

# **Chimiothérapie des cancers colo-rectaux métastatiques**

**En 2006**

**DES HGE  
03-03-2006**

**Philippe Rougier  
Fédération des Spécialités Digestive**

*“philippe.rougier@apr.ap-hop-paris.fr”*



**Boulogne, France**

# **Chimiothérapie et biothérapies des cancers colo-rectaux métastatiques**

- **1- les chimiothérapies palliatives 1ère ligne**
  - protocoles
  - stratégies
- **2- Les biothérapies en 2006**
- **3- les indications particulières en 2005 :**
  - sujets agés
  - métastases hépatiques
- **4- les critères positifs et négatifs de choix**
  - caractères biologiques des tumeurs
  - pharmacogénomique

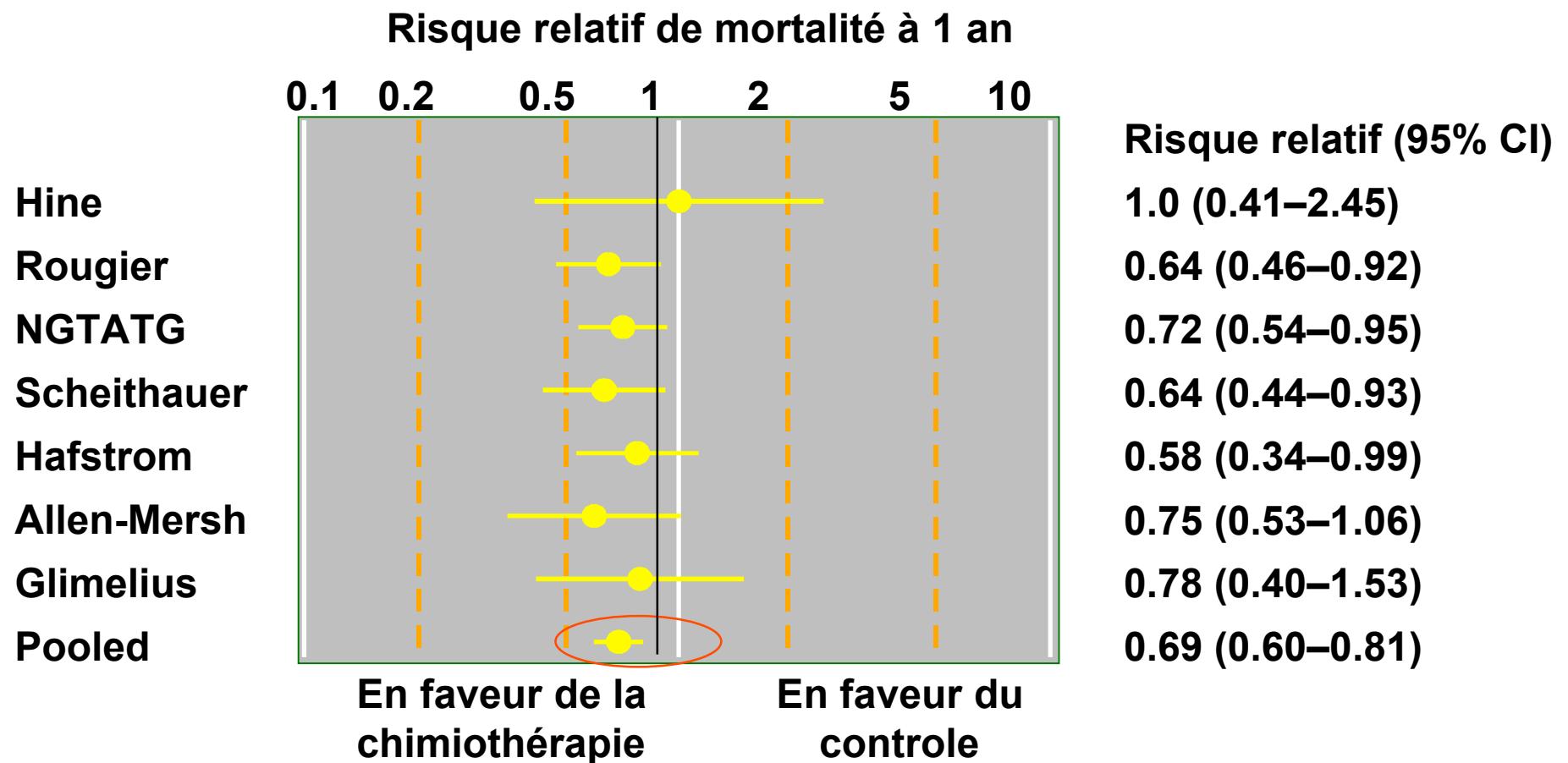
# **cancers colo-rectaux métastatiques**

**Par rapport aux soins de confort seuls**

**La Chimiothérapie augmente la survie**

**cf Meta-analyse**

## La Chimiothérapie vs soins de confort : Meta-analyse



Jonker W et al. Br Med J 2000;320:1789–93

# Les produits de chimiothérapie des CCR métastatiques

Antimétabolite  
(inhibition de TS)

- **Le 5FU (fluorouracile)**
  - **Bolus + ac folinique est > 5FU bolus seul**
  - et les 5FU oraux (**capécitabine et UFT**)
  - **le 5FU administré en perfusion continu sont moins toxiques et plus efficaces**

Sel de platine  
(adduits sur DNA)

- **L'Oxaliplatine (LOHP ou Eloxatine<sup>R</sup>)**

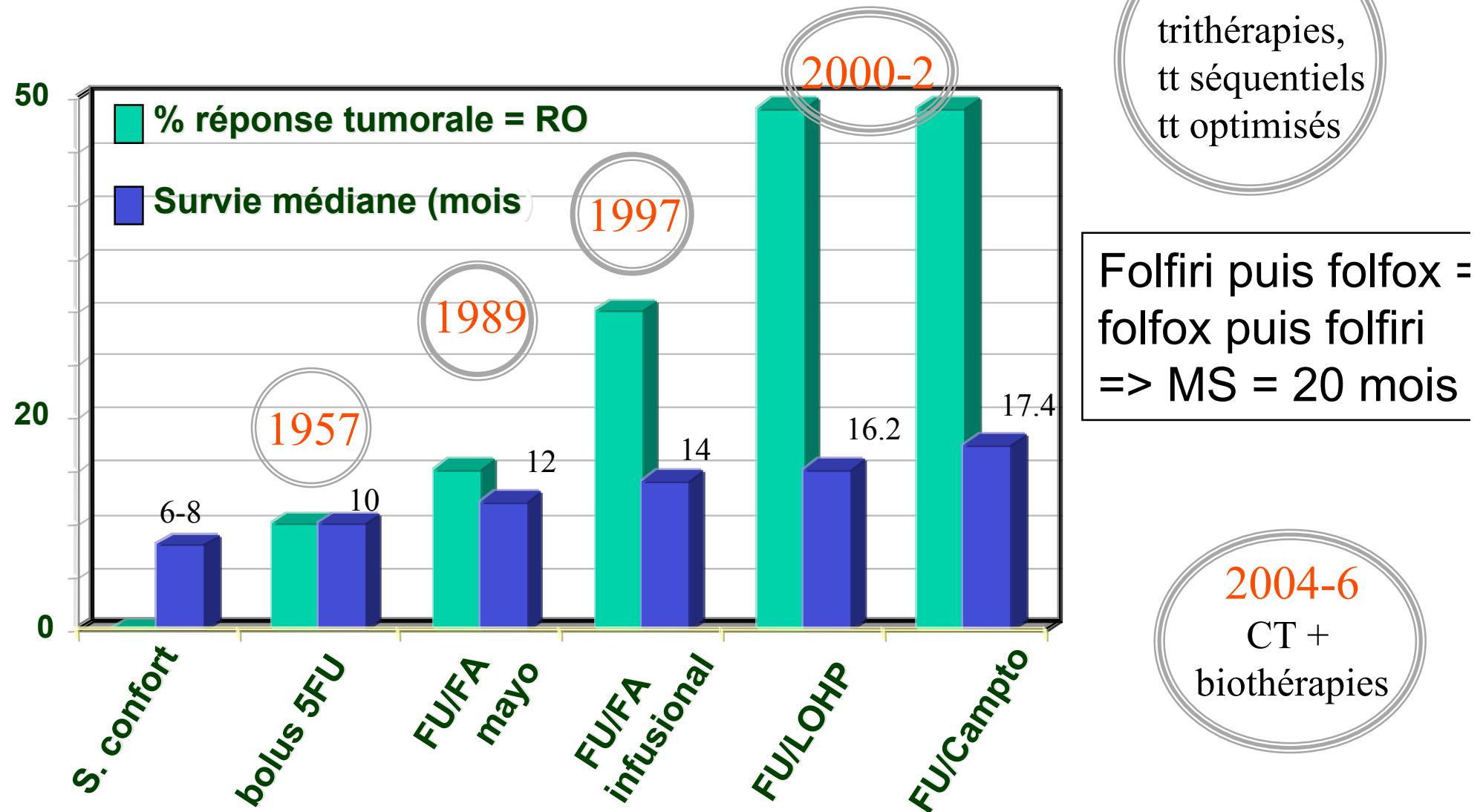
Inhibiteur topo 1

- **L'irinotecan (CPT-11 ou Campto<sup>R</sup>)**
- **les protocoles combinent ces produits**

## **Les protocoles standard de chimiothérapie des CCR métastatiques de 1ère ligne**

- = les combinaisons du 5FU (fluorouracile) +
  - Oxaliplatine (LOHP ou Eloxatine<sup>R</sup>) « FOLFOX » (4,6 ou 7) ou
    - Irinotecan (CPT-11 ou Campto<sup>R</sup>) « FOLFIRI »
- sont supérieurs aux combinaisons 5FU-ac foliniques ...
- les schéma utilisant le 5FU continu sont moins toxiques et plus efficaces

# les progrès des chimiothérapies palliatives de 1ère ligne ont été observés depuis 40 ans



## **Q: Quelle est la meilleure stratégie d 'utilisation de ces chimiothérapies en 1ère ligne en 2006 ?**

- On peut utiliser en première ligne l'un des schémas standards
  - FOLFOX avec l 'Oxaliplatine (LOHP ou Eloxatine<sup>R</sup>) ou
  - FOLFIRI avec l 'Irinotecan (CPT-11 ou Campto<sup>R</sup>)
- Avec changement en cas de progression pour l'autre...  
Tournigand C et al. JCO 2004
- Les associations 5FU-ac foliniques (ou les 5FU oraux) ont encore des indications en 1ère ligne lorsqu'il n'y a pas d'urgence à obtenir une réponse et chez les patients fragiles (?)...

**Il n'y a pas de meilleure séquence ...  
il faut offrir tous les produits efficaces à nos patients**

**FOLFOX puis FOLFIRI ou FOLFIRI puis FOLFOX à la PD ?**

Étude GERCOR ; V308

Tournigand C et al. JCO 2004

220 pts	FOLFOX-6 => FOLFIRI vs		FOLFIRI => FOLFOX-6	
	1ère ligne	seconde ligne	1ère ligne	seconde ligne
RO	56%	4%	57.5%	14% NS
SSP (mois)	8.1	11.5	8.5	14.4 NS
SG	21.5 mois		20.4 mois	NS



...=> pas de différences d'efficacité...mais  
des différences de toxicité ++

# Toxicités sévères variables selon les séquences de bithérapie ?

Tournigand C et al. JCO 2004

Tox grade 3-4	Bras A		Bras B		<i>p</i>
	FOLFIRI n = 110	FOLFOX n = 82	FOLFOX n = 110	FOLFIRI n = 68	
Neutropénie	25	17	44	31	<0,05
Neutropénie fébrile	6	0	1*	1	ns
Diarrhée	14	5	11	9	ns
Neurotoxicité (gr. 3) <small>Echelle modifiée de Levy</small>	0	20	34	20**	<0,05
Alopécie (gr. 2)	24	9	9	13	<0,05
Nausées	13	6	3	0	<0,05
Mucites	10	4	1	3	<0,05

→ Profil de toxicité différent mais bonne tolérance dans l'ensemble

\* 1 décès toxique

\*\* persistant de la 1ère lig

# PRECURSEURS ORAUX du 5FU aussi efficaces que le 5FU

**Capécitabine** (Xéloda<sup>R</sup>)  
vs FUfol mensuel

	Taux de réponses	
	US	EU
	<b>23,2%</b>	<b>26,6%</b>
	15,5% p= 0,02	17,9% 0,013

**UFT** (Tégafur + Uracile ; Orzel<sup>R</sup>)  
vs FUfol mensuel

<b>12%</b>	<b>11%</b>
15 % ns	9 % ns

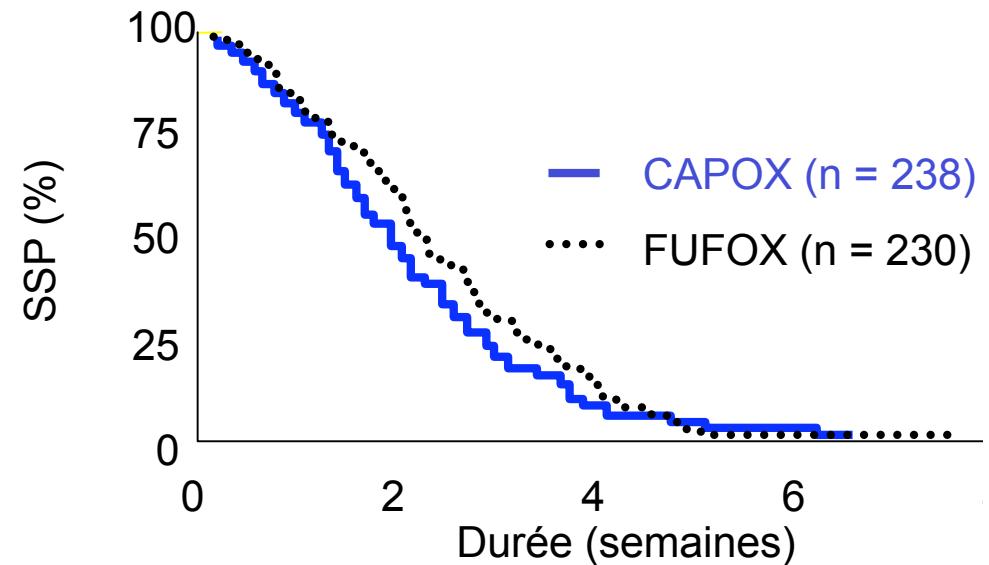
moindre toxicité, confort plus important et survie identiques

**Combinaisons avec LOHP et CPT11**

Capécitabine + oxaliplatine  
(XELOX) = FOLFOX

ASCO 2005 - D'après H. Arkenau et al.,  
abstract 3507

Capecitabine + irinotécan  
(XELIRI) = FOLFIRI ?



## **Les évolutions des protocoles en 2006 ?**

- **Dose/intensité et pauses?**
- **trithérapies ?**
- **Intra-artérielle + sytémique ?**

# **Quid des chimiothérapies plus agressives ...?**

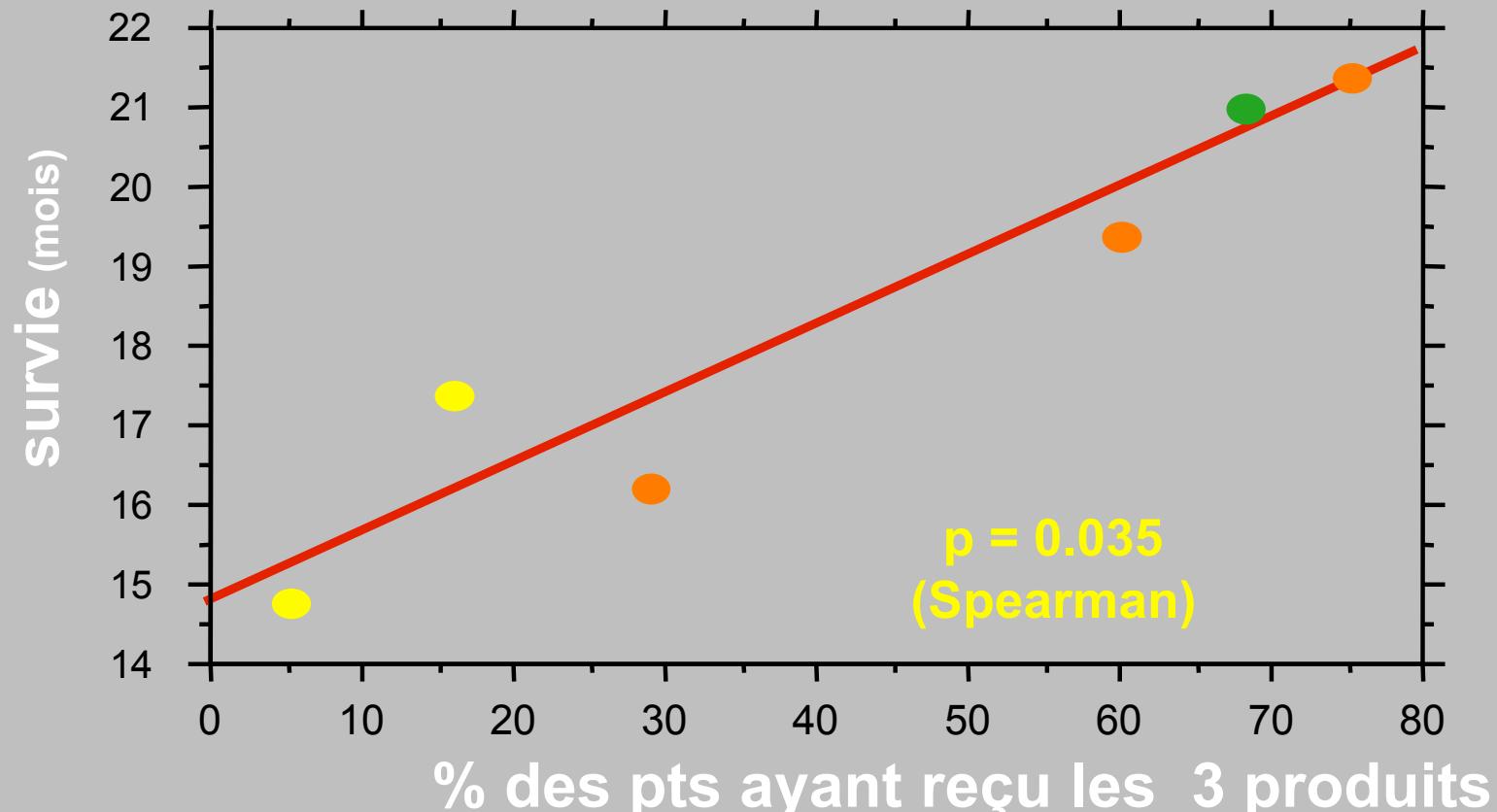
- **Trithérapies IV actives :**
  - CPT11-LOHP-FU/FA ; X- CPT11-LOHP ; TOMOX-CPT 11...
  - Taux de réponse (R) élevé : 70 à 80% dont 20% de RC.
  - Indications => augmenter la résécabilité ?
- **Chimiothérapies intra-artérielles hépatiques + systémiques combinées**  
=> 10 à 30% de R complètes et 60-70% de R partielles
  - Indications => augmenter le contrôle tumoral en cas de non résécabilité ?

# **Chimiothérapie des cancers colo-rectaux métastatiques: synthèse**

**En 2006 :**

- Nous avons plus de 5 protocoles actifs en première ligne
- les possibilités thérapeutiques et stratégiques sont très nombreuses
- Il semble que les patients puissent recevoir **les 3 produits actifs** (5FU, Oxaliplatin, Irinotécan) quelque soit la combinaison choisie en 1ère ligne !

=> en 2006 il faut faire le maximum pour que les patients puissent bénéficier des trois produits efficaces => survie plus longue



Grothey A et al, 2004

# **Les nouvelles cibles**

**BIOTHERAPIES**

#

Cibles		Biothérapies
Transduction du signal des oncogenes	EGF-R RAS/RAF	<b>AC anti EGF-R</b> <b>EGF-R TK inhibiteur</b> <b>Inhib. Farnesyl Transferas</b>
Néoangiogénèse	VEGF	<b>AC anti VEGF</b> <b>VEGF-R TK inhibiteur</b>
Invasivité, pouvoir métastasiant	Métalloprotéinases de la matrice (MMP) molécules d'adhésion	<b>inhibiteurs MMP</b>
Apoptose	P53 COX-2	<b>MDM2 antagoniste</b> <b>COX2 inhibiteur</b>

# **VEGF**

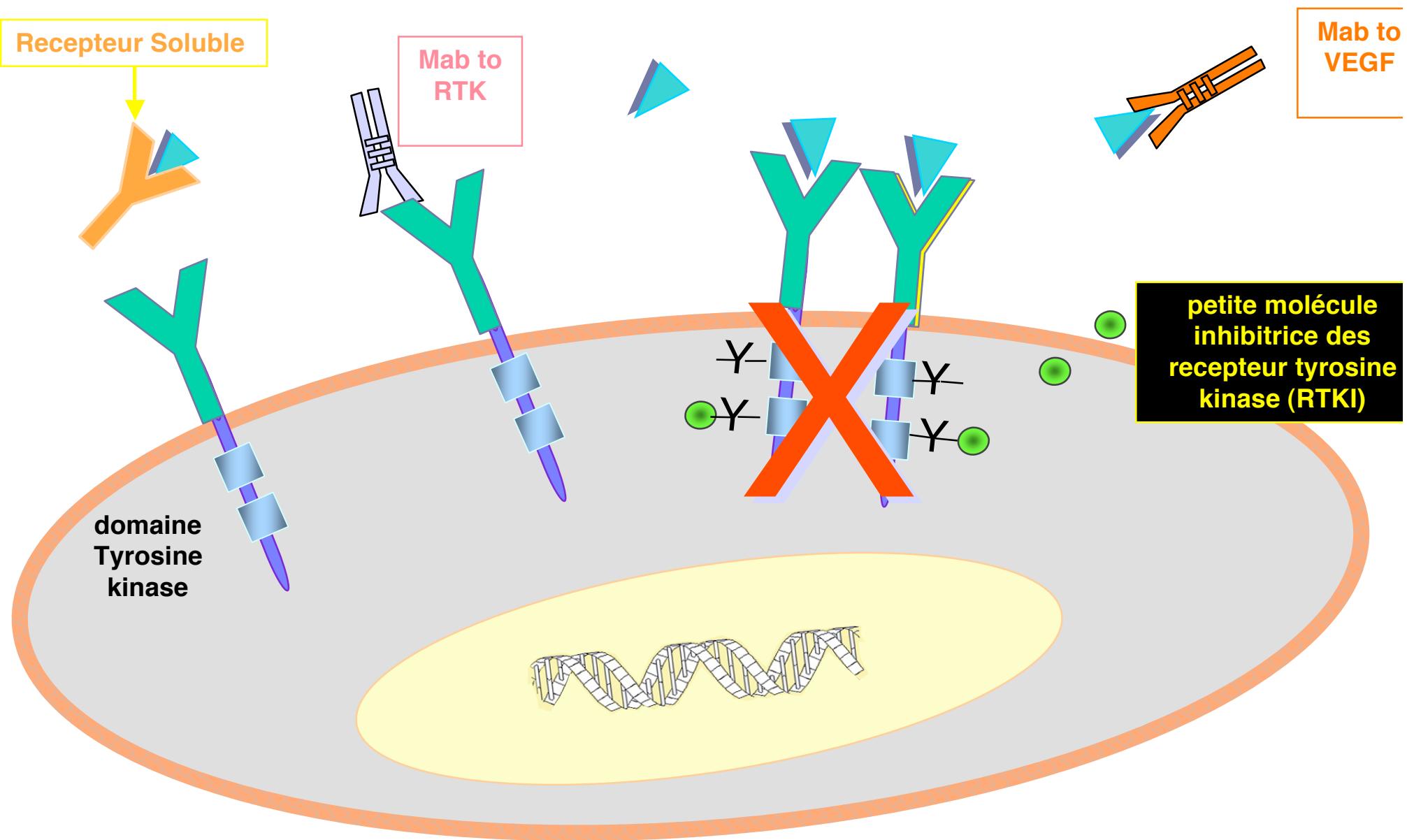
**(VEGF ; vascular endothelium growth factor)**

**l'angiogénèse = vaisseaux et leurs facteurs de croissance**

**L'angiogenese est correlée avec l'invasion tumorale**

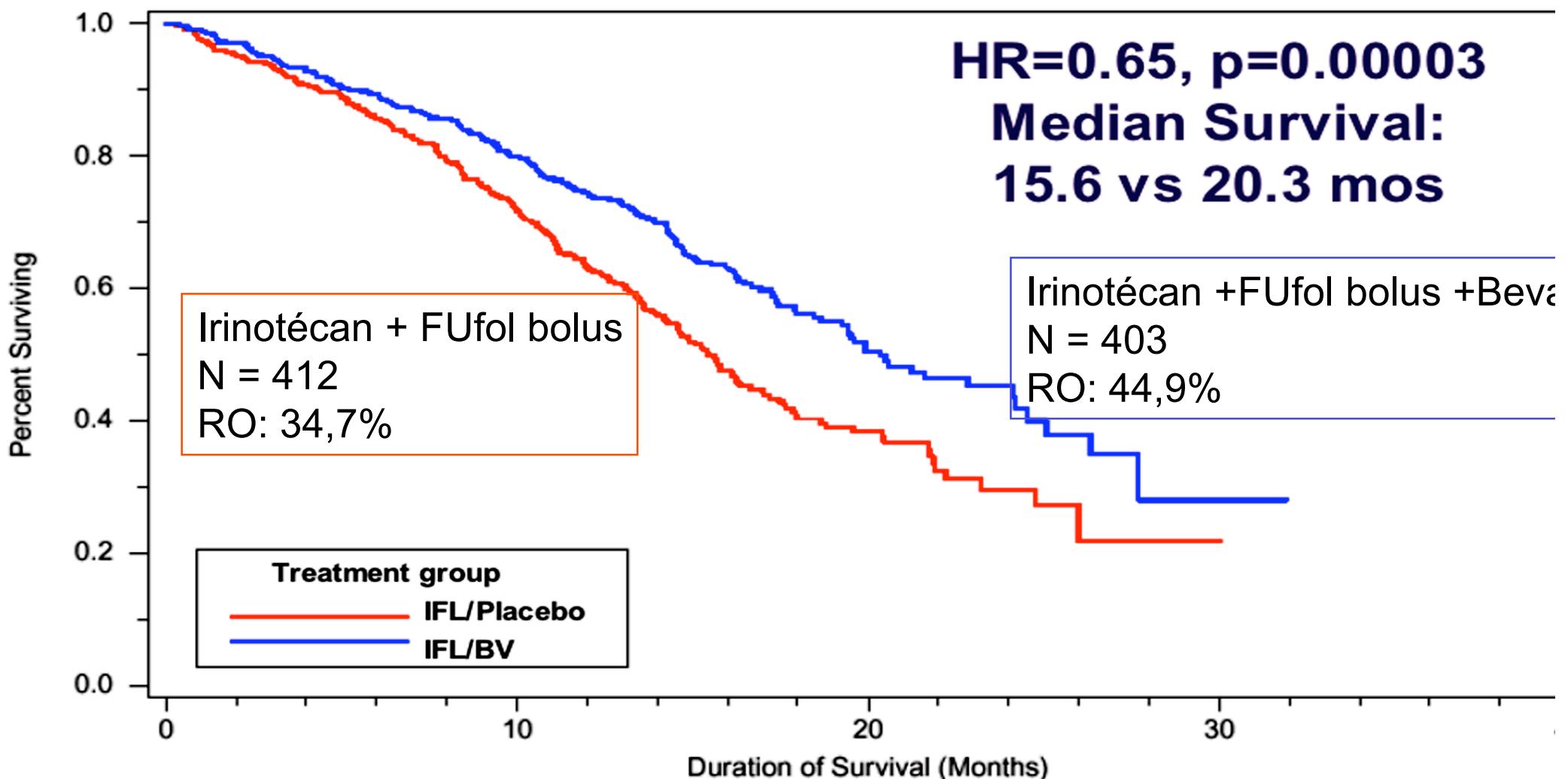
VEGF mRNA et VEGF immunohistochimie ou densité tumorale microvasculaire (Kondo Y, Cancer 2000, 88, 1820)

# Strategies Anti-VEGF



# Bevacizumab (Avastatin<sup>R</sup> anti VEGF-R mAb) Survie

(Hurwitz et al. ASCO 2003 et N Engl J Med 2004)



## **BEVACIZUMAB (AVASTIN R) en 2006**

- **Une efficacité rapportée**

- 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en association avec le 5FU Ac fol + IRINOTECAN JCO 2005
- 1<sup>ère</sup> ligne métastatique en association avec le 5FU Ac fol chez patients jugés non susceptibles de recevoir IRINOTECAN ASCO 2004 #3516 ; JCO 2005
- Dans toutes les populations y compris mauvais pronostic ?? (Agé, mauvais PFS, albumine inf 35g/l) ASCO 2004 #3517
- Apres échec de TT incluant IRINOTECAN: Beva + FOLFOX > FOLFOX Giantonio et al ASCO 2005

## **BEVACIZUMAB (AVASTIN R) en 2006**

- **Une toxicité particulière**

- Une HTA sévère dans 15% des cas
- 1 à 3% de perforations intestinales et qqs complications pariétales ou hémorragies digestives si introduction du BV entre le 28e et 68e jour post op, ASCO 2004 # 3560 *D.P.Ryan*
- ↗ des thromboses artérielles (2-4%) ASCO 2004 # 3529 *W.F.Novotny*
- pas de ↗ risque hémorragique si HBPM en cas de complication thrombotique survenu sous BV : NS ASCO 2004 # 3528 *J.Hambleton*

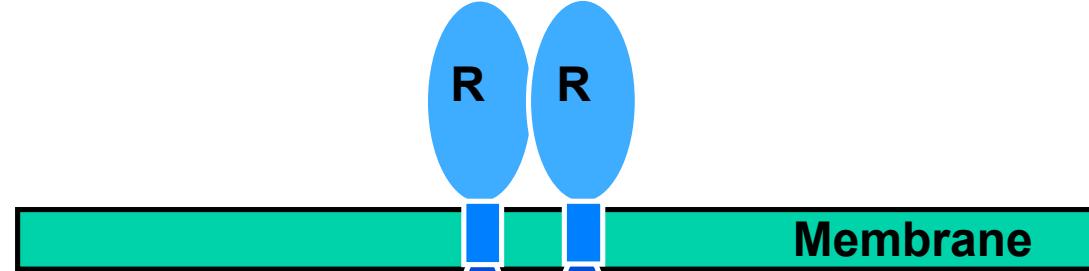
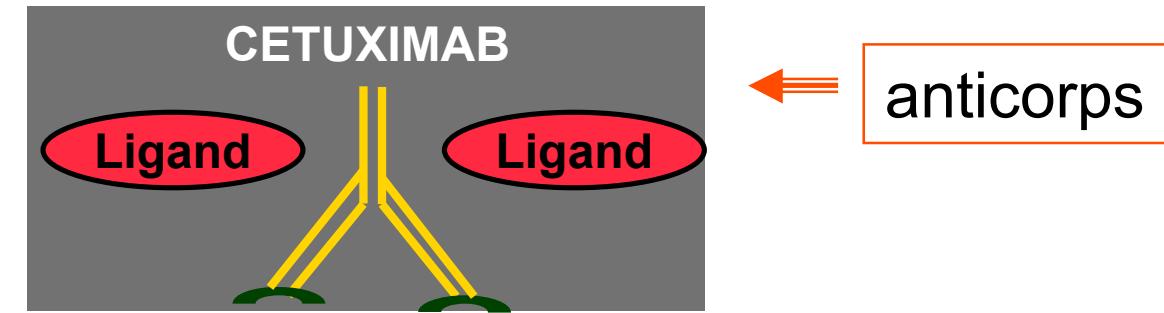
# **EGF-R**

**(EGF-R, récepteur de l'épidermal growth factor)**

**Récepteurs de membrane des cellules tumorales**

**=> transmission des signaux de prolifération**

# EGF-R Inhibiteurs



IRESSA®

TARCEVA®

Anti TK  
(tyrosine kinases)

Prolifération

Apoptose

Angiogénesis

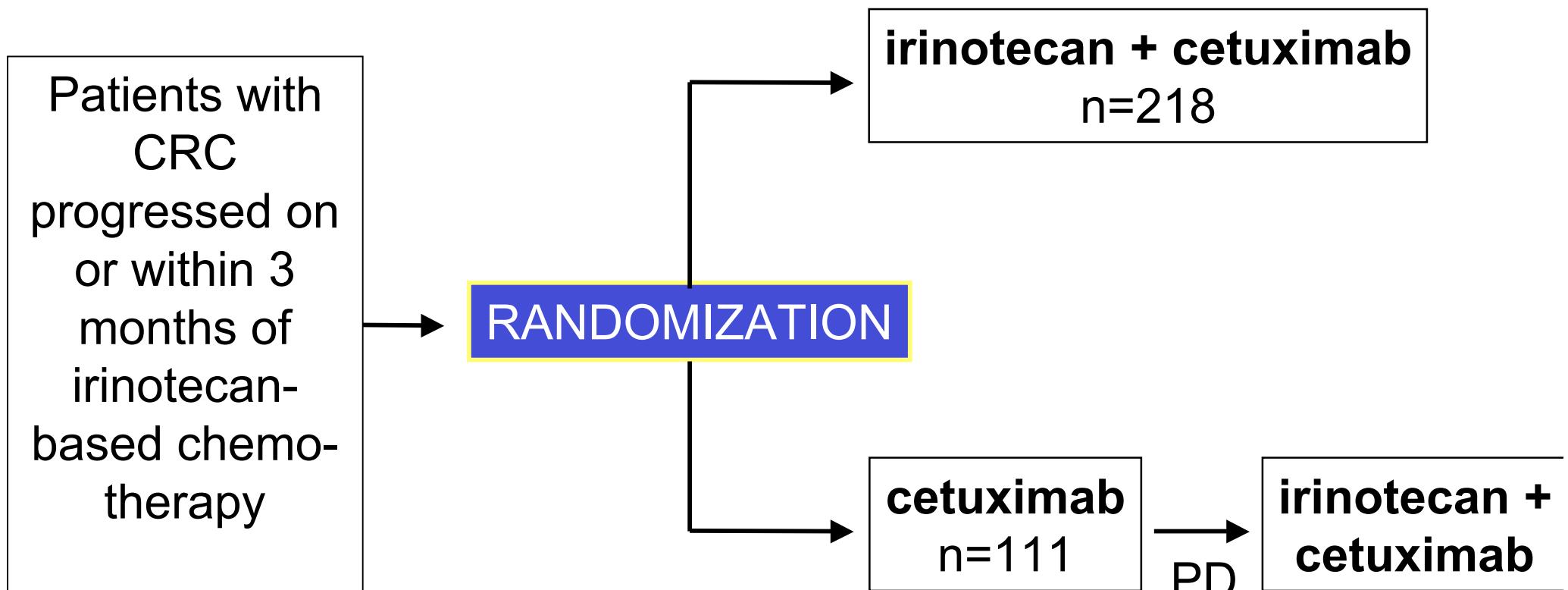
Métastases



Transduction  
du signal

# Monoclonal Antibodies cetuximab (Erbitux<sup>R</sup>) in second-line metastatic CRC ?

## Study Design I



## Anticorps anti EGF-R (cetuximab ; Erbitux<sup>R</sup>) en traitement de seconde ligne après échec de chimio contenant de l'irinotecan => augmentation de la survie sans progression

	CPT11 + Cetux (n=218) [95% CI]	Cetux seul (n=111) [95% CI]	p-value
RO	22.9% [17.5–29.1]	10.8% [5.7–18.1]	0.0074
Controle tumoral*	55.5% [48.6–62.2]	32.4% [23.9–42.0]	0.0001
Médiane Tps à PD	4.1 mois	1.5 mois	<0.0001

Relation réponse et toxicité cutanée mais pas avec l'expression de EGF-R

Study EMR 62202-007 'BOND' ;

D. Cunningham, et al ; N Engl J Med 2004

## Anti EGF-Récepteur + CT en 1<sup>ère</sup> ligne

Phase II Population	<b>cetux.*</b> <b>FOLFOX4</b>	<b>cetux</b> <b>folfiri</b>
2004)	<i>Tabernero(ASCO 04)</i>	<i>Rougier(ASCO</i>
RO	43	42
RO + SD	75%	46%
tox gr 3/4: acné	<b>95%</b>	<b>87%</b>
allergie	0%	11,9%
diarrhées	-	-
	10%	14,3%

\* *cetux =Cetuximab = Erbitux = MCC 225*

=> pas de toxicité majorée et **activité notable** des associations et monothérapie => à **confirmer par phases III**

# Les doubles thérapies ciblées ?

## Essai BOND 2 - Phase II

Phase II  
randomisée



- ▶ Cetuximab / bevacizumab / CPT11 (CBI) (n = 41)
- ▶ Cetuximab / bevacizumab (CB) (n = 40)

- Cancer colorectal métastatique prétraité par CPT11
  - 3<sup>e</sup> ligne de traitement en moyenne
  - 100 % échec CPT11, 89 % échec oxaliplatine
  - pas de traitement antérieur par bevacizumab ou cetuximab
- **Objectif principal : tolérance et efficacité**
- **Association bevacizumab + cetuximab : pas de majoration de la toxicité**

	CBI	CB
Réponses partielles	37 %	20 %
SSP médiane (mois)	7,9	5,6

ASCO 2005 - L. Saltz et al.  
abstract 3508 actualisé

## **LES INHIBITEURS DE L'EGFR UN FUTUR BIEN EMBOUTEILLE.....**

<b>Les inhibiteurs de la TK de l'EGFR</b>	<b>Phase de développement</b>	<b>Laboratoires</b>
CGP 59326	Pré clinique	Novartis
PD 158780	Pré clinique	Pfizer
ZD 1839	Phase III	Astra
OS 1774	Phase II	Genentech
SU 5259	Pré clinique	Sugen
SU 5271	Pré clinique	Sugen
PD 169414	Pré clinique	Pfizer
C 11033	Phase I	Pfizer
PD 153035	Pré clinique	Pfizer
PD 168393	Pré clinique	Pfizer
PD 174265	Pré clinique	Pfizer
PK 1166	Phase I	Novartis
EKB 569	Phase I	Wyeth
GW 572016	Phase I	GSK

FAYETTE, BULL CANCER, 2003

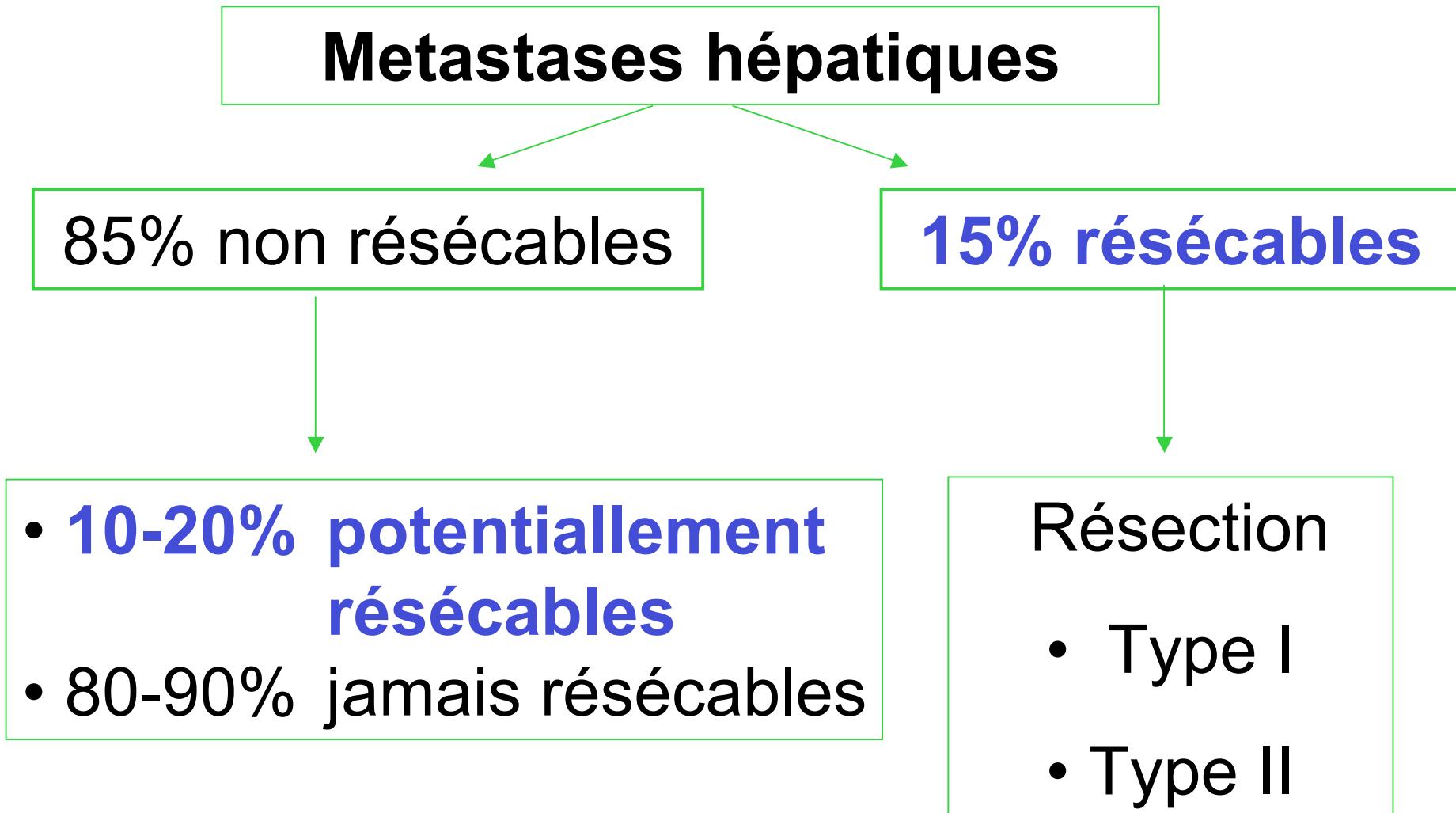
## **Conclusion : Les biothérapies dans le futur....**

- **Seront couplées à la chimiothérapie ou utilisées en relais ou en adjuvant**
- **selon les caractéristiques des tumeurs**
- **Les combinaisons sont nécessaires pour avoir un effet significatif**
- **leur toxicité cutanée et vasculaire... limiteront ou indiqueront leur emploi ??**

## **les indications particulières :**

- Intérêt de la chimiothérapie chez les sujets agés ?**
- Intérêt des stratégies « médico-chirurgicales »**
  - Pour le traitement des métastases hépatiques non résécables d 'emblée**
  - Pour certaines carcinoses péritonéales**
- Intérêt de la chimiothérapie en cas de métastases synchrones**

# Résécabilité des Metastases hépatiques des CCR



# Survie après chirurgie MH-CCR après chimiothérapie

L'expérience « Paul Brousse »

Pts (%) 100

80

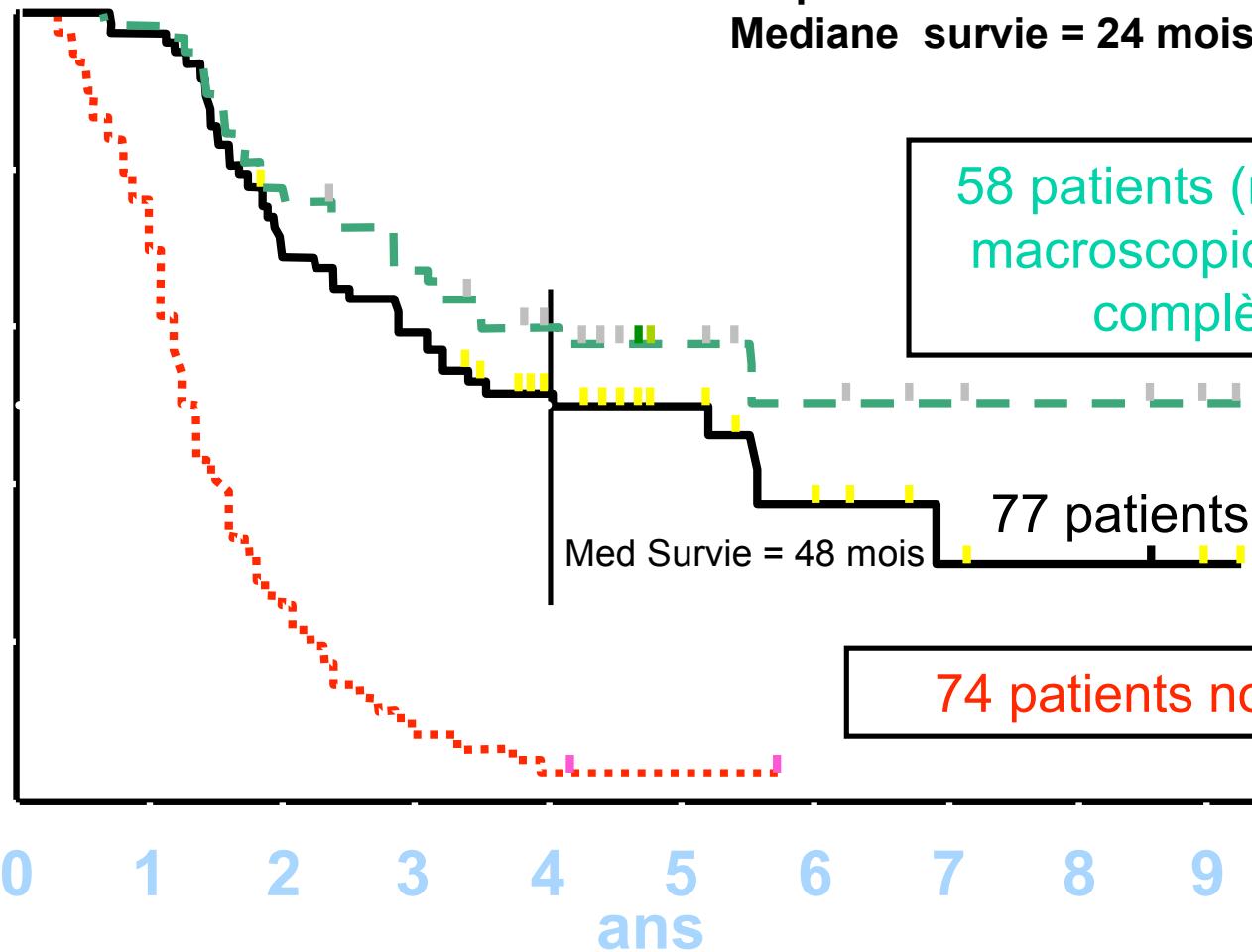
60

40

20

0

Quid  
des 19 pts  
opérés et  
non  
réséquées ?



MH non résécables (rétrospectif)  
151 / 389 pts => chronochimio oxali/5Fu-  
89 pts: réduction taille MH >50% ( RO: 59)  
Mediane survie = 24 mois; survie 5 ans: 28%

58 patients (résection  
macroscopiquement  
complète)

Med Survie = 48 mois

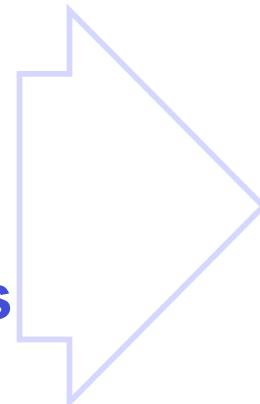
77 patients opérés

74 patients non-opérés

# La réponse à une chimiothérapie néo-adjuvante active en cas de métastases hépatiques non résecables des CCR

- Permet d'envisager une résection dans 16% à 20% des cas et montre l'intérêt du concept de chimiothérapie néoadjuvante
- la morbidité et l'évolution après résection secondaire est comparable à celles après résection d'emblée

**-une CT active en 1<sup>ère</sup> ligne  
-une collaboration étroite  
entre oncologues et chirurgiens**



**Améliore  
probablement la  
survie à long  
terme => essai ?**

confirmé par l 'analyse de 701 dossiers :

Adam et al ; Ann Surg Oncol 2001; 8: 347-53

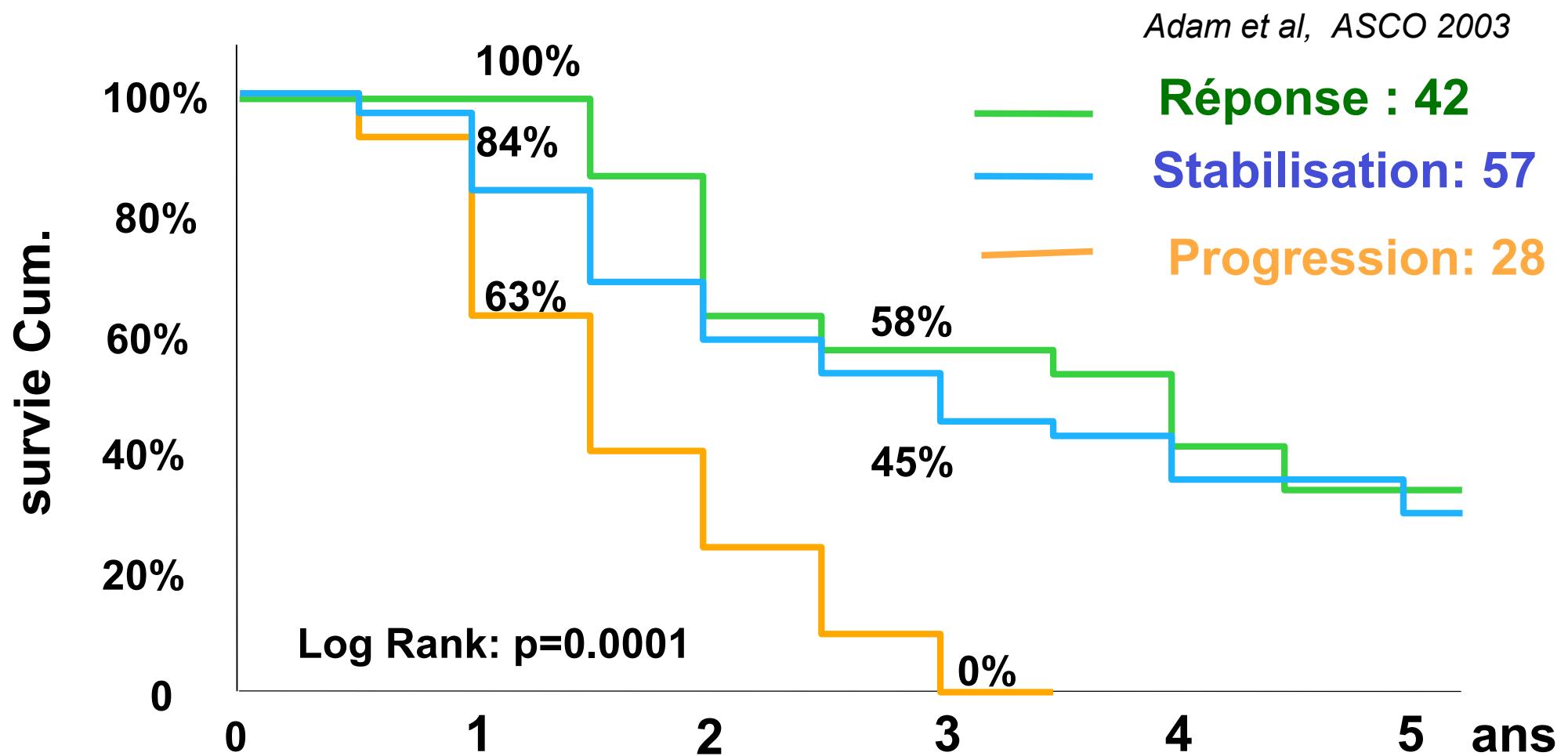
FOLFOXIRI VS FOLFIRI ds les CCR métastatiques  
essai phase III G.O.N.O. (S Falcone , ECCO 13, 2005)

**Les résections SECONDAIRES sont plus fréquentes  
en cas de réponses plus importante**

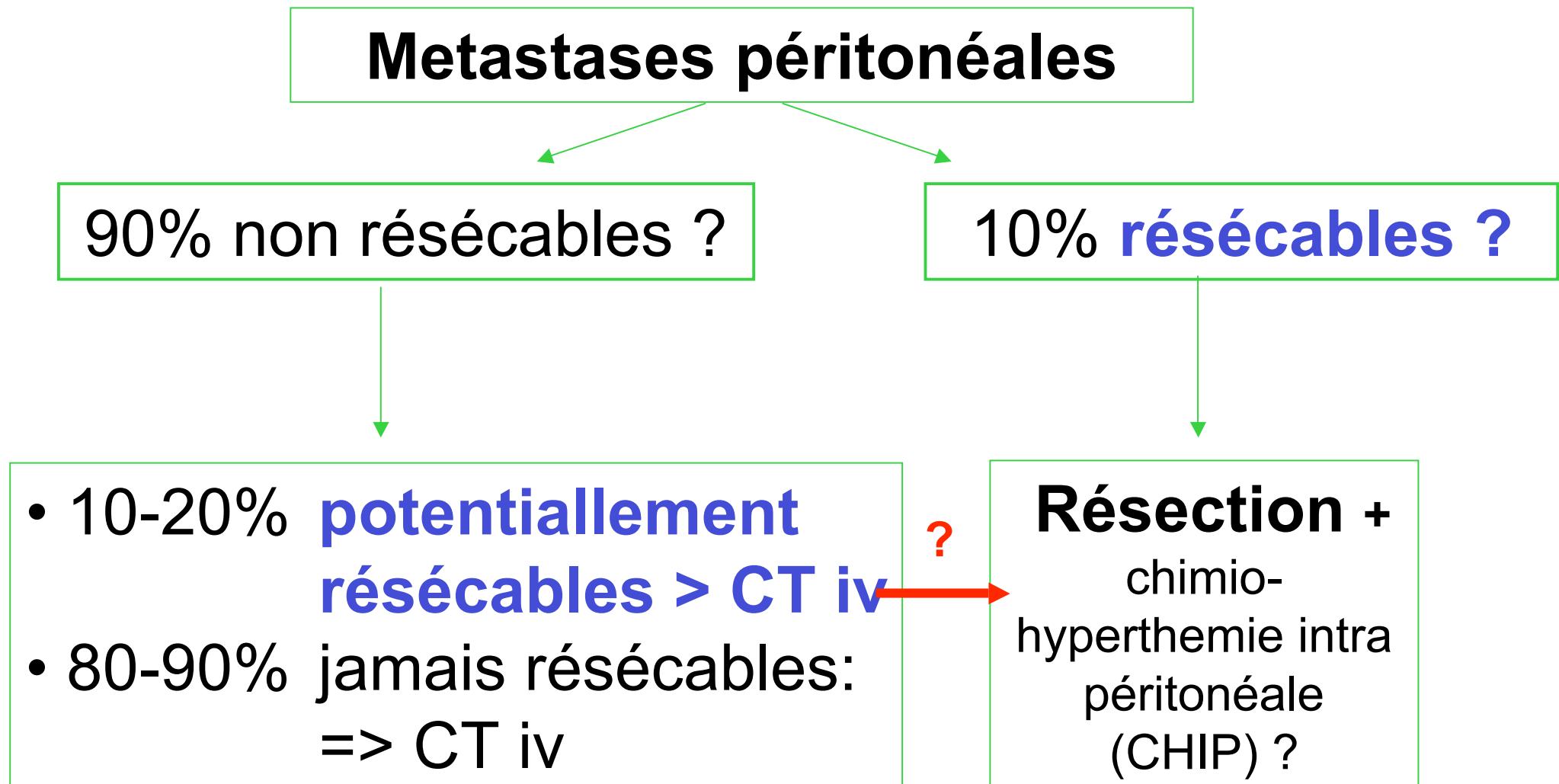
	<b>FOLFIRI</b> (122 pts)	<b>FOLFOX- IRI</b> (122 pts)
<b>réponse tumorale</b>	<b>34%</b>	<b>61%</b>
<b>Résection R0</b>	<b>6%*</b>	<b>14%*</b>
<b>R1</b>	<b>1%</b>	<b>2%</b>
<b>Explorative</b>	<b>8%</b>	<b>1%</b>

*Suivi médian 14.0 mois*

**Et ... Il n'est pas souhaitable d'opérer un patient non contrôlé par chimiothérapie ....**

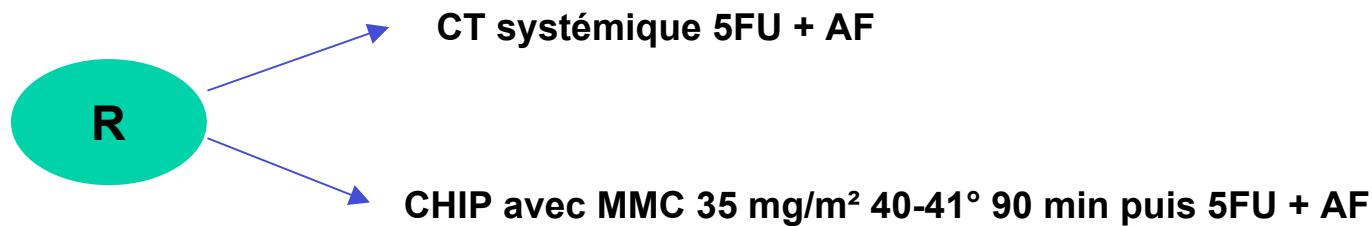


# Quid des métastases péritonéales des CCR



# **les carcinoses péritonéales efficacité de la CHIP couplée aux CT iv !**

**Chimiohyperthermie intrapéritonéale (MMC)  
dans les carcinoses péritonéales exclusives :**



	<b>CT iv</b>	<b>CHIP</b>
<b>Nb de pts</b>	<b>44</b>	<b>48</b>
<b>Médiane</b>	<b>10 mois</b>	<b>21 mois</b>
<b>Survie 2 ans</b>	<b>16%</b>	<b>43%*</b>

\*amélioration de la survie : p<0,05

ASCO 2002 - d'après Zoetmuller F, abstr. 586 ; JCO Nov 200

## **Conclusions générales : en 2006 !**

- **La chimiothérapie à une efficacité démontrée dans les stades avancés des CCR**
- **en cas de métastases les polychimiothérapies augmentent les taux de réponse et dans une moindre mesure la survie ;**
- **les associations types Folfiri ou Folfox sont équivalentes en efficacité mais ont des toxicités très différentes**
- **les chimiothérapies de secondes et probablement de troisième ligne peuvent être efficaces. L 'essentiel est que les pts aient accès aux 3 produits efficaces !**

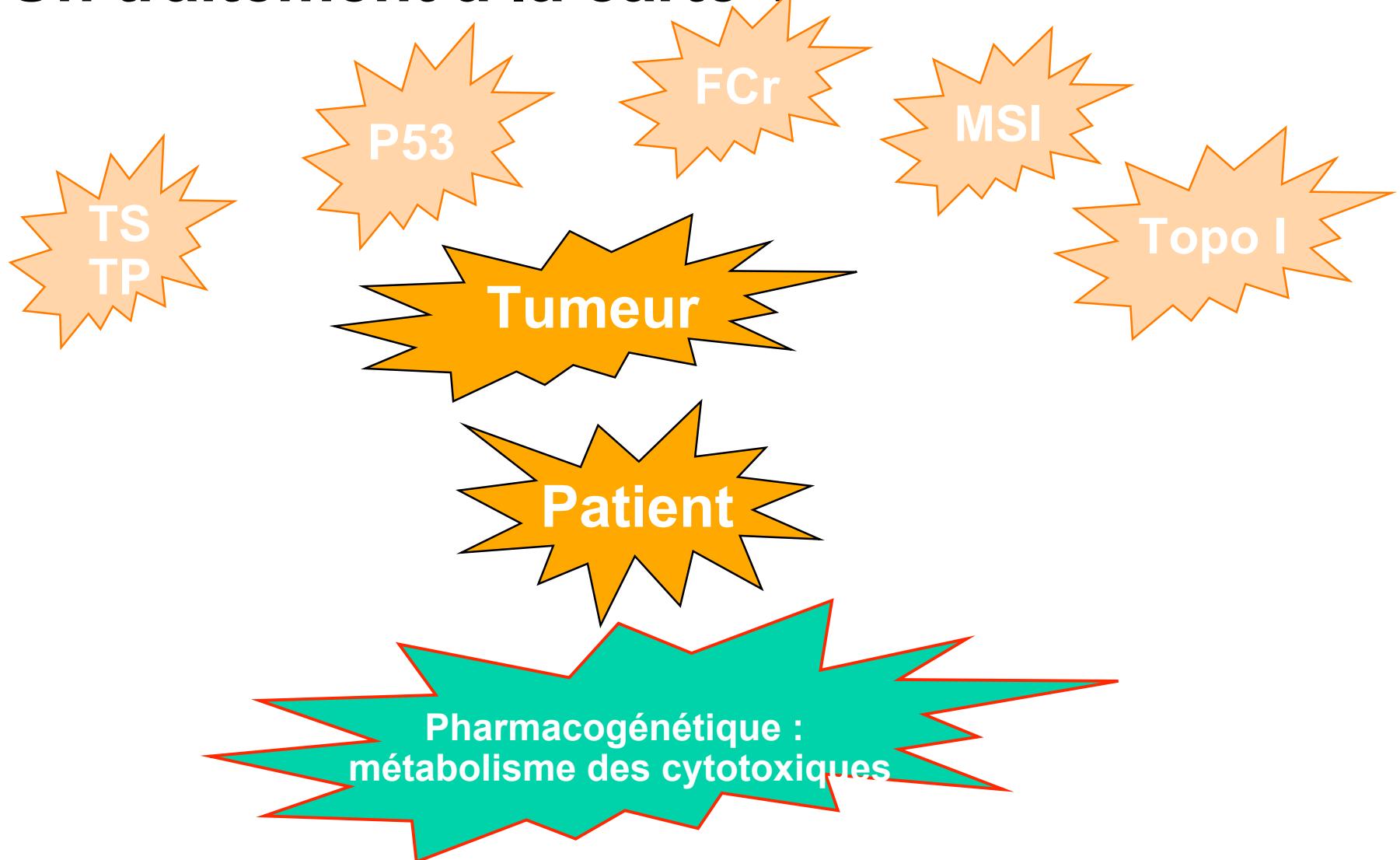
**Et...**

- **La chirurgie doit être discutée en cas de réponse même en cas de métastases initialement non résécables**
- **les décisions doivent être prises en réunion multidisciplinaire**
- **les études de pharmacogénétiques, et des caractères biologiques des tumeurs guideront nos tts (puces à ADN ?)**
- **les biothérapies vont changer nos façons de traiter les patients et seront combinées aux autres traitements**
- **pour chaque tumeur et chaque patient un profil d 'efficacité pourra être établi => traitement spécifique...**

# Perspectives

---

- Un traitement à la carte ?



# Critères cliniques et biologiques prédictifs d'efficacité

- **Cliniques**

- bon état général des patients
- Extension minime
- absence de carcinose péritonéale

- **Biologiques**

- Globules Blancs < 10 000/ml
- taux phosphatases alcalines normal
- taux LDH normal
- taux albumine > 37 g/l
- taux bas de l'ACE



**Scores pronostiques utilité ??**

**En 2006: des critères pharmacogénomiques et pharmacogénétiques sont décrits et commencent à être utilisés...**

**pharmacogénétique =**

relation génotype des tumeurs / efficacité  
TS

**pharmacogénomique =**

relation génotype des patients / toxicité  
UGT1A, DPD, GSTP1 & 2

## **CCR M en 2006...Recommandations**

**Pour améliorer au mieux les symptômes et prolonger la survie...**

- **La chimiothérapie doit commencer tôt**
- **Etre adaptée à l'état clinique des patients**
- **Utiliser ensemble l'ensemble des produits actifs de manière**
  - **séquentielle (essai FFCD 2000-05) ou**
  - **combinée (bi ou tri-thérapie) + biothérapies**
  - **En adaptant au mieux les choix aux caractéristiques tumorales et du patient**
- **Etre utilisée dans le cadre d'une stratégie médicochirurgicale et être couplée à des résections à chaque fois que possible**  
**=> coopération médico-chirurgicale +++ (multidisciplinarité)**