

# Processus métastatique hépatique des cancers colorectaux

## *Questions médicales et enjeux thérapeutiques*

Professeur Serge Evrard  
ESSO Scientific Director  
EORTC Board Member

## Links of interest

- Clinical research grant from Merck for the COCHISE study (Optimal surgery and systemic chemotherapy in colorectal peritoneal carcinomatosis, EudraCT n 2006-003900-20)
- Clinical research grant from AMGEN for the ULIIS study (Ultrasound Liver Intraoperative Imaging with SonoVue; ID RCB n 2011-A00044-37)
- Clinical research grant from Novartis for the ZAK 0 study (Phase 0 for Nilotinib in colon cancer)
- Honorary for lectures Sanofi 2015

# L'effort translationnel

---

- Ayons le souci de se faire comprendre de l'autre
- Spécialiste , oui mais au sein d'une culture générale oncologique partagée et communicante
- Cross fertilisation: vampirisons- nous!
- Networking

# La MHCR est un triple modèle

---

- Un modèle de progrès thérapeutique:
  - un des plus beaux progrès médicaux des 20 dernières années
- Un modèle chirurgical:
  - irruption de la chirurgie dans le traitement de la maladie métastatique
- Le modèle du processus métastatique linéaire

# Quelques chiffres, quelques dates ...

---

- Incidence des CCR en France
  - 42 000 nouveaux CCR /an
  - 100 personnes apprennent chaque jour qu'elles ont un CCR
  - 17 000 décès par an
- Incidence des métastases
  - 40 à 60% des cas. 15 à 20% sont synchrones
  - Registre Côte D'Or: 5 400 personnes sont atteintes annuellement de métastases hépatiques synchrones et 9 000 de métastases hépatiques métachrones.
- Avant les années 70: rien!
- Les années 80
  - 5 FU /Règle: moins de 3 metastases
- Les années 90
  - Oxaliplatine / Irinotecan: extension du domaine de la chasse à la méta!
- Après 2003
  - Bevacizumab / Cetuximab: La limite devient le parenchyme restant.

# Un modèle hautement multidisciplinaire

---

- La chirurgie
- La chimiothérapie
- Les thérapies ciblées
- La radiologie interventionnelle (Ablation, chimio-embolisation, embolisation portale)
- La radiothérapie stéréotaxique et métabolique

# Enjeux translationnels

---

- Quelle différences entre syndromes oligométastatique et polymétastatique?
- Peut-on orienter les choix chirurgicaux sur des bases biologiques?
- Pourquoi les complications post-opératoires peuvent-elles impacter la survie à 5 ans?
- La libération post-thérapeutique d'antigènes tumoraux peut-elle être exploitée par l'immunothérapie?
- Peut-on cibler des métastases hautement hétérogènes et si oui comment?

# Quelques notions de bases pour amorcer la réflexion

---

- Toute métastase est synchrone:
  - Sauf si on laisse en place le primitif
  - Les métastases métastasent à leur tour
- Seul le calendrier est clinique
- Les micrométastases dormantes sont l'arbitre des vagues de récidivent
  - Balance:
    - repression immunitaire (CD 8+)
    - angiogenic switch (ras, hypoxie/ P38, P53)
    - iatrogenic switch (complications post-op)

# Rôle central du traitement systémique

---

## Périmètre d'efficacité/Taux de conversion/Taux de stérilisation

- 1. Notion de périmètre d'efficacité systémique

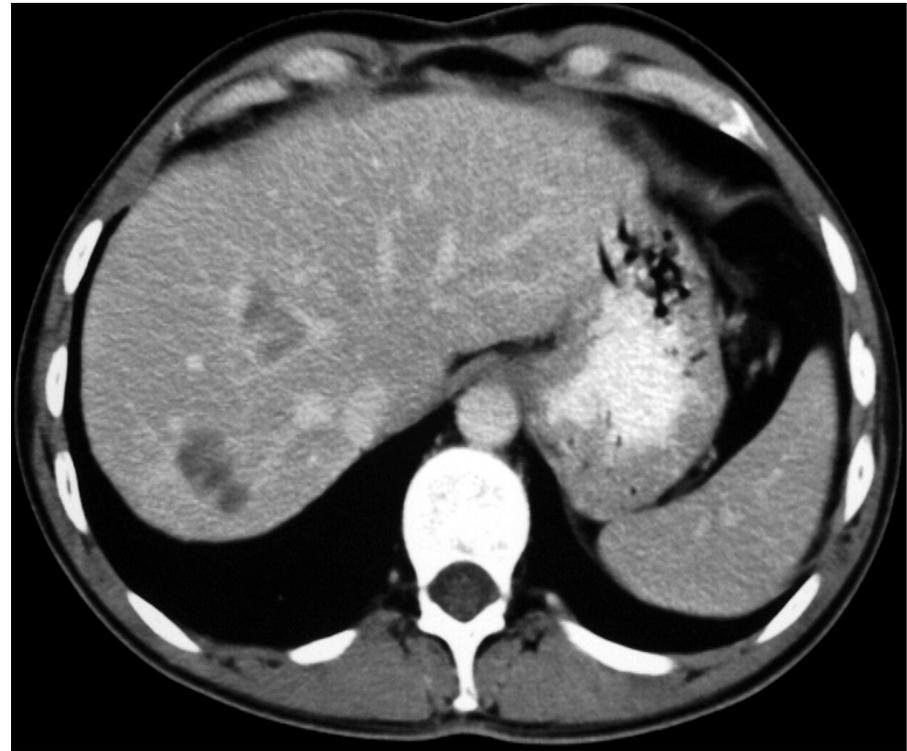
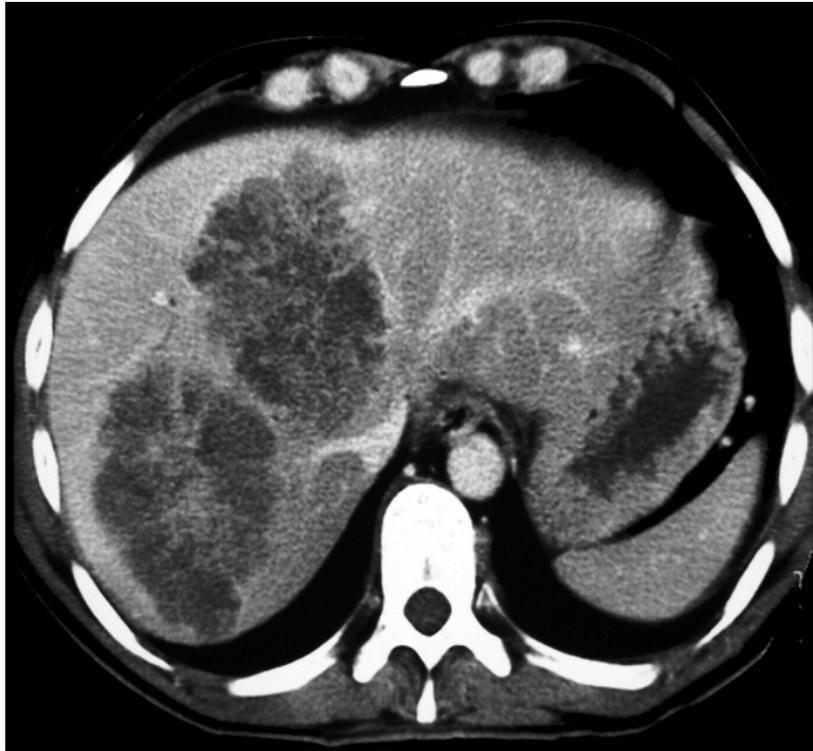
5 FULV	Moins de trois
Folfox Folfiri	Moins de dix
Beva/Cetux	Plus de limite ?

## 2. Taux de conversion

---

- Syndrome du dénominateur
- Etude Celim: 28%
- **Loupakis et al NEJM 2014; 371: 1609-18**
  - Folfoxiri/Béva versus Folfiri/Béva
  - SG: 31 mois vs 25,8 mois
  - **Resection : 15% vs 12%**
- B. Gruenberger: Folfoxiri Beva: 80% de réponse et 20% de stabilité

**Before ...**



**.. and after chemo !**

# 3. Taux de stérilisation

---

- Benoist *et al.* reported viable tumour cells in 80% of pathologically examined specimens containing a DLM after short duration pre-operative chemotherapy and notargeted biological therapy.
- van Vledder *et al.* reported a complete pathological response in 35% of DLM that were detected and resected.
- Elias *et al.* reported a pathological complete response of 45%, whereas Auer *et al.* noted a complete response of 65%.
- For groups employing hepatic arterial infusion therapy, the incidence of a
- complete pathological response is much higher.
- Specifically,
- Elias *et al.* reported a complete response rate of 86% among patients receiving hepatic arterial infusion therapy prior to surgery vs. 22% for those receiving systemic chemotherapy alone.

# 3. Taux de stérilisation

---

- Le problème, c'est la prédiction de réponse.
- Les possibilités de traitement chirurgical s'accroissent quand il n'y a plus besoin de traiter les lésions stérilisées!
- Synergie Chimio/chir
- IRM avec séquences de diffusion  $\pm$  primovist
- EORTC 1423
- EORTC 1527 DREAM en collaboration avec le JCOG

# Optimisation de la stratégie chirurgicale

---

## 4 grandes idées

- Vers une minimalisation du concept de résection
- Réduire le recours à l'occlusion portale
- Supériorité du un temps sur le deux temps
- Plaidoyer pour l'approche CARE



Bordeaux ● Limoges ● Montpellier ● Nîmes ● Toulouse



# Bon séminaire !