



CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale



Quelle séquence thérapeutique en cas de CCR métastatique synchrone ?

C. Lécaille




Samedi 10 décembre 2011



LE CANCER COLORECTAL

2^{ème} cause de décès par cancer dans le monde
783000/an

- 
- **3^{ème} cancer le plus fréquent en France**
 - **1^{er} cancer digestif**
 - **35000 nouveaux cas / an en France**
 - **16000 décès / an en France**

 - **1/3 de rectum**

 - **40% sont d'emblée métastatiques quelque soit le site**
 - **survie globale sans traitement à visée curative des patients métastatiques < 5% à 5 ans; < 20% à 3 ans même avec les thérapeutiques actuelles**

ETAPE 1 : QUELLE PRIORITE - QUELLE POSSIBILITE ?

2 AXES DE REFLEXION A CETTE SITUATION

- **Prise en charge du primitif**
 - notion d'urgence : occlusion, perforation , hémorragie
 - notion de symptôme: anémie, douleurs, fièvre, infection
 - notion de maladie non curable liée aux métastases: bénéfique de la résection systématique du primitif ?
 - notion de curabilité: résection carcinologique impossible
- **Prise en charge des métastases**
 - notion de curabilité: groupe résécable, potentiellement résécable, jamais résécable
 - notion de maladie menaçante: engagement vitale
 - notion de maladie symptomatique

STRATEGIE THERAPEUTIQUE TEMPS OPERATOIRE
LE PATIENT
ATCD...

ETAPE 2 : QUEL SOUS-GROUPE METASTATIQUE

UN SOUS-GROUPE → UN OBJECTIF → UNE STRATEGIE

Adapté du consensus européen du traitement des métastases hépatiques (MH) du CCR ¹

RESECABLE

chimiothérapie
péri-opératoire
FOLFOX ²

CURABILITE ²

RESECTION NON OPTIMALE

Cause carcinologique

- le nombre : > 4/5 métastases
- la localisation: bilatérale
- le volume > 5 cm
- **métastases synchrones**

Cause technique

- proche de toutes les VSH
- proche des 2 br. porte
- < 30% foie après résection
- garder une br. porte et VSH homolatérale ou un pédicule porte

chimiothérapie +/- T. ciblée
chirurgie ← RO suffisante ←

**JAMAIS
RESECABLE**

Chimiothérapie
palliative
+/- T. ciblée

PALLITAIF
meilleure survie
meilleur confort



POURQUOI DES SOUS-GROUPES

JUSTIFICATION DE LA CHIRURGIE DES MH

UNE SITUATION CLASSIQUE

- 20% des patients ont des MH synchrones
- 50% des CCR auront des MH dans le cours de leur histoire
- 25 à 30% des MH sont ou seront résécables
 - 10 à 15% des MH le sont d'emblée
 - 30% le sont potentiellement

TAUX DE SURVIE APRES CHIRURGIE

- entre 25 et 40% à 5ans ^{1, 2, 3, 4}
- 25% à 10 et 15 ans ^{2, 3, 5, 6}
- survie chirurgie hépatique en 1 = en 2 temps ⁷
- 40% de récurrence après chirurgie

¹ Manfredi S. Ann Surg 2006. ² Scheele R. Br J Surg 2005. ³ Fong Y. J Clin Oncol 1997.

⁴ Parker J.L. Cancer J Clin 1996. ⁵ Minagawa M. Ann Surg 2000. ⁶ Fong Y. Ann Surg 1999; ⁷ Jaek Ann Surg 2004



CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES

JUSTIFICATION DE LA CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

- ❖ Le cancer colorectal avec MH synchrones est une maladie systémique ^{1, 2}
- ❖ RO de 56 à 60% des cas en phase III, 70 à 80% phase en II optimalisée
- ❖ Plus la RO est importante, plus des potentiellement résécables sont opérés avec bénéfice de survie ^{3, 4}
- ❖ La réponse histologique à la chimiothérapie est un facteur prédictif de la survie à long terme ^{5, 6}
- ❖ Bénéfice de la chimiothérapie péri-opératoire des métastases hépatiques résécables ⁷
- ❖ Une progression tumorale sous chimiothérapie semble être une contre-indication à la chirurgie ⁸

¹ Lindemann F. Lancet 1992; ² Koch M. Ann Surg 2005; ³ Adam R. Ann Surg Oncol 2001; ⁴ Folprecht G. Ann Surg Oncol 2005; ⁵ Blazer D.G. JCO 2008; ⁶ Rubbia-Brandt L. Ann Oncol 2006; ⁷ Nordlinger B. Lancet 2008 ; ⁸ Adam R. Ann Surg 2004

CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

OBTENIR LA MEILLEURE RO

A notre disposition en L1 en AMM

❑ polychimiothérapie:

- bithérapie FOLFOX, FOLFIRI
- trithérapie FOLRINOX

❑ thérapie ciblée associable:

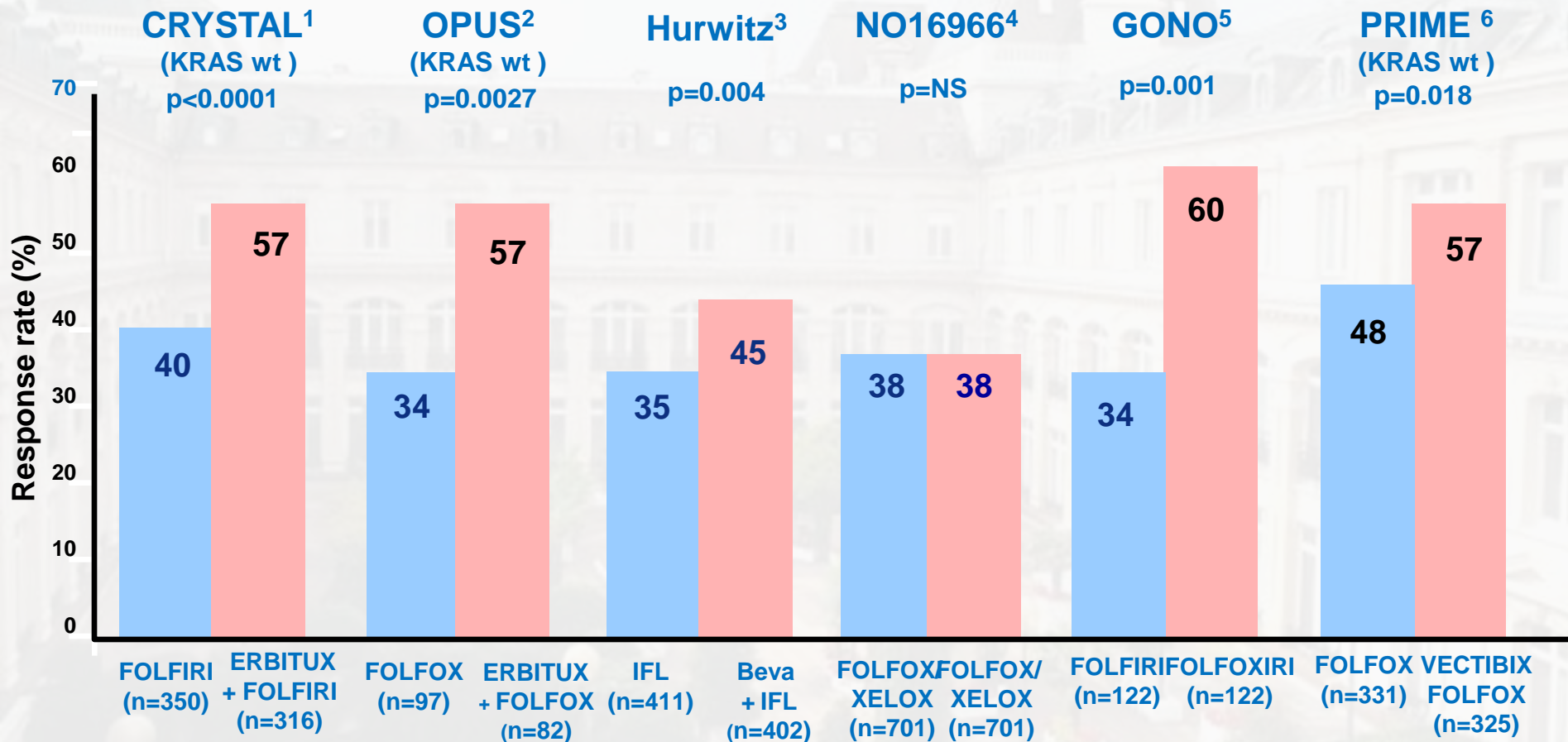
- anti-VEGF: Avastin
- anti - EGFR avec 1 puissant facteur prédictif négatif à savoir de non réponse, la mutation KRAS : Erbitux, Vectibix

❑ en résumé en AMM :

- soit une bithérapie avec une thérapie ciblée
- soit une trithérapie

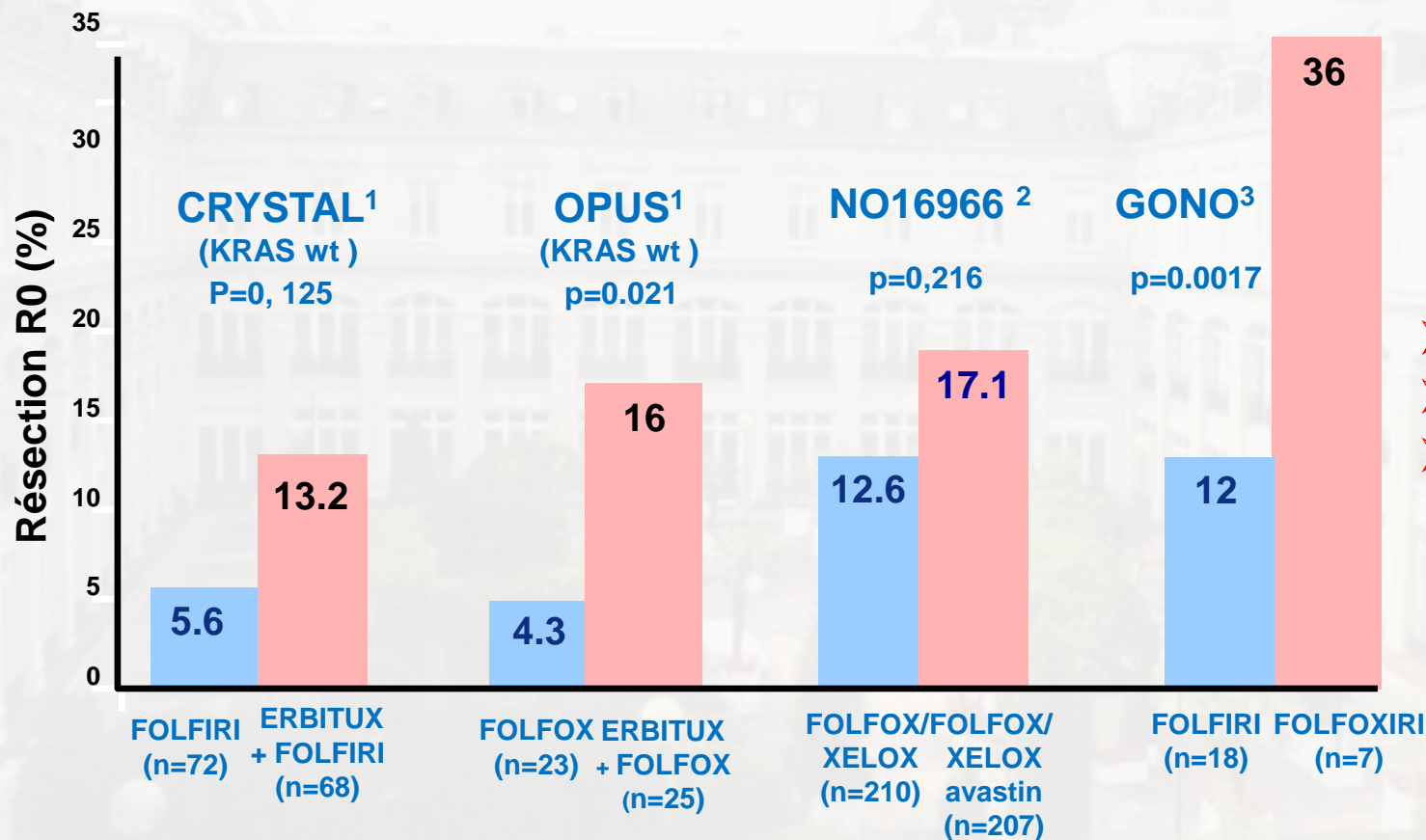
CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

RO TOUT GROUPE DE PATIENT CONFONDUS: L1 phase III



CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

% de patients réséqués R0 de leur MH après chimiothérapie
Groupe MH exclusives



++ biais ++
 ➤ de centre
 ➤ faible effectif
 ➤ sous-groupe

¹ Khine C. ASCO 2011 #3576. ²Roche Data.. ASCO GI 2010 #428. ³ Falcone A. JCO 2007

CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES

QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

Etude de phase II (* = randomisé)

MH exclusives potentiellement résecables

tumeur primitive ou non en place

	BOXER ¹	CELIM ² *	CELIM ² *	METHEP ³ *
protocole	Capox Avastin	Folfox Erbitux	Folfiri Erbitux	Folririnox
Nb	45	56	55	30
RO	78%	68%	57%	57%
Chir R0	40%	57%	30%	67%

CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

CPTII ou OXALI

- ❑ Tendance à plus de RO avec Oxali + Erbitux ou Avastin
- ❑ Tendance à plus de régression tumorale précoce avec Oxaliplatine Erbitux que Folfiri Erbitux ^{1,2}

préférence pour Oxali

Avastin/ Erbitux

- ❑ pas d'essai comparatif
- ❑ tendance aux meilleures réponses en phase III/II avec Oxali

tri par le statut KRAS et
préférence Oxali

et l'oxaliplatine, la référence en adjuvant de la chirurgie du colon stade III

CHIRURGIE DES METASTASES HEPATIQUES QUELLE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION

TRITHERAPIE + 1 TC

Phase II non randomisée

	Falcone A ¹	Assenat E ²
CT	Folririnox Avastin	Folririnox Erbitux
Nb	57	42
RO	75%	81%

QUEL AVENIR ET QUEL CHOIX

- ✓ le notre par la recherche clinique : essai METHEP 2/PRODIGE 14 ³
- ✓ évaluer précocement la régression tumorale après 4 cures
 - ✓ pas plus de CT qu'il n'en faut
 - ✓ oser changer de thérapeutique si RO non obtenue

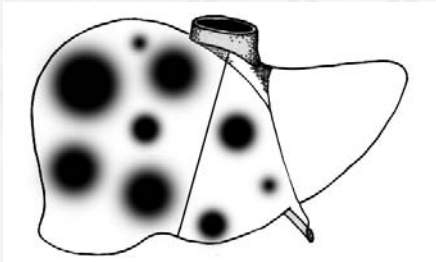
¹ Falcone A. ASCO 2008 #4031 ; ² E. Assenat JFHOD , A 138, CO.75

QUELLE STRATEGIE DE CHIRURGIE HEPATIQUE

GROUPE POTENTIELLEMENT OPERABLE

d'après René Adam

**multiples
unilobaire**

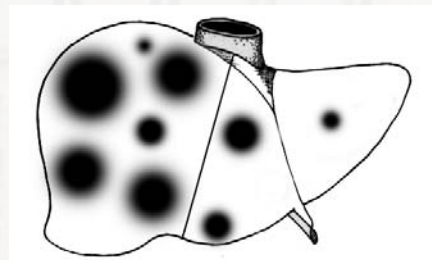


Foie sain <30%



embolisation portale

**multiples
bilobaire**

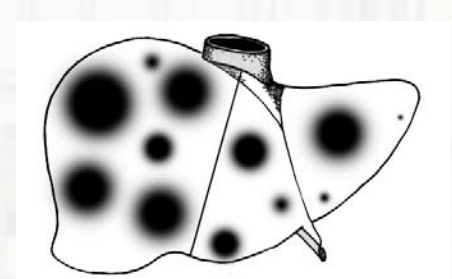


≤3 nod. ≤30 mm



**embolisation portale
hépatectomie + RF ou
cryothérapie**

**multiples
bilobaire**

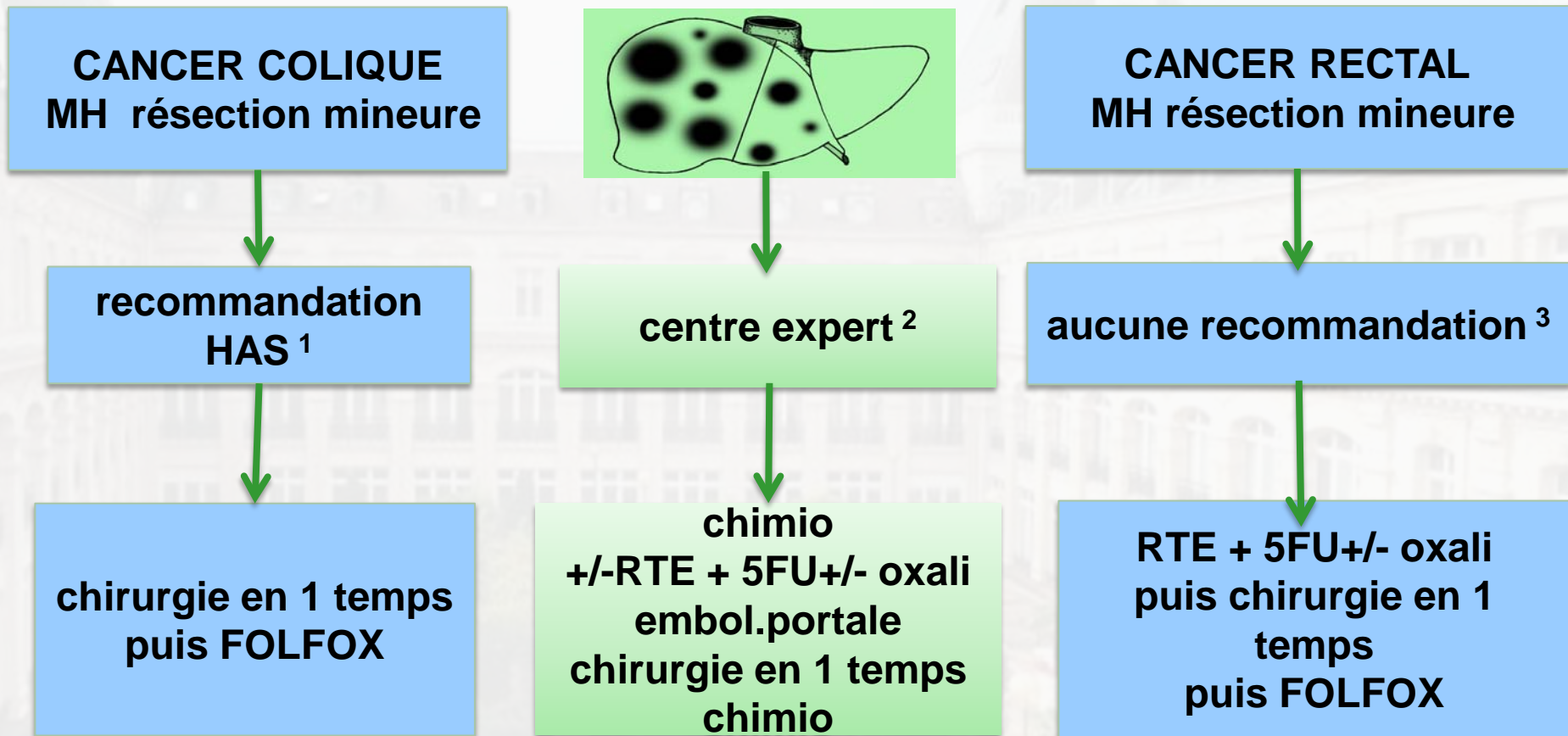


>3 nod >30 mm



**chirurgie hépatique
en 2 temps**

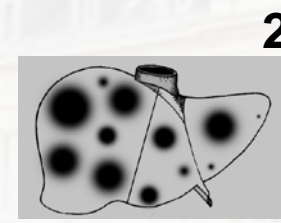
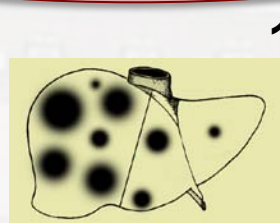
QUELLE STRATEGIE CHIRURGICALE GLOBALE QUAND OPERER LE PRIMITIF



QUELLE STRATEGIE CHIRURGICALE GLOBALE QUAND OPERER LE PRIMITIF

RESECTION DES MH NON SIMPLE
MH NON OPTIMALEMENT RESACBLE

LIVER FIRST



1 CHIMIO
2 +/- EMBOL. PORTE
3 CHIR HEPATIQUE
4 +/- CHIMIO
4' radiochimioT.
5 CHIR PRIMITIF
6 CHIMIO

1 CHIMIO
2 EMBOL. PORTE
3 HEPATIQUE dt
4 +/- CHIMIO
4' radiochimiotT.
5 CHIR PRIMITIF+RF gh
6 CHIMIO

1 CHIMIO
2 CHIR PRIMITIF +
DEBULKING gh +/- RF
4 CHIMIO
5 EMBOL. PORTE
6 HEPATECTOMIE dt
7 +/- CHIMIO

QUELLE STRATEGIE CHIRURGICALE GLOBALE QUAND OPERER LE PRIMITIF

**CANCER RECTAL
MH OPERES EN 2 TEMPS**

LIVER FIRST



- 1 CHIMIO
- 2 DEBULKING gh +/- RF
- 3 +/-CHIMIO pour contenir les MH droites
- 4 RADIOCHIMIOThERAPIE
- 5 RESECTION RECTUM
- 6 +/- CHIMIOThERAPIE
- 7 EMBOL. PORTE
- 8 HEPATECTOMIE dt
- 9 +/- CHIMIO

**PROBLEME DE LA CHIRURGIE
SEQUENTIELLE ET HEPATIQUE
EN 2 TEMPS**

= DOSE CHIMIO CUMULEE

- hépatotoxicité
- morbidité péri-opératoire
- risque de moindre efficacité de l'embolisation portale

EN CAS DE TUMEUR OCCLUSIVE

- ❑ **Forme révélatrice dans 20% des cas**
- ❑ **Urgence thérapeutique en cas de souffrance digestive, dilatation caecale > 12 cms**
- ❑ **Prise en charge**
 - **Place de la prothèse colique auto-expansible: pont vers la chirurgie** ^{1, 2, 3}
 - réussite technique : 94% (60-100)
 - réussite clinique : 91% (40 à 100)
 - perforation 5% durant le geste, mortalité de 0.5 à 5 %
 - **chirurgicale**
 - **Chirurgie d'urgence d'exérèse < stent**
 - **Bridge: pour éviter une stomie et préparer à la chirurgie. Le stent peut-être supérieur ?** ⁴

¹Sebastian S. Am J Gastroenterol 2004; ² Guidelines WSES. Ansaloni, World Journal of Emergency Surgery 2010
³ Tilney H.S. Surg Endosc 2007; ⁴ Cheung A. Arch Surg 2009

PLACE DE LA CHIRURGIE DE LA TUMEUR PRIMITIVE DANS LE GROUPE INCURABLE

Controverse entre chirurgie d'emblée du primitif ou initialiser la chimiothérapie et chirurgie du primitif si nécessaire

❑ OBJECTIF ET PROBLEMATIQUE DE CE GROUPE ^{1, 2}

- **BUT:** la survie la + longue avec la meilleure qualité de vie
- **avantage de la chirurgie :** éviter l'obstruction (10 à 13.9%), l'hémorragie (3%), la perforation (rares)
- **inconvénient de la chirurgie:** mortalité (2.4%), morbidité postopératoire à 30% (11,8% sévère; 20,6 % mineure), perte de poids, AEG, retard de mise en œuvre du traitement spécifique
- La survie n'est pas améliorée après la chir. dès correction des facteurs en multivariés. Le facteur pronostic le plus discriminant est la sévérité de l'atteinte hépatique

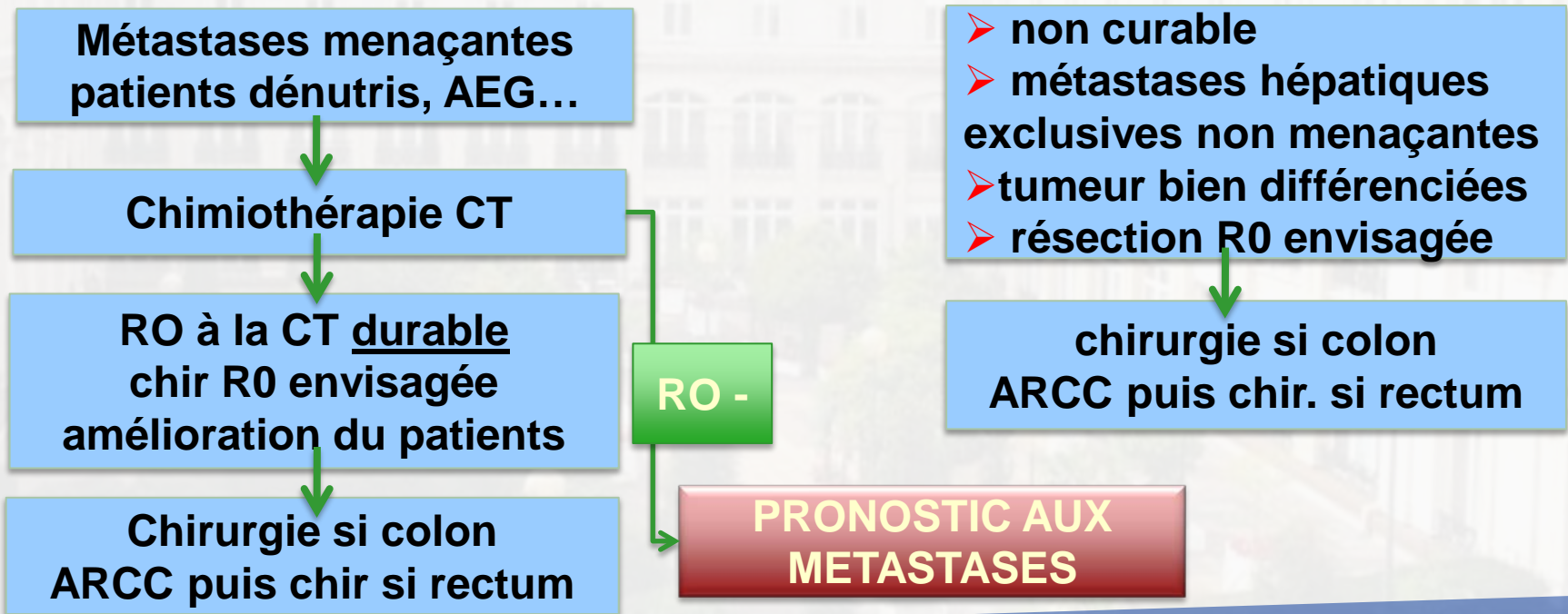
❑ CRITIQUE ¹

- 5 rétrospectives, 2 prospectives, aucune randomisée **ET TOUJOURS PAS**
- biais +++, par hétérogénéité des groupes, on n'opère pas une maladie métastatique menaçante, une tumeur primitive difficilement résécable...

PLACE DE LA CHIRURGIE DE LA TUMEUR PRIMITIVE DANS LE GROUPE INCURABLE

COMMENT AVANCER

- ¹ meilleure survie du groupe opéré après chimiothérapie alors que le primitif n'était pas symptomatique → sélection par la réponse à la chimiothérapie ?
- ^{2,3} la chirurgie du primitif avant chimiothérapie, un facteur multivarié prédictif de survie → un sous-groupe bénéficiaire ?



LE STENT EN SITUATION PALLIATIVE

ETUDE RETROSPECTIVE

Avantage :

- délai mise en route de la chimiothérapie ¹ : prothèse : 14 j (17j ²) et chirurgie 28 j : p = 0,02
- peu de mortalité ou morbidité péri-opératoire VS chirurgie ²
- stomie secondaire immédiate après stent : 4.5 % ²

● Inconvénient ^{2, 3, 4, 5, 6} :

- risque perforatif augmenté 9%, délai de 1 à plus de 6 mois
- obstruction dans les 6 mois en médiane: 7 à 9% (1/4 fécale; 3/4 tumorale); + de 30% sur une vie de prothèse
- Médiane de survie de 250j
- avec le bevacizumab: plus de complication ⁷

¹ Karaoui M et al. Arch Surg 2007 ; ² Grepici A. Gastrointest Endosc 2007; ³ N. Cézé JFOHD 2008 poster 90 ⁴ Tilney H.S. Surg Endosc 2007; ⁵ Sebastian S. Am J Gastroenterol 2004; ⁶ Ptok H. World J Surg 2006;30:1481-7; ⁷ Cennamo et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009

TAKE HOME MESSAGE

- I. **Un cancer colorectal avec métastases hépatiques (ou pulmonaire) synchrones peut être une maladie curable ET ce n'est pas une situation rare**
- II. **Le stent colique est une très bonne option pour le pont vers la chirurgie**
- III. **La chirurgie du primitif doit être discutée d'emblée dans les groupes favorables ou secondairement en cas de maladie répondant à la chimiothérapie et de manière durable**
- IV. **Le stent colique dans une situation palliative au long cours est plutôt réservé au patient ne pouvant pas accéder à une chirurgie du primitif quand celle-ci devient symptomatique**



CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale



DEPISTAGE DU CCR

Eric VAILLANT



Samedi 10 décembre 2011





CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale





Etat et perspectives du dépistage en France

Docteur Jérôme VIGUIER

*Département dépistage
Institut National du Cancer*



Epidémiologie du cancer colorectal

Cancer	Incidence	Décès
Prostate	71 220	8 685
Sein	53 041	11 358
Colorectal	40 520	17 526
Poumon	39 613	29 313

Chiffres pour l'année 2011
(Francim/HCL/InVS/INCa)

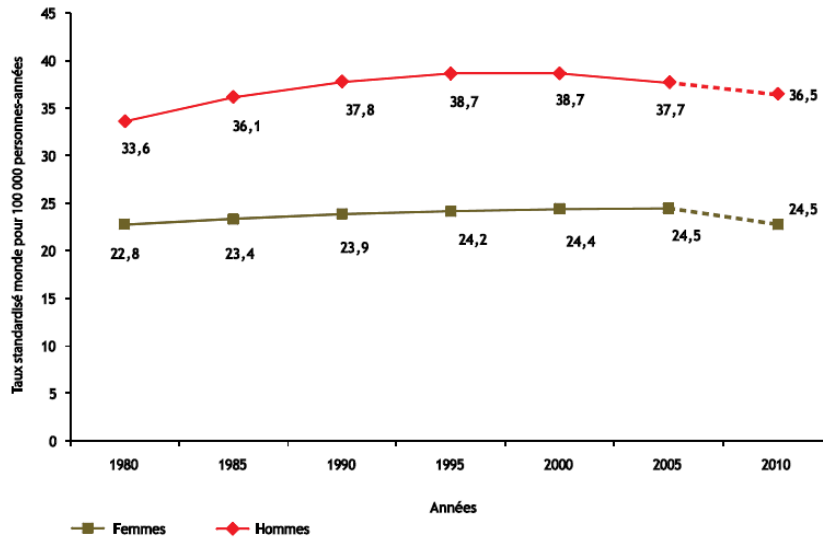
- Représente environ **1 cancer sur 6**
- 3^e cancer le plus fréquent
- **2^e cancer chez la femme**
(derrière le cancer du sein)
- **3^e cancer chez l'homme**
(derrière le cancer de la prostate et du poumon)
- **2/3 des cancers atteignent le côlon, 1/3 le rectum**

2^e cause de mortalité par cancer en France
Survie à 5 ans : 57 % (tous stades)

Un frein dans l'incidence et une diminution croissante de la mortalité

Incidence

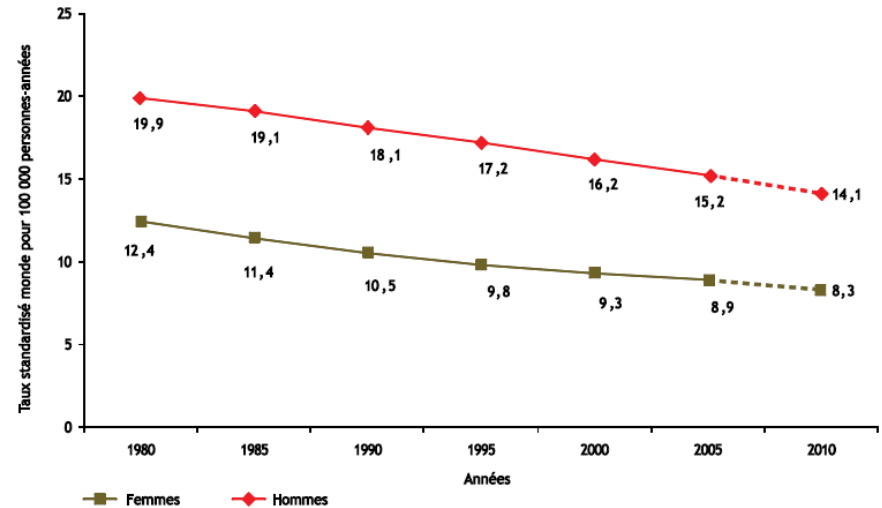
Figure 19 Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimés) du cancer du côlon-rectum de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2010



Source : [Belot A, 2008], [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2010]

Mortalité

Figure 21 Évolution de la mortalité (taux standardisé monde estimés) par cancer du côlon-rectum de 1980 à 2005 selon le sexe. Projections pour l'année 2010



Source : [Belot A, 2008] [HCL/InVS/INCa/Francim/Inserm, 2010]

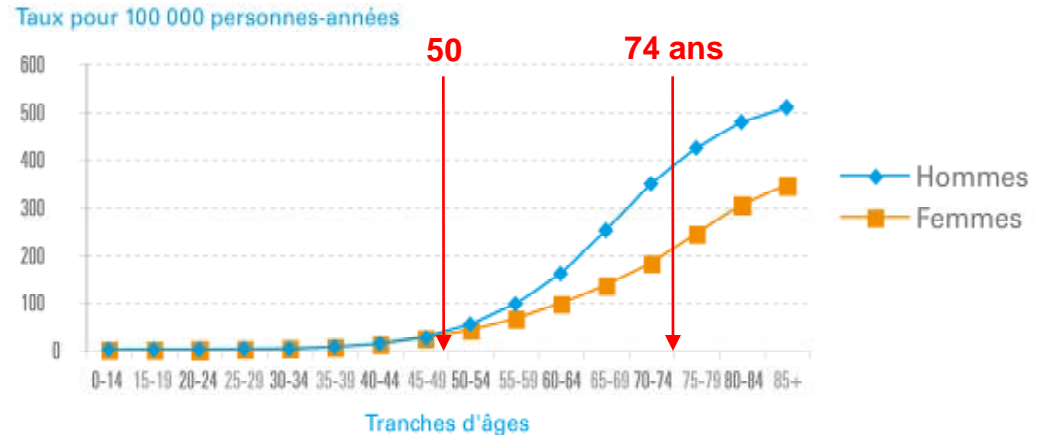
Stratégie selon le niveau de risque

Population à risque moyen :

- Sans symptôme
- Sans antécédents de polype
- Sans antécédent de cancer

17 millions hommes et femmes

Test de recherche de sang dans les selles



Population à risque élevé :

Coloscopie

- Antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer
- Maladie inflammatoire intestinale

Population à risque très élevé :

Chromocoloscopie, consultation d'oncogénétique

- Prédilection génétique

	Sujets concernés	Fréquence (parmi CCR)	Risque spontané de CCR sur l'existence
Très élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Prédilection héréditaire : <ul style="list-style-type: none"> → Polyposes adénomateuses → Syndrome de Lynch 	< 5%	40-100%
Élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Antécédent d'adénome "avancé" ou de CCR <ul style="list-style-type: none"> → Personnel → ou chez un apparenté au 1^{er} degré < 60 ans (ou quel que soit l'âge si ≥ 2 apparentés) ● Antécédent personnel de MICI 	15%	5-10%
Moyen	<ul style="list-style-type: none"> ● Population générale (sans symptômes ni antécédents personnels ou familiaux) 	80%	3-4%

Test de recherche de sang dans les selles



coloration bleue →

- Sensibilité de 50%
- Spécificité de 98%
- Valeur prédictive positive :
 - Cancer : 10%
 - Adénomes : 30%

Hemoccult II®

- Hommes et femmes de 50 à 74 ans
- **Tous les 2 ans**
- Recherche d'un saignement invisible dans les selles
- 3 selles consécutives



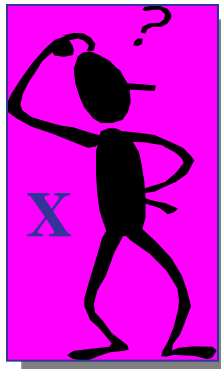
% tests positifs :
2,7%



2,2%



3,3%



X

H + F, 50 - 74 ans

*Lettre d'information
et d'invitation à
consulter le MG*

*Médecin
Généraliste*

Exclusion



LABO^T



**Réalisation
du test**

Résultat

Dr MG

X

	Population	Participation	Diminution mortalité	Recul
Danemark	62 000	46%	18%	10 ans
Angleterre	153 000	38%	15%	8 ans
France	92 000	51%	16%	10 ans

- Le dépistage permet **de diminuer de 15 à 18% la mortalité** par cancer colorectal dans la population.
- La personne qui fait le test **diminue de 33% son risque individuel** de mourir d'un CCR



Participation

5 143 924 personnes testées

**Années 2009-2010
Taux de participation
Insee par département**

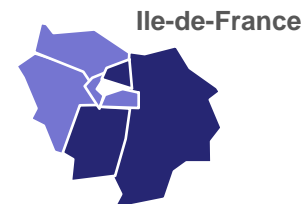
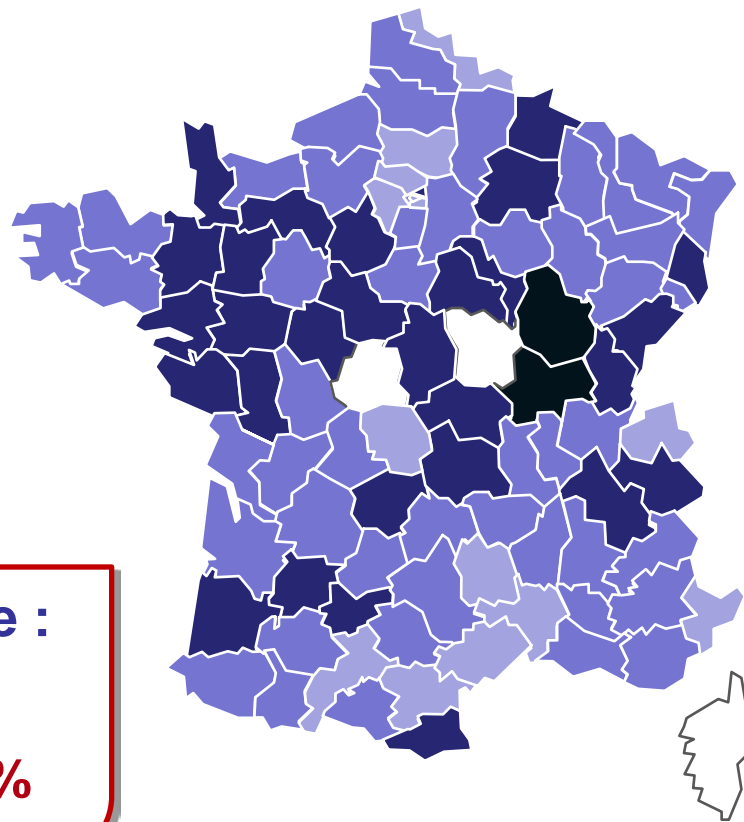
**Participation moyenne :
34%**



31,5%



36,5%



* Départements n'ayant pas 2 ans de recul depuis la mise en place de leur programme départemental



Guadeloupe



Martinique

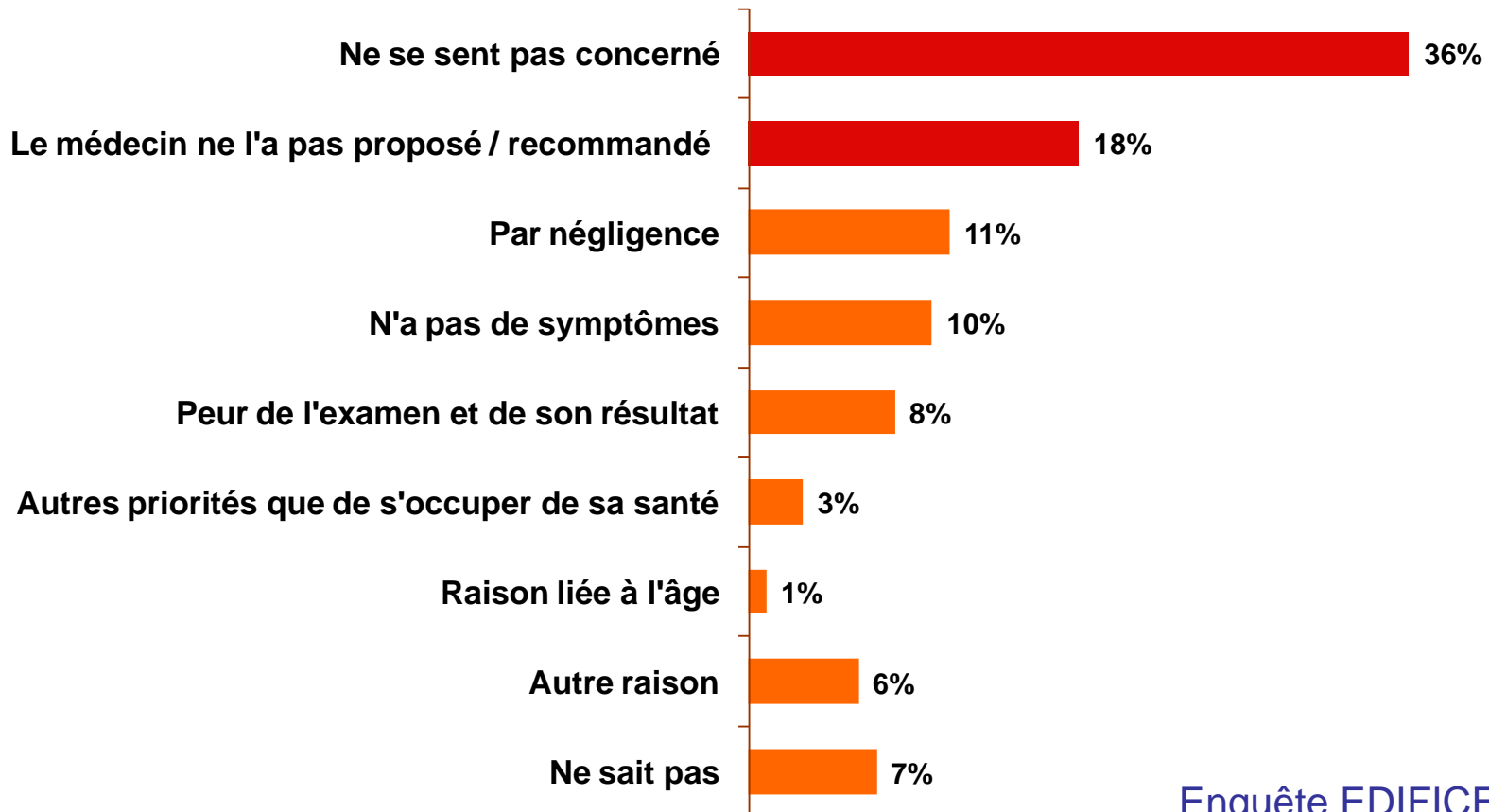


Guyane



Réunion

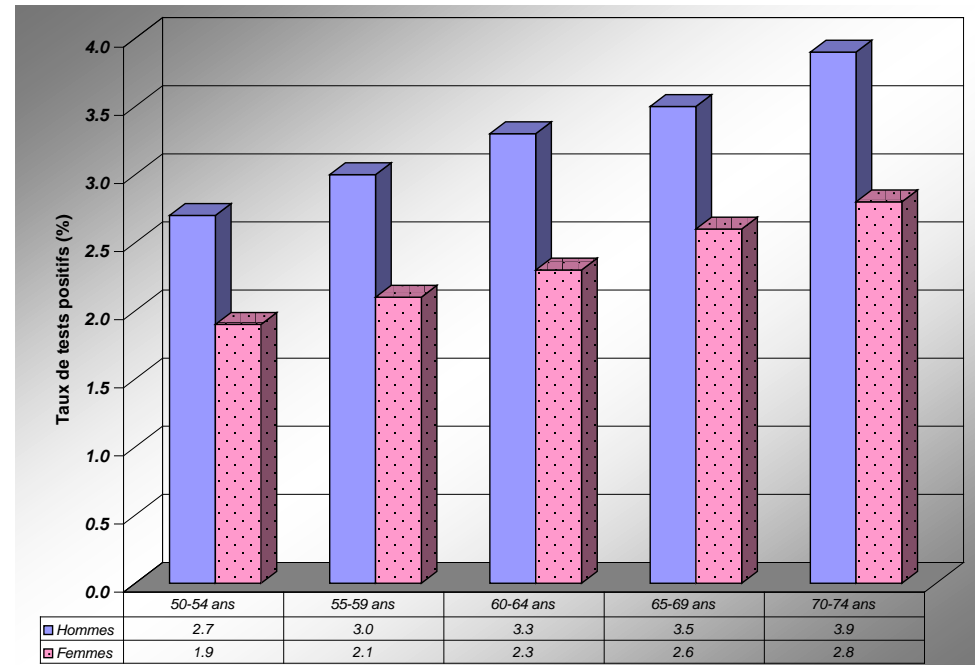
Raisons principales de non-participation



Taux de positif

- **Taux de tests positifs = 2,7 %**
 - Hommes : 3,2 %
 - Femmes : 2,3 %
- Effet de l'âge
- Disparités départementales :
 - 1,7 % à 4,0 %

Taux de tests positifs dans le programme national français de DO du CCR par sexe et âge : 2009-2010



InVS

Taux d'exclusion = 10,6 % (de 2 % à 20 %)

**Pourcentage de coloscopies réalisées chez les personnes éligibles =
88,3 %**

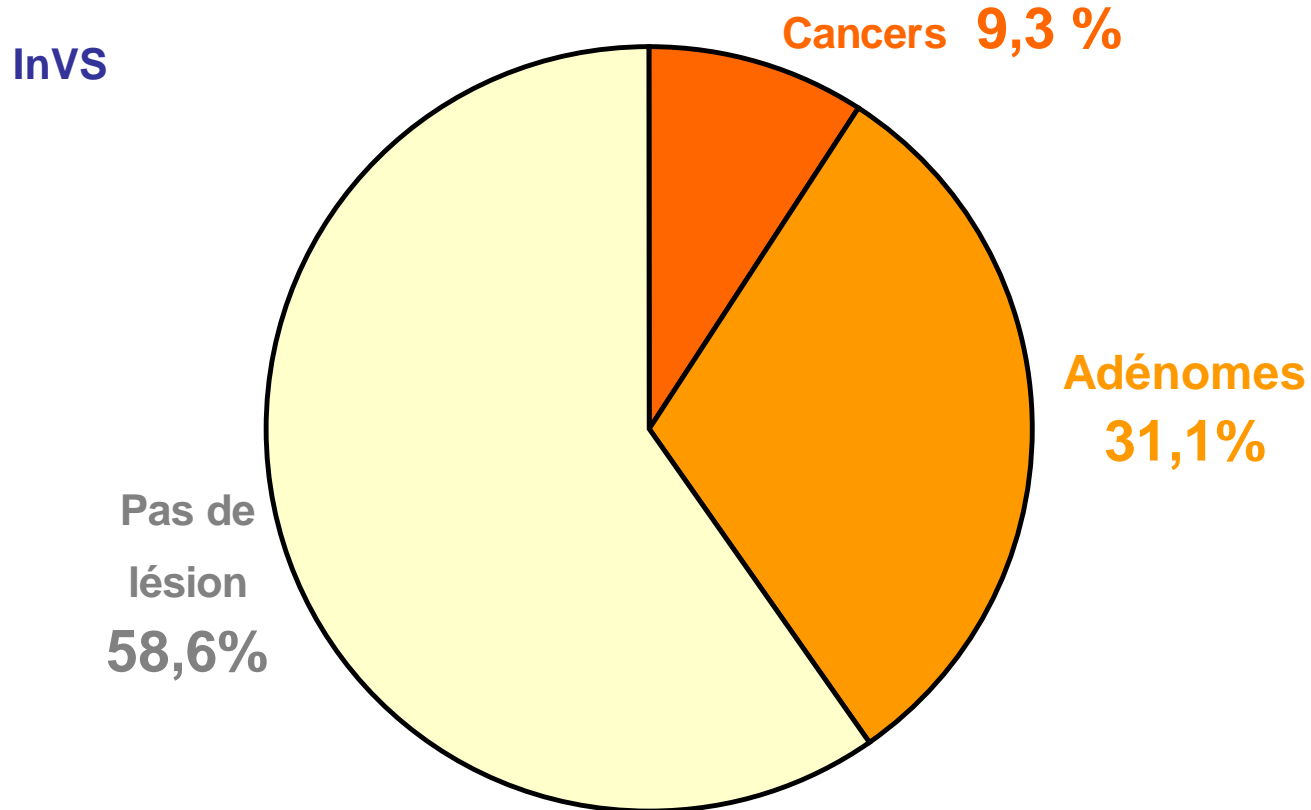
Délai moyen entre le résultat du test et la réalisation de la coloscopie :

101 jours

hommes = 87 jours, femmes = 117 jours

Pourcentage de coloscopies complètes = 94,0 %

Coloscopies après test positif



Après un test positif, une lésion est découverte à la coloscopie dans 40% des cas

Pour 8 000 000 de personnes invitées chaque année

4 000 000 tests réalisés (50%)

*Pour une
participation
de 50%*

108 000 tests positifs (2,7%)

92 880 coloscopies (86%)

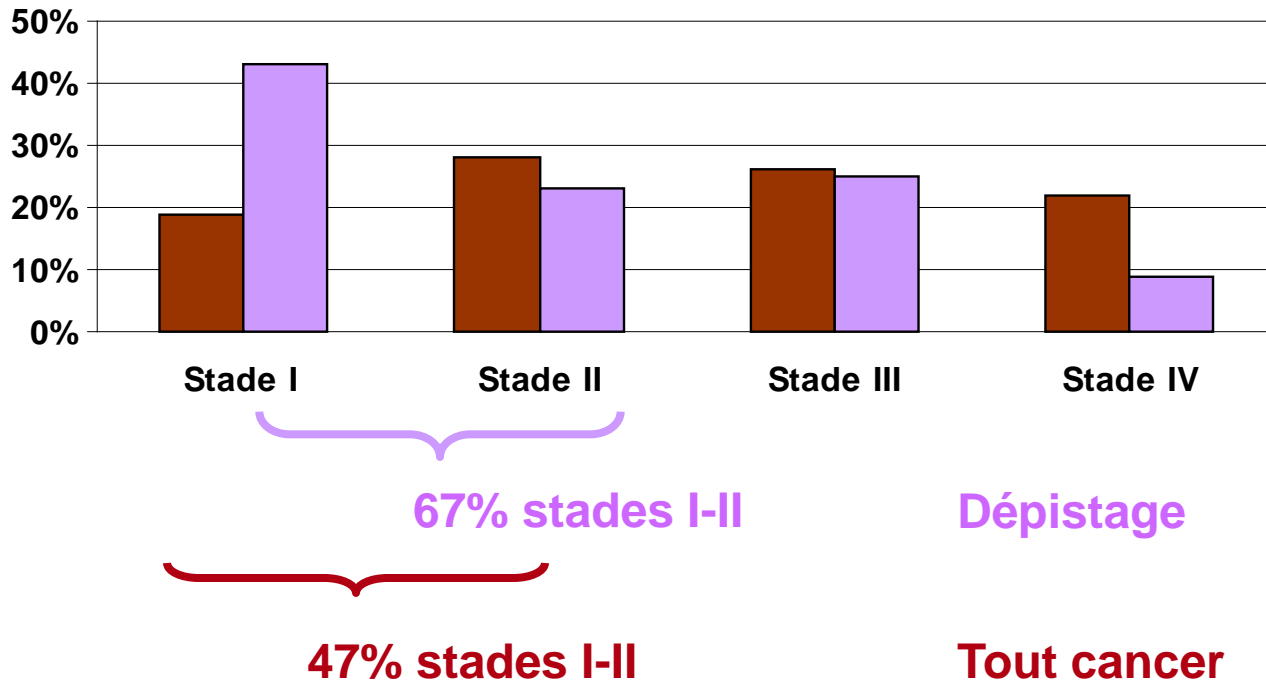
**37 600 lésions (40,3%)
par an**

{ - 28 900 porteurs d'adénomes (31,1%)
- 8 700 cancers (9,3%)

*projeté à partir expériences pilotes pour une campagne, sur deux ans

- **39 000** médecins généralistes ont remis le test Hemocult II®
- **9,5 millions** de tests réalisés 2003 à 2010
- **13 545 cancers** dépistés
- **54 068 porteurs d'adénomes** dont 58% à haut risque

Stade des cancers au diagnostic



	Survie relative à 5 ans
Stade I	94%
Stade II	80%
Stade III	47%
Stade IV	5%

Participation et coût d'une année de vie gagnée

Participation

 **mortalité**

coût par année de vie gagnée

participation 55%

18%

3 357 €

 10%

22%

- 20%

 10%

13%

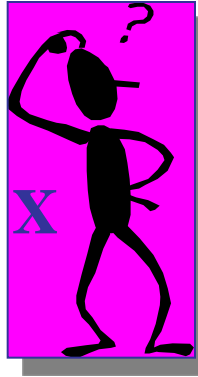
+ 31%

 20%

9%

+ 86%

Enjeux



H + F, 50 - 74
ans

*Lettre de relance
1*

3 mois plus tard

*Médecin
Généraliste*

*Invitation à consulter le
médecin traitant*

*Lettre de relance
2*

+

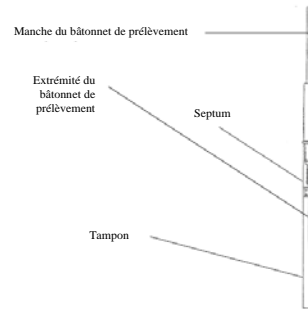


*Envoi du test directement
au domicile*

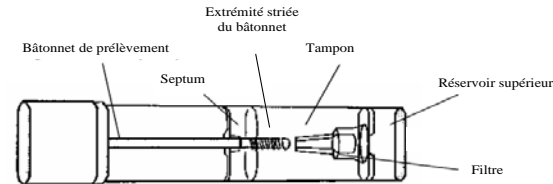
6 mois plus tard

Tests immunologiques à lecture automatisée

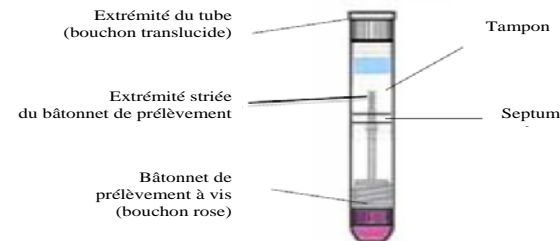
Magstream®
Fujirebio



OC Sensor®
Eiken
Chemical



FOB Gold®
Beckman Coulter



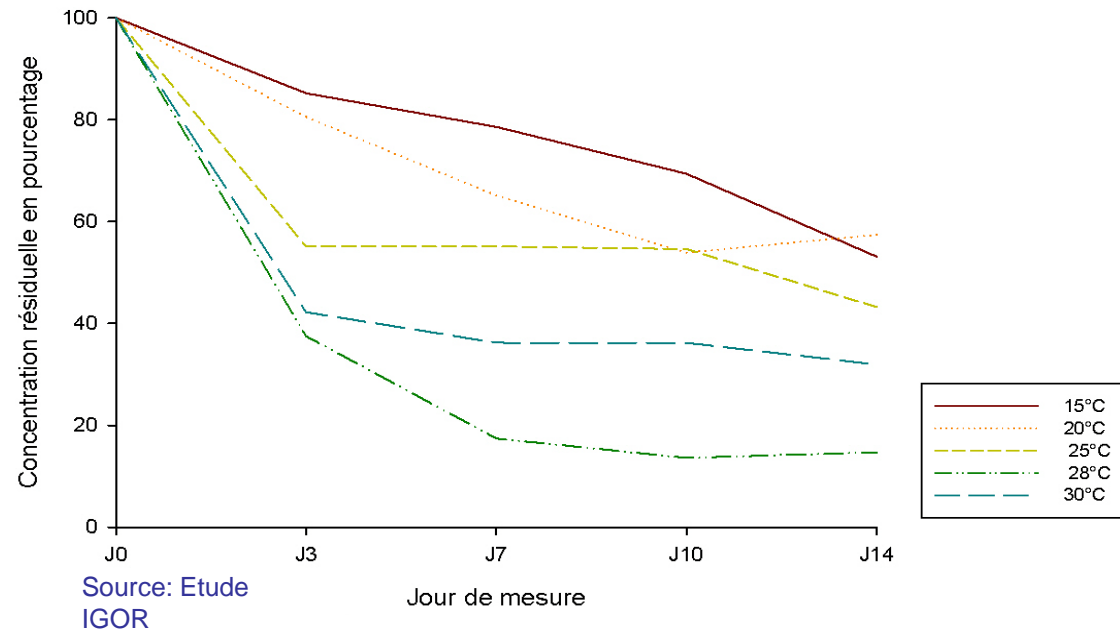
I-FOBT vs G-FOBT, quels avantages?

	TEST IMMUNOLOGIQUE	TEST AU GAIAC
Spécificité(Sp)/ Sensibilité(Se) ANALYTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Spécifique de la partie globine de l'Hb humaine Plus spécifique des saignements colorectaux Détecte des saignements plus faibles 	<ul style="list-style-type: none"> Non spécifique de l'Hb humaine Basé sur la mise en évidence de l'activité pseudoperoxydasique de l'hème. Peut interagir avec certains aliments et médicaments
Se /Sp CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Se [70%-85%] Sp [95-98%] → plus de faux positifs et donc de coloscopies inutiles 	<ul style="list-style-type: none"> Se [50%-60%] Sp ≈ 98%
Nbre de prélèvements(p)	<ul style="list-style-type: none"> 1 à 2 p sur 1 à 2 selles 	<ul style="list-style-type: none"> 6 p sur 3 selles
Lecture des tests	<ul style="list-style-type: none"> Automatisée: <ul style="list-style-type: none"> Lecture reproductible, analyses répétées Enregistrement et archivage informatique des résultats Renforcement de l'assurance qualité Ajustement du seuil de positivité et donc contrôle des taux de positivité et du rapport Se/Sp 	<ul style="list-style-type: none"> Visuelle (coloration bleue): <ul style="list-style-type: none"> Double lecture à 1 min, non réanalysable Pas d'archivage des résultats Qualitative : test positif ou négatif



Stabilité

Profil type de l'évolution de la [Hb] dans le tampon des tests immunologiques en fonction des délais et de la température.



- De façon hétérogène pour les tests immunologiques, le risque de protéolyse de la globine dans le tampon des tests augmente avec le délai avant lecture et les températures
- Risque associé: faux négatifs au moment de la lecture



Performances des tests immunologiques

- Les tests immunologiques permettent de détecter jusqu'à **2 à 2,5 fois plus de cancers** et **3 à 4 fois plus d'adénomes avancés** que le test au gaïac
- Le choix d'un seuil de positivité est étroitement lié au nombre de prélèvements réalisés
- Le choix d'une modalité d'utilisation doit permettre d'atteindre un compromis entre Se et Sp
- **Le prélèvement unique** est à considérer, son intérêt est à confirmer

Prélèvement unique , quels enjeux?

- **Performance:** sensibilité et spécificité équivalentes à 2 prélèvements, pour un seuil plus bas
- **Stabilité:** diminution du délai d'acheminement du test et par conséquent du délai d'exposition à des températures inadaptées
- **Participation:** pourrait favoriser la participation de la population cible
- **Coût:** diminué avec un prélèvement
 - Importantes différences de prix entre les 3 tests avec un rapport de 1 à 2 (estimations qui sont amenées à évoluer)

Conclusion

- Mettre en œuvre le test immunologique en France
- Tester des stratégies alternatives : coloscopie virtuelle vs video capsule
 - pour les non-répondeurs au dépistage
 - pour les patients refusant la coloscopie après un FOBT +
- Evaluer les nouveaux tests sanguins (protéomique, méthylation) vs test immunologiques
- Définir de nouveaux groupes à risque élevé nécessitant un test direct





CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale



Etat du Dépistage Organisé dans les autres pays

Dr Patrice Pienkowski
Montauban



Samedi 10 décembre 2011



Principaux tests disponibles

Analyse des selles « Stool based tests »	Détection de sang	Gaiac : gFOBT
		Immuno : iFOBT (FIT)
	DNA fecal	
Methodes morphologiques « Structural exams »	Endoscopiques	Coloscopie
		Sigmoïdoscopie : RSS
		Video Capsule Colique
	Radiologiques	LB (DCBE)
		Coloscanner
		Colo-IRM

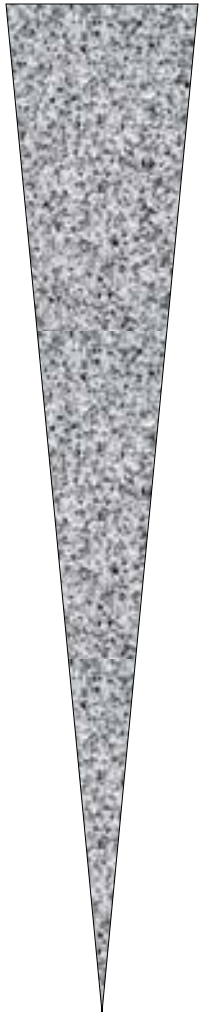
± Tests sériques (méthylation de l'ADN ...)

Principaux tests disponibles

Analyse des selles « Stool based tests »	Détection de sang	Gaiac : gFOBT
		Immuno : iFOBT (FIT)
	DNA fecal	
Methodes morphologiques « Structural exams »	Endoscopiques	Coloscopie
		Sigmoïdoscopie : RSS
		Video Capsule Colique
	Radiologiques	LB (DCBE)
		Coloscanner
		Colo-IRM





± Tests sériques (méthylation de l'ADN ...)

Critères d'efficacité d'un test de dépistage



- **A** : Réduction de la **mortalité globale** au niveau de la population générale (« *Invitationnal population-based studies* »)
- **B** : Réduction de la **mortilité individuelle** chez les patients bénéficiaires du test
- **C** : Réduction de l'**incidence** de la maladie dans la population générale
- **D** : Réduction de l'incidence de la maladie chez les patients bénéficiaires du test : **réduction du risque**
- **E** : Taux de découverte de lésion (sensibilité/spécificité) : **performance du test**

gFOBT

<p>Krönborg (<i>Lancet 1996;348:1437-74</i>)  Funen (1996)</p>	<p>-18% (10 ans)</p>
<p>Hardcastle (<i>Lancet 1996;348:1472-77</i>)  Nottingham (1996)</p>	<p>-15% (8 ans)</p>
<p>Faivre (<i>Gy 2004;126:1674-80</i>)  Bourgogne (2004)</p>	<p>-16% (11 ans)</p>
<p>Mandel (<i>NEJM 1993;328:1365-71</i>)  Minnesota (1993)</p>	<p>-33% (13 ans) Annuel/ volontaires/test rehydraté</p>

gFOBT



- « Des progrès restent à faire. Le dépistage du CCR tel qu'il est pratiqué actuellement ne remplit pas ses objectifs » (*R Benamouzig*)
- Taux de participation moyen : **34%** (*Campagne 2009-10; INCA*)
- Freins multiples / inégalités d'accès :
 - Manque de sensibilisation
 - Facteurs comportementaux : Peur du résultat, Procédure contraignante et peu séduisante
 - Implication inégale des professionnels de santé (médecin traitant)
 - Facteurs socio-économiques : Couverture sociale et précarité

Coloscopie

- Aucune étude sur la réduction de mortalité en population ++
- Le bénéfice de la coloscopie (mortalité) se limite-t-il au colon gauche?
 - Limites méthodologiques : Etudes observationnelles...
 - Qualité de la préparation
 - Expérience de l'opérateur
 - Carcinogénèse CCR proximaux

*Baxter. Ann Inter Med 2009;150:1-8
Brenner. J Natl Cancer Inst 2010;102:89-95
Singh. Am J Gastroenterol 2010;105:663-73*

Baxter (Ontario) : Colo index (1992 >...)- HGE 30% ; colo complète : 80%

Coloscopie

- Arguments indirects +++

- Diminution du risque et de la mortalité individuelle par CRC après polypectomie

Winawer National Polyp Study NEJM 1993;329:1977-81

Pignone - US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002;137:132-41

- Diminution prolongée du risque de CCR après coloscopie normale (72% à 10 ans)

Brenner. Gut 2006;55:1145-50

Singh. JAMA 2006;295:2366-73

Imperiale. NEJM 2008;359:1218-24

- **Brenner** : « *Protection from Colorectal Cancer after colonoscopy. A population-based study, Case Control Study* »

Brenner Ann Intern Med 2011;154:22-30

Mortalité (RR)	Global : 0.23	Distal : 0.15	Proximal : 0.43
----------------	---------------	---------------	-----------------

Coloscopie

- Dépistage « opportuniste »

Enquête SFED « *Deux jours d'Endoscopie* »

- 2009 et 2010 : 8% des coloscopies soit 100.000 patients
- 2008 : Taux de détection de polypes identique

- « On-going trials »

- Etudes populationnelles :

- Pologne
- Allemagne : incidence et mortalité (Sarre)
- Espagne : FIT biannuel vs coloscopie (2021)
- Pays-Bas : Coloscopie vs Coloscanner
- Europe du nord (NordICC trial) : coloscopie vs rien (2026)

- Groupes sélectionnés

- Italie : coloscopie vs RSS vs FIT

Coloscopie

OUTIL de DEPISTAGE
PREMIERE INTENTION

OUTIL de DIAGNOSTIC

COLLECTIF

INDIVIDUEL

Après test de dépistage +
(FOBT, ...)

Acceptabilité
3 à 13%

Enquête SFED
8 à 10%

Sigmoidoscopie (RSS)

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (FLEXI-SCOPE)

Etude multicentrique (n=14)

170.000 participants (55-64 ans) - randomisation 2:1 (113.000 vs 57.000)

40.600 RSS (71%)

Coloscopie totale si PA « avancé » (5%)

Suivi de 11 ans

	Incidence	Mortalité
ITT <i>sur 57.000 invités</i>	-23% RRd : 0.64 - RRp : 0.97	-31%
PP <i>Sur 40.600 RSS faites</i>	-33% RRd : 0.50 - RRp : 0.97	-43%

Sigmoidoscopie (RSS)

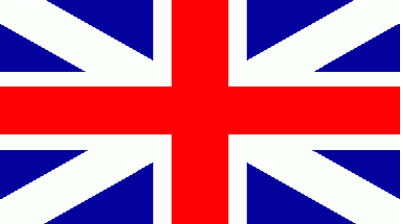
Mais...

- Critiques méthodologiques : POPULATION SELECTIONNEE
 - population sollicitée par courrier : n=368.000
 - 170.000 participants (46%)
 - taux de RSS : 71% >> **32%**
 - gain de mortalité moindre
- Etude Norvégienne (NORCCAP) : **NEGATIVE**
Hoff. BMJ 2009;338:b1846
- Etude Italienne (SCORE) *Segman. J Natl Cancer Inst 2011;103:1310-22*

	Incidence	Mortalité
ITT	-18%	NS
PP	-31%	-38%

Autres tests

- La **VCC** n'a pas été encore évaluée dans le dépistage en population de sujets à risque moyen
- Le dépistage par **coloscanner** n'a pas encore démontré d'efficacité sur l'incidence et la mortalité du CCR
- Le **LBDC** n'a plus qu'une place marginale dans le dépistage du CCR



Grande-Bretagne

- **NHS Bowel Cancer Screening Programme**
 - Juillet 2006
 - gFOBT biannuel
 - Médecins Généralistes exclus
 - Coloscopie NON remboursée en dépistage primaire

- **Introduction de la RSS** (*D. Cameron : 3/10/2010*)
 - Population entre 55 et 60 ans : RSS
 - A partir de 60 ans : gFOBT biannuel
(qu'il y ait eu RSS ou non avant)
 - Extension jusqu'à 75 ans prévue en 2011



Allemagne

- gFOBT depuis 1976 : annuel à partir de 44 ans (faible compliance, pas d'évaluation, efficacité inconnue)
- Introduction de la coloscopie : octobre 2002
- **Programme actuel :**
 - gFOBT annuel à partir de 50 ans
 - Coloscopie à partir de 55 ans, répétée une fois 10 ans plus tard
 - Si refus : gFOBT biannuel
- Critères de qualification des endoscopistes ++
- 2002-2005 : participation = 9/10%
- Evaluation sur mortalité en cours (Sarre)

Pologne

- Programme de dépistage individuel
« Coloscopie opportunistic »
 - 7 centres (2000) >> 57 (2005) - 50.000 patients fin 2004
 - Recrutement par Médecin Traitant
 - 50-66 ans

N.EnglJ Med 2006;355:1863-72

Italie

- Grande disparité géographique
- FOBT ou RSS
- Multiples programmes (72 dans 12 régions en 2007)
- Extension progressive souhaitée
- Programmes & ECR



Autres pays européens

- Luxembourg : 1998

- Coloscopie
- gFOBT si refus de la coloscopie
- Evaluation indirecte attendue (Registre des cancers)



- Autriche : 2005

- Idem Allemagne



- Finlande

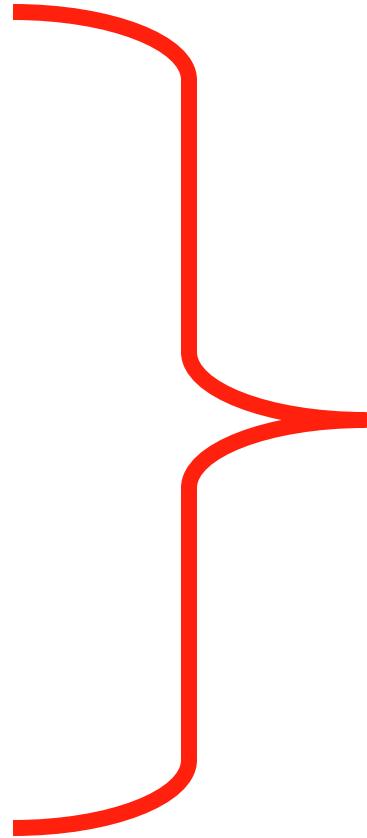
- gFOBT biannuel entre 60 et 69 ans
- Programme d'évaluation progressif
- Compliance : 71%





Autres pays européens

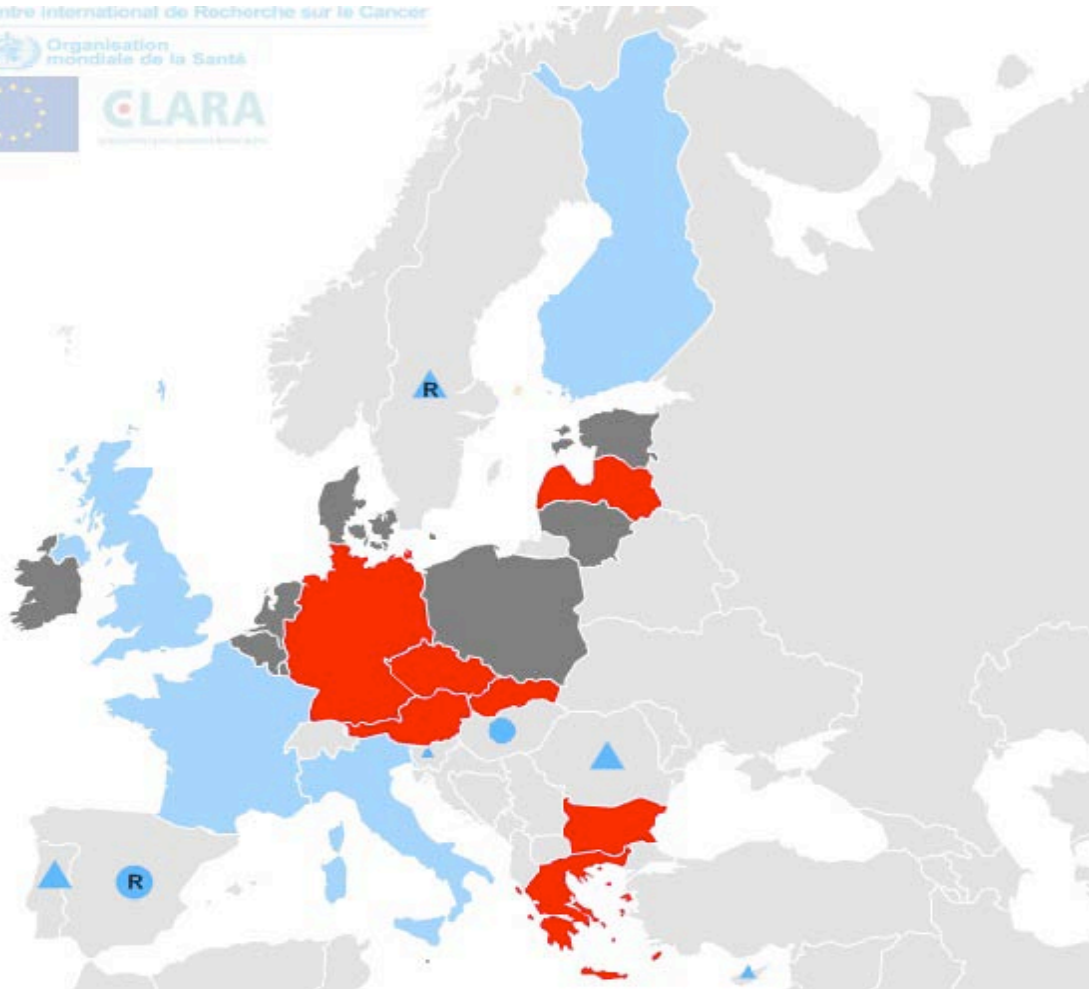
- Suisse
- Portugal
- Pays-Bas
- Hongrie
- Espagne
- Norvège
- Danemark



- Etudes pilotes
- Etudes contrôlées
- Actions locales
- Rien



Etat des lieux en Europe du dépistage par FOBT (2007)



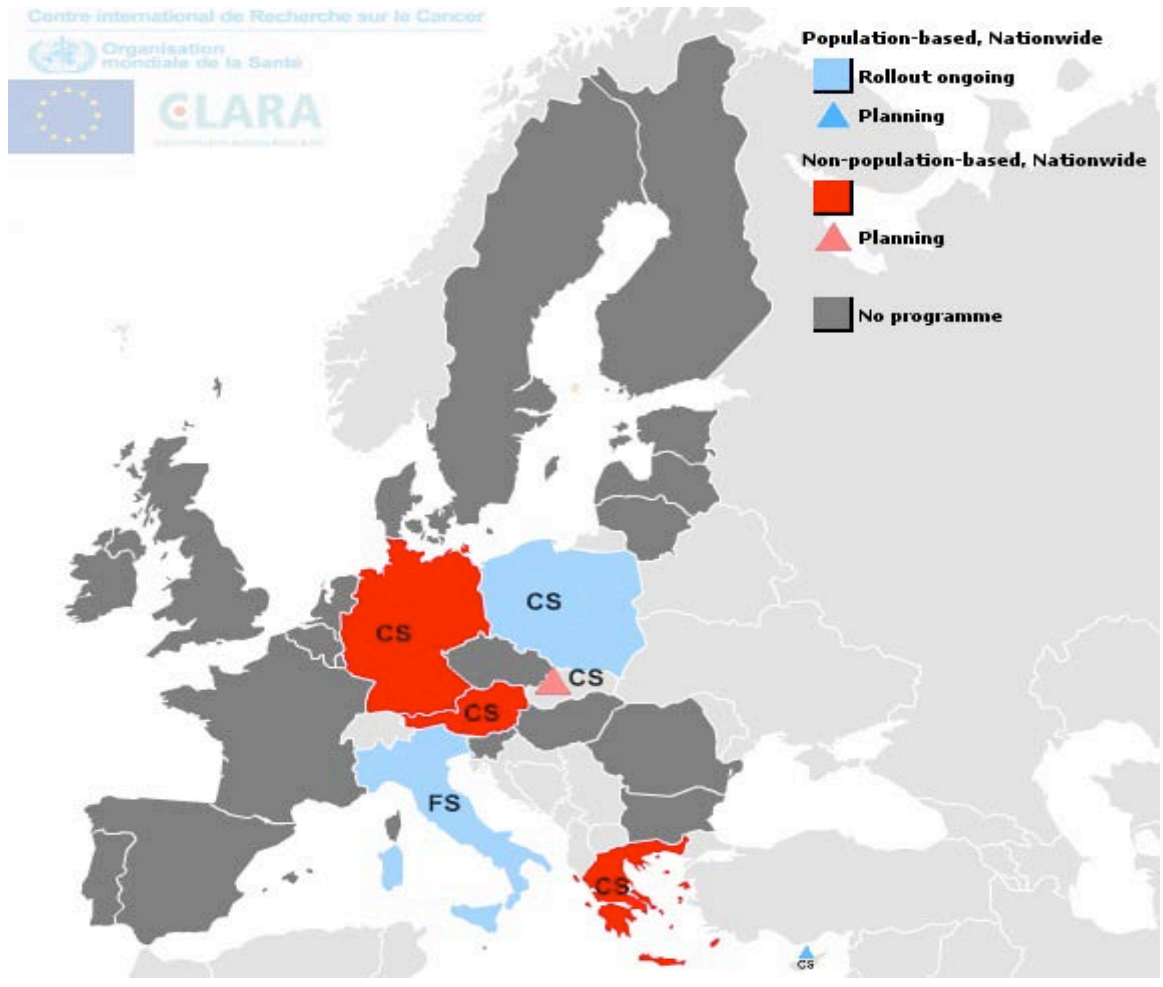
Programmes nationaux
populationnels en cours

Programmes nationaux
NON populationnels

- ▲ Etudes pilotes ou projet
- Nationaux ou régionaux

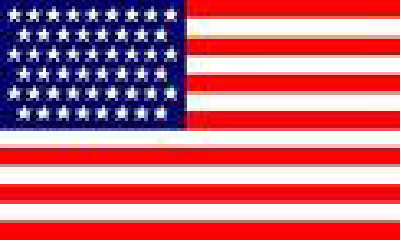


Etat des lieux en Europe du dépistage par coloscopie (2007)



Programmes nationaux
populationnels

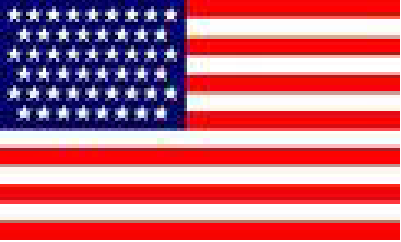
Programmes nationaux
NON populationnels



Etats-Unis

- **Recommandations 2008** (mise à jour)
 - American Cancer Society
 - US Multi-society Task Force (USMSTF)
 - American College of Gastroenterology
 - AGA
 - ASGE
 - American College of Radiology
- **Critères de choix**
 - Préférence individuelle
 - Politiques institutionnelles
 - Organismes payeurs : Assurances / Medicare
 - Accessibilité





Etats-Unis

OPTIONS

(≥ 50 ans)

HS FOBT ou FIT annuel

Anciens tests de faible sensibilité exclus (Hemoccult II)

DNA fécal (rythme?)

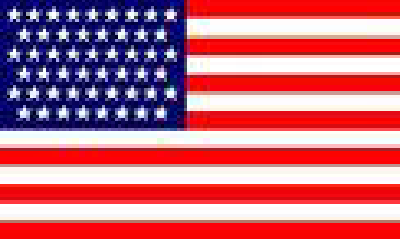
RSS tous les 5 ans (40 cm ou angle gauche)

Coloscopie tous les 10 ans ++ (Medicare - 2001)

LBDC tous les 5 ans

Colo-scanner tous les 5 ans

Préférence pour les méthodes de visualisation directe (cancer et lésions précancéreuses)



Etats-Unis

Percentage of adults aged ≥ 50 years who reported receiving a **FOBT** within the past year **and/or** a **lower endoscopy** within the past 10 years, by state

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)

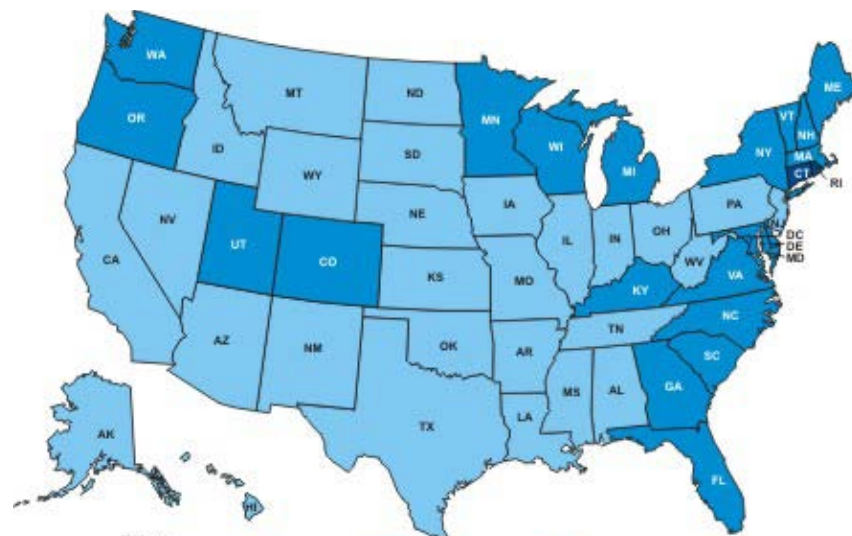
2004



Did not participate in the survey $\leq 50\%$ 50.1-60.0% 60.1-70.0% $\geq 70.1\%$

$\leq 50\%$

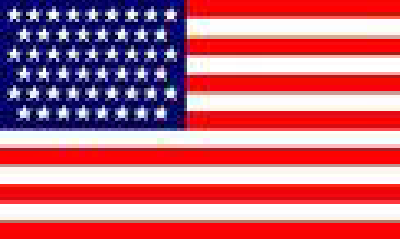
2006



Did not participate in the survey $\leq 50\%$ 50.1-60.0% 60.1-70.0% $\geq 70.1\%$

60-70%





Etats-Unis

Screening and Risk Factors Report All Races, Both Sexes,
Ages 50+ Healthy People 2010

RSS ou Colonoscopie dans les 10 dernières années	-West virginia : 51.7% -Floride : 65% -Connecticut : 73%
FOBT dans les 2 dernières années	-Utah : 8,6% -New Jersey : 17,4% -California : 27%





Canada

Screening Guidelines for Colorectal Cancer October, 2007

Canadian Cancer Society <i>(CCS, 2006)</i>	•FOBT biannuel > coloscopie ou LB + RSS si test positif
Canadian Association of Gy Canadian Digestive Health Foundation <i>(CAG/CDHF, 2004)</i>	•FOBT / 2 ans •RSS / 5 ans •LB /5 ans •Colo / 10 ans
National Committee on Colorectal Screening <i>(NCCS, 2002)</i>	•Hemoccult II™ annuel ou biannuel et LB ou RSS si +

➤ Pas de place pour la coloscopie virtuelle



Canada

Province	Programme de dépistage	Population cible	Méthode(s) de dépistage
Colombie-Britannique	À l'étude	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	À l'étude <ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Alberta (Edmonton)	Programme entier en 2009. Programme pilote de 2008 à 2009	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	<ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Saskatchewan	Projet proposé en juin 2008	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	<ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie ou autre méthode conseillée par un médecin
Manitoba	2007	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	<ul style="list-style-type: none">RSOSgColonoscopie (à la suite d'un RSOSg positif)
Ontario	2007	Les personnes à risque accru et à risque moyen âgées de 50 ans et plus	<ul style="list-style-type: none">RSOSgColonoscopie (à la suite d'un RSOSg positif)
Québec	À l'étude	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	<ul style="list-style-type: none">RSOSgColonoscopie (à la suite d'un RSOSg positif)
Nouveau-Brunswick	À l'étude	Les personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen sont à l'examen	À l'étude <ul style="list-style-type: none">TIRSOS et RSOSgColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Nouvelle-Écosse	En cour d'élaboration	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	À l'étude <ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Île-du-Prince-Édouard	En cour d'élaboration	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	À l'étude <ul style="list-style-type: none">TIRSOS et RSOSg
Terre-Neuve-et-Labrador	En cour d'élaboration	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	À l'étude <ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Territoires du Nord-Ouest	Oui (2008) Projet pilote	Personnes âgées de 50 à 74 ans à risque moyen	<ul style="list-style-type: none">TIRSOSColonoscopie (à la suite d'un TIRSOS positif)
Yukon	Non	s.o.	s.o.

La Société Canadienne du Cancer recommande aux hommes et aux femmes de plus de 50 ans de faire faire une **recherche de sang occulte dans les selles** au moins tous les 2 ans.

Décembre 2010

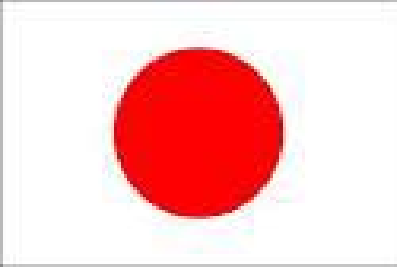


Société canadienne du cancer
Canadian Cancer Society



Australie

- Programme pilote : 2002-2004
- Mise en place d'un **programme national de dépistage utilisant l'iFOBt**, suivi de coloscopie si indiqué
- Première étape (2006-2008) cible les personnes entre 55 or 65 ans et celles ayant participé au programme pilote
- Mise en place d'un registre national de suivi
- Extension à une tranche d'âge plus large en fonction de l'évaluation initiale



Japon

- Programme national depuis 1992
(Estomac, sein, col uterin, poumon CCR et depuis 2002, HCC)
- Health and Medical Services Law for the Aged
- Recommandations revues en 2005
 - iFOBT annuel
 - \geq 40 ans
 - Si test positif : LB+RSS puis coloscopie depuis 2005
 - taux de participation : 18% en 2004**
 - taux d'examen diagnostique après test + : 60%
 - pas de contrôle de qualité centralisé

Saito H. Acta Endoscopica 2007,37:181188

Singapour

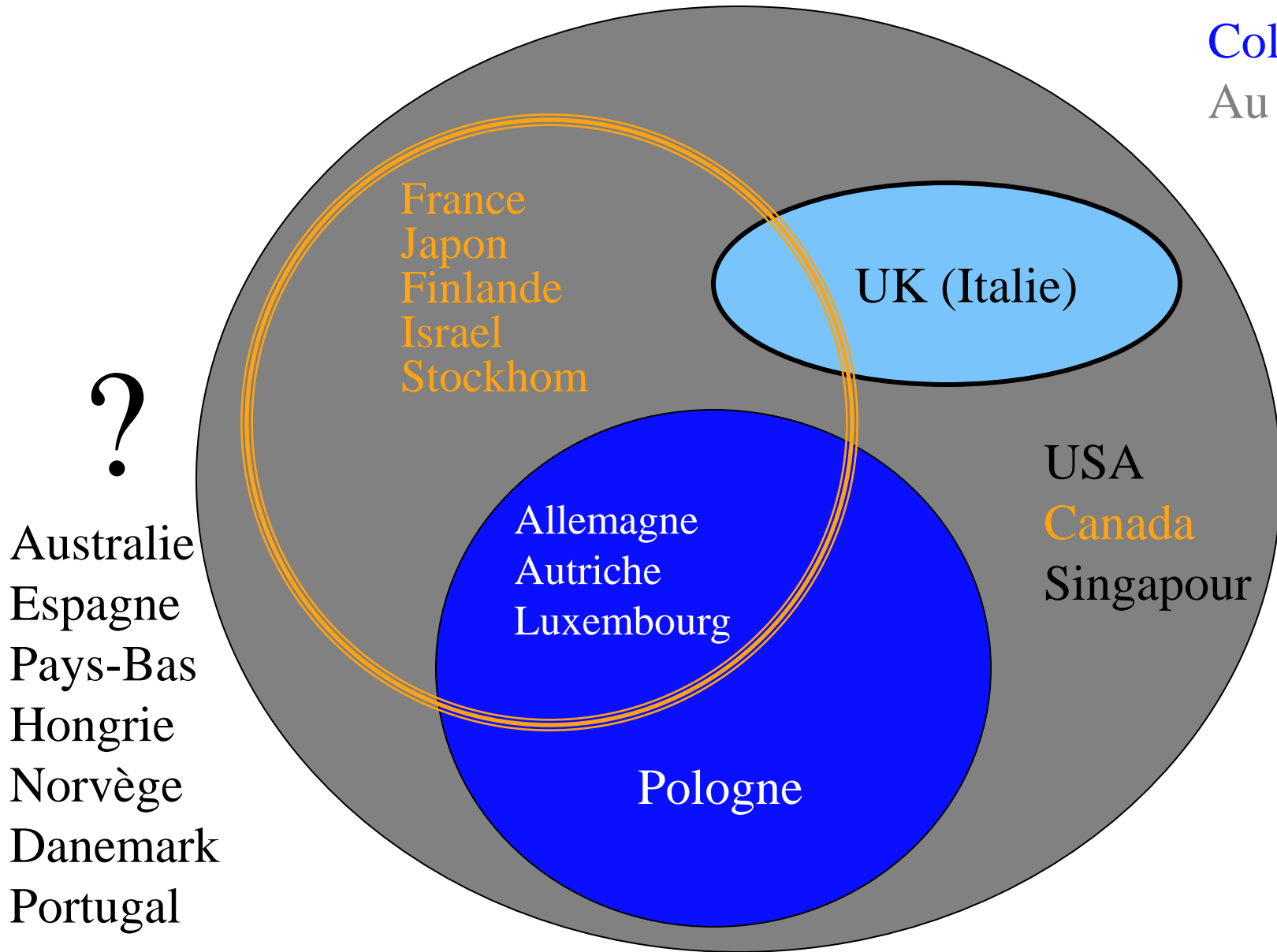
FOBT annuel OU RSS tous les 5 ans

OU LB tous les 5 à 10 ans OU Coloscopie tous les 10 ans



Synthèse

FOBT
RSS
Coloscopie
Au choix





Recommandations internationnales

(Patients à risque moyen)

Fonction des ressources locales et de l'incidence du CCR

- Niveau 1 : Coloscopie tous les 10 ans à partir de 50 ans
- Niveau 2 : Coloscopie unique à 50 ans
- Niveau 3 : RSS tous les 5 ans à partir de 50 ans
- Niveau 4 et 5 : RSS unique à 50 ans
 - 4 : coloscopie diagnostique si RSS positive
 - 5 : coloscopie diagnostique si lésion avancée
- Niveau 6 : FOBT annuel à partir de 50 ans



World Gastroenterology Organisation

Global Guardian of Digestive Health. Serving the World.



Conclusion

- Grande variabilité de pratique
- Résultats mitigés voire décevants / peu d'évaluation
- FOBT majoritaire : pas optimal - privilégier FIT et mode annuel
- Pragmatisme : améliorer de taux de dépistage global
 - Favoriser les stratégies composites : meilleure couverture?
 - Attention à la pensée unique

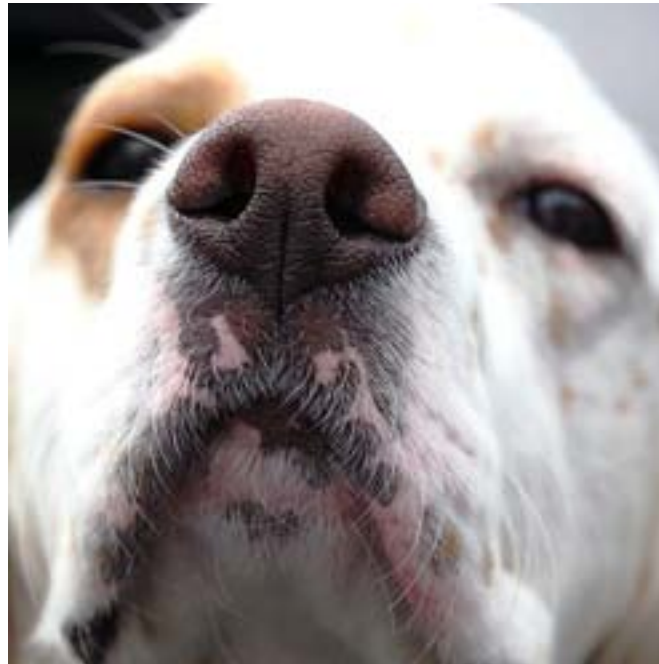
Futur ?



PRESS
RELEASE

Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection

Hideto Sonoda,^{1,6} Shunji Kohnoe,^{1,6} Tetsuro Yamazato,² Yuji Satoh,³ Gouki Morizono,⁴
Kentaro Shikata,⁵ Makoto Morita,⁶ Akihiro Watanabe,⁶ Masaru Morita,¹
Yoshihiro Kakeji,¹ Fumio Inoue,⁴ Yoshihiko Maehara¹



Early bowel cancer detected by dogs in Japan

By James Gallagher Health reporter, BBC news



Mardi 27 Mars 2012

**CANCER DU COLON
SI CÉCILE PEUT JOUR
MAMA DÉCÈS PEUT M
MOUS MOURIR. C'EST PEUT M**

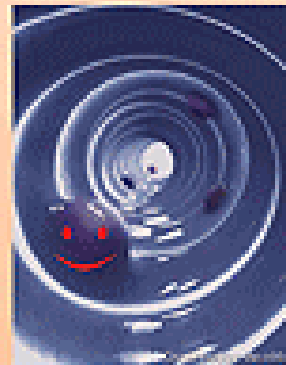
PRÉVENTION du cancer du côlon par endoscopie

la coloscopie peut vous sauver la vie !

Quel est votre risque ?

- Vous avez vous même ou dans votre famille des antécédents de polypes ou de cancer colique ?
- Vous avez une maladie inflammatoire du côlon (RCH, Crohn) ?
- Vous avez une anémie ou constaté du sang dans les selles ?
- Vous avez des modifications récentes du transit intestinal après 50 ans ?

**Si vous répondez OUI à une seule de ces questions, votre risque est ÉLEVÉ
Parlez-en à votre Médecin Généraliste ou à votre Gastro-entérologue qui vous proposera une COLOSCOPIE**



Mardi 27 Mars 2012

Lieux de participation et d'informations :
www.prevention-cancer-du-colon.fr
www.lehavre.com - www.cregg.org - www.afg.fr
www.sfgp.org - www.sfdl.org
www.sngp.org - www.sngp.fr - www.sngp.org

4^{ème} Journée d'Information (gratuite)
dans les cabinets médicaux,
les cliniques et les hôpitaux

*Enlever un polype bénin par coloscopie
permet d'éviter un cancer du côlon*



Avec le soutien :

www.prevention-cancer-du-colon.fr

Aspects et enjeux juridiques du dépistage du CCR

Me Corinne Daver
Equipe Santé - Cabinet Fidal Paris



Samedi 10 décembre 2011



- **Le dépistage : définition**

- **Définition de l'OMS 1970 J.M.G. Wilson (rapport – Londres)**

La Conférence de la CCI sur la Prévention des Maladies chroniques qui s'est tenue en 1951 a donné la définition suivante: « Le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests, d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passées jusque là inaperçues. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le départ entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être envoyées à leur médecin pour diagnostic et, si besoin est, traitement. »¹ Il est à

- **Définition dans le CSP : L.3121-2 s. D.3121-21 S (VIH)**

Définitions préalables

- **Dépistage et prévention : principe art. L.1110-1 CSP**

*Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en oeuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. **Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible.***

- **Importance du rôle actif du patient !**
- **Le dépistage n'est pas défini dans le CSP (hors HIV) mais la prévention oui... et elle s'impose (droits/obligations)**

● Dépistages : 3 scenarii

- Dépistage de patients déjà pris en charge (suivi, voire continuité des soins)
- Dépistage de personnes non encore prises en charge (sujets à risques, âge, antécédents, exposition...)
- Dépistage « obligatoire »/systématique

● Donc dépister... Est-ce réaliser un acte de soins ?

- Définition de l'acte de soin (HAS 2007)

Un acte de soins est un ensemble cohérent d'actions et de pratiques mises en œuvre pour participer au rétablissement ou à l'entretien de la santé d'une personne. Un acte de soins peut se décomposer en tâches définies et limitées, qui peuvent être indépendantes dans leur réalisation.

- Détermination du point de départ de l'acte de soin :

R.4127-32 CSP :

« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents ».

Proposer le dépistage une obligation pour le médecin ?

● En pratique... :

- Un praticien ne propose pas à un patient qu'il suit de réaliser des dépistages du CCR après avoir été informé
 - Soit des antécédents familiaux
 - Soit de précédents chez ce patient

Il pourra voir incontestablement sa responsabilité engagée sur plusieurs fondements :

Défaut d'information, faute dans le suivi du patient

Conséquences au « minimum » : perte d'une chance d'échapper à la survenue de la pathologie ou à tout le moins dans son étendue...



- Le dépistage peut donc être source de responsabilités pour le praticien
 - S'il ne le propose pas
 - Si une faute est commise lors de sa réalisation (RCM classique)

Proposer le dépistage une obligation pour le médecin ?

- Une obligation pour le médecin ?
 - L.1110-1 CSP Dépistage et prévention
 - R.4127-32 CSP : *Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents*
 - Renvoi aux « soins »
 - R.4127-35 CSP : *Le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. ...*
 - Dépister, prévenir...soigner

Bénéficiaire d'un dépistage, un droit pour le patient ?

- Un droit pour le patient ?

- Le patient a droit aux « meilleurs soins »

L.1110-1 CSP :

« Le droit fondamental à la protection de la santé doit être mis en oeuvre par tous moyens disponibles au bénéfice de toute personne. Les professionnels, les établissements et réseaux de santé, les organismes d'assurance maladie ou tous autres organismes participant à la prévention et aux soins, et les autorités sanitaires contribuent, avec les usagers, à développer la prévention, garantir l'égal accès de chaque personne aux soins nécessités par son état de santé et assurer la continuité des soins et la meilleure sécurité sanitaire possible. »

Bénéficiaire d'un dépistage c'est le droit d'être informé...

- **Le patient a le droit de disposer d'une information la plus « complète » :**

L.1111-2 CSP

Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, **traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.**

● Dépister :

- Un acte de soins (prévention)
- Une obligation pour le praticien
- Un droit pour le patient



Mais le patient va jouer un rôle actif

● INFORMER

- Qui informe ?
- Qui informer ?
- Quand ?
- Comment ?

- Le « passage » à l'acte de SOINS

- Qui décide ? Le patient informé doit décider

- Pourquoi ?

- Fondement juridique = Droit au respect de l'intégrité du patient

Si : « Il ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain qu'en cas de nécessité médicale pour la personne ou, à titre exceptionnel, dans l'intérêt thérapeutique d'autrui... » (art. 16-3 § 1er CC)

Pour être en mesure d'autoriser cette atteinte, le patient devra disposer de tous les éléments d'information nécessaires pour qu'il puisse, valablement, consentir :

« Le consentement de l'intéressé doit être recueilli préalablement hors le cas où son état rend nécessaire une intervention thérapeutique à laquelle il n'est pas à même de consentir » (art.16-3 § 2 CC – L.1111-4 et R.4127-36 CSP).

Le patient décide d'accepter ou **NON** les SOINS

- **Donc, seul, le patient décide ? Lui seul peut décider mais il prend la décision avec le professionnel de santé :**

L.1111-4 CSP : *Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé.*

- **Quid du mineur ?**
- **Quid du majeur représenté ?**
- **Quid du refus de soins des parents, représentants légaux**
 - L.1111-4 Le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit être systématiquement recherché s'il est apte à exprimer sa volonté et à participer à la décision. Dans le cas où le refus d'un traitement par la personne titulaire de l'autorité parentale ou par le tuteur risque d'entraîner des conséquences graves pour la santé du mineur ou du majeur sous tutelle, le médecin délivre les soins indispensables.

Le refus de soins doit être respecté

- **Le refus de soins est un droit**
 - **L.1111-4 CSP** Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre tout traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en oeuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Il peut faire appel à un autre membre du corps médical. Dans tous les cas, le malade doit réitérer sa décision après un délai raisonnable. Celle-ci est inscrite dans son dossier médical. Le médecin sauvegarde la dignité du mourant et assure la qualité de sa fin de vie en dispensant les soins visés à l'article L. 1110-10.
- **Mais il doit être éclairé dans ces conséquences**
- **Et s'il s'agit d'un mineur... le médecin intervient ou via le juge**
 - **L.1111-4 CSP**
 - **372s CC**
- **Mais attention aux incidences pour le praticien !**

- **Comment concilier avec ces droits/obligations et la pratique ?**
 - **Doit-on convaincre le patient ?**
 - **Peut-on mettre en place un dépistage sans le dire au patient ?**
 - **Peut-on aller à l'encontre de la volonté des parents ?**
 - **Comment se prémunir contre une action en responsabilité**
 - **Comment prouver que l'on a informé ?**
 - **Doit-on rappeler les patients ? (incidences déontologiques...)**
 - **...**



**INFORMER ... La meilleure garantie de la diligence accomplie
Et consigner les diligences effectuées dans le DM**



CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale



Prise en charge du cancer gastrique en 2011

Des biopsies au stade métastatique

R. Guimbaud



Samedi 10 décembre 2011



Préambule

- **Hors bilan diagnostique et pré-thérapeutique**
- **Hors Cancer superficiel de l'estomac**
- **Hors Chirurgie**

Prise en charge du cancer gastrique en 2011

A visée curative

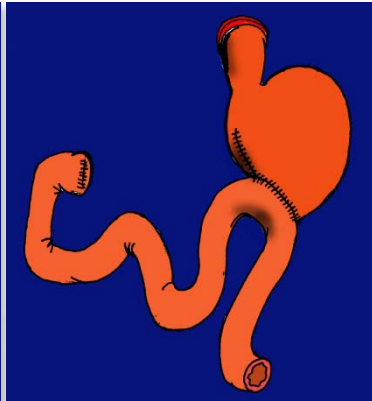
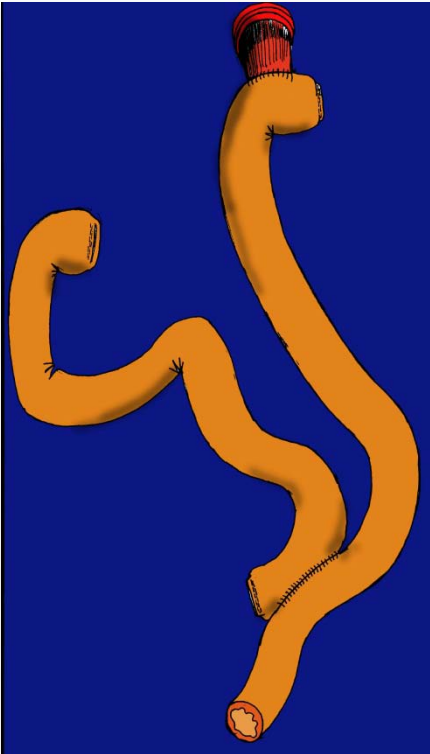


Samedi 10 décembre 2011

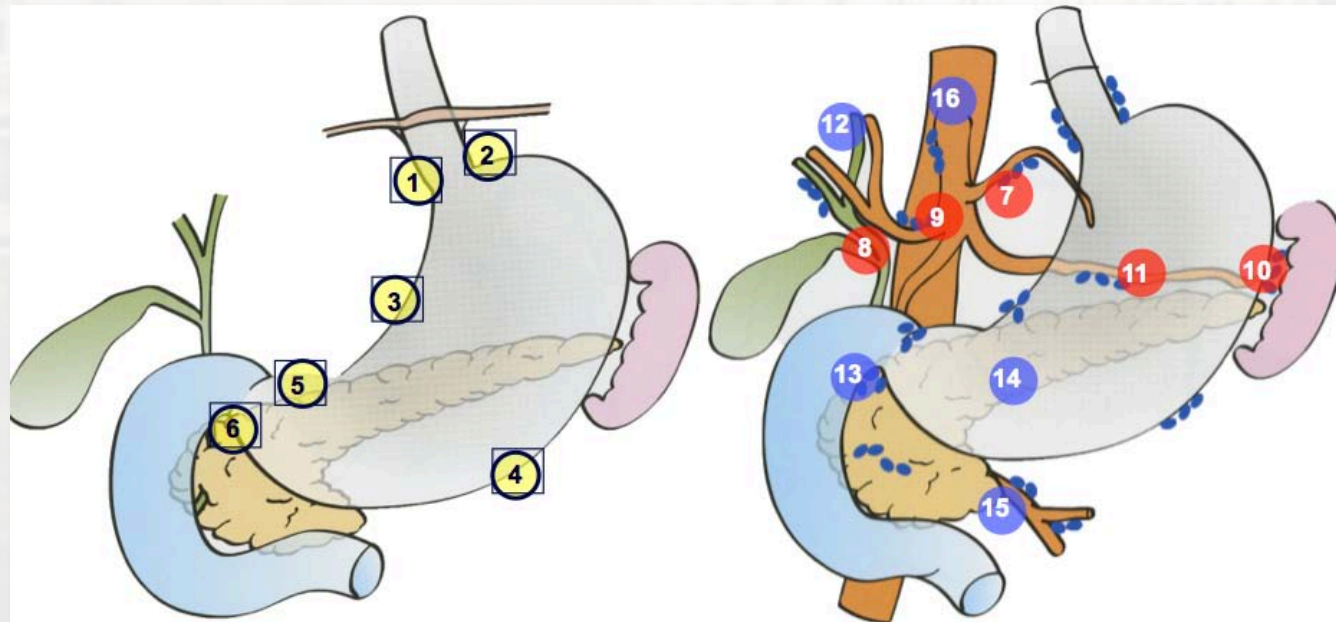


La chirurgie

- Exérèse gastrique



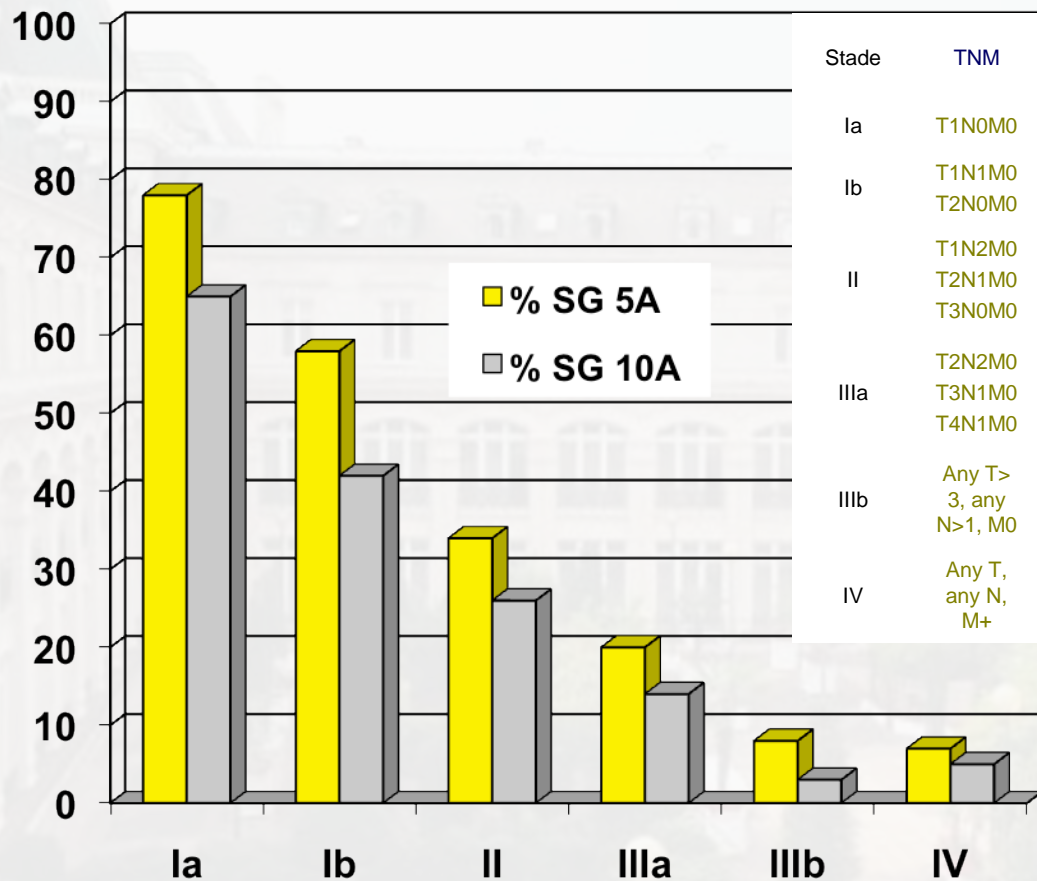
- Curage





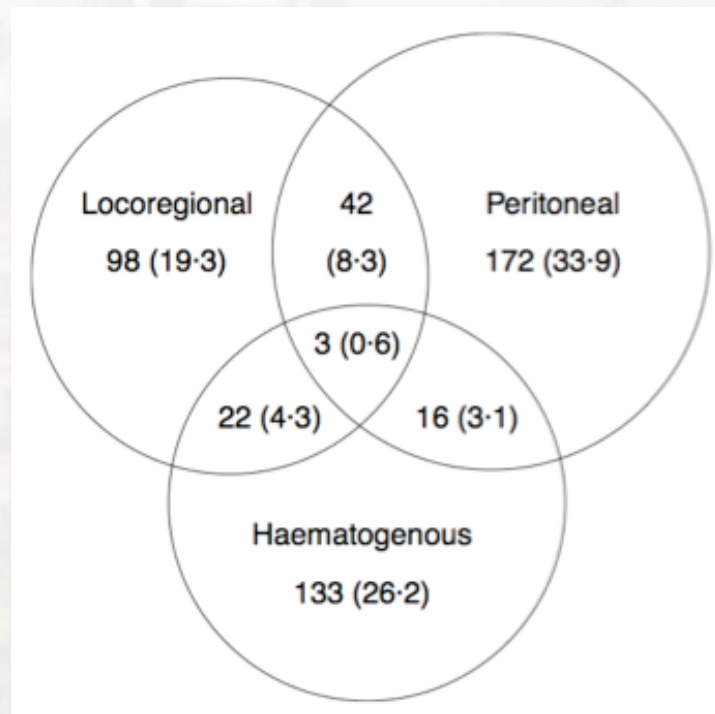
Après résection R0 :

60% de rechute... 20 à 30% de survie à 5 ans



Cancer 2000
Am College of Surgeons Commission on Cancer
Am Cancer Society

Br J Surg 2000;87: 236-42 (Yoo et al) et 353-7 (Machara et al)



Traitements complémentaires à la chirurgie

Sakuramoto NEJM 2007



CHIR
 R_0

Chimio.

Macdonald NEJM 2001



CHIR
 R_0

Radio.

Chimio.

MAGIC NEJM 2006



Chimio.

CHIR
 R_0

Chimio.

Chimiothérapie adjuvante

Sakuramoto S et al. NEJM 1^{er} novembre 2007 (vol 357, n° 18:1810-1820)



CHIR
R₀

Chimio.

R

S-1

40-60mg bid for 28 days q6w
for 12 months

observation

D2 dissection

n = 1059

Oct. 2001 - Dec. 2004

Pts#	3ys-SG	3ys-SSR
529	80.5%	72.2%
530	70.1% p=0.0024 HR=0.68	60.1% p<0.0001 HR=0.62

Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer

A Meta-analysis

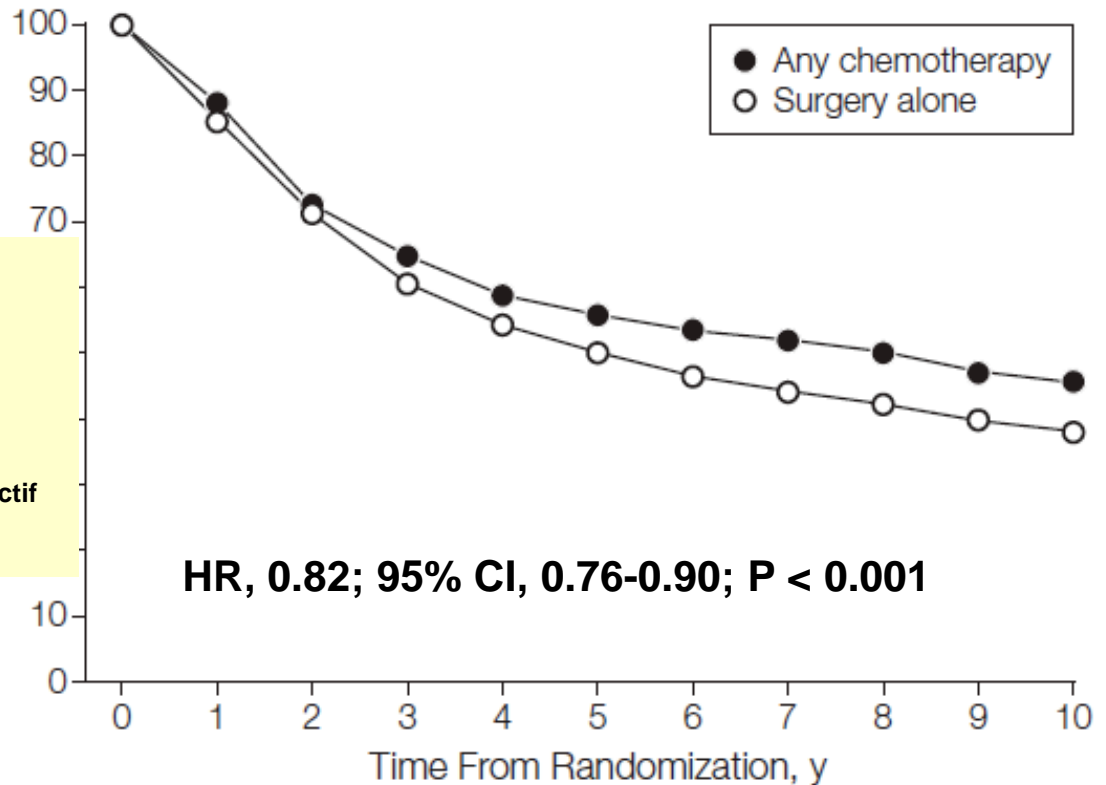
The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group*

Méta-analyse

- Essais phase III chimio vs chirurgie seule
- Chimio : mono (5FU, MMC...) ou polychimio
- Recrutement patients avant 2004
- 31 essais identifiés (6390 patients)
- 17 essais / 3838 malades inclus : 60% de l'effectif
- suivi médian > 7 ans

SG 5 ans : 49.6% vs 55.3%

Sans hétérogénéité / schéma de chimio



No. at risk

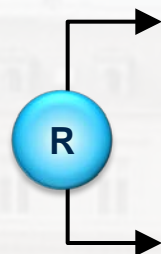
Any chemotherapy	1924	1688	1385	1217	1080	929	709	526	390	297	243
Surgery alone	1857	1568	1300	1092	952	782	583	407	267	172	138

Etude CLASSIC : XELOX post-opératoire.

Y. Bang et al., ASCO 2011, LBA 4002



Phase III
Estomac ou JEG
Stades II & III
Curage D2
N = 1035



Rien

Capécitabine – Oxaliplatine

C : 1000 mg/m² x 2 /j x 14j – O : 130 mg/m²
8 cycles Ttes les 3 semaines

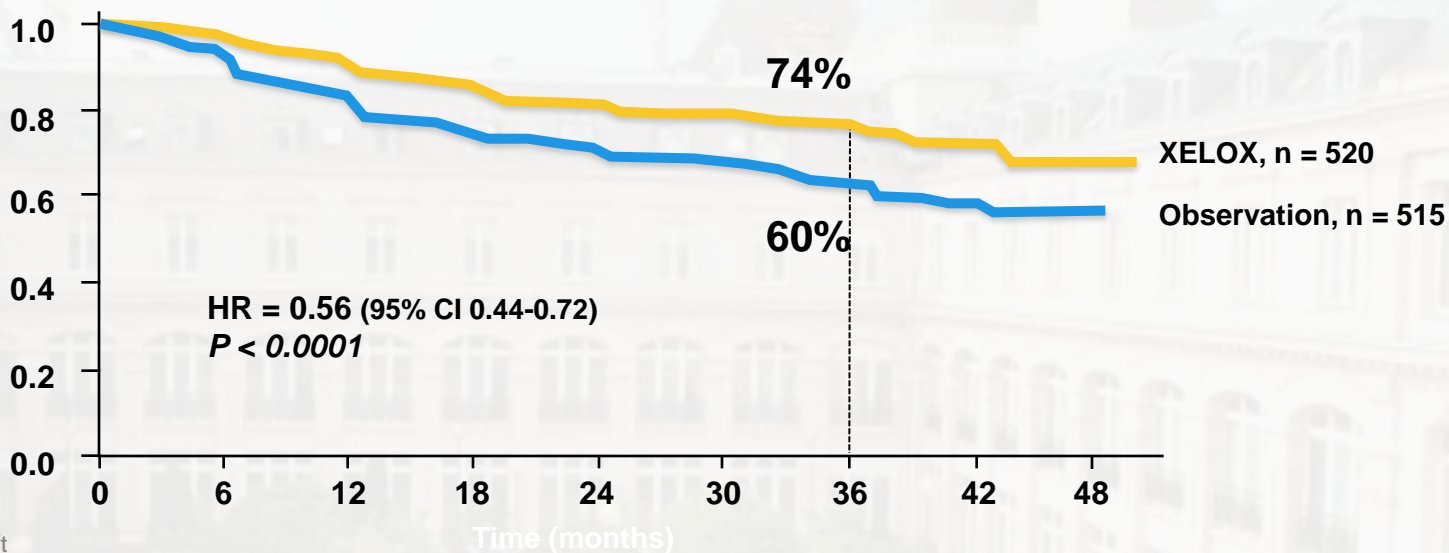
→ Objectif I : SSR 3 ans

- Passer de 56,2% à 65% pour bras Xelox
- Stratification : stade & pays ; covariables : âge, sexe, pN
- Délai randomisation : 6 semaines post-op.

- Antre : 45% / Corps : 35%
- Stade II / III : 50/50%
- Médiane N examinés : 42 !
- pN+ : 90%

Etude CLASSIC : survie sans récidence.

Y. Bang et al., ASCO 2011, LBA 4002



No. left

Time (months)

XELOX	520	443	410	333	246	166	74	30	10
Obs.	515	414	352	286	209	147	58	22	6

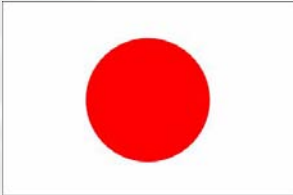
ITT

Median follow-up 34,4 months (range 16-51)

Survie globale : non mature

Traitements complémentaires à la chirurgie

Sakuramoto NEJM 2007



Option

Macdonald NEJM 2001



MAGIC NEJM 2006



standard

CHEMORADIOTHERAPY AFTER SURGERY COMPARED WITH SURGERY ALONE
FOR ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL
JUNCTION

JOHN S. MACDONALD, M.D., STEPHEN R. SMALLEY, M.D., JACQUELINE BENEDETTI, PH.D., SCOTT A. HUNDAHL, M.D.,
NORMAN C. ESTES, M.D., GRANT N. STEMERMANN, M.D., DANIEL G. HALLER, M.D., JAFFER A. AJANI, M.D.,
LEONARD L. GUNDERSON, M.D., J. MILBURN JESSUP, M.D., AND JAMES A. MARTENSON, M.D.



CHIR
 R_0

Radio.

Chimio.

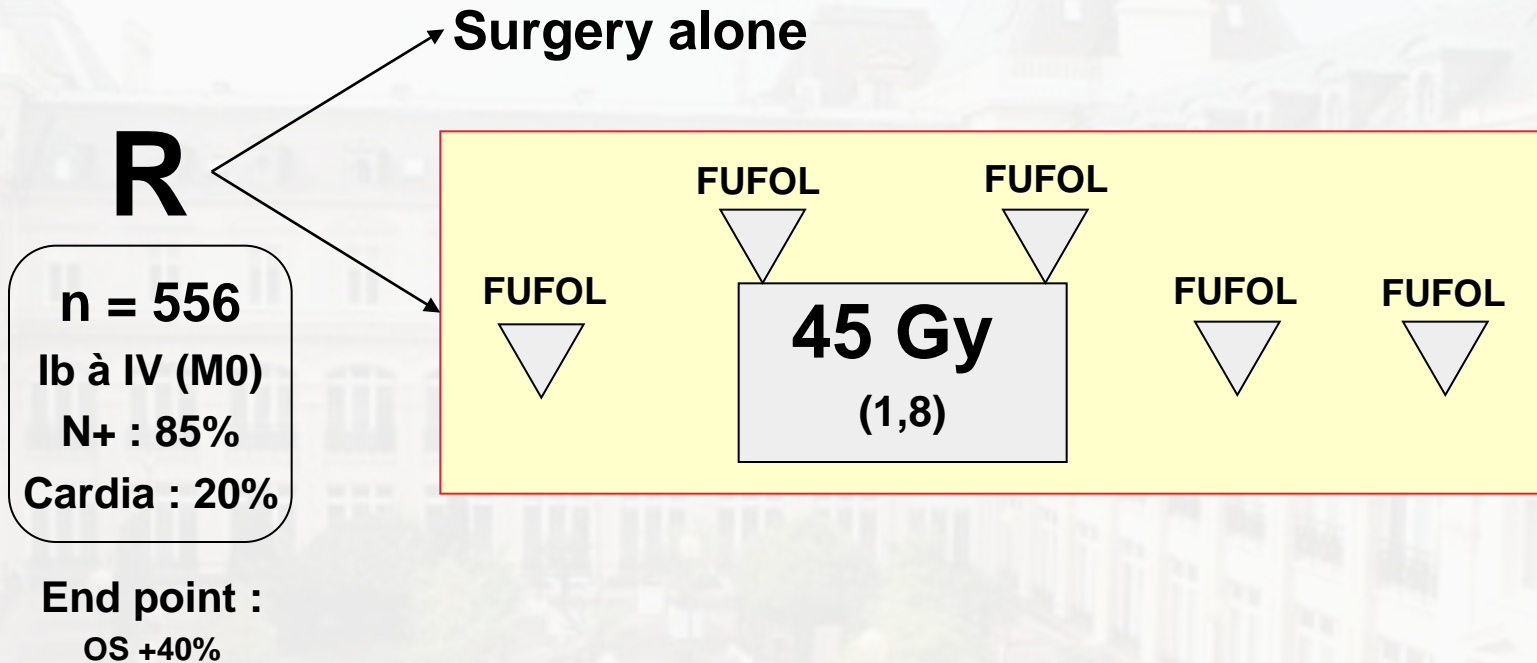


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

N Engl J Med, Vol. 345, No. 10 · September 6, 2001

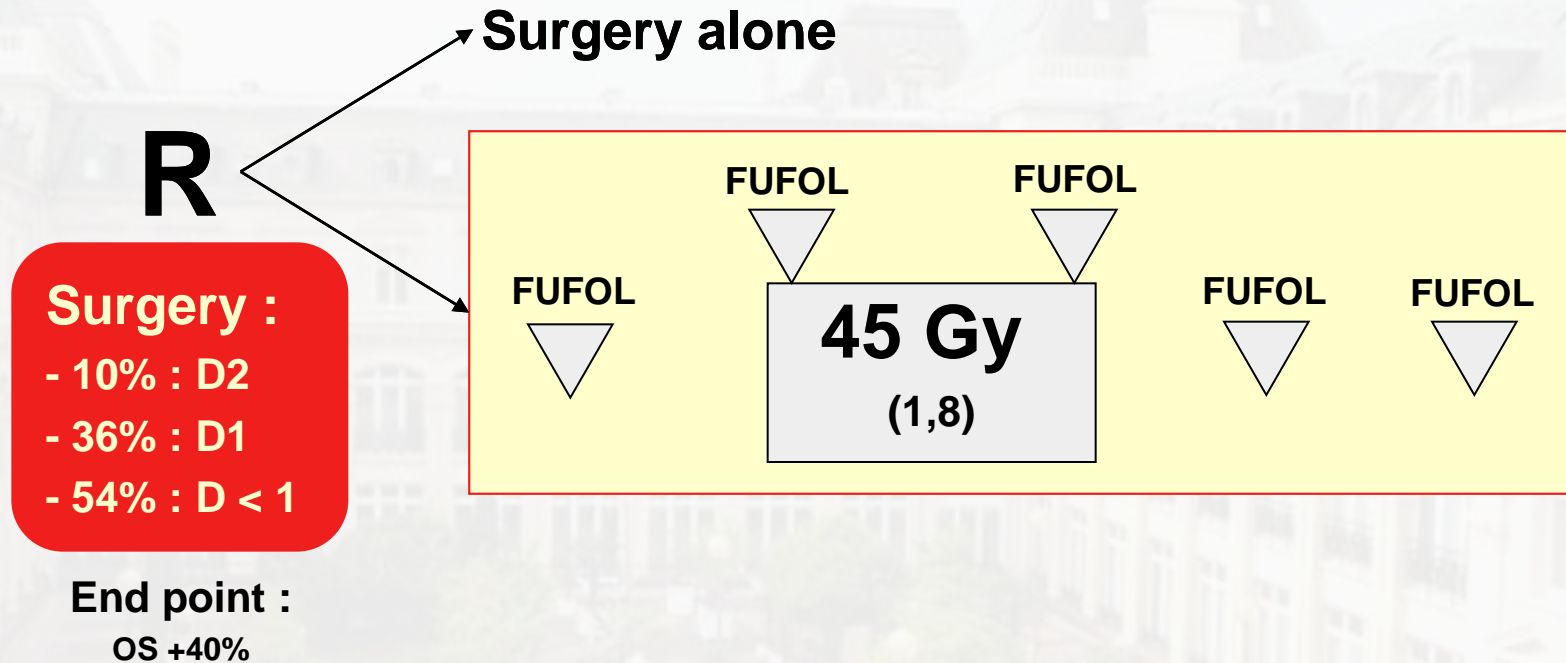
Radio-chimiothérapie post-op..

Mac Donald et al, NEJM 2001,345 (10)



Radio-chimiothérapie post-op..

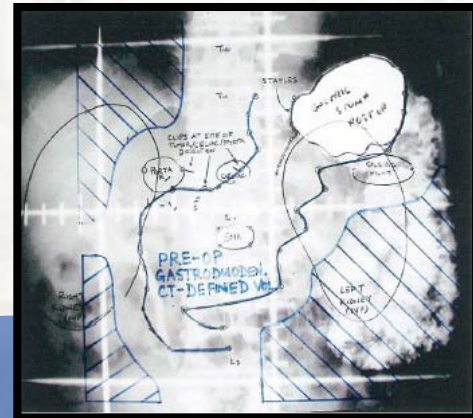
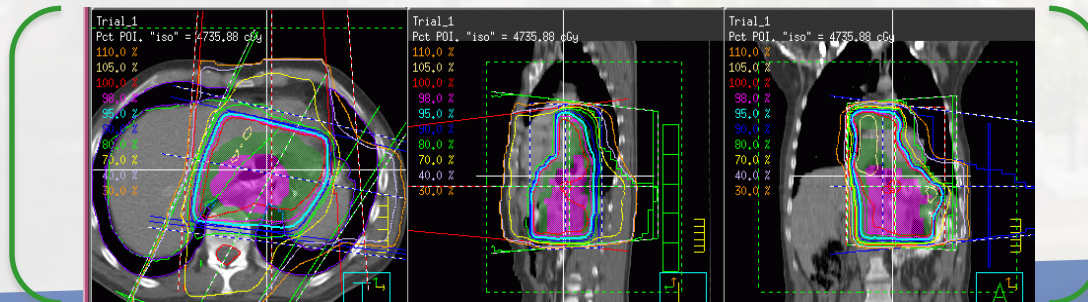
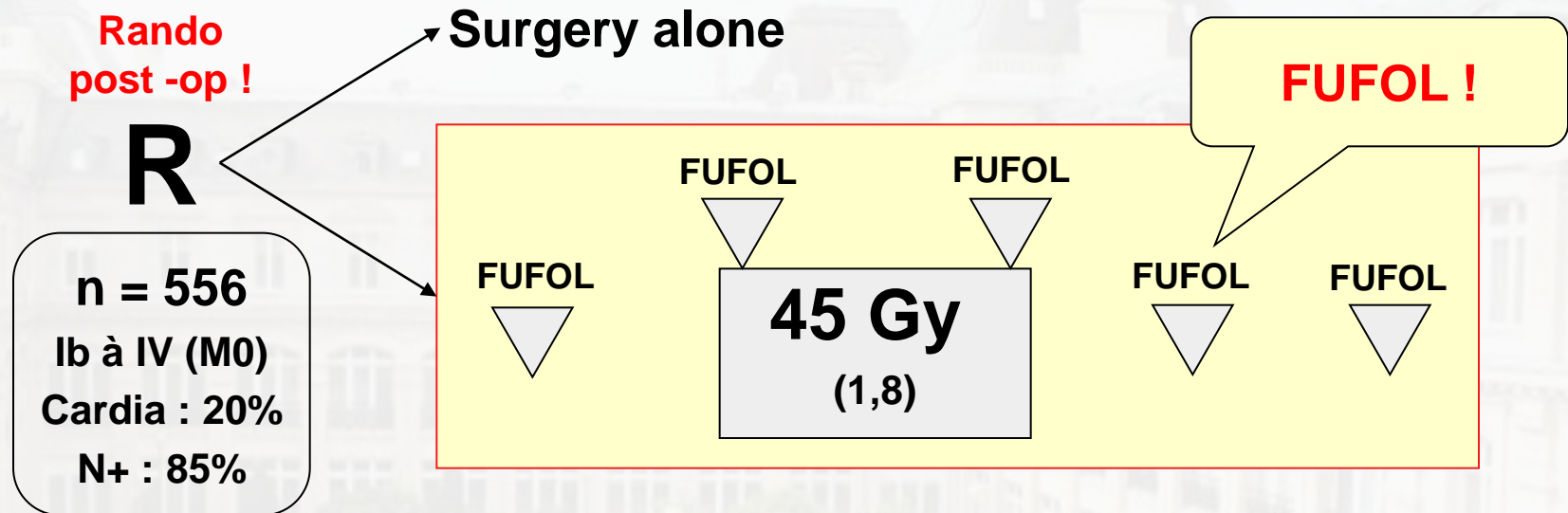
Mac Donald et al, NEJM 2001,345 (10)



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 5, pp. 1279–1285, 2005

Radio-chimiothérapie post-op..

Mac Donald et al, NEJM 2001,345 (10)



Radio-chimiothérapie post-op..

Mac Donald et al, NEJM 2001,345 (10)

- **SG 5 ans : 40%** vs 28.4%
- **Médiane SG : 36** vs 27 mois
- **SSR 5 ans : 31** vs 25%
- **Récidives locales : 19%** vs 29%

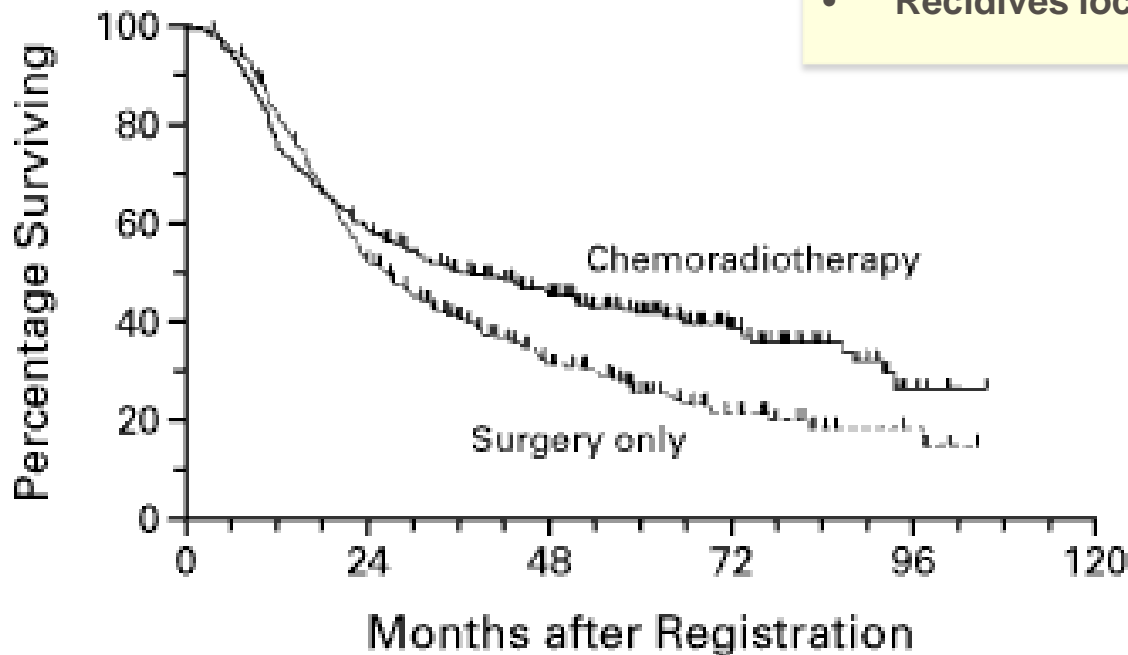


TABLE 2. REASONS FOR THE CESSATION OF CHEMORADIOOTHERAPY AMONG THE 281 PATIENTS IN THE CHEMORADIOOTHERAPY GROUP.

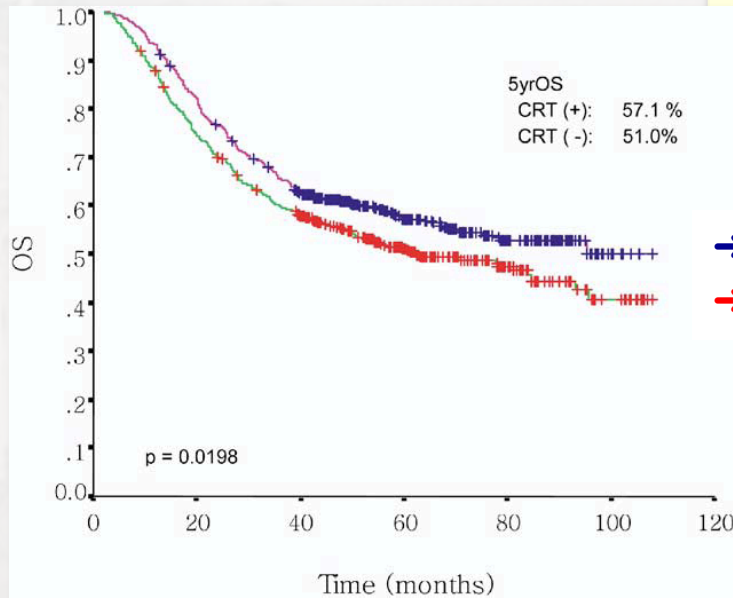
REASON FOR CESSATION	No. OF PATIENTS (%)
Protocol treatment completed	181 (64)
Toxic effects	49 (17)
Patient declined further treatment	23 (8)
Progression of disease	13 (5)
Death	3 (1)
Other	12 (4)

→ **Standard (grade B)**

Radio-chimiothérapie post-op..

Kim S et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 5, pp. 1279–1285, 2005

Confirmation sud-coréenne : (étude non randomisée)



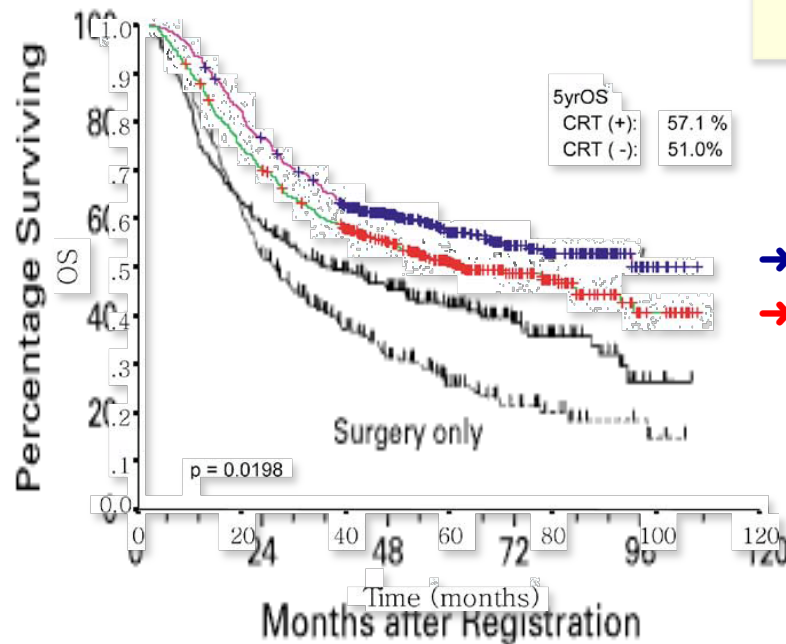
- **Médiane SG : 95,3 vs 62,6 mois**
- **HR = 0,80 (p = 0,02)**

- ➔ 544 malades opérés D2 avec RCT post-op
- ➔ 446 opérés sans RCT

Radio-chimiothérapie post-op..

Kim S et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 63, No. 5, pp. 1279–1285, 2005

Confirmation sud-coréenne : (étude non randomisée)

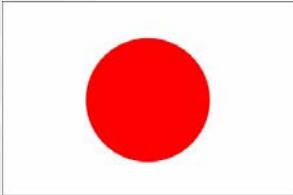


- **Médiane SG : 95,3 vs 62,6 mois**
- **HR = 0,80 (p = 0,02)**

- ➔ 544 malades opérés D2 avec RCT post-op
- ➔ 446 opérés sans RCT

Traitements complémentaires à la chirurgie

Sakuramoto NEJM 2007



Option

Macdonald NEJM 2001



Standard <

MAGIC NEJM 2006



standard

Chimiothérapie péri-opératoire

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 6, 2006

VOL. 355 NO. 1

Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer

David Cunningham, M.D., William H. Allum, M.D., Sally P. Stenning, M.Sc., Jeremy N. Thompson, M.Chir.,
Cornelis J.H. Van de Velde, M.D., Ph.D., Marianne Nicolson, M.D., J. Howard Scarffe, M.D., Fiona J. Lofts, Ph.D.,
Stephen J. Falk, M.D., Timothy J. Iveson, M.D., David B. Smith, M.D., Ruth E. Langley, M.D., Ph.D.,
Monica Verma, M.Sc., Simon Weeden, M.Sc., and Yu Jo Chua, M.B., B.S., for the MAGIC Trial Participants*

MAGIC NEJM 2006



MAGIC NEJM 2006
ACCORD2 JCO 2011

Chimio.

**CHIR
R₀**

Chimio.

standard

Chimiothérapie péri-opératoire

Cunningham D et al, NEJM 2006, 355: 11-20



Obj : Survie Globale

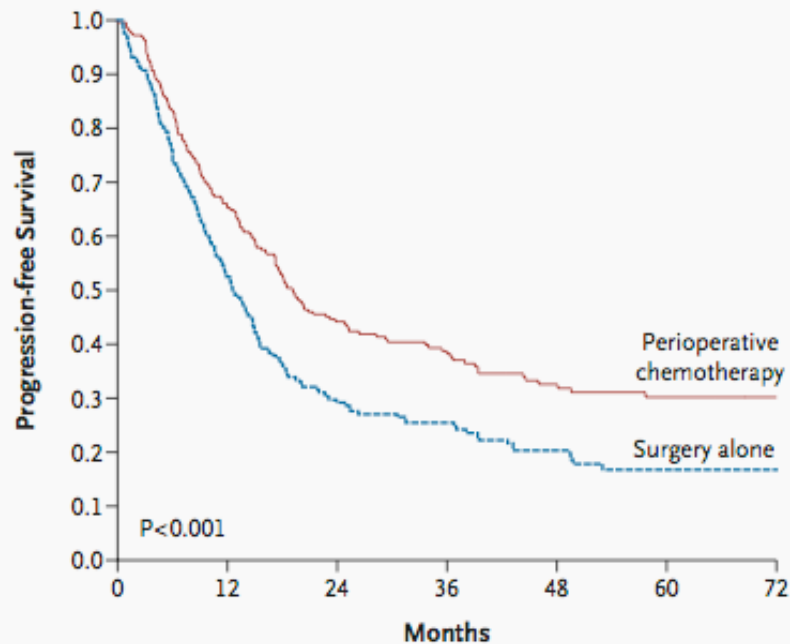
Compliance : 88%

Compliance : 40%

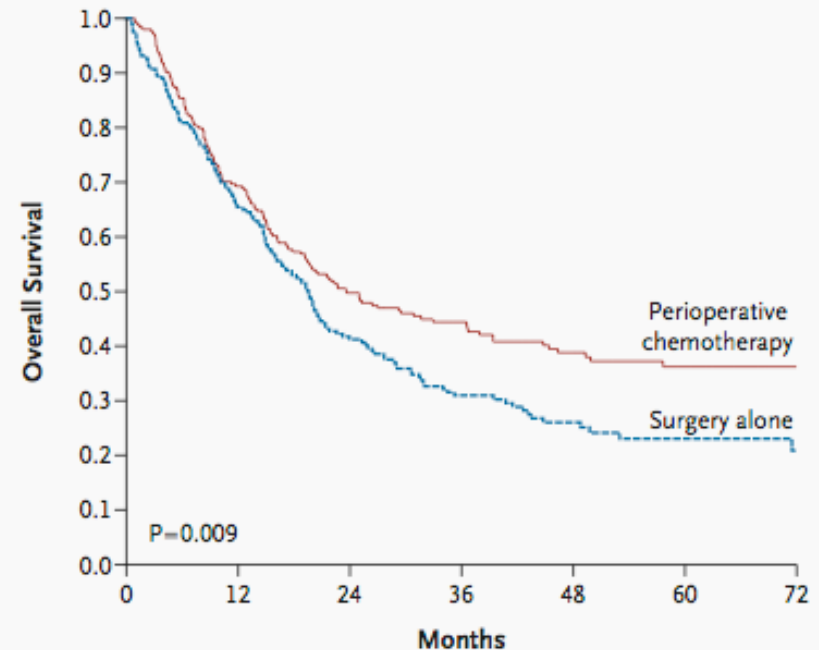
Chimiothérapie péri-opératoire

Cunningham D et al, NEJM 2006, 355: 11-20

Survie sans progression



Survie Globale



De plus :
> Resection R0
> Down staging

➔ **Standard (grade A)**

Chimiothérapie péri-opératoire

Essai FFCD-FNCLC accord 07

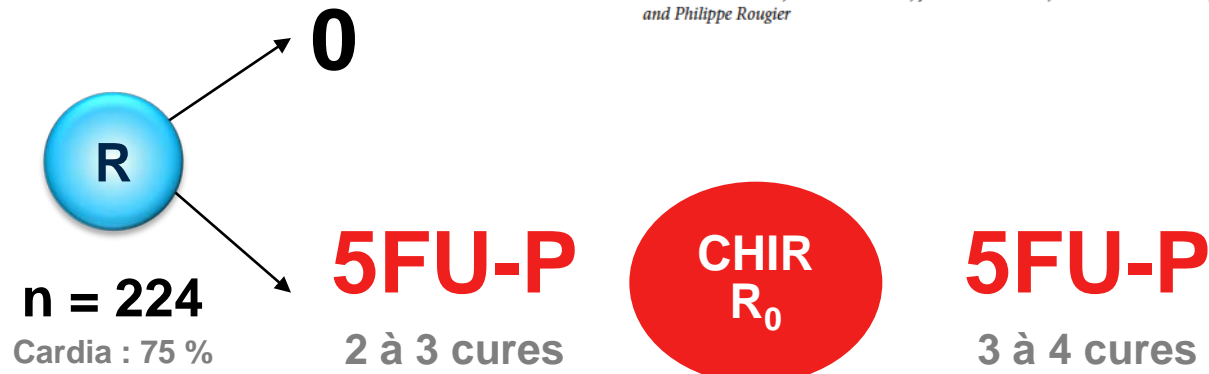
VOLUME 29 · NUMBER 13 · MAY 1 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial

Marc Ychou, Valérie Boige, Jean-Pierre Pignon, Thierry Conroy, Olivier Bouché, Gilles Lebreton, Muriel Ducourtieux, Laurent Bedenne, Jean-Michel Fabre, Bernard Saint-Aubert, Jean Genève, Philippe Lasser, and Philippe Rougier



Obj : Survie Globale

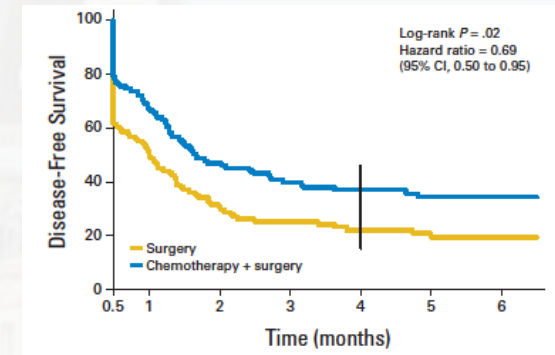
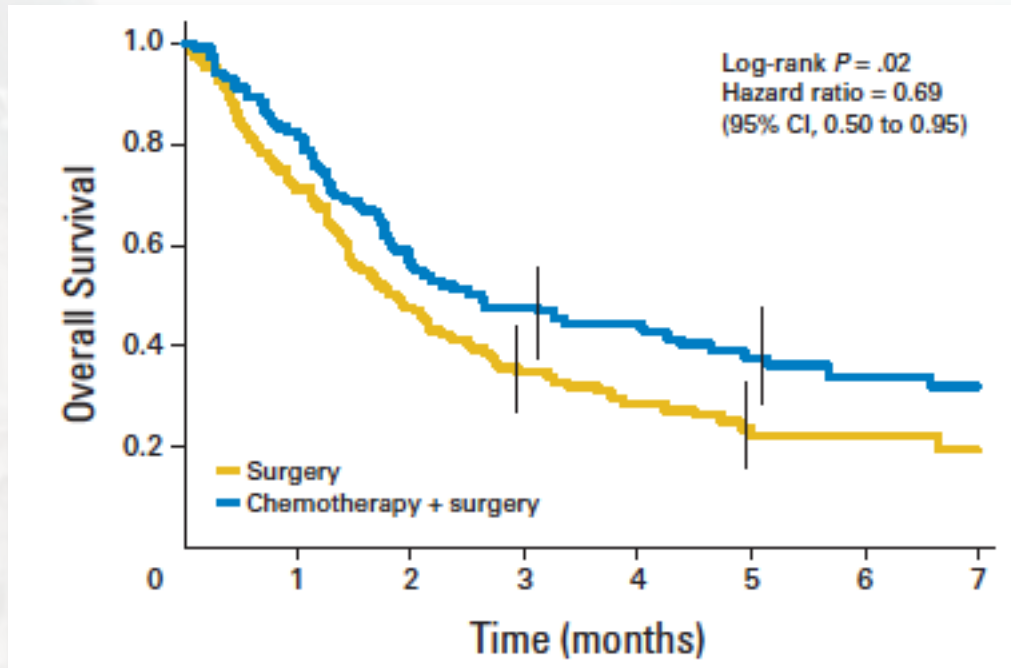
- n = 224
- 1995-2003
- Estomac : 25%
- Cardia + bas œso : 75%

Compliance : 96%

Compliance : 54%

Chimiothérapie péri-opératoire

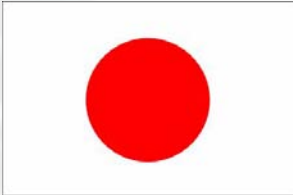
Ychou M et al, JCO 2011, 29:1715-1721



Taux de survie à 5 ans : 38% vs 24%
HR : 0.69; 95% CI, 0.50 to 0.95; $P = 0.02$

Traitements complémentaires à la chirurgie

Sakuramoto NEJM 2007



Option

Macdonald NEJM 2001

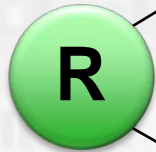


Standard <

MAGIC NEJM 2006



Standard



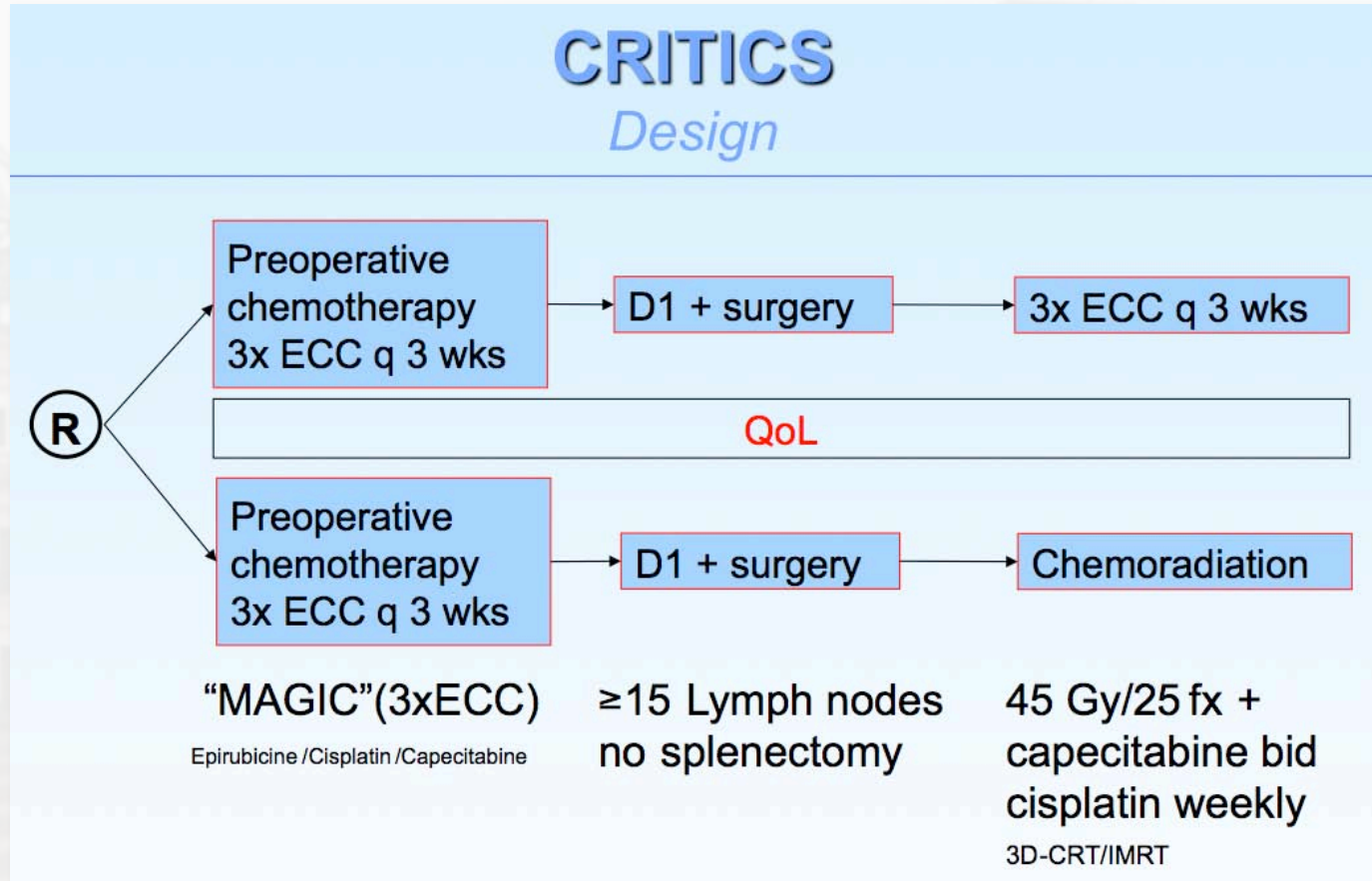
3 ECX - Chirurgie - 3 ECX

3 ECF-Bv - Chirurgie - 3 ECF-Bv

(« maintenance » par Beva x 6 C)

**Phase II, N = 200 : toxicité non majorée
→ Passage en phase III**

A. Okines et al., ASCO 2011, LBA 4092.



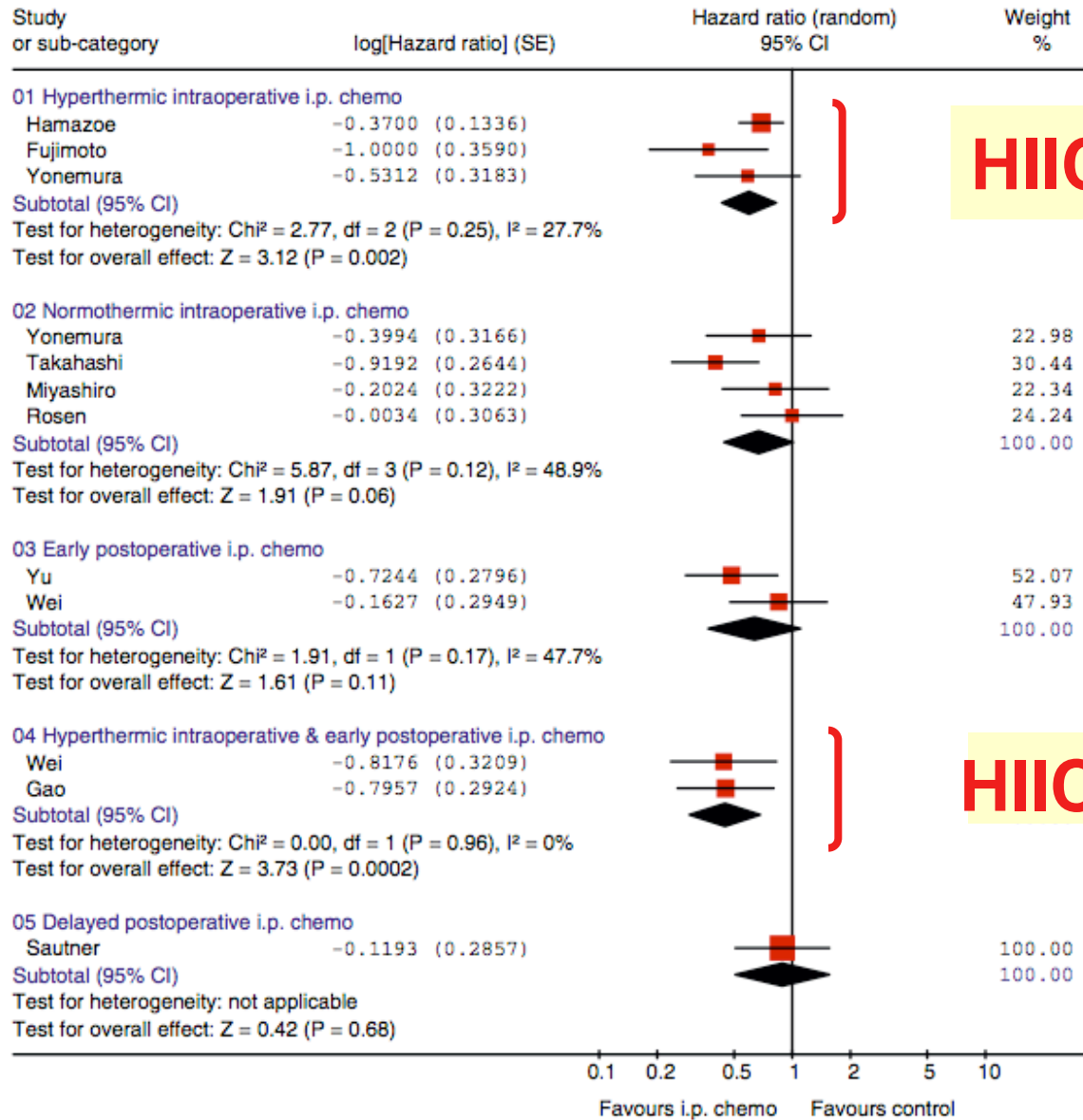
Concept (toujours) en cours : voie intra-péritonéale

Ann Surg Oncol
2007;14(10): 2702-13
(Yan TD et al)

- **HIIC** : Hyperthermic Intra-operative Intraperitoneal Chemo.
- **NIIC** : Normothermic Intra-operative Intraperitoneal Chemo.
- **EPIC** : Early Post-operative Intraperitoneal Chemo.
- **DPIC** : Delayed post-operative Intraperitoneal Chemo.

Meta-analysis
(10/13 essais contrôlés randomisés)
Mitomycine C et/ou Platine

Survie globale :



Ann Surg Oncol
2007;14(10): 2702-13
(Yan TD et al)

HIIC

HIIC + EPIC

Prise en charge du cancer gastrique en 2011

A visée palliative



Samedi 10 décembre 2011



**4 à 5
Mois**

Chimiothérapie Palliative

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD004064

		Chimio	BSC	HR	95%CI
Murad Cancer 1993	FAMTX	30	10	0,33	0,17 - 0,64
Pyrhonen BJC 1995	FEMTX	21	20	0,25	0,25 - 0,47
Scheithauer Ann Hematol 1996	ELF	52	51	0,49	0,33 - 0,74
total		103	81	0,39	0,28 - 0,52

Efficace : 11 mois vs 4,3 mois, $p < 0,00001$

4 facteurs de mauvais pronostic :

- PS OMS 2 or 3
- Métastases hépatiques
- Carcinose péritonéale
- Phosph. Alcalines > 100 UI

1080 patients

ECF vs FAMTX
ECF vs MCF
Fuc vs FUcMMC

→ 0 = bon	11,8 mois
→ 1 ou 2 = moyen	7,4 mois
→ 3 ou 4 = mauvais	4,1 mois

- **Données (début 2011) :**

- Pas de phase III de type L1 + L2 vs L1 seule
- Phases II (taxanes / irinotécan)
 - Taux de réponse modestes 10 à 30%
 - SSP 4 mois / SG 8 mois

faibles

- **En pratique :**

- 30 à 50% des malades traités en 1^{ère} ligne
- Bénéfice chez les répondeurs

fait

Chimio 2^{ème} ligne : 1^{ère} étude de phase 3

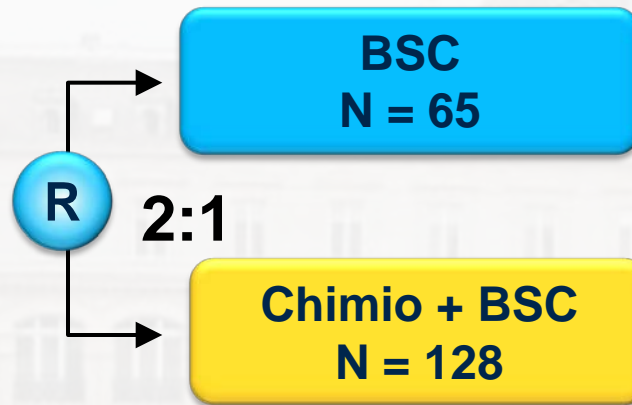
CS. H. Park et al., ASCO 2011, LBA 4004



Phase III

1 ou 2 lignes de CT
(5FU / Platine)
PS 0 ou 1

N = 193



Docetaxel 60mg/m² /3 sem.

Ou

Irinotecan 150mg/m² /2 sem.

→ **Objectif I : Survie Globale**

Chimio 2^{ème} ligne : 1^{ère} étude de phase 3

CS. H. Park et al., ASCO 2011, LBA 4004



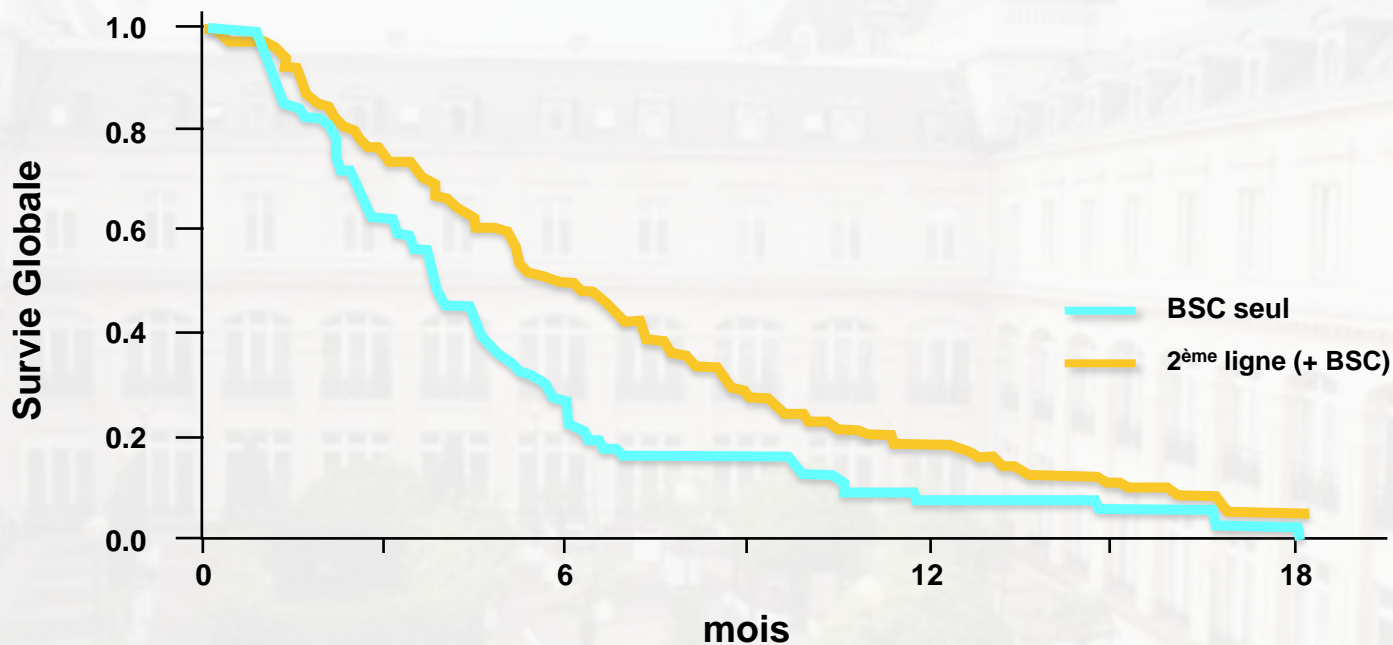
- Age : 56 ans
- 1 ligne antérieure : 74% ; 2 lignes : 26%
- PS 0 : 54%
- > 1 site M+ : 65%
- Intervalle sans traitement : 75%

	Chimio + BSC N = 128	BSC N = 65	
SG	5,1 mois	3,8 mois	HR, 0.63; 95CI, 0.47 – 0.86; p = 0.009

- Chimio. ultérieure, \geq 3^{ème} ligne : **40%** vs **22%** p = 0,011
- Pas de données de qualité de vie...

Chimio 2^{ème} ligne : 1^{ère} étude de phase 3

CS. H. Park et al., ASCO 2011, LBA 4004



- Chimio. ultérieure, $\geq 3^{\text{ème}}$ ligne : 40% vs 22% p = 0,011
- Pas de données de qualité de vie

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

+ Thérapies ciblées

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

=

- **FAMTX** (5FU + Doxorub + HD Metho.)
- **FUP** (5FU + Cisplatin)
- **ECF** (Epirubicin + Cisplatin + 5FU)
- **ELF** (Etoposide + Leucoverin + 5FU)
- **EAP** (Etoposide + Doxo. + Cisplatin)

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
- **CisPlatine**

=

- **FAMTX** (5FU + Doxorub + HD Metho.)
- **FUP** (5FU + Cisplatin)
- **ECF** (Epirubicin + Cisplatin + 5FU)
- **ELF** (Etoposide + Leucoverin + 5FU)
- **EAP** (Etoposide + Doxo. + Cisplatin)

Méta-analyse US

Wagner A et al. J Clin Oncol 2006

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;3:CD004064

VOLUME 24 · NUMBER 18 · JUNE 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data

Anna D. Wagner, Wilfried Grothe, Johannes Haerting, Gerhard Kleber, Axel Grothey, and Wolfgang E. Fleig

- **Polychemo > single drug**
- **Combination 5FU / CDDP / Anthra > 5FU / CDDP**
- **Combination 5FU / CDDP / Anthra > 5FU / Anthra**

Méta-analyse GASTRIC (Données individuelles)

O. Bouché JFHOD 2009

Résultats

49 essais randomisés éligibles (7120 patients) identifiés

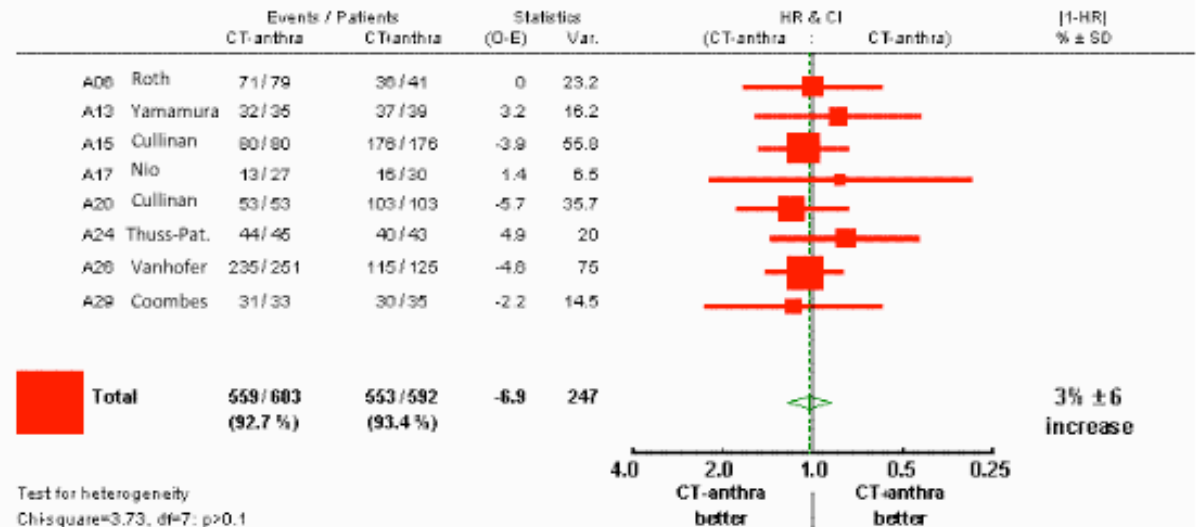
données individuelles de 18 essais (3226 patients) 45%

(suivi médian 8,1 mois)



CT sans anthracyclines vs CT avec anthracyclines

7 essais = 1195 patients



Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

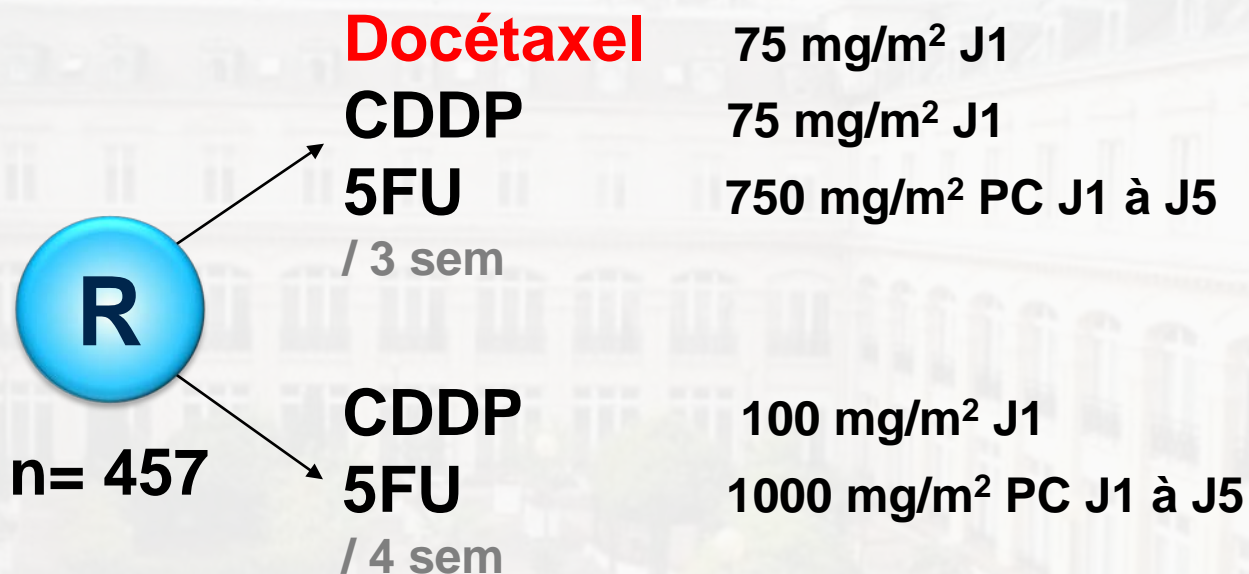
FUP
(XP)

ECF
(ECX)

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

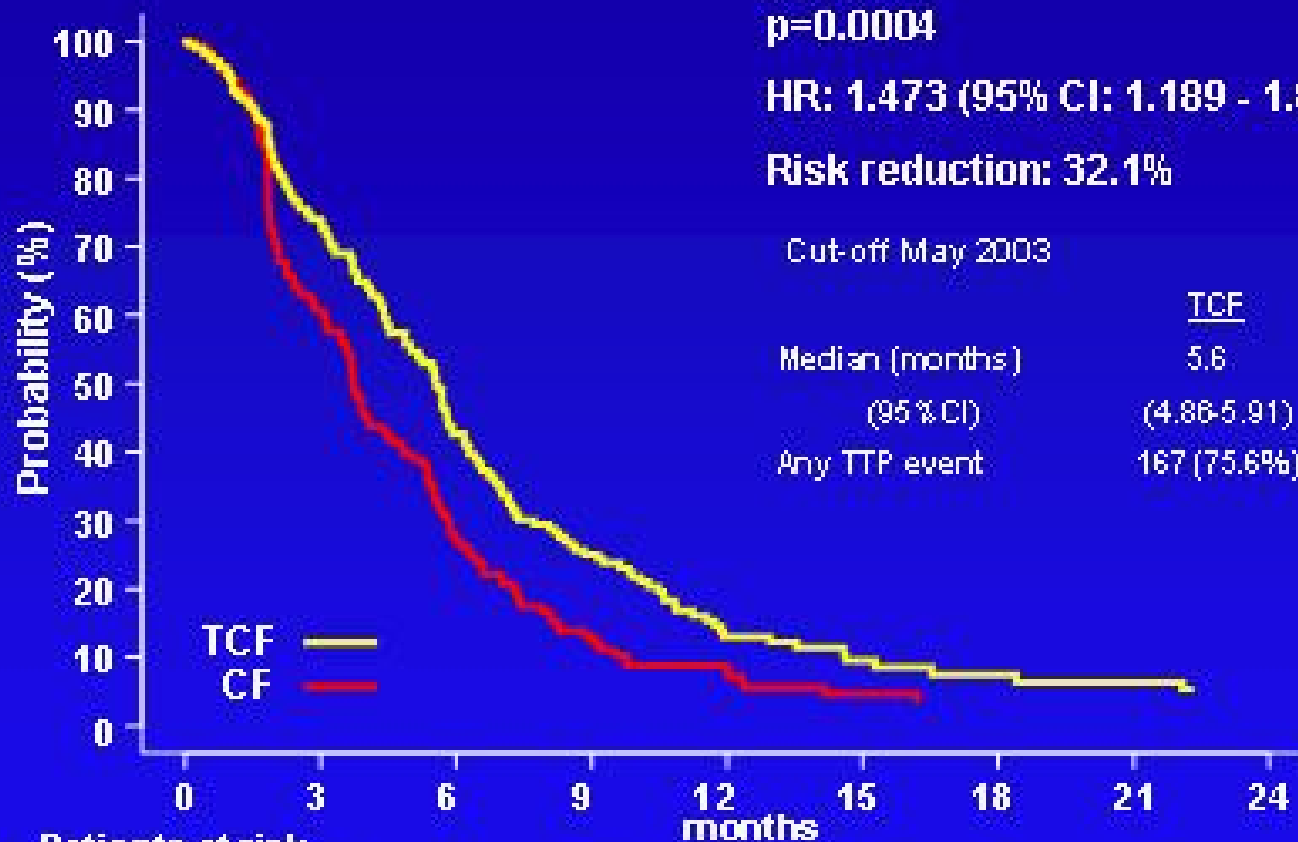
Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group



Objectif Principal = TTP
(Time To Progression)

Moiseyenko V et al, ASCO 2005
Van Cutsem E et al. JCO 2006; 24: 4991-7

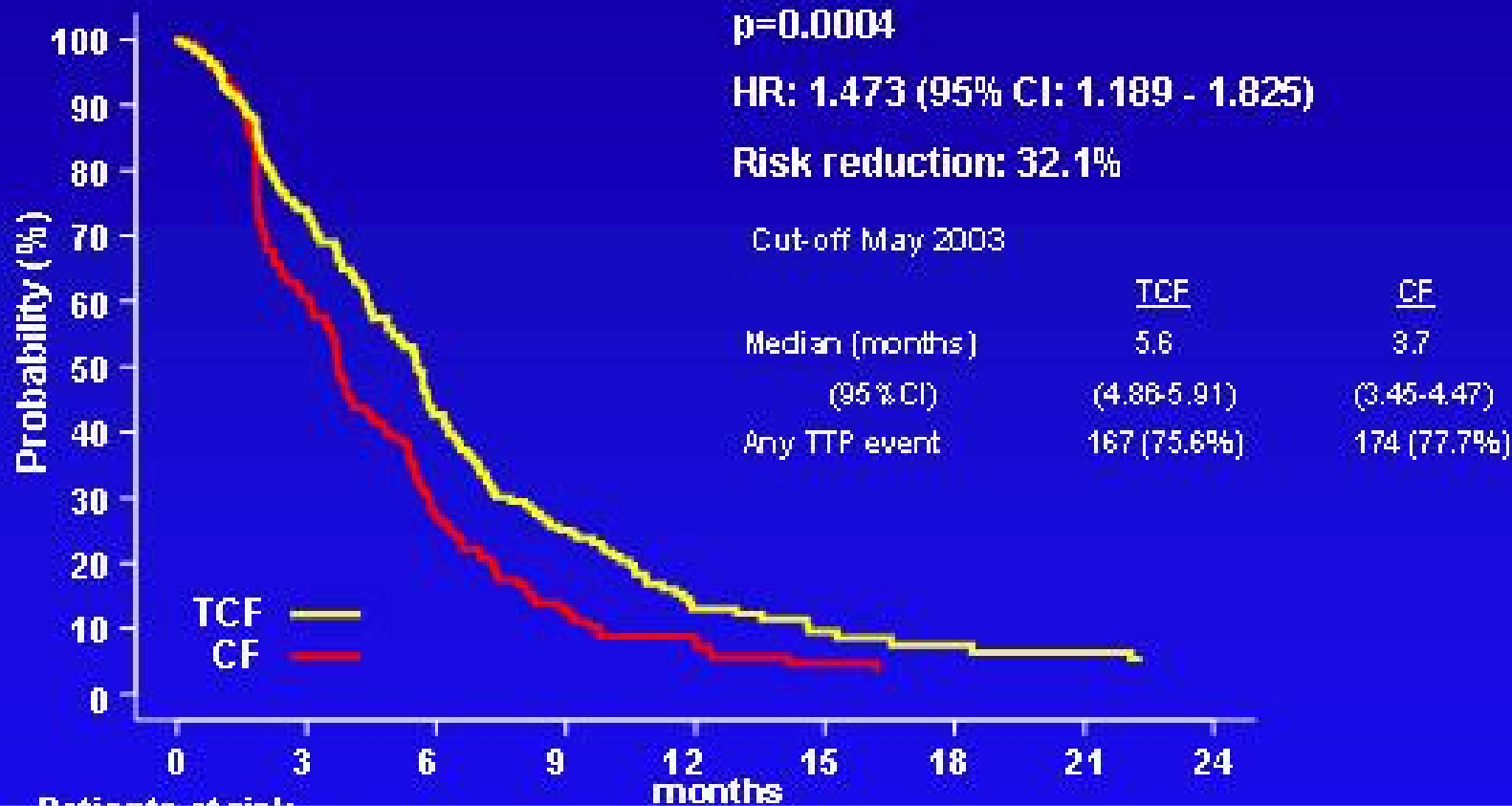
TTP – Final Analysis (FAP)



Patients at risk

TCF:	221	148	71	40	17	10	7	6
CF:	224	119	42	18	10	5		

TTP – Final Analysis (FAP)



	n	OR	TTP	OS	Tox grade 3-4
TCF	221/227	37% <i>0.01</i>	5.6 <i>0.0004</i>	9.2 <i>0.02</i>	Non hematol : 81% / hematol 82% (30% neutropénies fébriles)
CF	224/230	25%	3.7	8.6	Non hematol : 75% Hematol : 56% (13% neutropénies fébriles)

Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

ORIGINAL ARTICLE

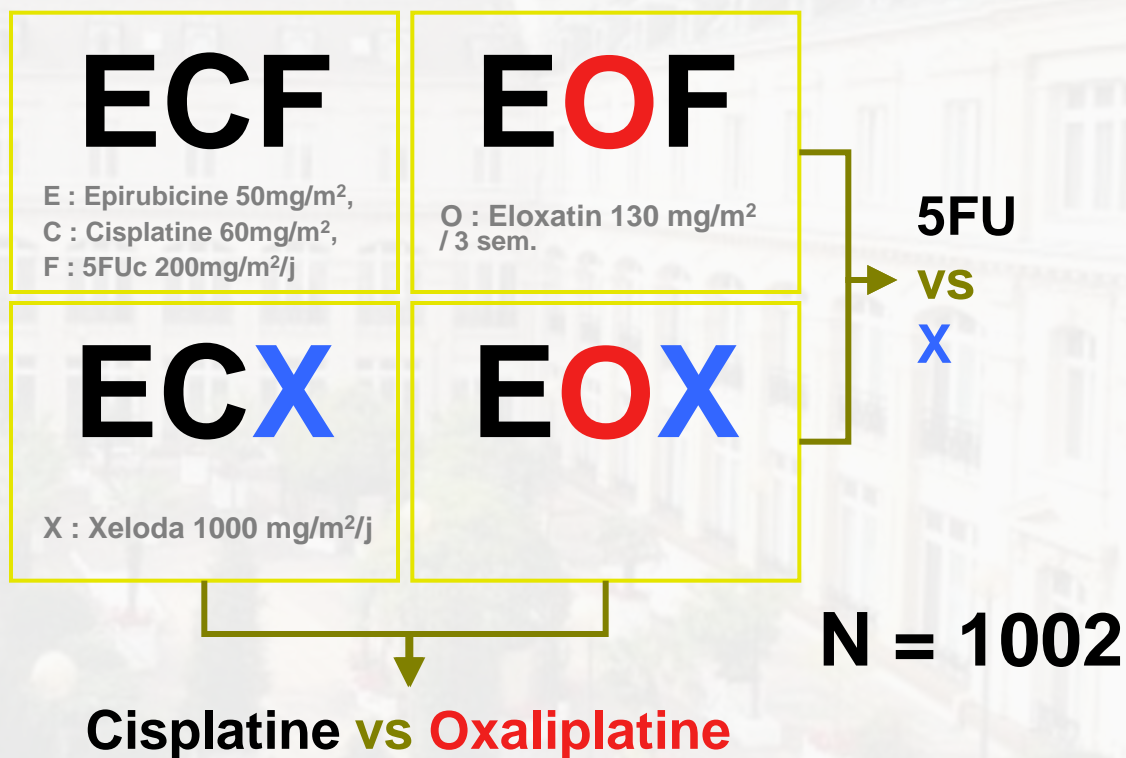
Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer

David Cunningham, M.D., F.R.C.P., Naureen Starling, M.R.C.P.,

N Engl J Med 358;1 january 3, 2008

Objectif Principal =
Survie Globale

Non infériorité



Survival by Regimen (ITT)



Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

EOX
FOLFOX
FLO

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

EOX
FOLFOX
FLO

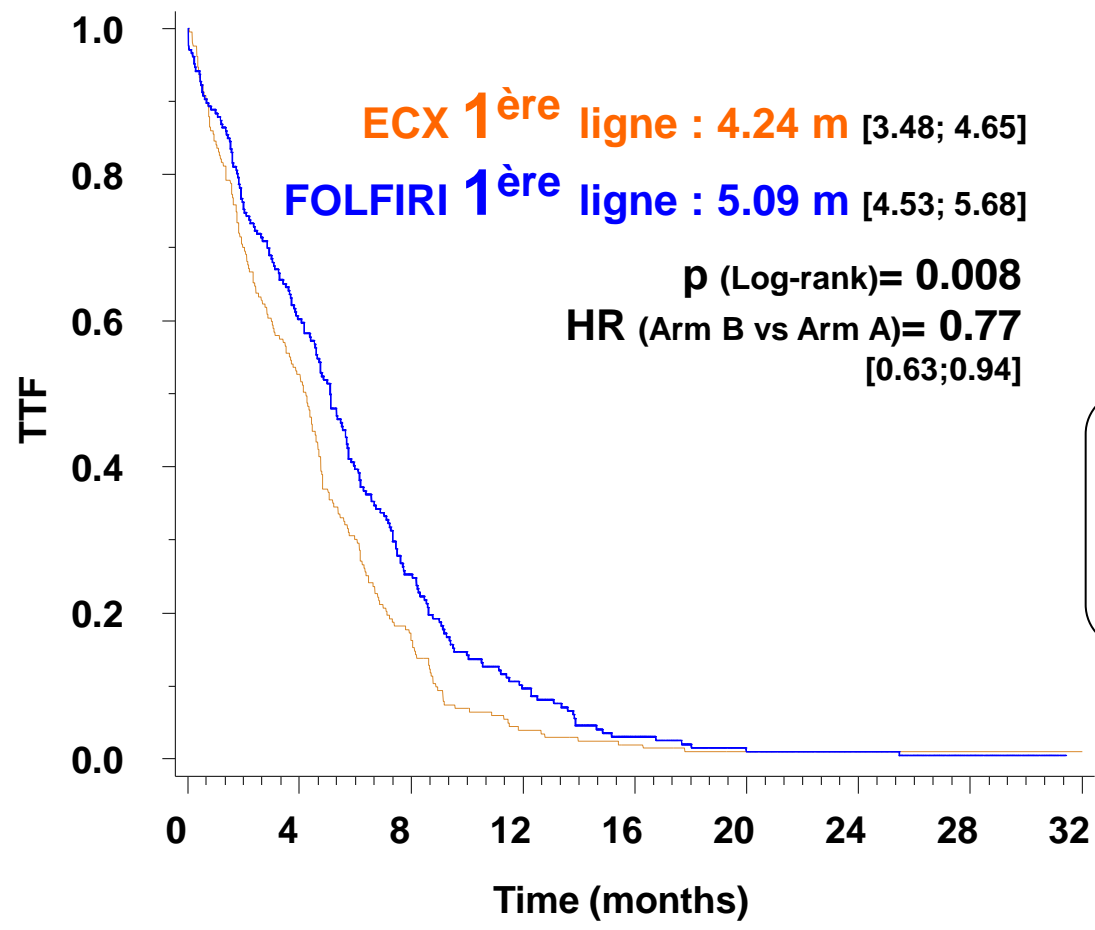
« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**



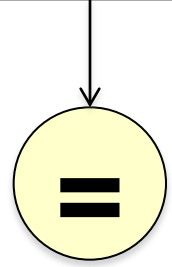
Objectif principal :

Temps jusqu'à échec thérapeutique en 1^{ère} ligne :



Moins de toxicités avec FOLFIRI

Survie Globale :
 ECX 1^{ère} ligne) : 9.49 m
 FOLFIRI 1^{ère} ligne) : 9.72 m



Bras A	209	108	33	8	4	2	1	1	1
Bras B	207	123	50	19	6	3	2	1	0

130

Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

EOX
FOLFOX
FLO

IF
FOLFIRI

« modernes »

- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Chimiothérapies palliatives

Schémas

« anciens »

« modernes »

- **5FU** / antimetabolite
- **Anthracyclines**
 - **CisPlatine**

FUP
(XP)

ECF
(ECX)

DCF
mDCF

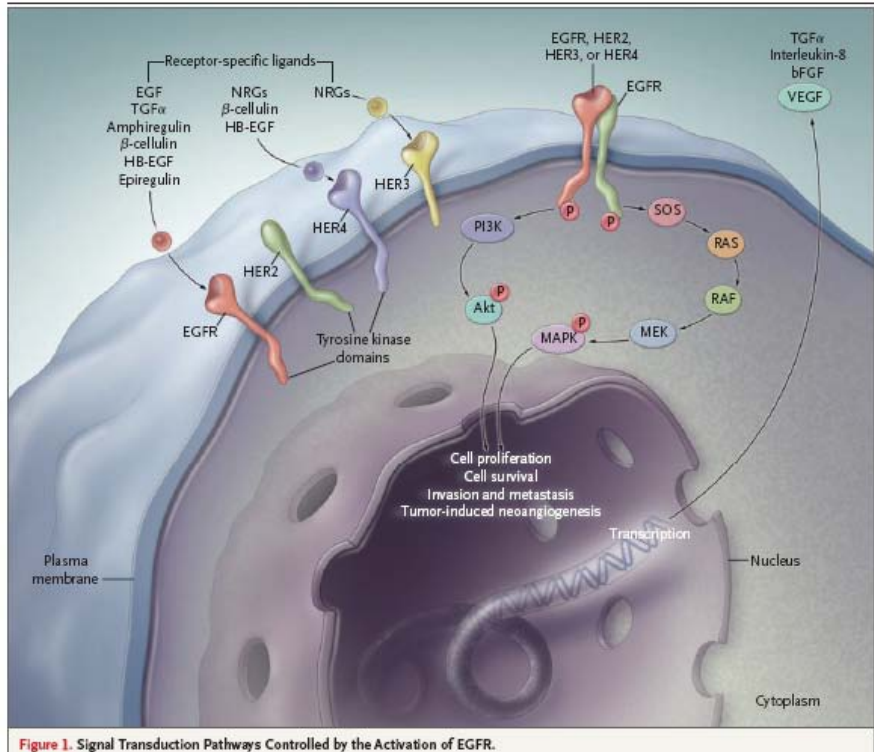
EOX
FOLFOX
FLO

IF
FOLFIRI

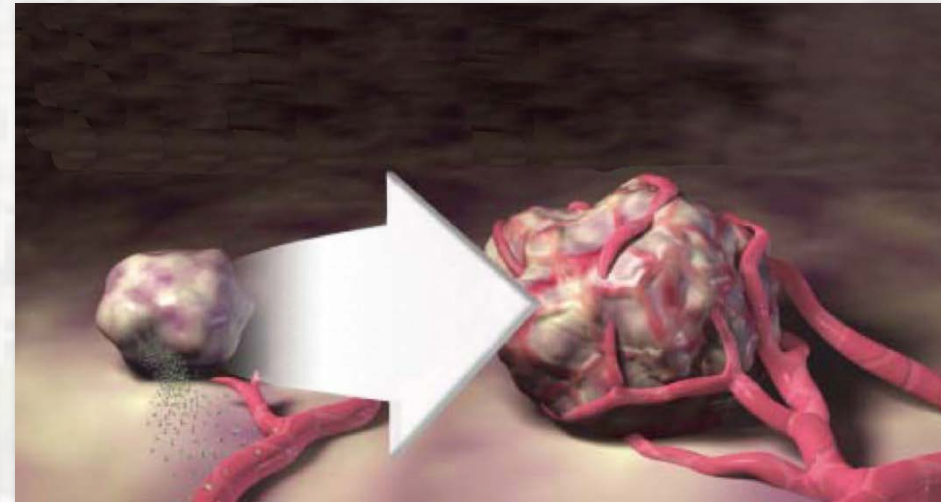
- **Taxane**
- **Oxaliplatine**
- **Oral 5FU**
- **Irinotecan**

Thérapies Ciblées

Les anti-Récepteurs à TK

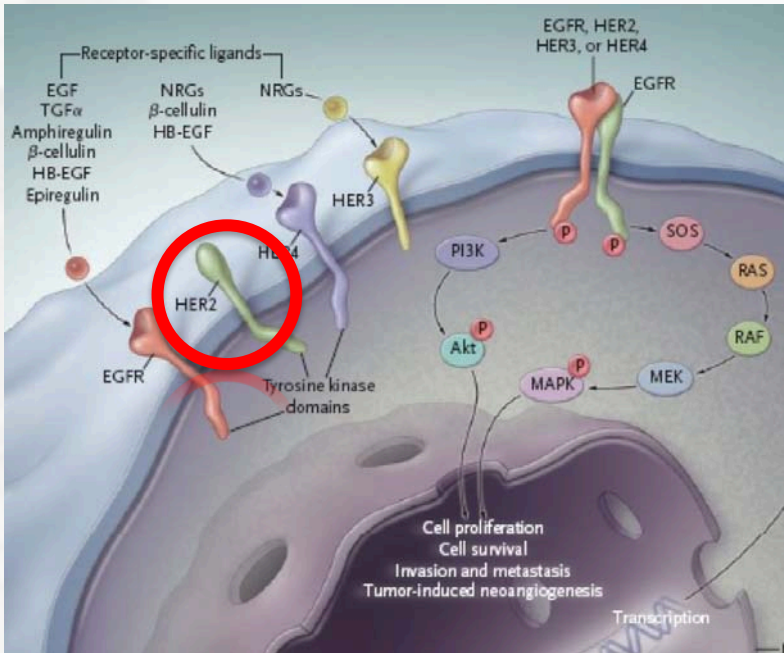


Les anti-angiogènes

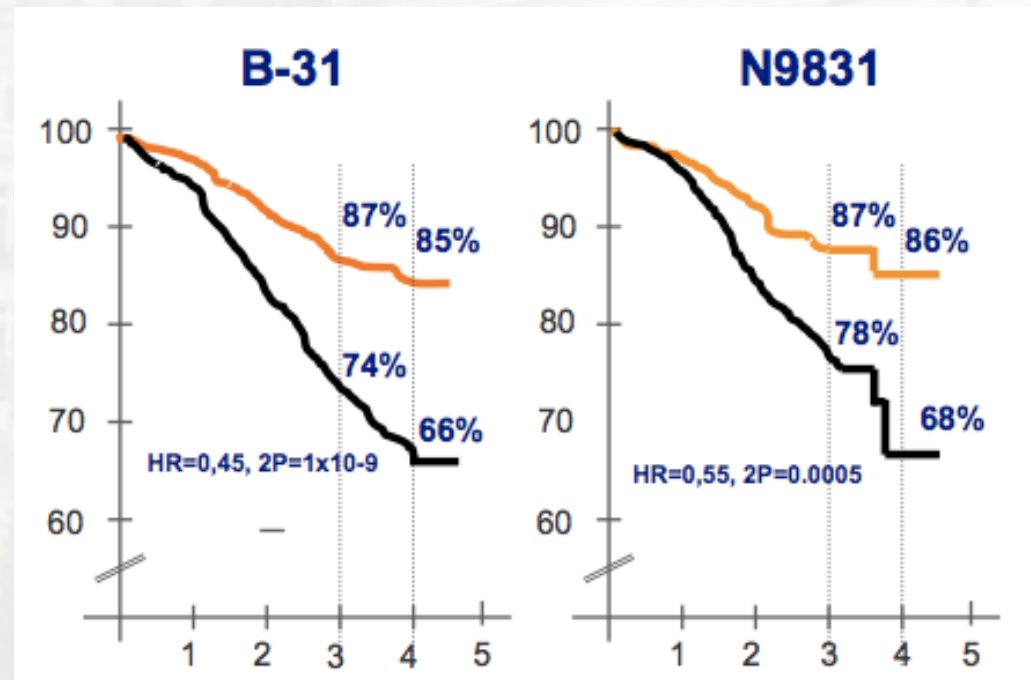


Thérapies Ciblées

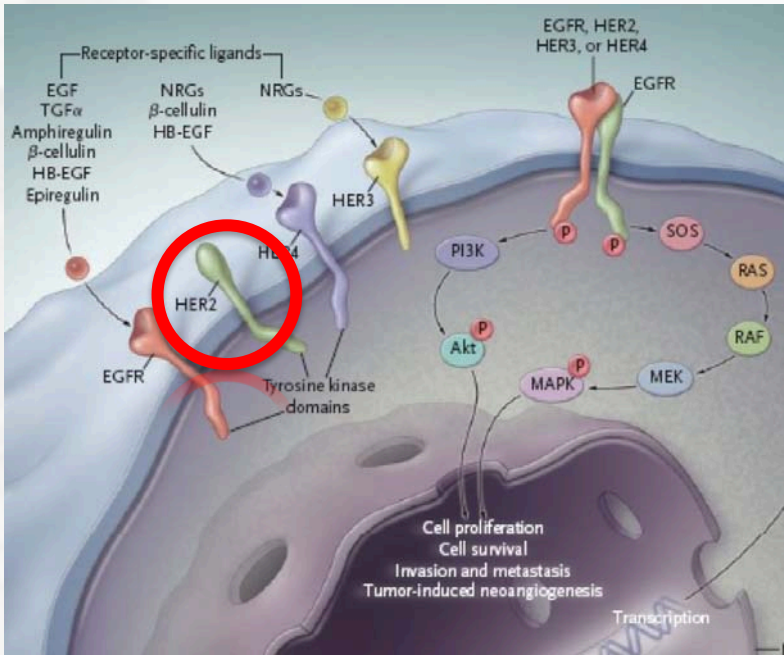
Herceptin® (trastuzumab) : anti HER2



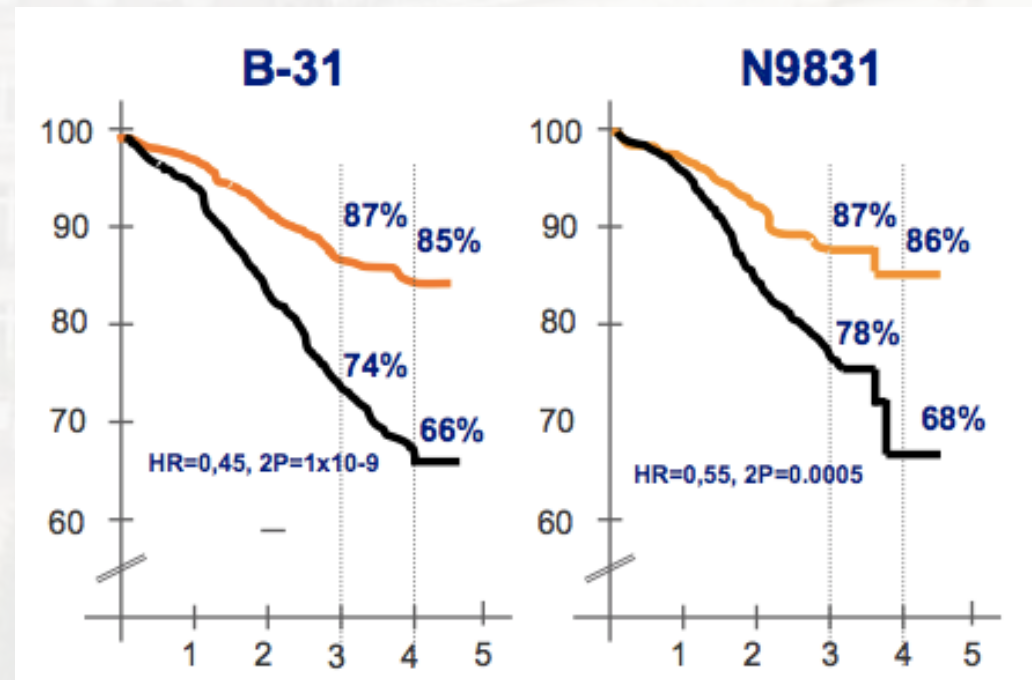
ASCO 2005 Cancer du sein (essais adjuvants)



Herceptin® (trastuzumab) : anti HER2

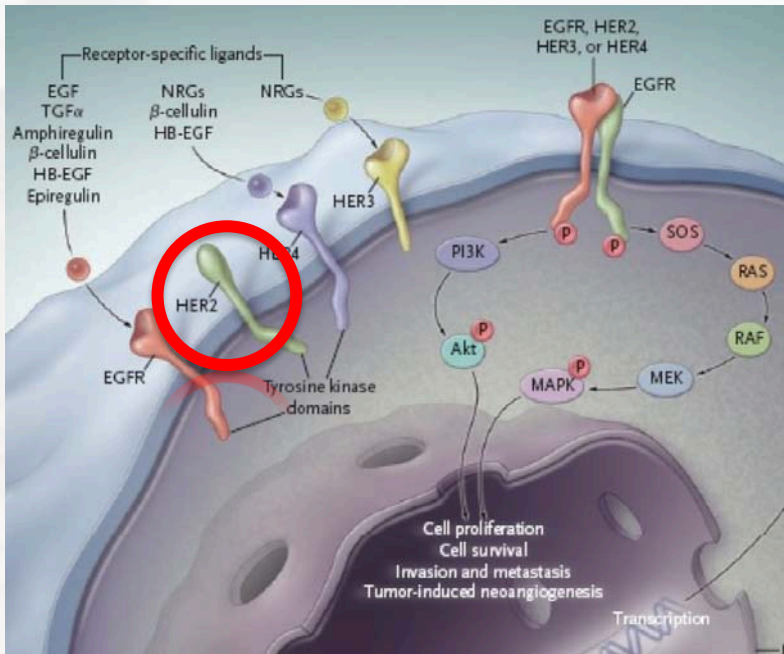


ASCO 2005 Cancer du sein (essais adjuvants)



Estomac :
Surexpression 6 à 35%

Ac anti-HER2 : essai ToGA



Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyereislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†

Lancet 2010; 376: 687-97

Phase III

1^{ère} ligne (M+ ou LA)

ADK gastriques ou JOG surexprimant HER2

• IHC : HER2 3+

• ou FISH : + (même si HER2 : 0 ou + en IHC)

Soit 22% des tumeurs testée

• 33% Cardia vs 21% Estomac, $p < 0,001$

• 32% Intestinal vs 6% Diffus, $p < 0,001$

ToGA

Objectif : SG de 10 à 13 mois
(NB : revu par IDMC).

Stratification :

- Stade avancé / M+
- Estomac / JOG
- Mesurable / non
- ECOG 0-1 / 2
- Capé. / 5FU



N = 584

09/2005 à 12/2008

5FU ou Capécitabine

Cisplat. (6C)

/ 3 semaines

5FU ou Capécitabine

Cisplat. (6C)

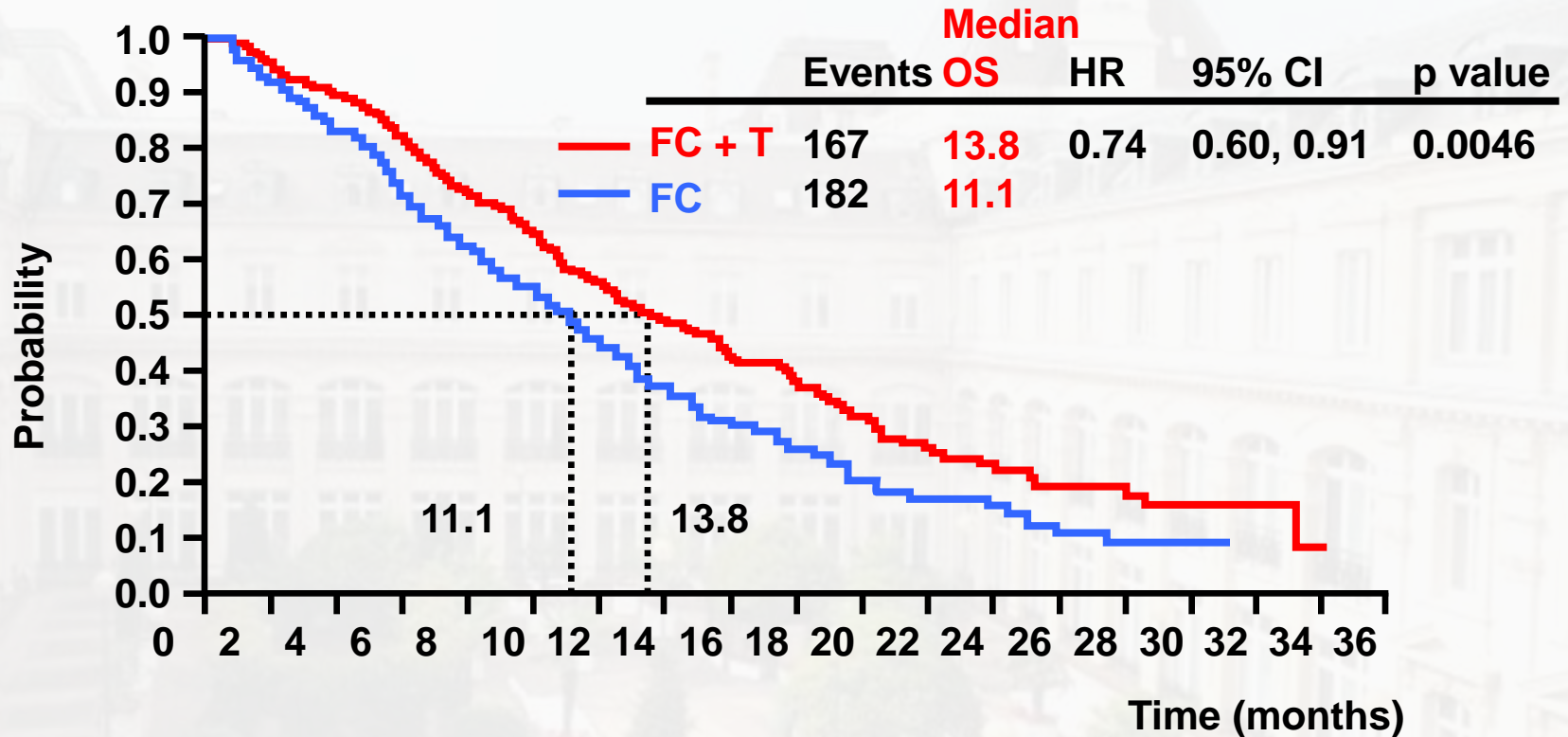
Trastuzumab (Herceptin®)

/ 3 semaines jusqu'à PD

NB : choix = 88% Capé - P et 12% 5FU - P

- Capé 2000 mg/m² /j x 14j ou 5FU : 800 mg/m²/j x 5 j
- CDDP 80 mg/m² J1
- Trastuzumab 8 mg/kg J1 puis 6mg/kg / 3 sem.

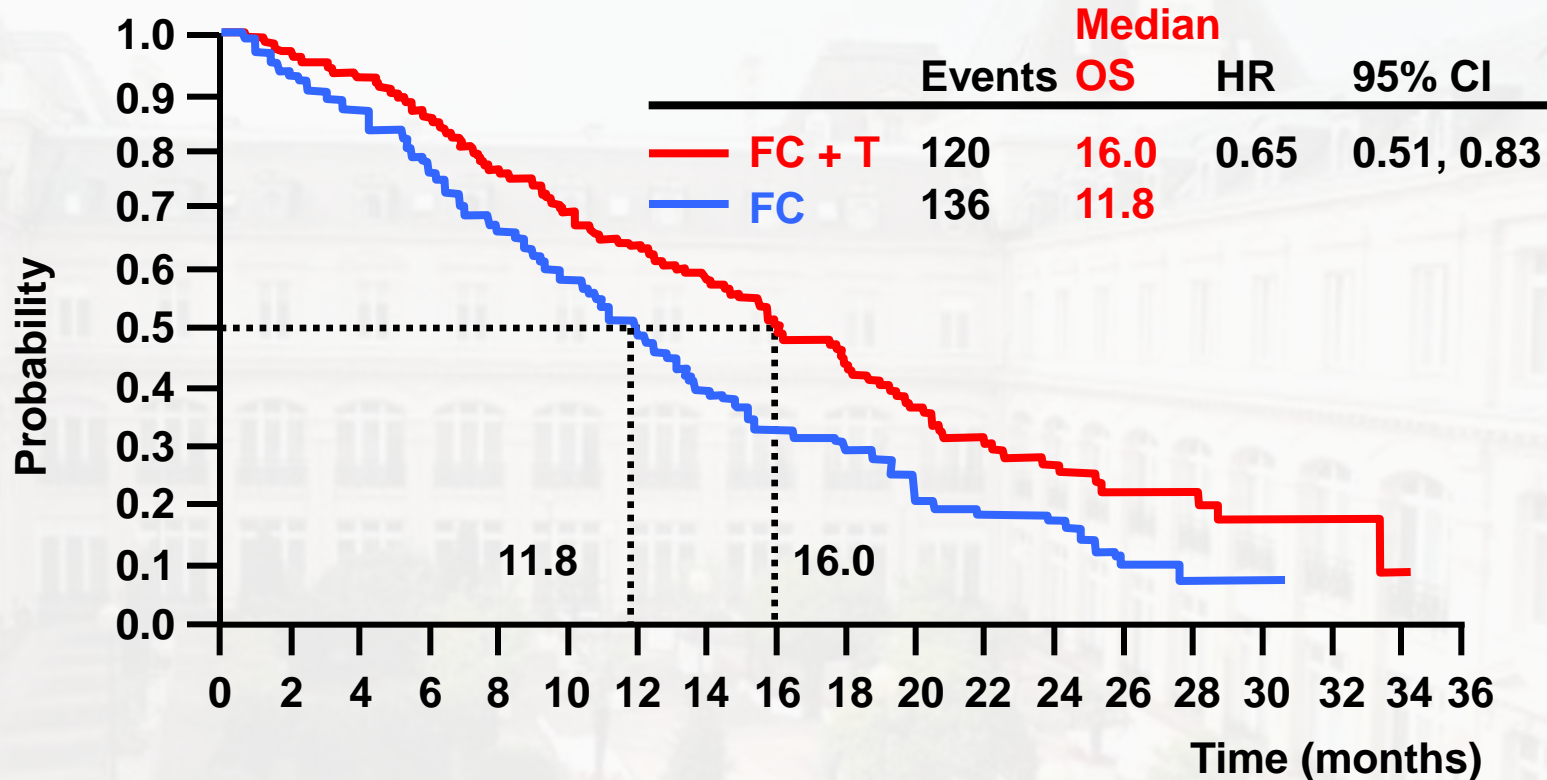
ToGA - Survie Globale



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
FC + T	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
FC	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

ToGA - Survie globale des IHC2+ / FISH + ou IHC3+

(analyse exploratoire planifiée)



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
FC + T	228	218	196	170	142	122	100	84	65	51	39	28	20	12	11	5	4	1	0
FC	218	198	170	141	112	96	75	53	39	28	20	13	11	4	3	3	0	0	0

Trastuzumab (herceptin®) & cancer gastrique

- ☛ 1^{ère} **thérapie ciblée** efficace dans sous-groupe de K gastriques
- ☛ AMM (en association avec CF)
- ☛ Traitement de choix des K gastriques surexprimant **HER2** :
 - Formes intestinales > formes diffuses
 - IHC 3+ ou IHC 2+ et FISH+
- ☛ Recherche d'expression de HER2 à demander si indication de Ttt de 1^{ère} ligne et pas de CI
 - Bloc tumoral paraffine / fixé par formol
 - Évaluation IHC (et HIS par FICH ou CISH si IHC 2+ : 10% des cas)

Évaluation cardiaque / 3 mois

HER
2

	# 4012 H.H. Yoon et al (USA)	# 4013 M. Terashima et al (Japon)	# 4014 M.A. Shah (USA)
Localisation	Œsophage JEG (2/3)	Estomac	Estomac
Stade	Localisés (opérés)	Localisés (opérés)	Métastatique
N	713	829	338
Méthode	IHC +/- FISH	IHC +/- DISH	IHC + ISH
Fréquence	17% <i>Œso : 21%</i> <i>JOG : 15%</i>	13,6%	20% <i>Intestinal : 29%</i> <i>Diffus : 8%</i>
Pronostic	Pas d'impact <i>Pronostic > en univarié</i>	Pas d'impact	Pas d'impact <i>Pronostic > en univarié</i>

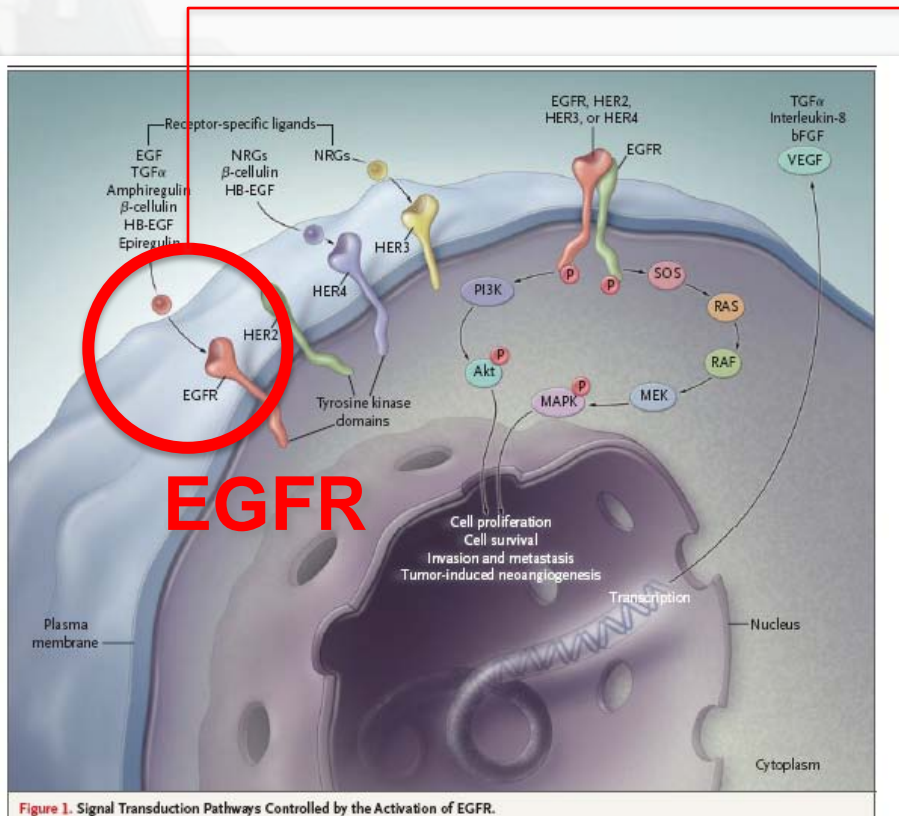
- Fréquence confirmée (inférieure en Asie ?) même aux stades M0
- Pas de mauvais pronostic

Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma

C Bozzetti^{*,1,4}, FV Negri^{1,4}, CA Lagrasta², P Crafa², C Bassano³, I Tamagnini³, G Gardini³, R Nizzoli¹, F Leonardi¹, D Gasparro¹, R Camisa¹, S Capelli², EM Silini² and A Ardizzoni¹

- 78 couples tumoraux étudiés par les 2 techniques
 - Surexpression HER2+ : 15% des primitifs et 15% des Métas.
- Taux de concordance
 - 98,5% pour la FISH et de
 - 95% pour l'IHC.
 - Seul cas de discordance : un cas de surexpression métastatique non retrouvé dans le primitif.

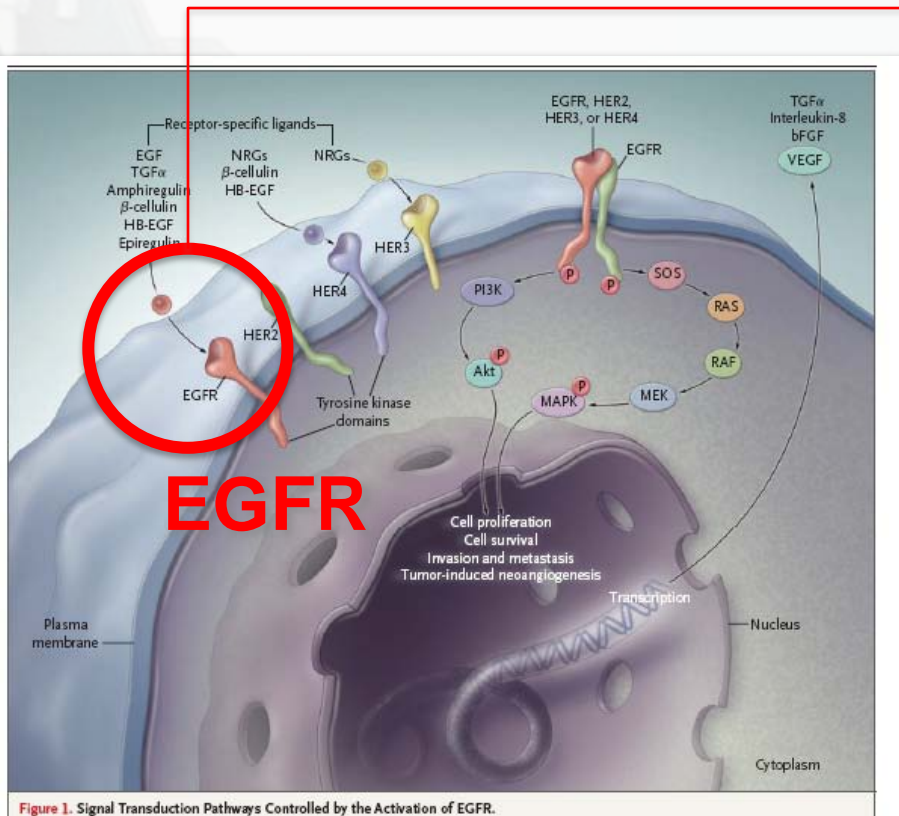
Autres thérapies ciblées en phase III



Surexpression : > 50%
Mutations Kras / Braf : rares.

En attente...

Autres thérapies ciblées en phase III



Cetuximab (erbitux®) : EXPAND

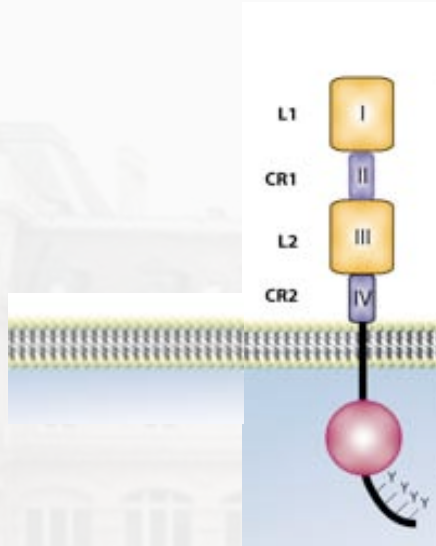
- XP vs XP + cetuximab
- Clos, n = 870 (obj : SSP)

Panitumumab (vectibix®) : REAL 3

- EOX vs EOX + Pmab
- En cours

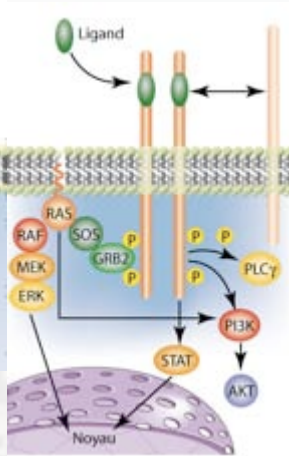
En attente...

Les autres récepteurs à activité TK

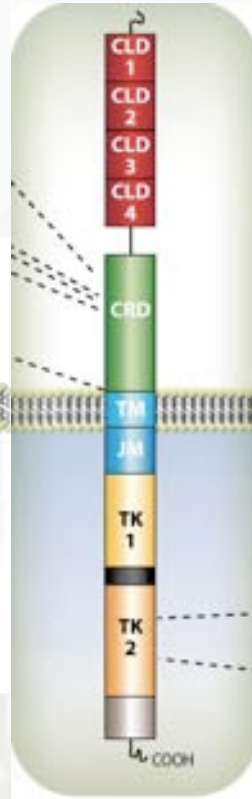


HER

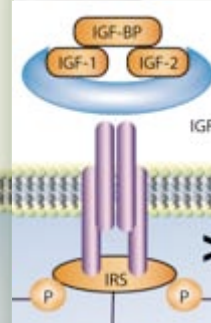
HER1, HER2,... HER5



KIT



RET

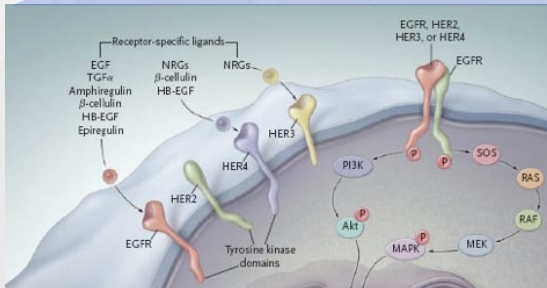


IGFR



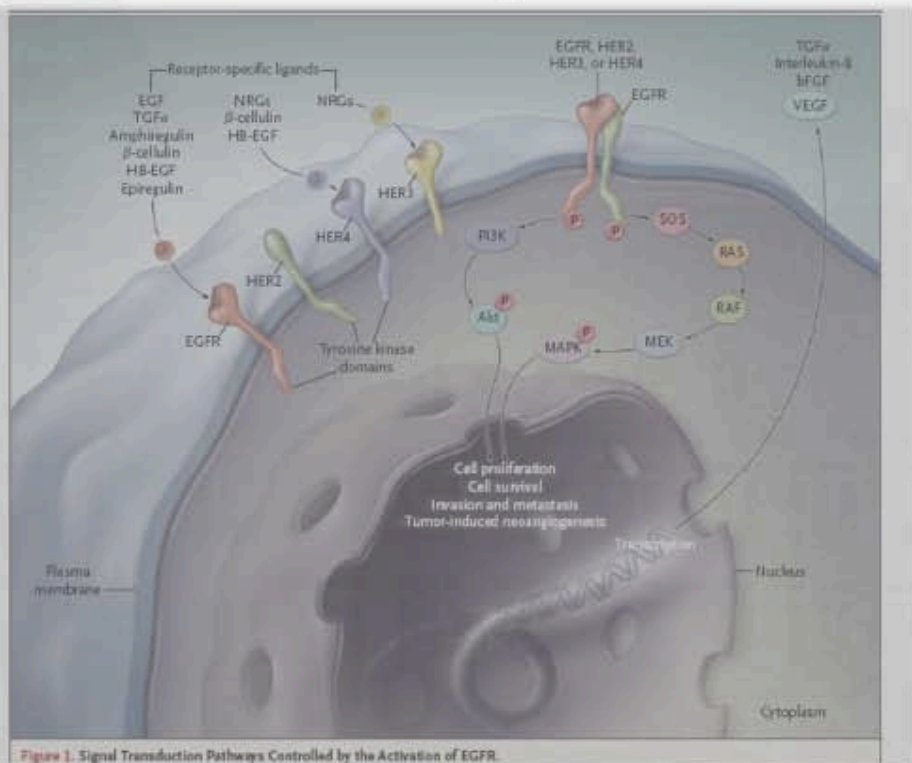
MET

Etc.

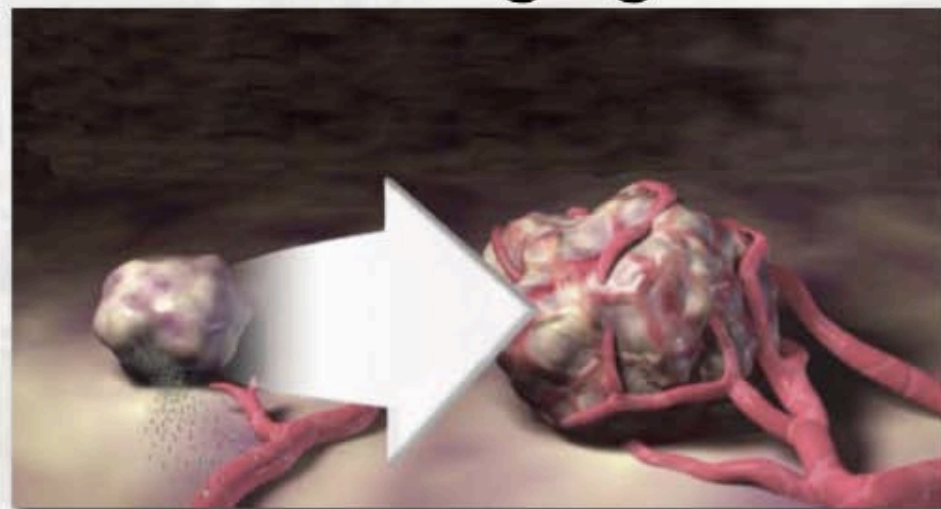


Thérapies ciblées

Les anti-Récepteurs à TK



Les anti-angiogènes



Thérapies Ciblées

Ac anti-VEGF (avastin[®]) : essai AVAGAST

Y. Kang et al., ASCO 2010, LBA #4007

VOLUME 29 · NUMBER 30 · OCTOBER 20 2011

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study

Atsushi Ohtsu, Manish A. Shah, Eric Van Cutsem, Sun Young Rha, Akira Sawaki, Sook Ryun Park, Ho Yeong Lim, Yasuhide Yamada, Jian Wu, Bernd Langer, Michal Starnawski, and Yoon-Koo Kang

Atsushi Ohtsu, National Cancer Center
Hospital East, Kashiwa, Chiba; Akira

Phase III

1^{ère} ligne (M+ ou LA)

ADK gastriques ou JOG

AvaGast

Objectif : SG



N = 774

Capécitabine (ou 5FU)

Cisplat. (6C)

Placebo

/ 3 semaines

Capécitabine (ou 5FU)

Cisplat. (6C)

Bevacizumab (Avastin®)

/ 3 semaines jusqu'à PD

NB : 5FU si prise de capécitabine impossible.

- Capé 2000 mg/m² /j x 14j ou 5FU : 800 mg/m²/j x 5j jusqu'à progression ou toxicité
 - CDDP 80 mg/m² J1. max 6 cures
- Bevacizumab 7,5 mg/kg J1. Jusqu'à progression ou toxicité

- Asie Pacifique : 50%
- Europe : 32%
- Amérique : 19%

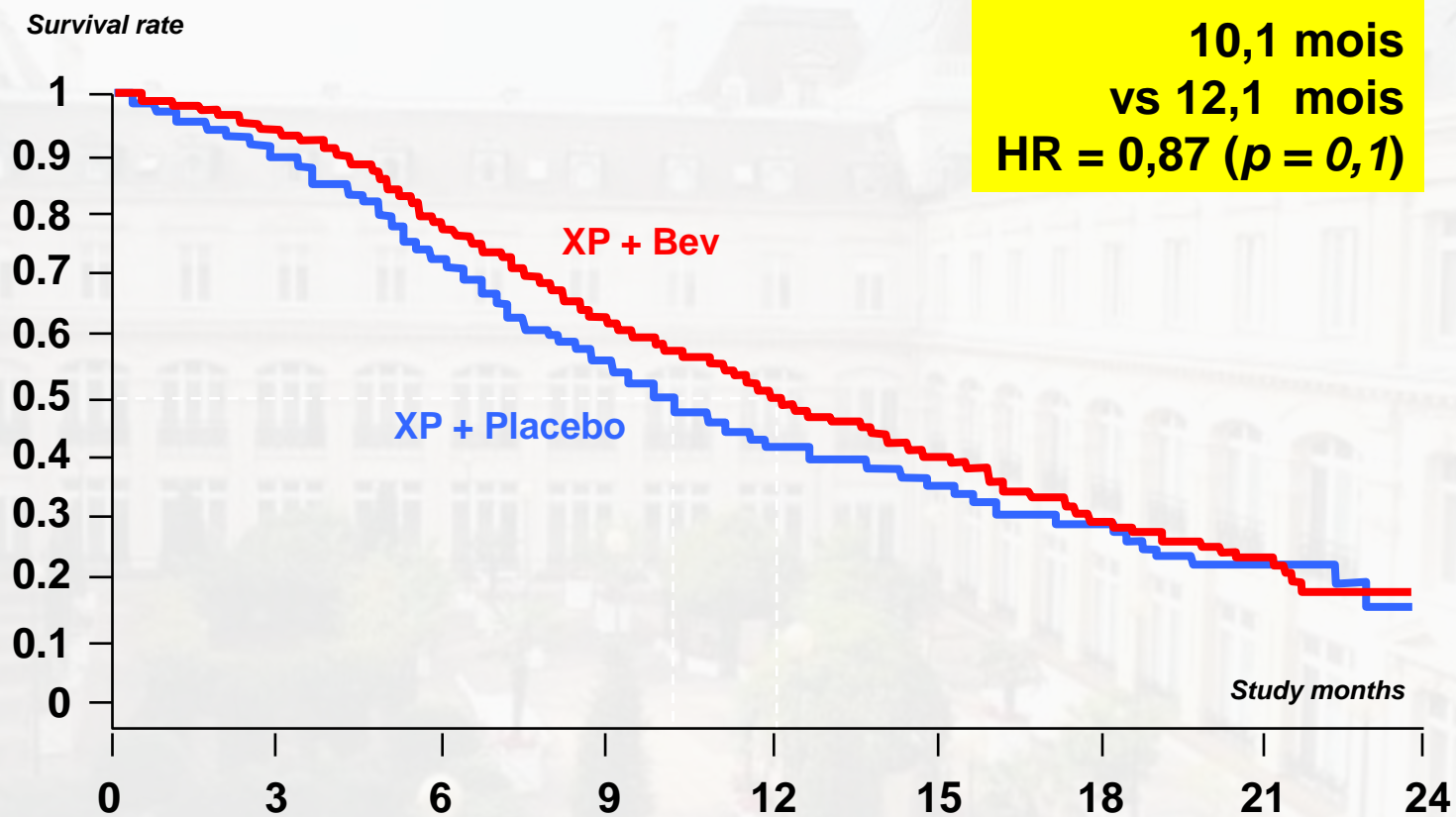


- 95% M+
- IP OMS 1-0 : 95%
- Estomac : 87% / JOG 13%
- Intestinal : ~40% / diffus : ~50%

TOXICITE	<i>XP + Placebo</i>	<i>XP + beva.</i>
HTA	0,5	6,2
Hémorragie	3,9	3,9
Cicatrisation	0	0,5
Perforation dig.	0,3	2,3
Thromb. Art.	2,1	1, 3
Thromb. Vei.	9,4	6,5
Mortalité 60 j.	5,8	3,1

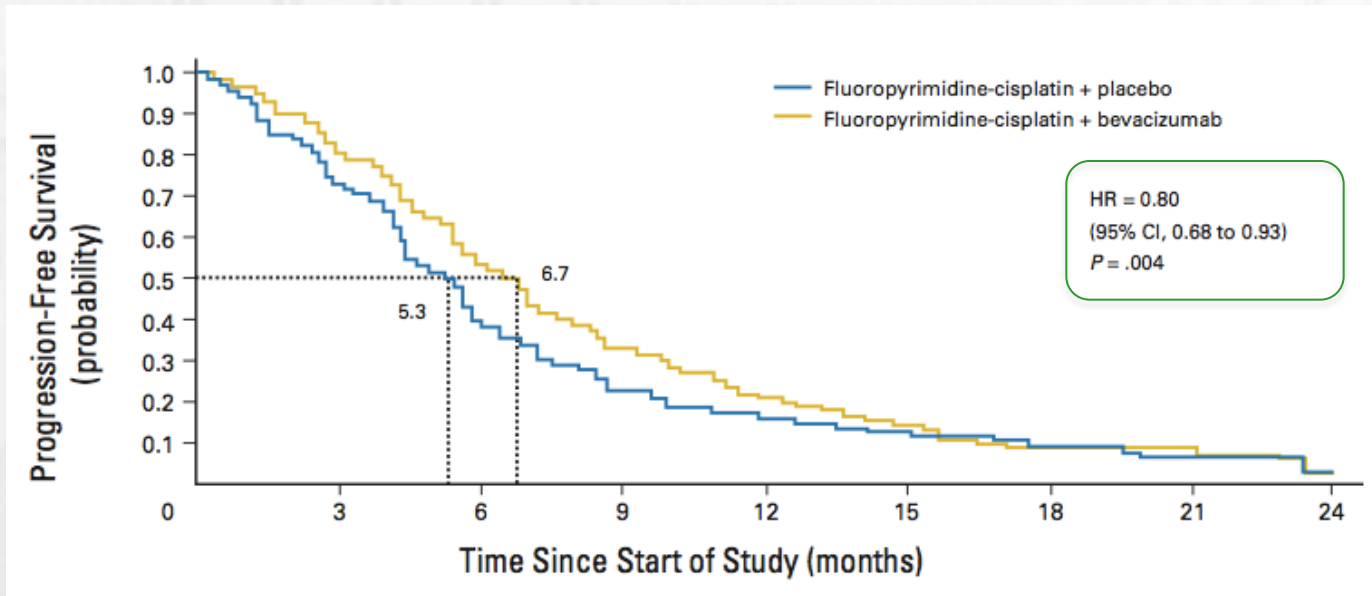
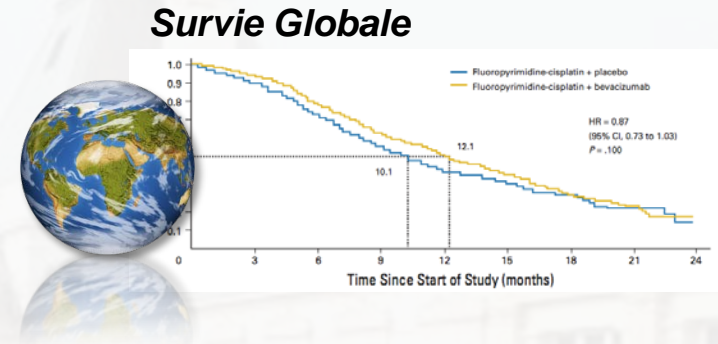
Pas de sur-toxicité vasculaire !

AVAGAST - Survie globale



AVAGAST – mais...

	XP + placebo	XP + Beva.	HR
Amérique	6, 8 mois	11,5 mois	0,63
Europe	8,6 mois	11,1 mois	0,85
Asie – Pacifique	12,1 mois	13,9 mois	0,97



A visée palliative

Place de la Chirurgie

Primitif
Métastases
(hépatiques / CHIP)



Samedi 10 décembre 2011



Chirurgie du Primitif

« De nécessité » : tumeurs symptomatiques

Extrait
TNCD

Thésaurus de cancérologie digestive © SNFGE



- Dysphagie, saignement, perforations.
- Chez des malades en bon état général (espérance de vie > 6 mois).
- La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible.
- Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.

Chirurgie du Primitif

« De Principe » : tumeurs asymptomatiques



Etudes rétrospectives :

- Bénéfice en survie : + 5 mois
- Sous-groupe patients avec 1 seul critère de non résecabilité



Biais ++++

Risques +++

- Morbidité post-op >
- Mortalité post-op >

« **Non recommandée** »

Chirurgie des Métastases hépatiques

M. foie : fréquentes, mais rarement isolées.

Série AFC (D. Elias, JFPD 2007) :

101 cas parmi 1452 interventions pour résection de MH non CCR

- 22% de survie globale à 5 ans
 - 15% de survie sans récurrence à 5 ans
- cardias exclus*

Série Japonaise (Makino H et al, Anti Cancer Res 2010) :

63 cas résection de MH

- 37% de survie globale à 5 ans
- ... « vs » 10% chez malades aux mêmes caractéristiques

Malades et maladies sélectionnés
(si R0 envisagée)

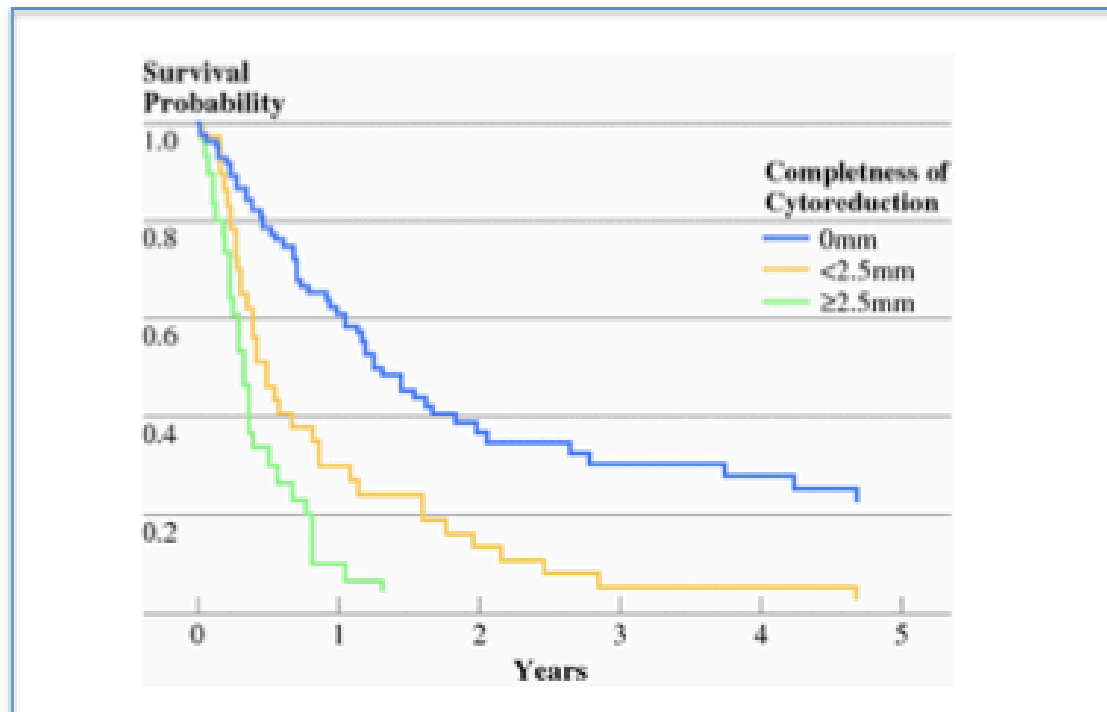
Discussion RCP

TNCD

Chirurgie de la Carcinose Péritonéale

C. Péritonéale : fréquente, mais rarement isolée et limitée.

Série AFC : N = 159 sélectionnés (1989 – 2007)



- Mortalité : 6,5%
- Morbidité : 28% G3/4

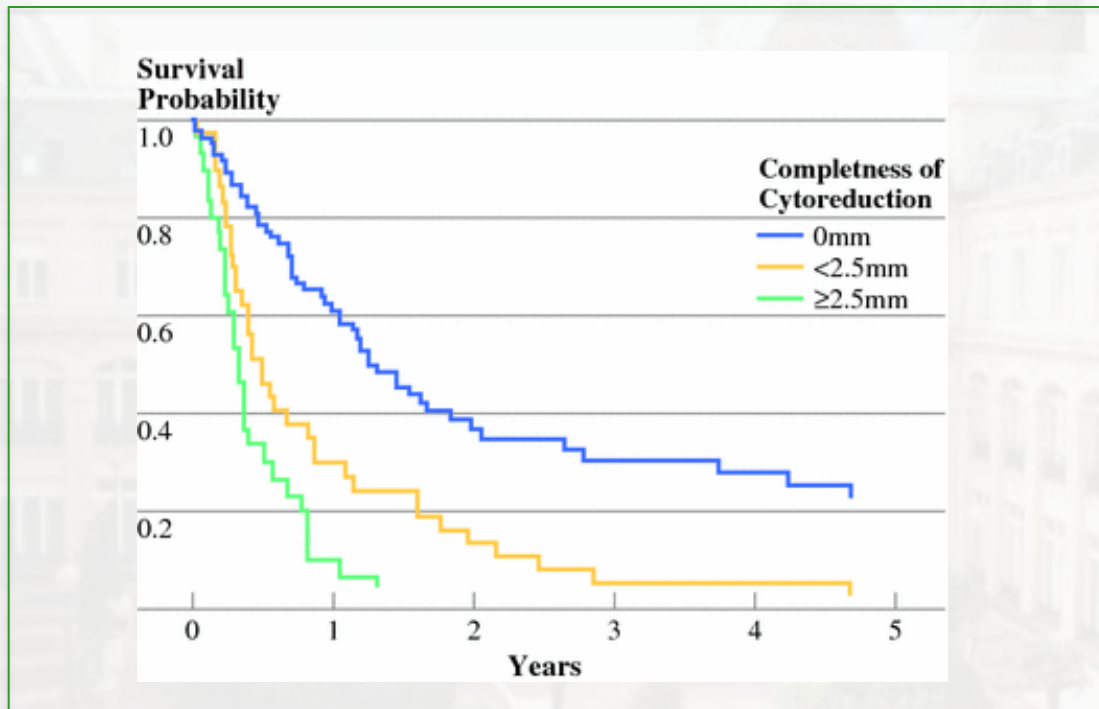
Résection CC0

Survie médiane : 9,2 mois → • 15 mois

Survie à 5 ans : 13% → • 23%

Chirurgie de la Carcinose Péritonéale

Série AFC : N = 159 sélectionnés (1989 – 2007)



- Mortalité : 6,5%
- Morbidité : 28% G3/4

Résection CC0

Survie médiane : 9,2 mois → • 15 mois

Survie à 5 ans : 13% → • 23%

Et même une phase III... (positive !)

Ann Surg Oncol (2011) 18:1575–1581
DOI 10.1245/s10434-011-1631-5

Annals of

SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

ORIGINAL ARTICLE – GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial

Xiao-Jun Yang, MD¹, Chao-Qun Huang, MD¹, Tao Suo, MD², Lie-Jun Mei, MD¹, Guo-Liang Yang, MD¹, Fu-Lin Cheng, MD¹, Yun-Feng Zhou, MD, PhD¹, Bin Xiong, MD, PhD¹, Yutaka Yonemura, MD, PhD³, and Yan Li, MD, PhD¹

Le pot doit être immédiatement étiqueté et l'heure de début de fixation indiquée.

- Fixation minimale correcte pour la préservation des sites antigéniques de 6-24 h pour une biopsie,

Remplir dès la fin de l'endoscopie une demande d'examen anatomo-pathologique précise, en notifiant la demande de test HER2.

Phase analytique

1. Principes des analyses

Les deux méthodes recommandées sont l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation in situ (HIS), qui présentent toutes deux une grande spécificité puisqu'elles permettent la visualisation directe du signal recherché.

Analyse par IHC

Il s'agit de l'analyse de la surexpression de la protéine via son identification à la surface des cellules tumorales afin d'étudier le niveau d'expression du récepteur HER2. Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3. La détermination du score se fait à l'aide d'une grille spécifique aux cancers de l'estomac, différente de celle des cancers du sein.

- Si l'IHC est 0 ou 1+, la recherche est négative, il n'y a pas surexpression de HER2.
- Si l'IHC est 3+, le résultat est positif, il y a surexpression de HER2.
- Lorsque le résultat est IHC 2+, l'IHC est équivoque : recours à une analyse par HIS

Analyse par HIS

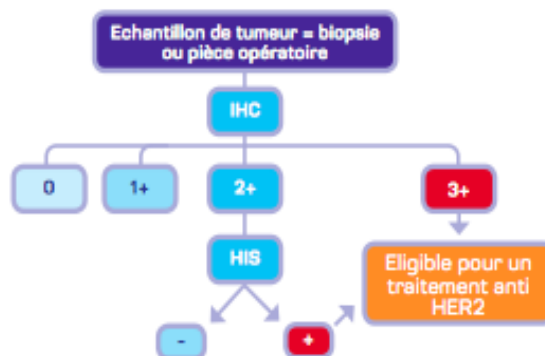
Il s'agit d'une méthode de détection du gène HER2. Le principe de ce test est celui d'une hybridation de l'ADN du patient avec une sonde ADN marquée reconnaissant le gène HER2

La sonde est visualisée par l'intermédiaire

- D'un fluorochrome (FISH)
- D'un chromogène (SISH).

2. Algorithme pour le test HER2

La validation des méthodes de test et l'obtention de résultats précis et reproductibles du statut HER2 nécessitent un personnel expérimenté.



Protocole ToGA indiqué en première ligne métastatique :

- 5 FU 800 mg/m²/jour IV continu J1-5 toutes les 3 semaines x6 ou capécitabine 1000 mg/m² x2 j J1 J14 toutes les 3 semaines x6;
- Cisplatine 80 mg/m² J1 toutes les 3 semaines x6 en 2h (hyperhydratation IV 4 L en 12h ou 2L en 6h orale);
- Trastuzumab 8 mg/kg dose de charge J1 puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression.

Optimisation de la recherche d'HER2 dans les cancers de l'estomac et de la jonction œsogastrique (JOG)

Coordination
Dr E Vaillant

Commission Cancérologie du CREGG

Dr N Barriere, Dr JM Canard, Dr F Devulder, Dr B Dumas, Dr P Faure, Dr B Garcia, Dr C Lécaille, Dr JC Letard, Dr G Lledo, Dr H Perrier, Dr P Plenkowski, Dr MP Pinganaud, Dr I Rabbia, Dr Y Rinaldi

Comité de relecture

Pr O Bouché, Dr F Bibeau, Dr C Brezault, Dr S Demmane, Dr G Desgetz, Dr F Desselgn, Dr P Grès, Dr S Kim, Dr JP Metges, Dr D Moussata, Dr R Radji, Dr D Tougeron

Génétique en oncologie digestive

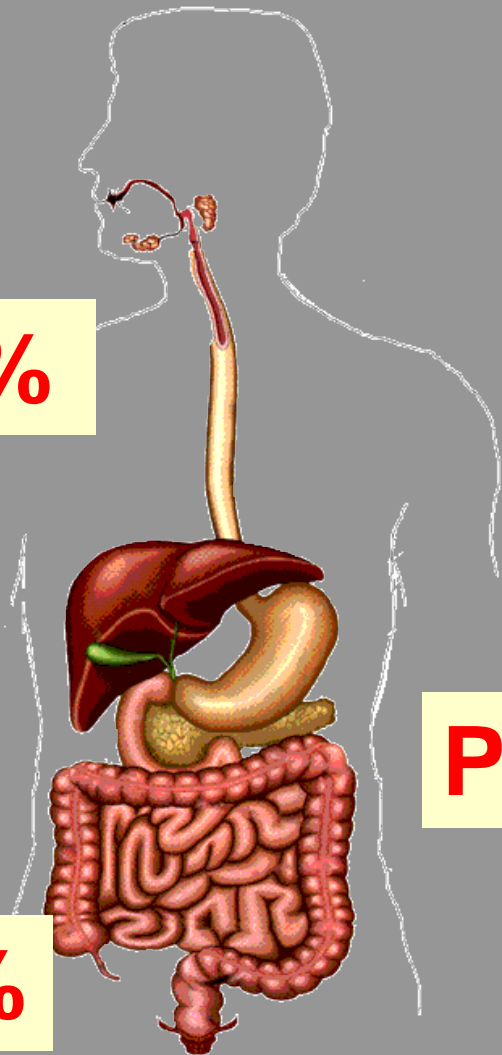
JC Saurin
Lyon



Samedi 10 décembre 2011



Estomac: 1 %



Pancréas: 5 %

Colorectal : 5 %

Généticien(ne)



Gynécologue



Psychologue



Gastroentérologue



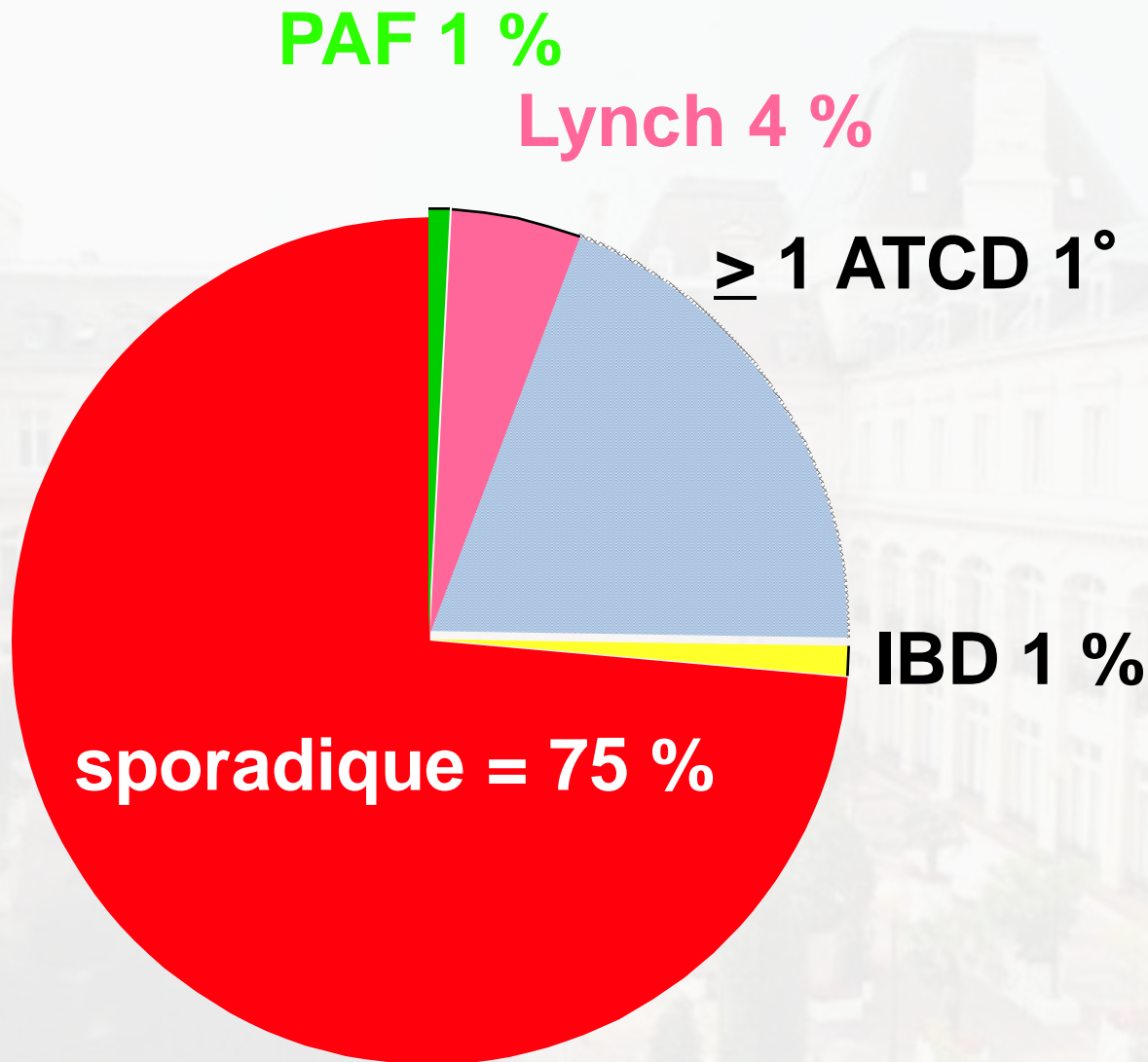
Chirurgien



Oncologue

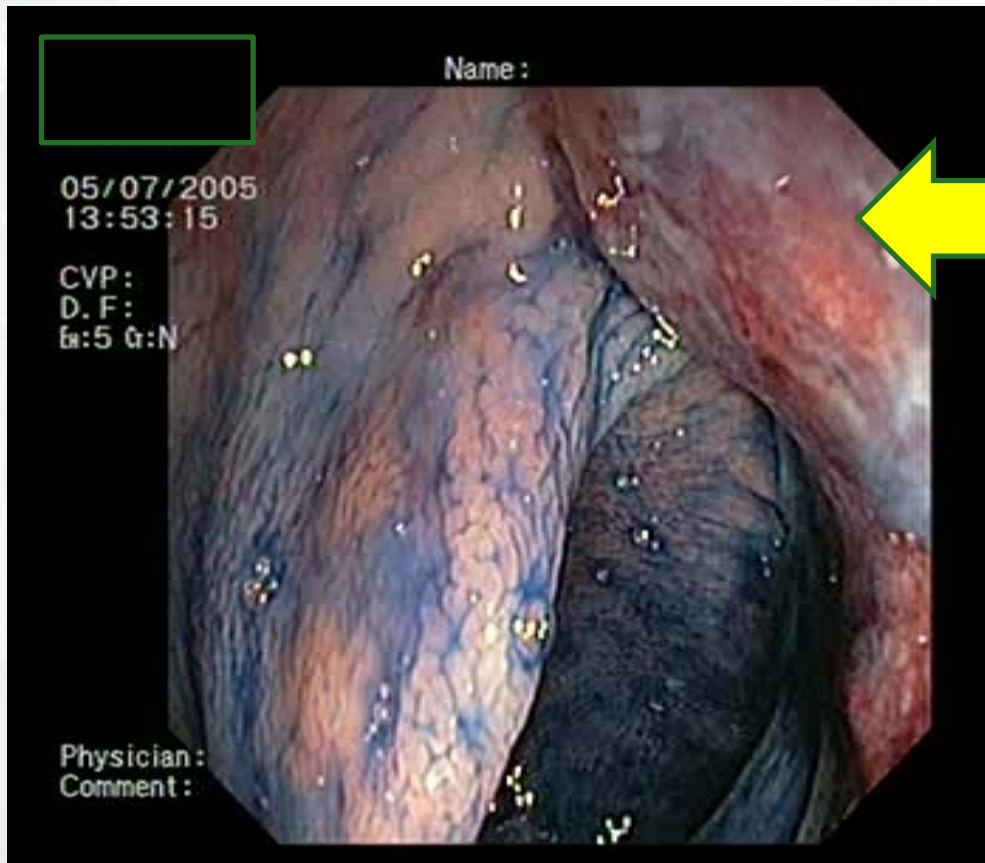


Cancer colorectal



Situation 1 : Homme de 45 ans

Pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux
Coloscopie pour diarrhée depuis 4 mois



Pas de polypes
Lésion tumorale
du côlon droit isolée

Que faites-vous ?

Cancer colorectal jeune



Lynch ?

Polypose ?

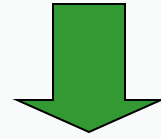


Tester la tumeur

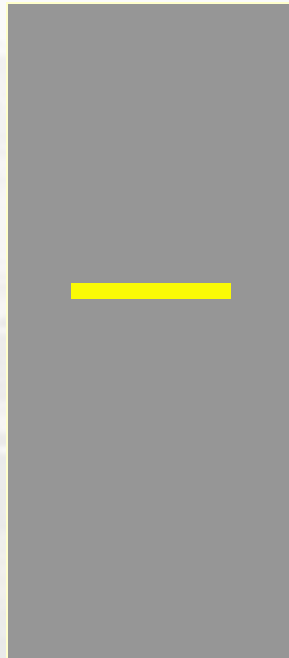
CR endoscopique

Test d'instabilité (MSI)

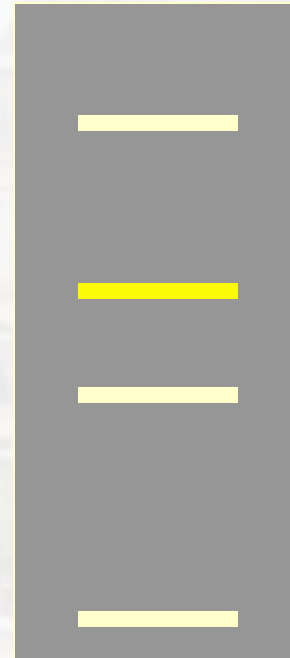
ATATATATATATAT (8)



PCR (=> FORMOL +++)



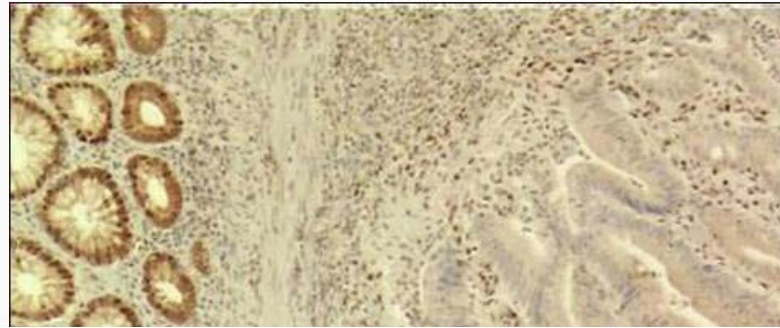
**Muqueuse
Normale**



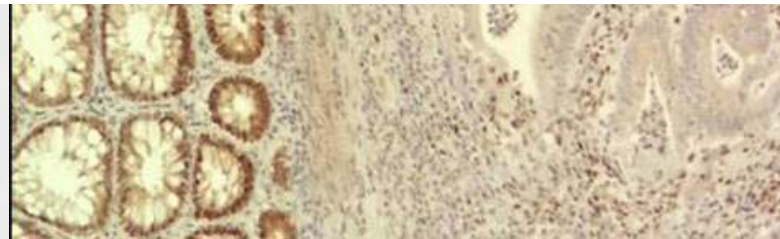
Tumeur

**Plus long
(10)**

**Plus court
(5)**

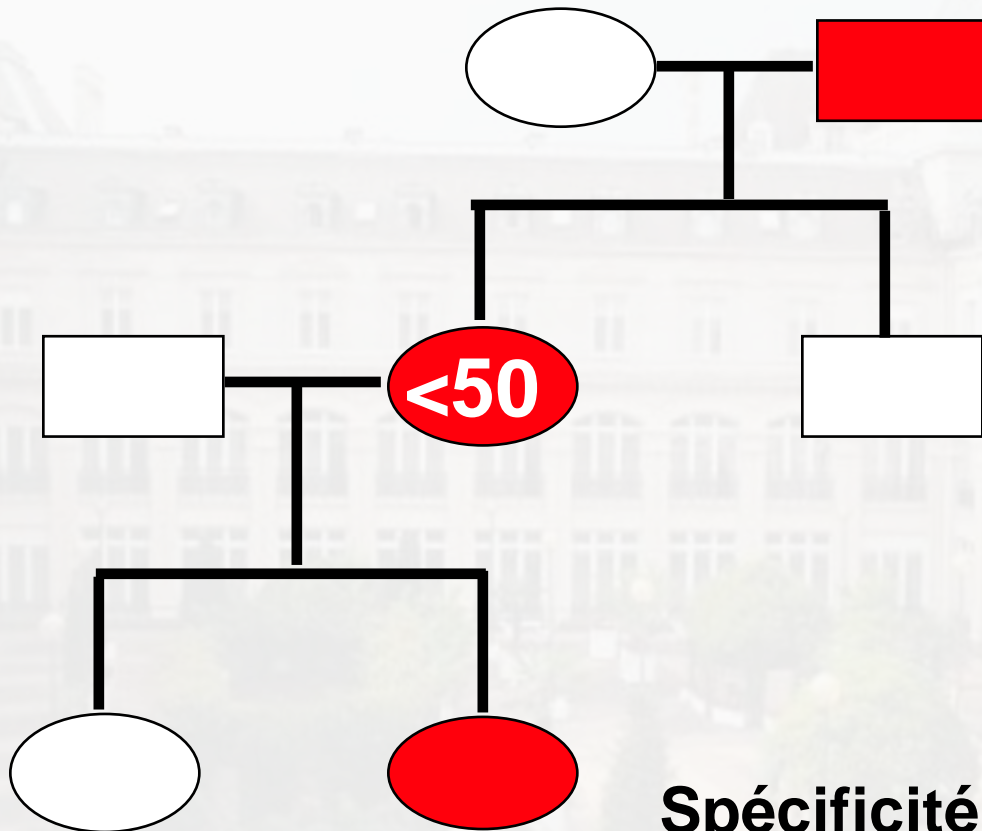


**MSI et immunohistochimie :
Près de 100 % tumeurs Lynch
20 % cancers sporadiques
(MLH1)**

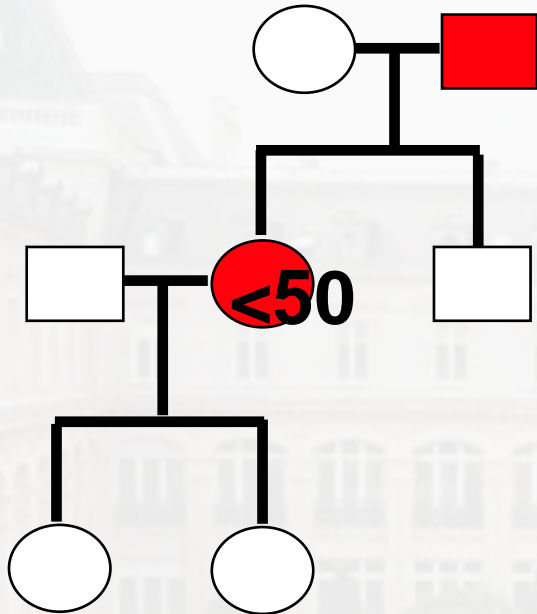


Perte d'expression d'une protéine MMR

Tester...puis interroger ! Critères d'Amsterdam

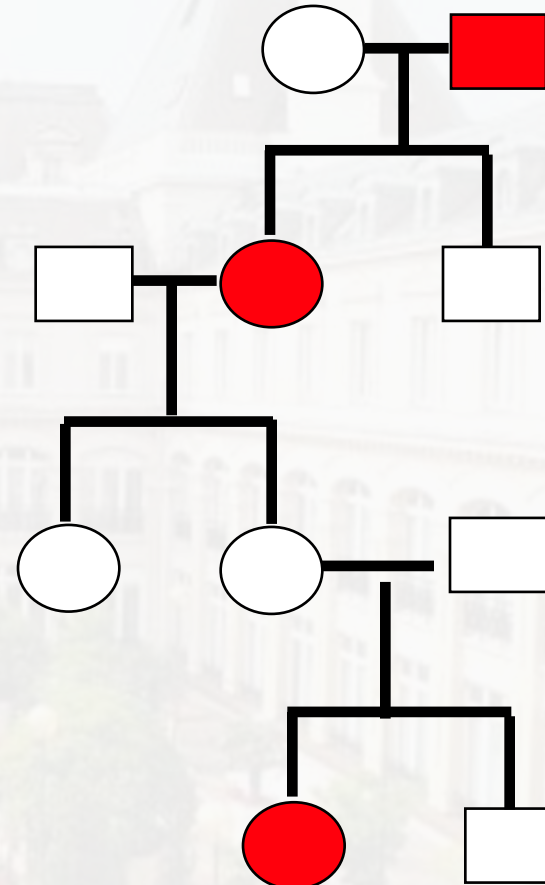


Spécificité proche de 100 %
Sensibilité < 50 %



2 cas 1° / 1 < 50

Sensibilité 75-80 %



3 cas 1° ou 2° / pas d'âge

Cancer colique « jeune » En pratique < 60 ans

Test instabilité
immunohistochimie

**Instable
Et/ou
Perte d'express.**

**MSS
sans
Perte d'express.**

Suspicion de Lynch

**Pas de suspicion
Sauf critères d'Amsterdam**

MLH1 => T Méthylation

**+
sporadique**

**-
Lynch**

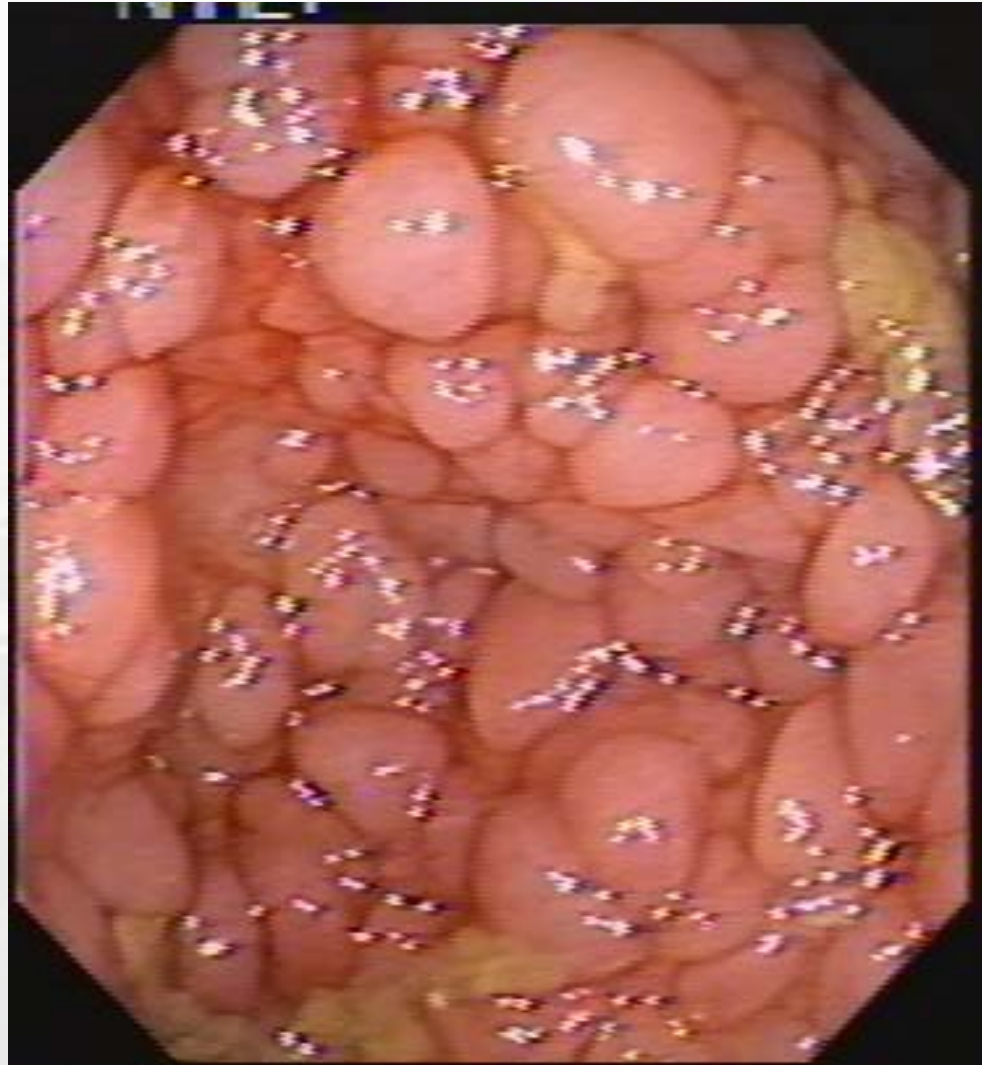
Identification d'un syndrome de Lynch

- Traitement spécifique (colectomie sub-totale)
- Surveillance spécifique du patient
- Surveillance spécifique de la famille

1 personne sur 2000 dans la population générale
2-3 % des cancers colorectaux

Diagnostic en France : probablement < 50 %....

Situation 2 : polypose



duidduuii
Sex: Age:
D. O. Birth:

Name :

27/05/2005
10:51:28

CVP:
D. F:
Eti:5 Cr:N

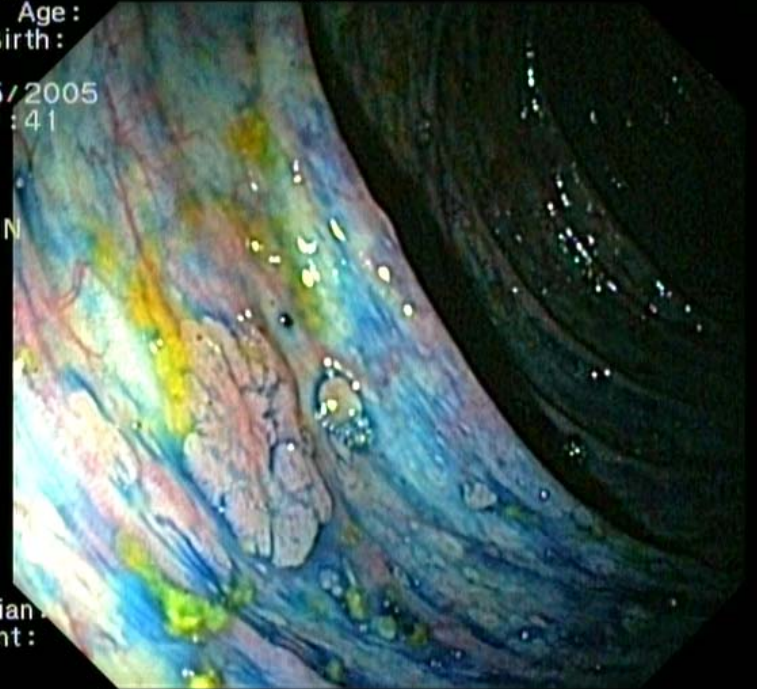


duidduuii
Sex: Age:
D. O. Birth:

Name :

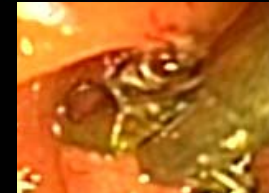
27/05/2005
10:51:41

CVP:
D. F:
Eti:5 Cr:N



Physician:
Comment:

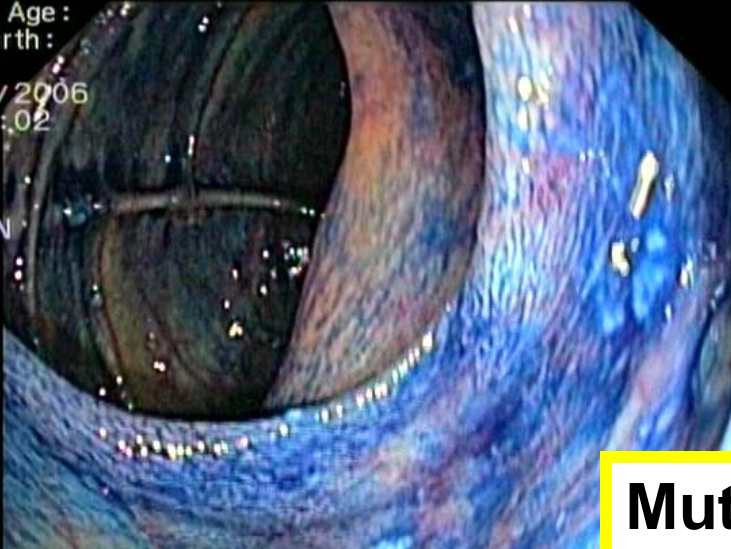
Polypose APC atténuée



Physician:
Comment:

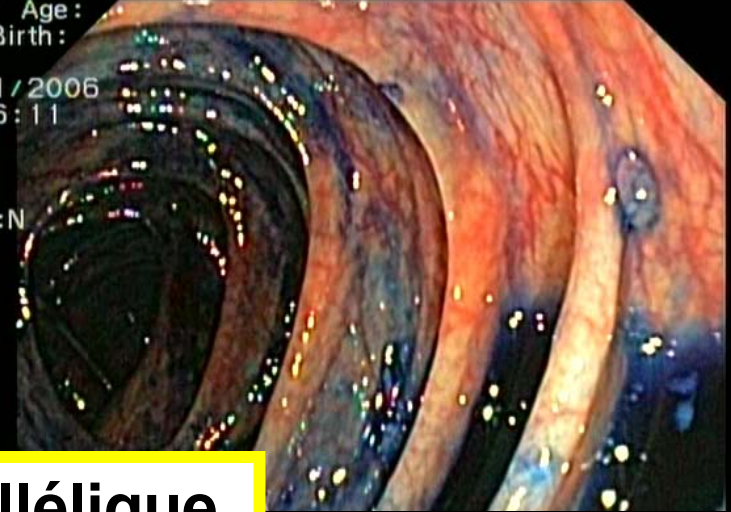
gervot,
Sex: Age:
D. O. Birth:
17/01/2006
11:29:02
CVP:
D. F:
Et:5 Cr:N

Name :



gervot,
Sex: Age:
D. O. Birth:
17/01/2006
11:36:11
CVP:
D. F:
Et:5 Cr:N

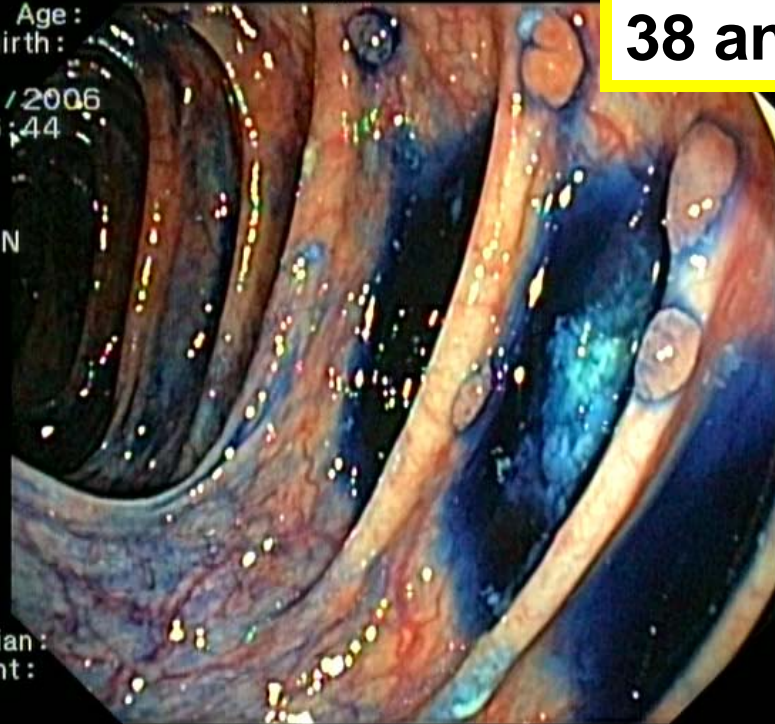
Name :



**MutYH biallélique.
G382D
38 ans**

gervot
Sex: Age:
D. O. Birth:
17/01/2006
11:36:44
CVP:
D. F:
Et:5 Cr:N

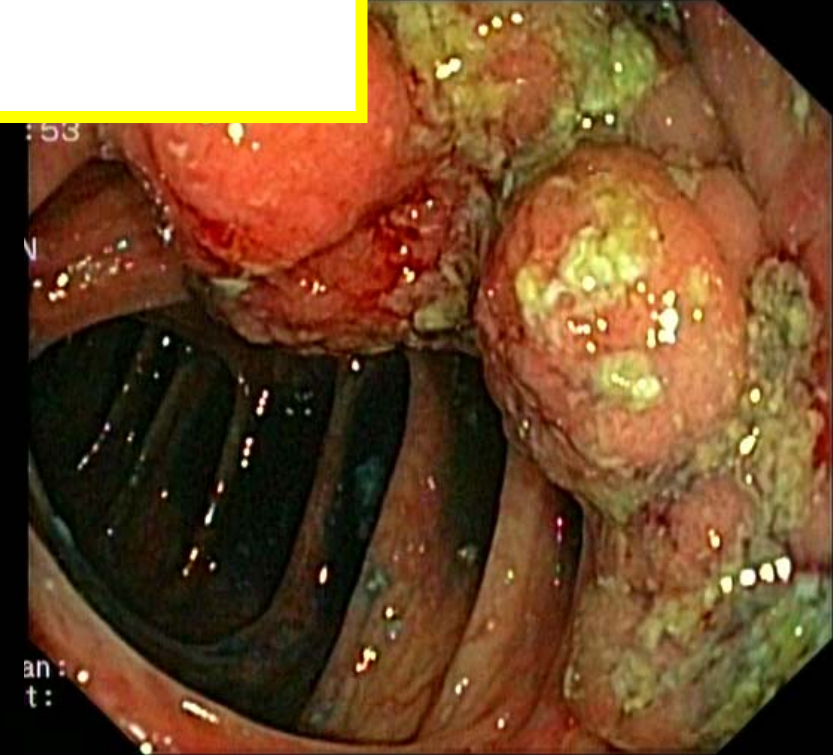
Name :



Physician :
Comment :

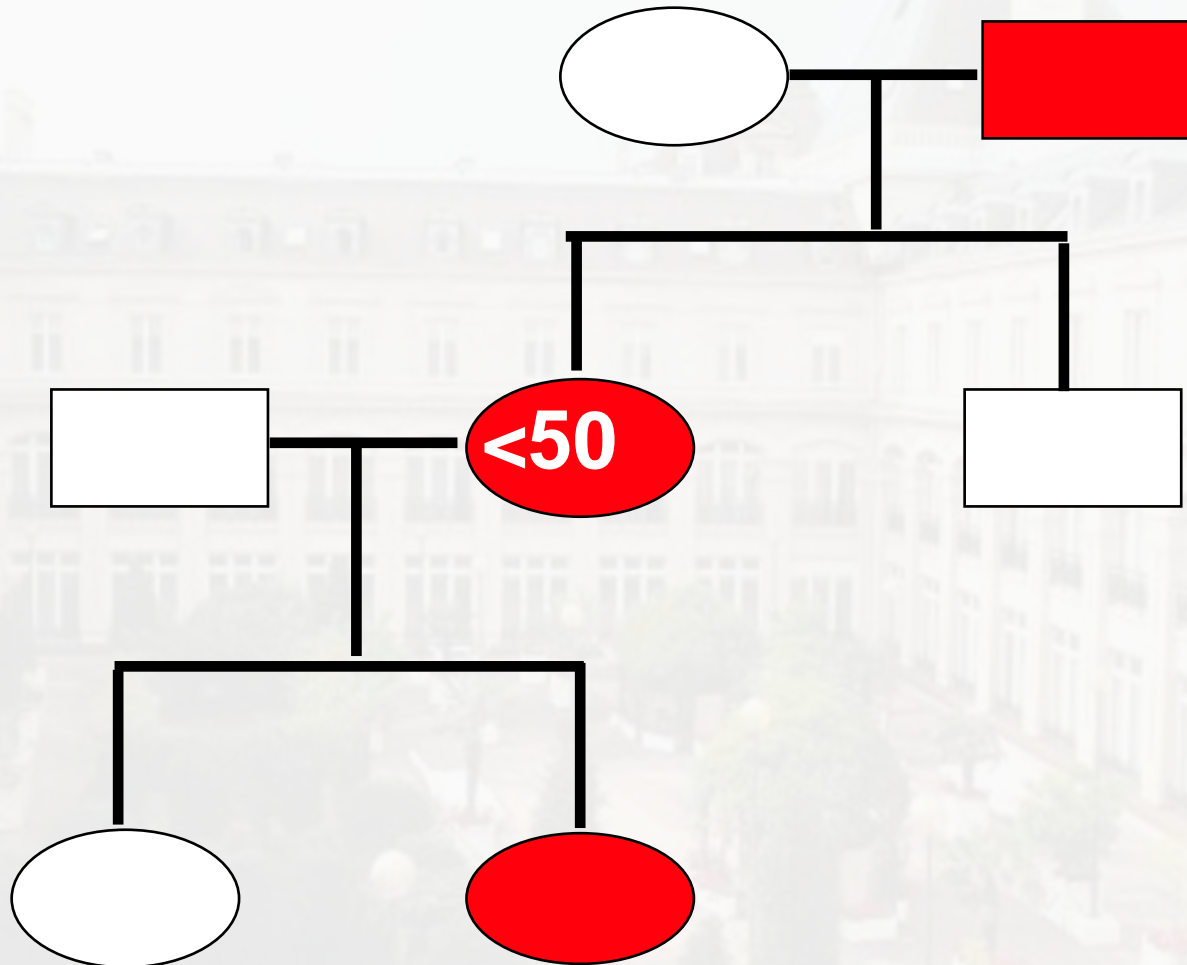
gervot,
Sex: Age:
D. O. Birth:
17/01/2006
11:36:53
CVP:
D. F:
Et:5 Cr:N

Name :

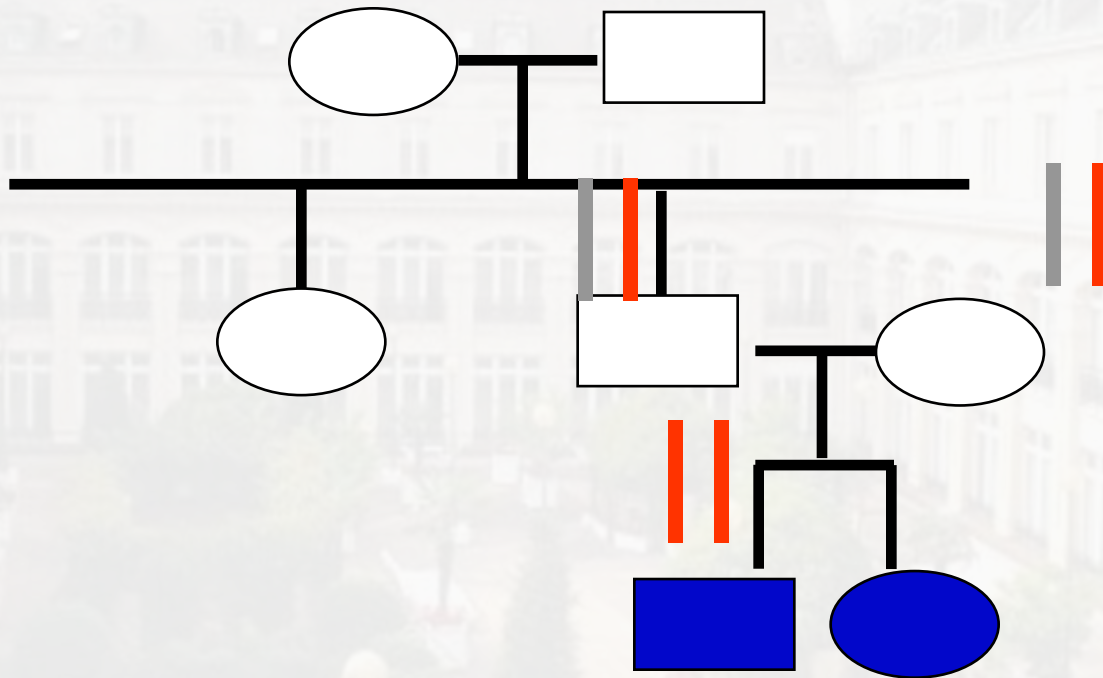


an :
t :

Transmission dominante : gène APC



Transmission récessive: MutYH



40-60 % diagnostiquées au stade de cancer

Combien de polypes pour quel test ?

2141 personnes avec > 10 adénomes :

	> 1000 pol	100-999	20-99	11-20
APC	79 %	53 %	12 %	6 %
MYH	2 %	8 %	8 %	5 %
	111	557	1193	280
	80 %		20 %	

Grover S, M1928, Boston, DDW 2009

Gène MutYH

- 1) > 15 adénomes quelque soit l'âge
 - 2) 10-14 adénomes avant 60 ans
 - 3) entre 5 et 9 adénomes avant 40 ans
- et :
- adénomes duodénaux
 - hyperplasie sébacée multiple
 - cancer colorectal associé
 - au moins 5 adénomes avancés

> 20 adénomes synchrones
Adénomes duodénaux et/ou PGK associée
Forme dominante ++

Situation 3 :
cancer gastrique indifférencié jeune

**Femme de 45 ans, linite gastrique
et carcinose péritonéale**

**Syndrome familial ?
Mutation de la E Cadherine
Gène CDH1
1 % des cancers gastriques**

Quand demander une consultation :

- **2 cancers gastriques, 1° , 1 diffus < 50 ans**
- **3 cancer gastriques diffus 1° ou 2° qqs âge**
- **Un Kc diffus < 40 ans**
- **Cancer lobulaire du sein et cancer gastrique diffus, 1 < 50 ans**

1 test : immunohistochimie E cadherine

Perte d'expression : proche de > 80 %

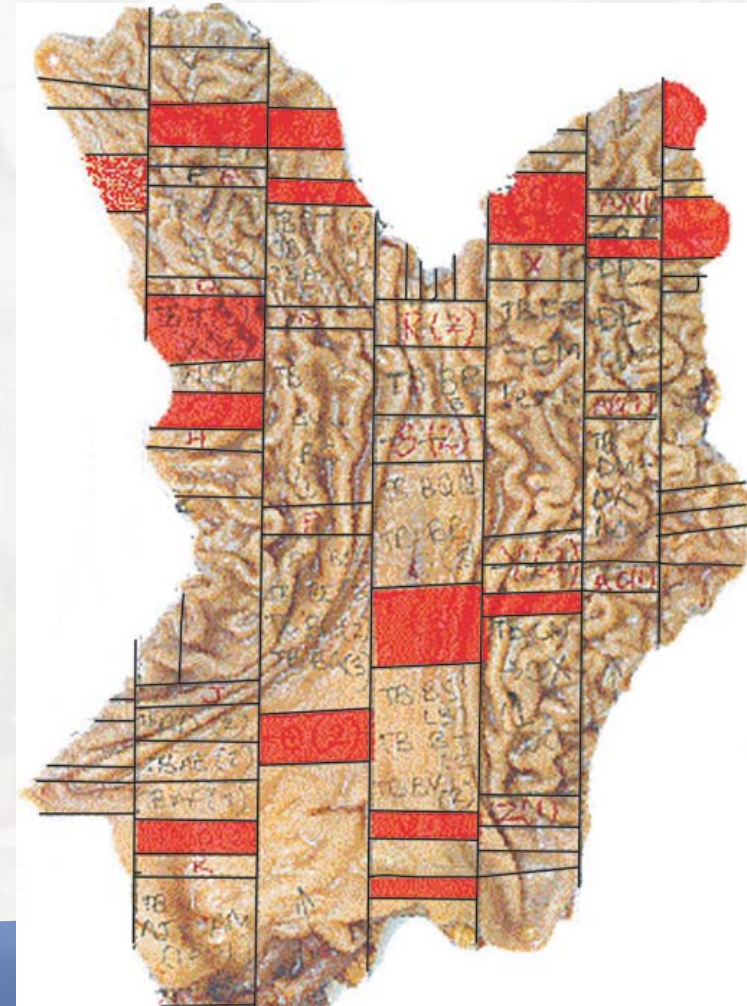
(reste + 1 / 15 familles)

Mais \geq 12 % cancers gastriques sporadiques ont cette perte d'expression

Gastroenterology 2009, 136, 2137

3 risques chez les porteurs :

- Cancer gastrique diffus : risque cumulé 80 % (gastrectomie prophylactique avant 30 ans)
- Cancer lobulaire du sein (suivi à partir de 35 ans)
- Cancer colique à cellules dissociées (risque cumulé ?)



Situation 3' : 10-20 % cancers gastriques

Kc gastrique 55

**Histologie :
bien ou
moyennement
différencié**



Kc gastrique 76

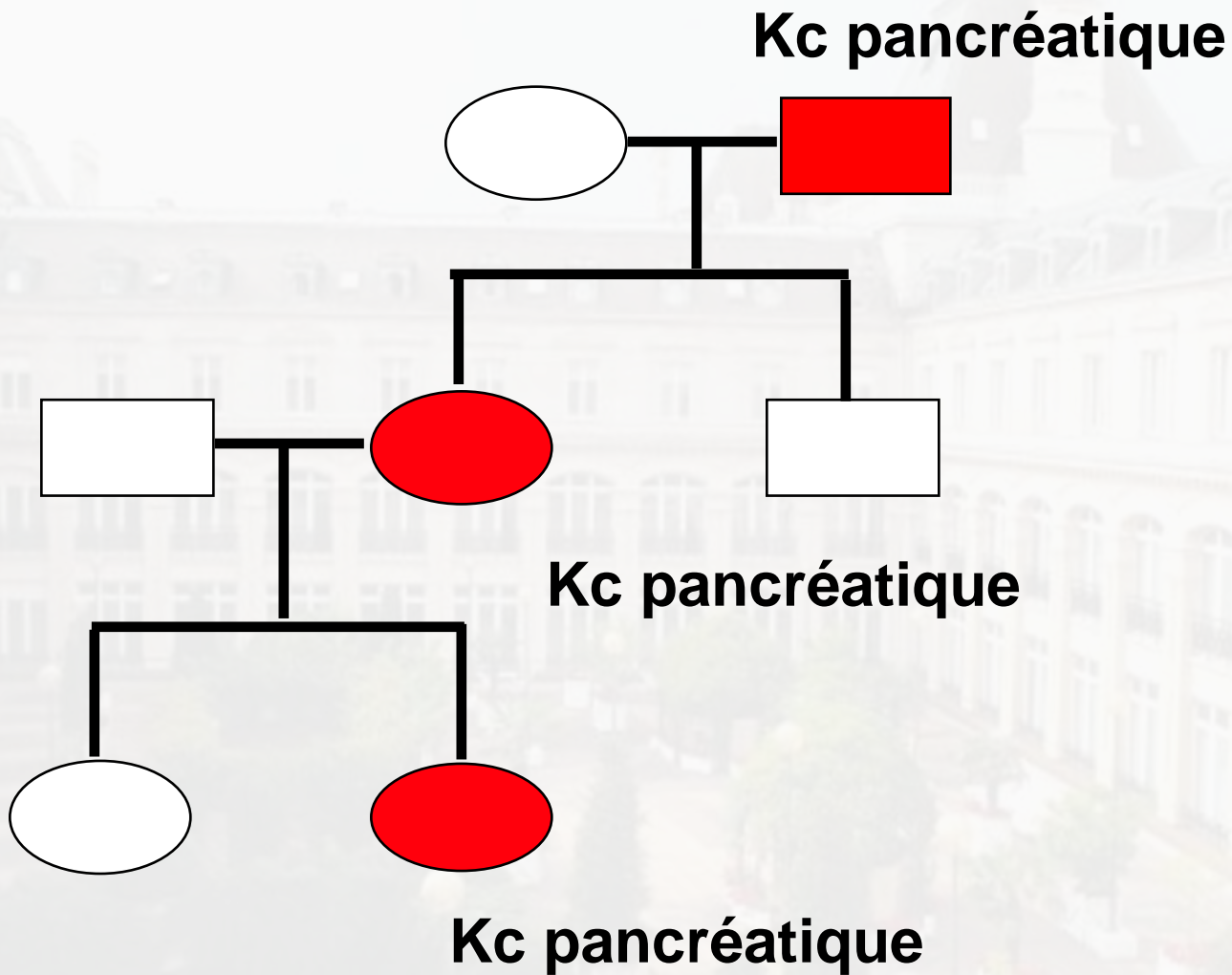
**Gastrite
atrophique**

**H Pylori et
Facteurs de virulence bactériens
Facteurs (immunitaires) familiaux**

Kc gastrique 68

→ Ne pas manquer un syndrome de Lynch

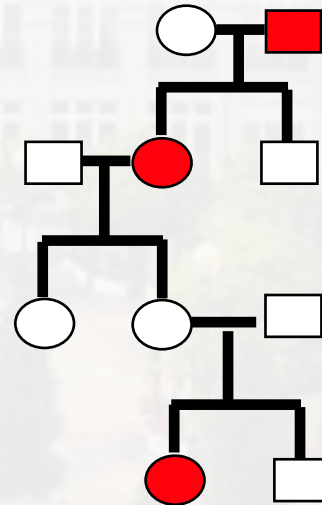
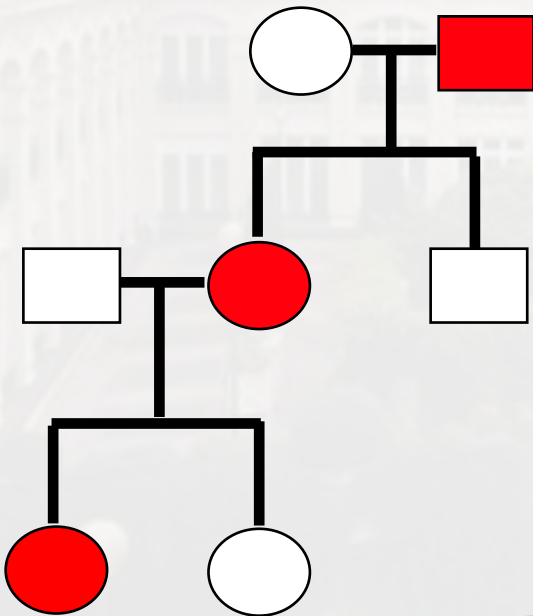
Situation 4:



Cancer pancréatique familial

Haut risque

- 3 CP chez 3 apparentés au 1°
- 3 CP apparenté au 1° et 1 au 2° < 55
- Mutation prédisposante



Vera Elizabeth M1940, NY, DDW 2009

Chercher un syndrome associé :

- **Cancer colorectal : Lynch**
- **Cancer sein-ovaire : BRCA**
- **Mélanome familial : P16/Cdnk2**
- **Pancréatite héréditaire**

24 familles

**haut risque de cancer pancréatique
sans critère d'autre syndrome**

**5 mutations de CDNK2 = 21 %
sans mélanome dans 3 familles**

**3 mutations de BRCA2 = 12,5 %
tous avec au moins 1 cancer du sein**

Harinck CO 1148, DDW 2011

**Suivi de 24 familles / critères de cancer
pancréatique familial**

**TDM-écho endo-IRM à 45 ans puis
IRM-échoendoscopie annuelle**

**Au moins 1 personne dans 6/24 (25 %) familles
présentait une imagerie de TIPMP**

P Hammel GCB 2009, 33, HS1, A127

Comment y penser ?

1. En RCP :

**Cancer colorectal « jeune » ou atcd multiples
test MSI systématique avant 60**

2. En consultation :

**Interrogatoire systématique rapide :
les antécédents**

Fiche synthétique ? Outil informatique ?

Retrouver les grands principes de prise en charge :
fiches **GENMAD**: <http://www.snfge.org>



CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale



DEPISTAGE DU CCR

Eric VAILLANT



Samedi 10 décembre 2011





CREGG

Club de Réflexion des Cabinets
et Groupes d'Hépatogastroentérologie

2^{ème} forum
en cancérologie digestive libérale

