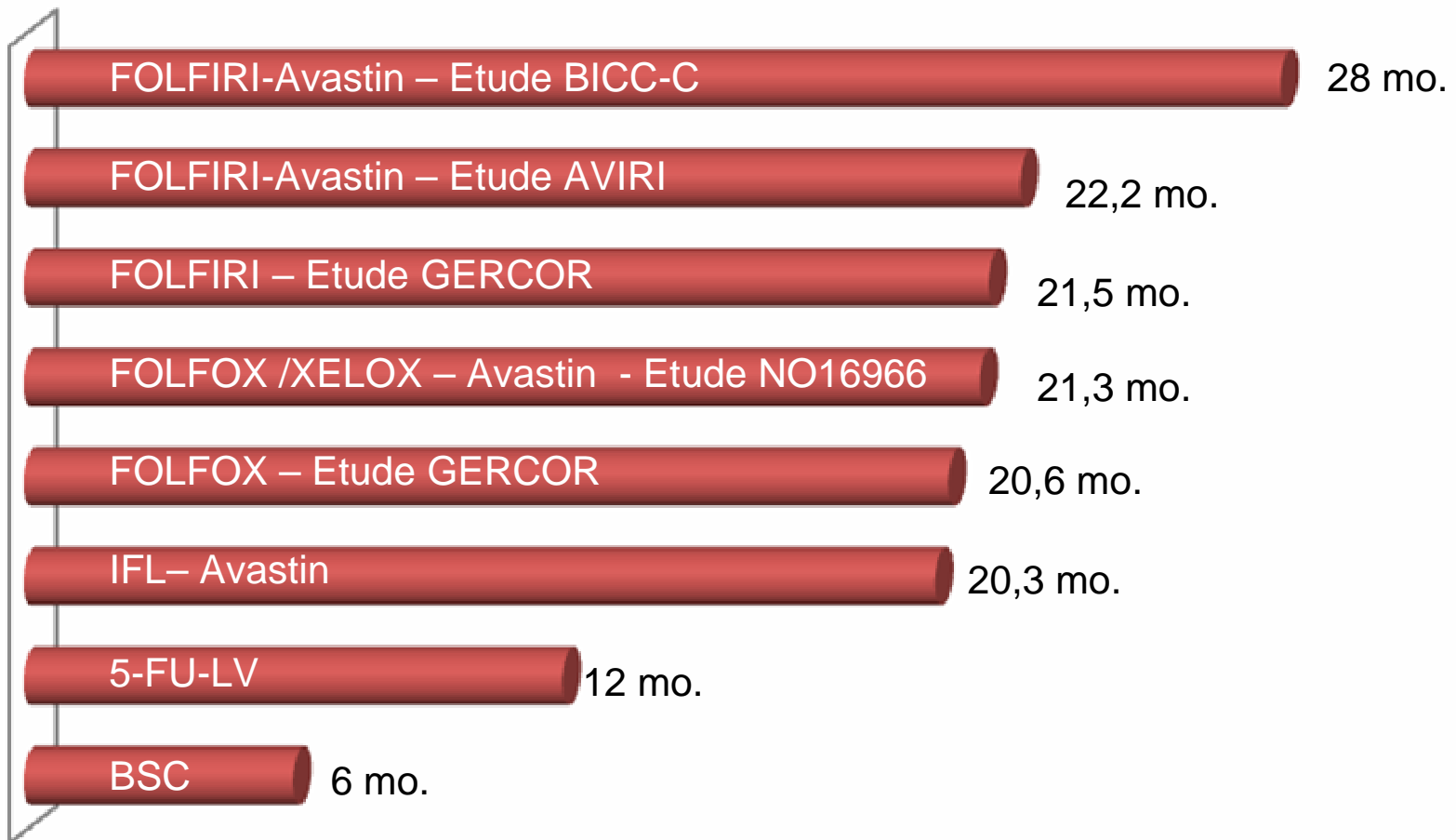
Avastin[®] et cancers du côlon



Survie Sans Progression et avastin



Survie globale et Avastin



Anticorps anti-EGFR et CCR métastatiques

→ **Applicable pour les patients KRAS norm**

Patients réfractaires à l'irinotecan

- Etude pivotale (BOND) : Erbitux ± irinotecan (2004)

Patients réfractaires à l'oxaliplatine

- Etude EPIC : Erbitux ± irinotecan (2007)

1ère ligne de chimiothérapie métastatique

- Etude crystal : FOLFIRI ± Erbitux (2007)
- Etude opus : FOLFOX ± Erbitux (2007)

Patients multi-traités

- Vectibix monothérapie
- Erbitux monothérapie

Chimiothérapie métastatique (1)

- Efficacité du 5-FU clairement démontré chez les patients > 70 ans
 - Une étude historique 5-FU vs BSC
 - 22 études de phase II et III : 629 patients > 70 ans
- 3 études randomisées : chimiothérapie à base d'Irinotecan
 - 5FU/FA vs 5FU/FA + irinotecan
 - patients < 70 ans : n= 1010 Toxicités équivalentes
 - patients ≥ 70 ans : n = 249 Bénéfice identique
- Mêmes données avec l'association 5FU/FA/Oxaliplatine



Chimiothérapie métastatique (2)

→ **Etude FFCD 2001- 02 – ASCO GI 1**

- Patients avec un CCR métastatique ≥ 75 ans
- Randomisation : LV5FU 2 \pm CPT-11
 - LV5FU2 : âge médian 80 ans, n=67
 - LV5FU2 + CPT-11 : âge médian 79 ans, n=75
- Pas d'augmentation de l'incidence des neutropénies fébriles
- Meilleur contrôle de la maladie avec la bi-thérapie



Chimiothérapie métastatique (3)

→ Recommandations

- Chimiothérapies combinées avec ou sans bevacizumab
- Pour la capecitabine :
 - réduire les doses selon la clairance de la créatinine
- Cetuximab et Panitumumab
 - Pas de données au-delà de 75 ans
 - Probablement efficacité et tolérance identiques/patients jeunes



Conclusion pour les CCR métastatiques

- La stratégie thérapeutique dépend de l'objectif fixé:
 - Métastases résécables
 - Métastases possiblement résécables
 - Métastases définitivement non résécables
- Chez les patients avec métastases (possiblement) résécables
 - Une approche multi-disciplinaire est indispensable**
(chirurgien, oncologues, radiologues, anatomo-pathologiste...)
 - L'efficacité thérapeutique doit être régulièrement évaluée afin de déterminer le meilleur temps de la chirurgie.
- Chez les patients définitivement non résécables:
 - La durée et la qualité de vie sont les objectifs principaux
 - L'évaluation de l'efficacité thérapeutique doit être régulière
 - Des 2^{ème}, 3^{ème} lignes (ou plus) sont proposées
 - La pause thérapeutique est souvent retenue (Optimox, GISCAD)
 - Des soins de support sont associés

