

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

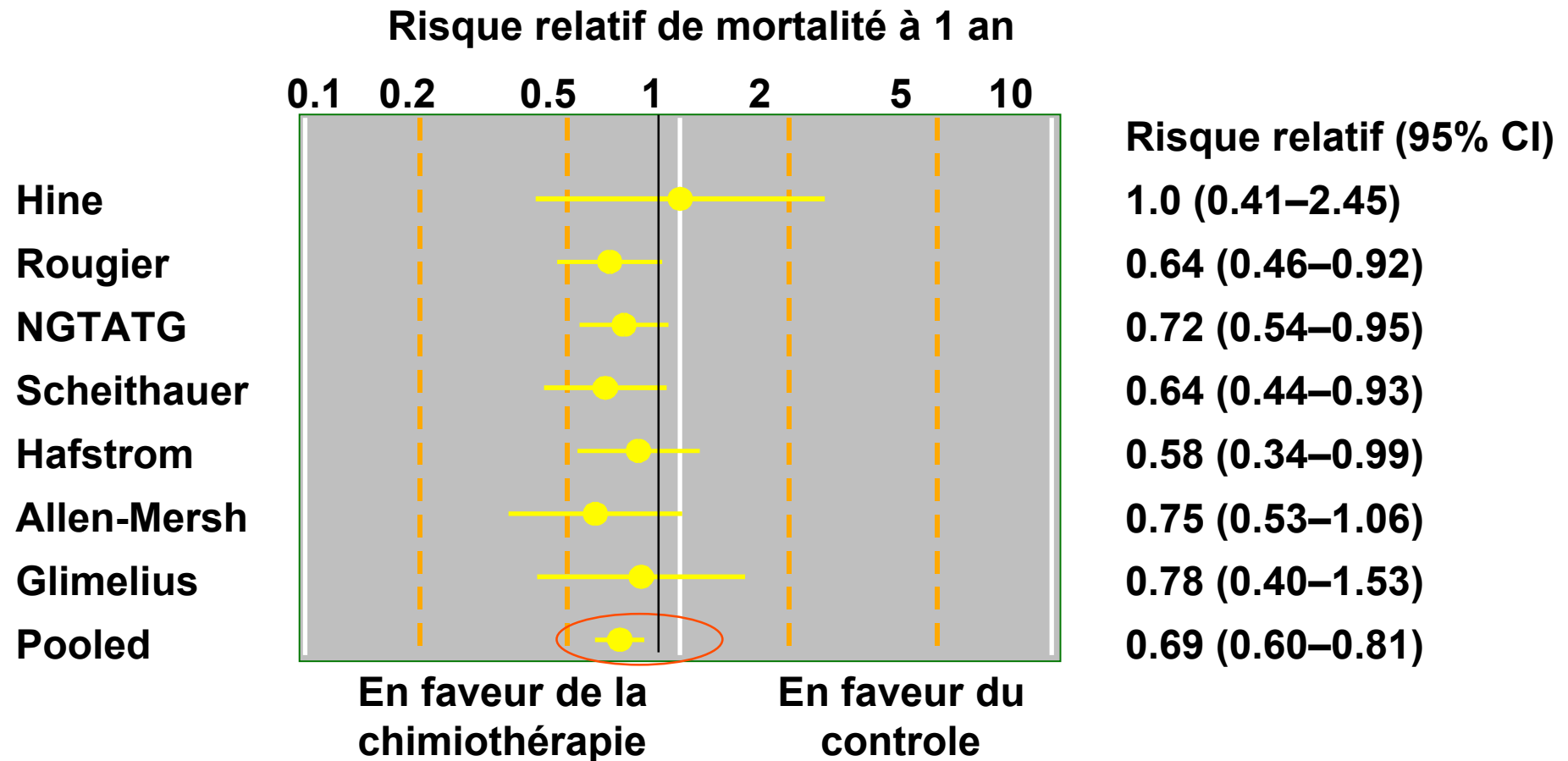
cancers colo-rectaux métastatiques

Par rapport aux soins de confort seuls

La Chimiothérapie augmente la survie

cf Meta-analyse

La Chimiothérapie vs soins de confort : Meta-analyse



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^R)**

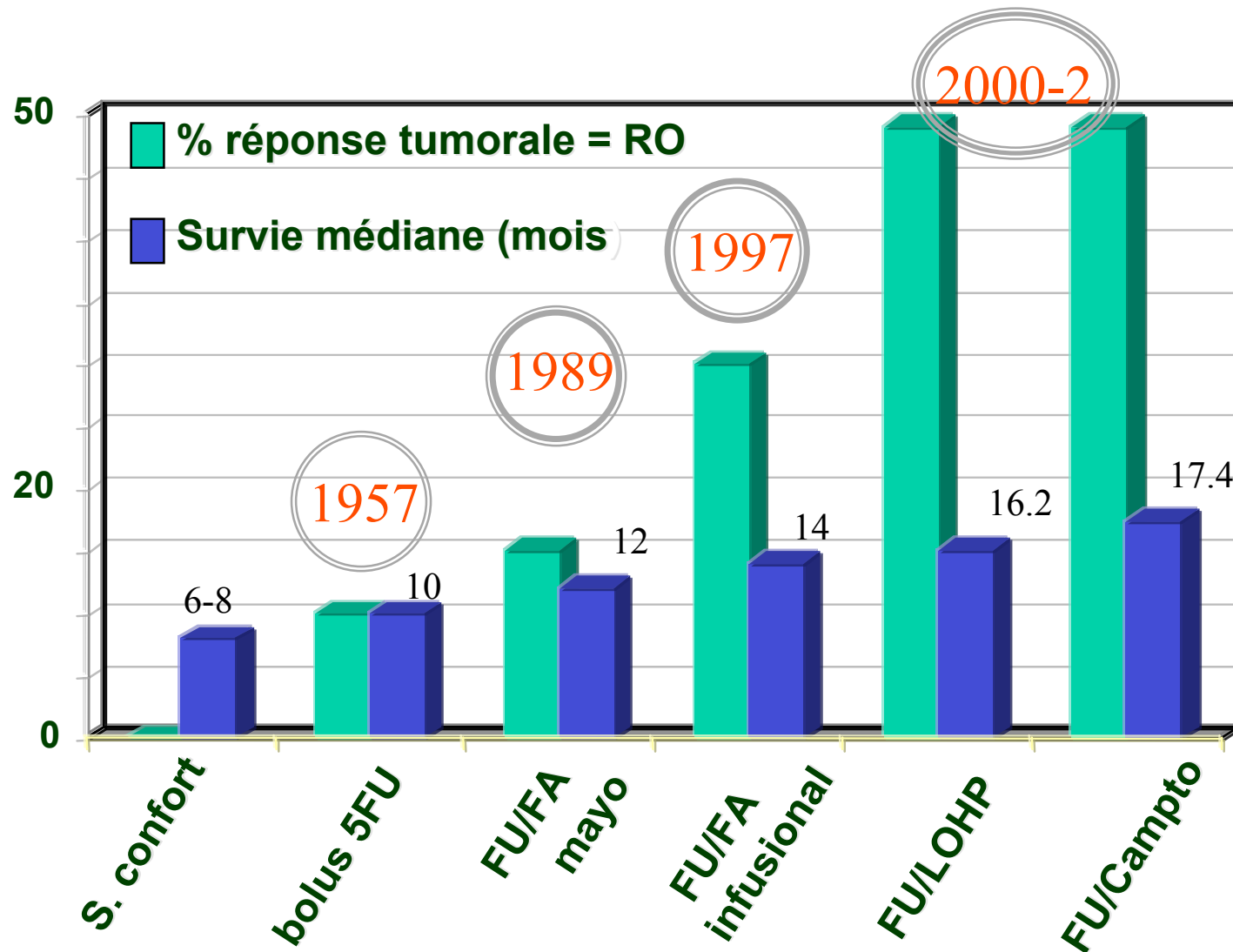
Inhibiteur topo 1

- **L'irinotecan (CPT-11 ou Campto^R)**
- **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^R) « FOLFOX » (4,6 ou 7)
 - ou
 - Irinotecan (CPT-11 ou Campto^R) « 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



2003

trithérapies,
tt séquentiels
tt optimisés

Folfiri puis folfox =
folfox puis folfiri
=> MS = 20 mois

2004-6

CT +
biothérapies

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^R)**
 - ou**
 - **FOLFIRI avec l'Irinotecan (CPT-11 ou Campto^R)**
- **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 (?).**

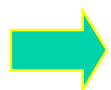
**Il n'y a pas de meilleure séquence ...
il faut offrir tous les produits efficaces à nos patients**

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 1ère ligne seconde ligne | FOLFIRI => FOLFOX-6 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 |

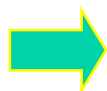


**...=> pas de differences d 'efficacité...mais
des differences de toxicité ++**

Toxicités sévères variables selon les séquences de bithérapie ?

Tournigand C et al. JCO 2004

| | Bras A | | Bras B | | |
|---|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------|
| Tox grade 3-4 | FOLFIRI n = 110 | FOLFOX n = 82 | FOLFOX n = 110 | FOLFIRI n = 68 | p |
| 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

* 1décès toxique
** persistant de la 1ère lig

PRECURSEURS ORAUX du 5FU aussi efficaces que le 5FU

Capécitabine (Xéloda^R)
vs FUFol mensuel

Taux de réponses

US

23,2%

15,5% p= 0,02

EU

26,6%

17,9% 0,013

UFT (Tégafur + Uracile ; Orzel^R)
vs FUFol mensuel

12%

15 % ns

11%

9 % ns

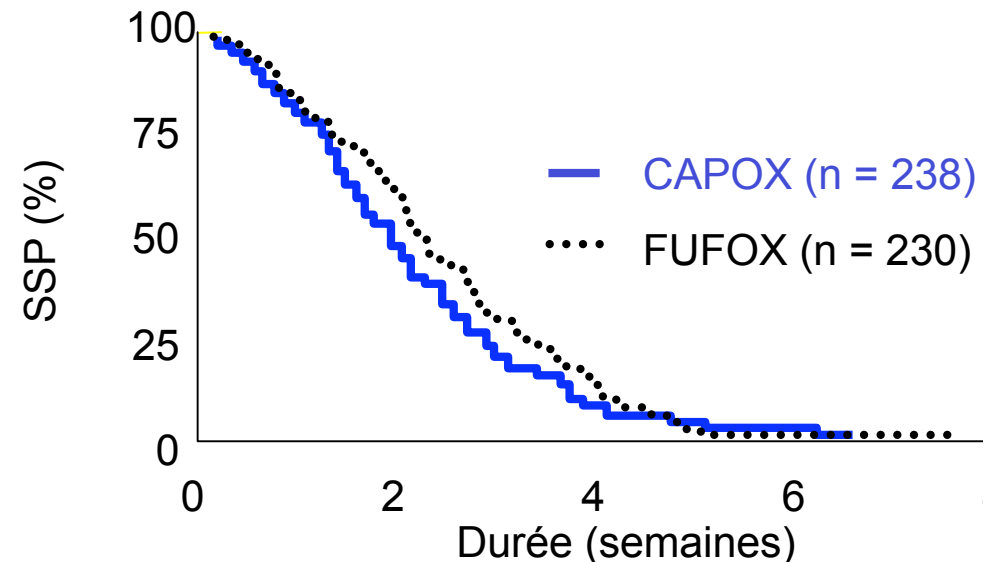
moins de toxicité, confort plus important et survie identiques

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 + systémique ?**

Quid des chimiothérapies plus agressives ...?

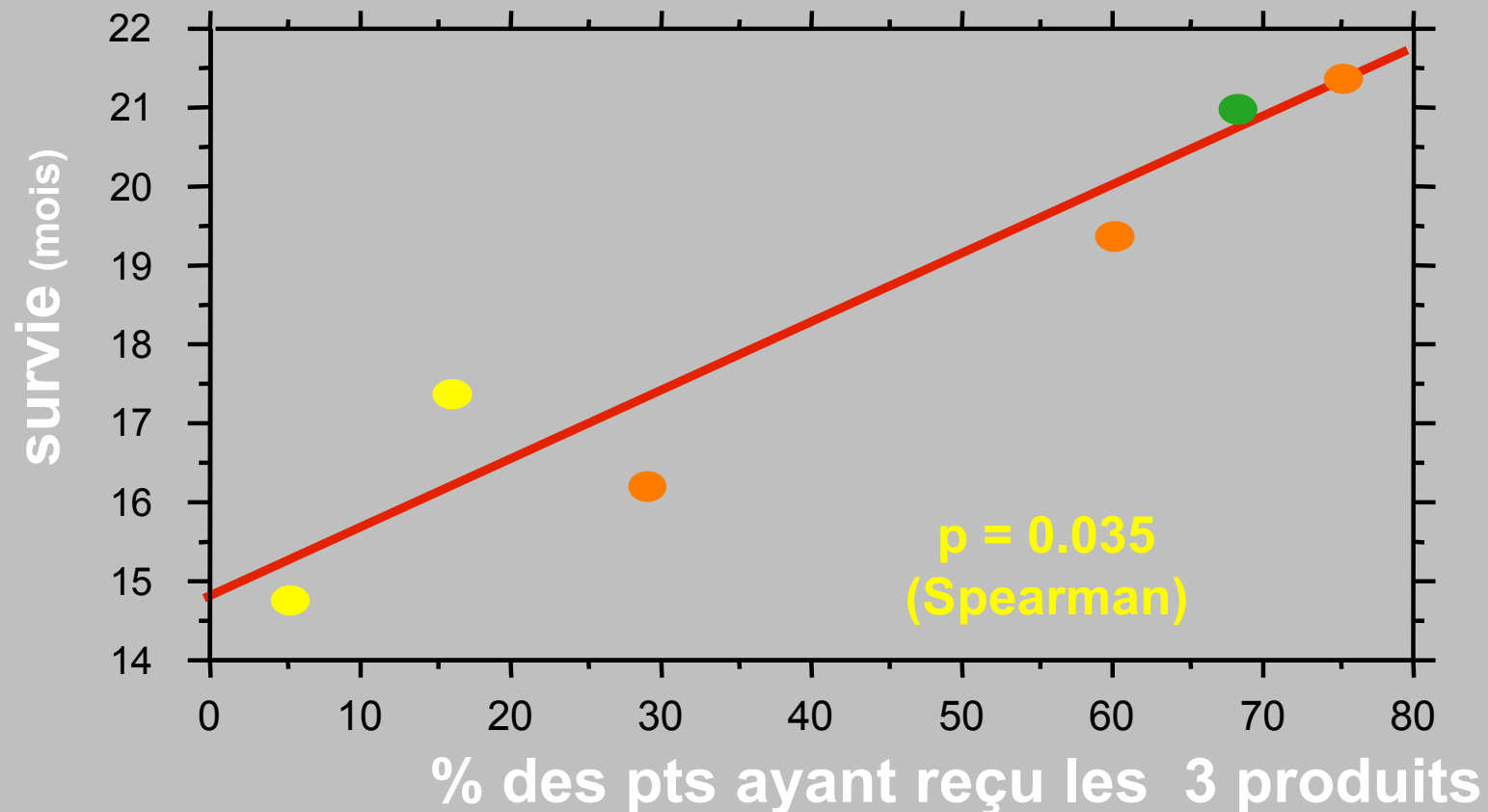
- **Trithérapies IV actives :**
 - CPT11-LOHP-FU/FA ; X- CPT11-LOHP ; TOMOX-CPT 11...
 - Taux de réponse (R)élevé : 70 à 80% dont 20% de RC.
 - Indications => augmenter la résécabilité ?
- **Chimiothérapies intra-artérielles hépatiques + systémiques combinées**
 - => 10 à 30% de R complètes et 60-70% 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**
- **l'important semble que les patients puissent recevoir les 3 produits actifs (5FU, Oxaliplatine, 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

BIOETHERAPIES

#

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

VEGF

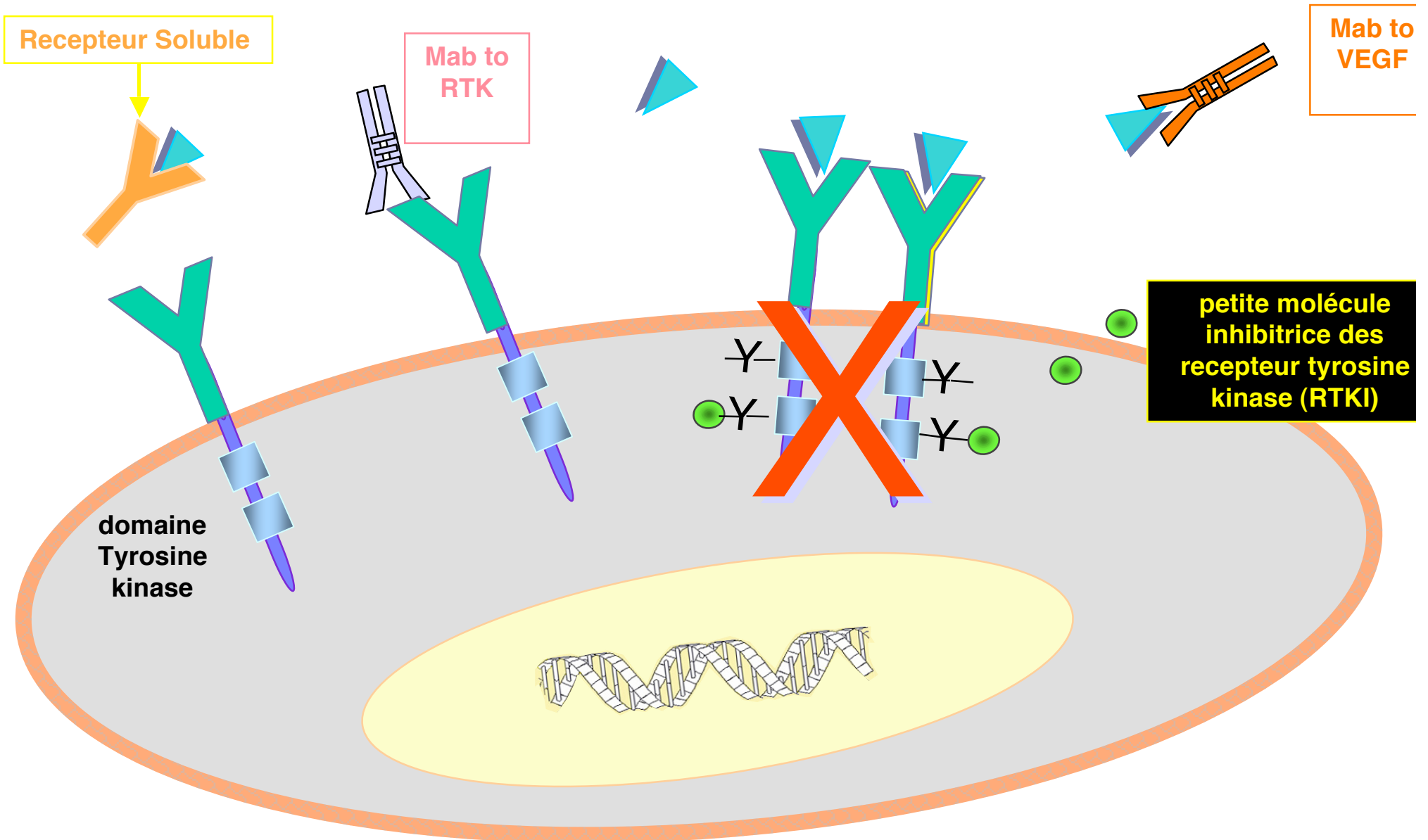
(VEGF ; vascular endothelium growth factor)

l'angiogénèse = vaisseaux et leurs facteurs de croissance

L 'angiogenese est correlée avec l'invasion tumorale

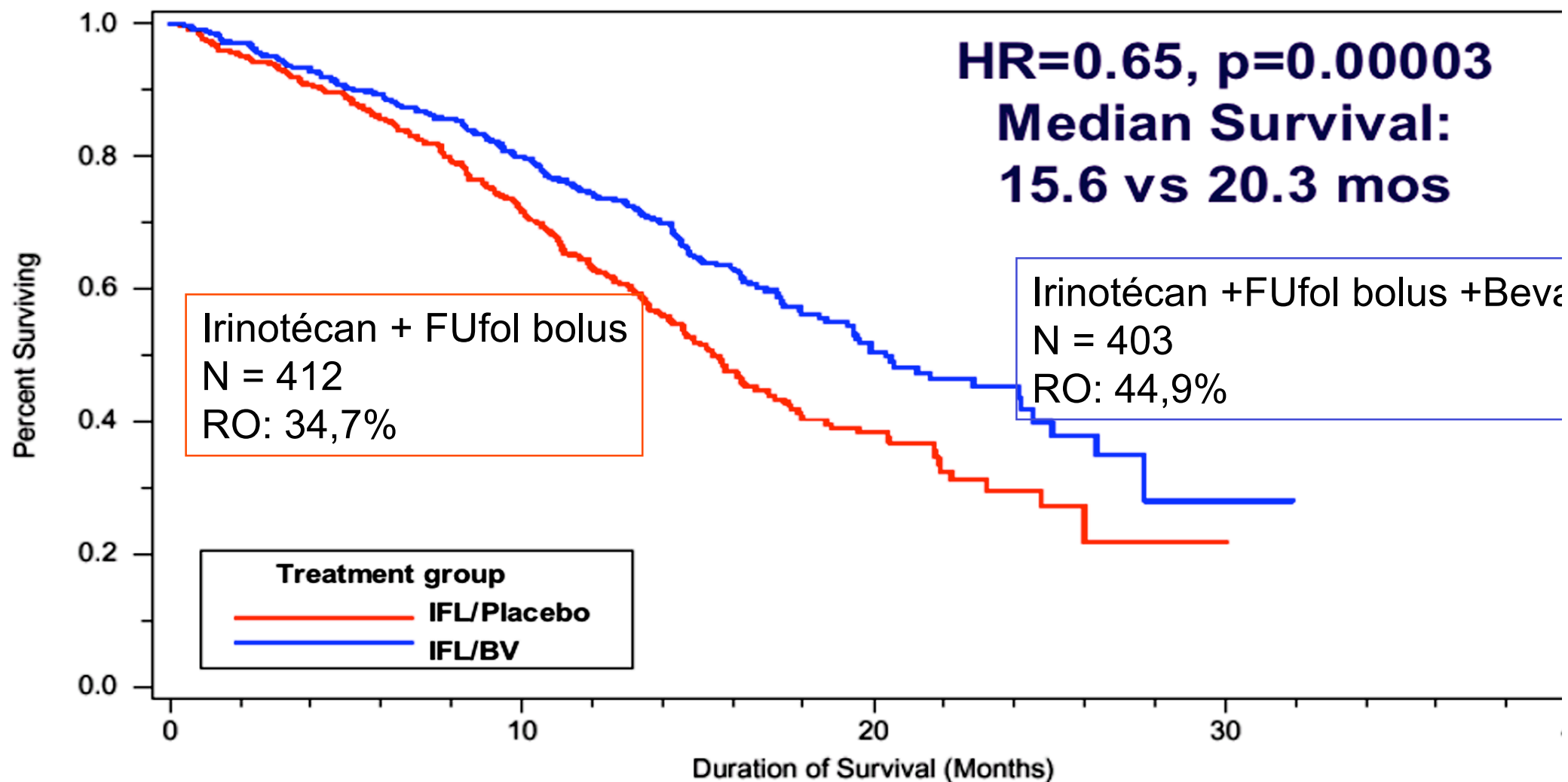
VEGF mRNA et VEGF immunohistochimie ou densité tumorale microvasculaire (Kondo Y, Cancer 2000, 88, 1820)

Strategies Anti-VEGF



Bevacizumab (Avastatin^R 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^{ère} ligne métastatique en association avec le 5FU Ac fol + IRINOTECAN JCO 2005
- 1^{ère} 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
- Après 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*

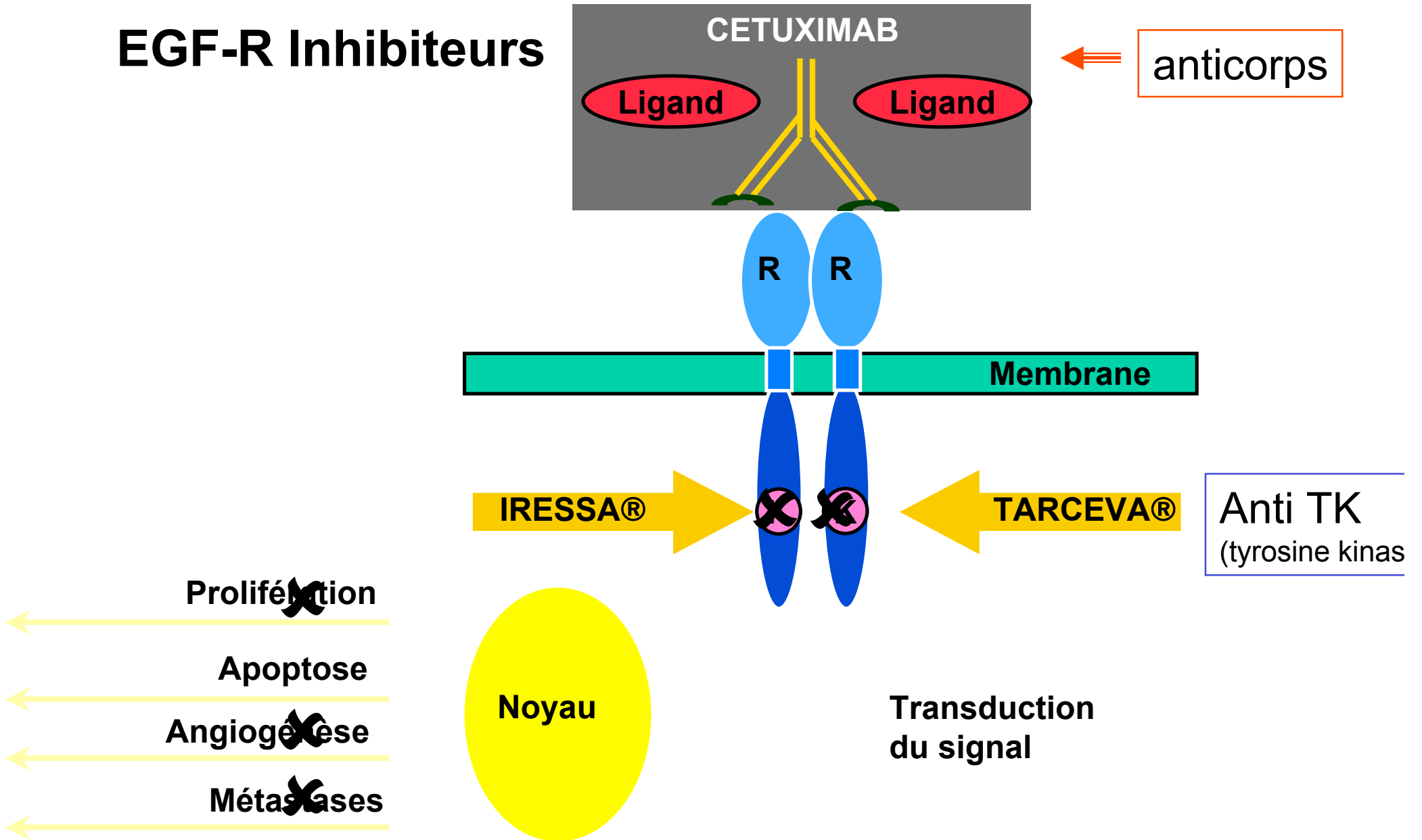
EGF-R

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

Récepteurs de membrane des cellules tumorales

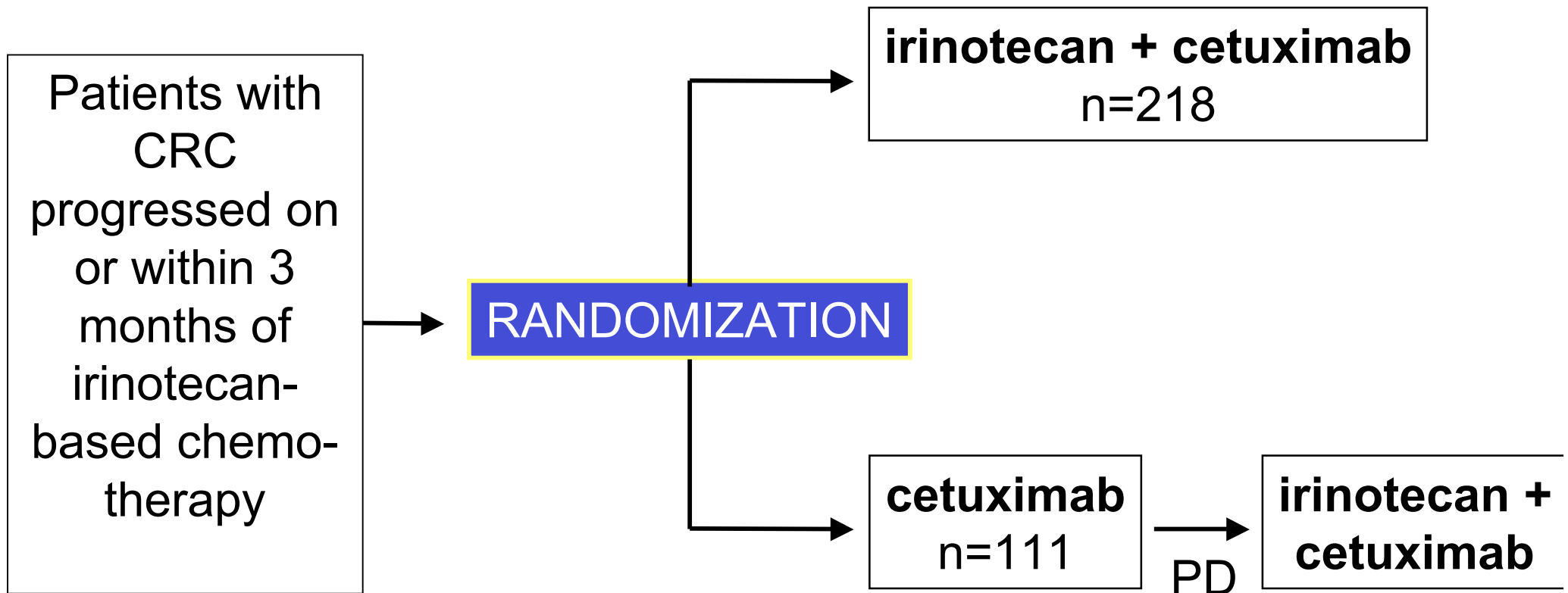
=> transmission des signaux de prolifération

EGF-R Inhibiteurs



Monoclonal Antibodies cetuximab (Erbix^R) in second-line metastatic CRC ?

Study Design I



Anticorps anti EGF-R (cetuximab ; Erbitux^R) 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 |
| Contrôle tumoral* *CR+PR+SD | 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

Anti EGF-Récepteur + CT en 1^{ère} ligne

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

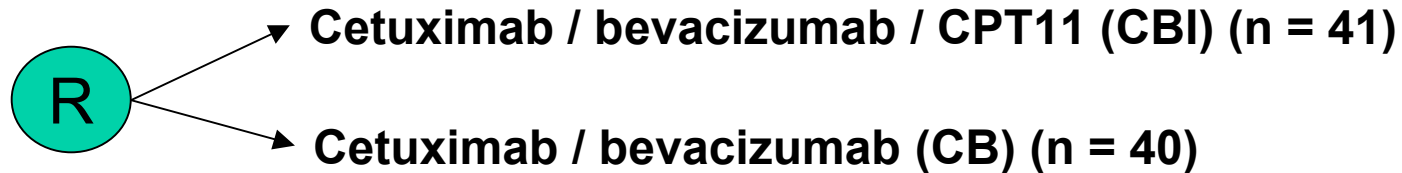
* *cetux = Cetuximab = Erbitux = MCC 225*

=> 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



- Cancer colorectal métastatique prétraité par CPT11
 - 3^e 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 actuali

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

| Les inhibiteurs de la TK de l'EGFR | Phase de développement | Laboratoires |
|---------------------------------------|------------------------|--------------|
| 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

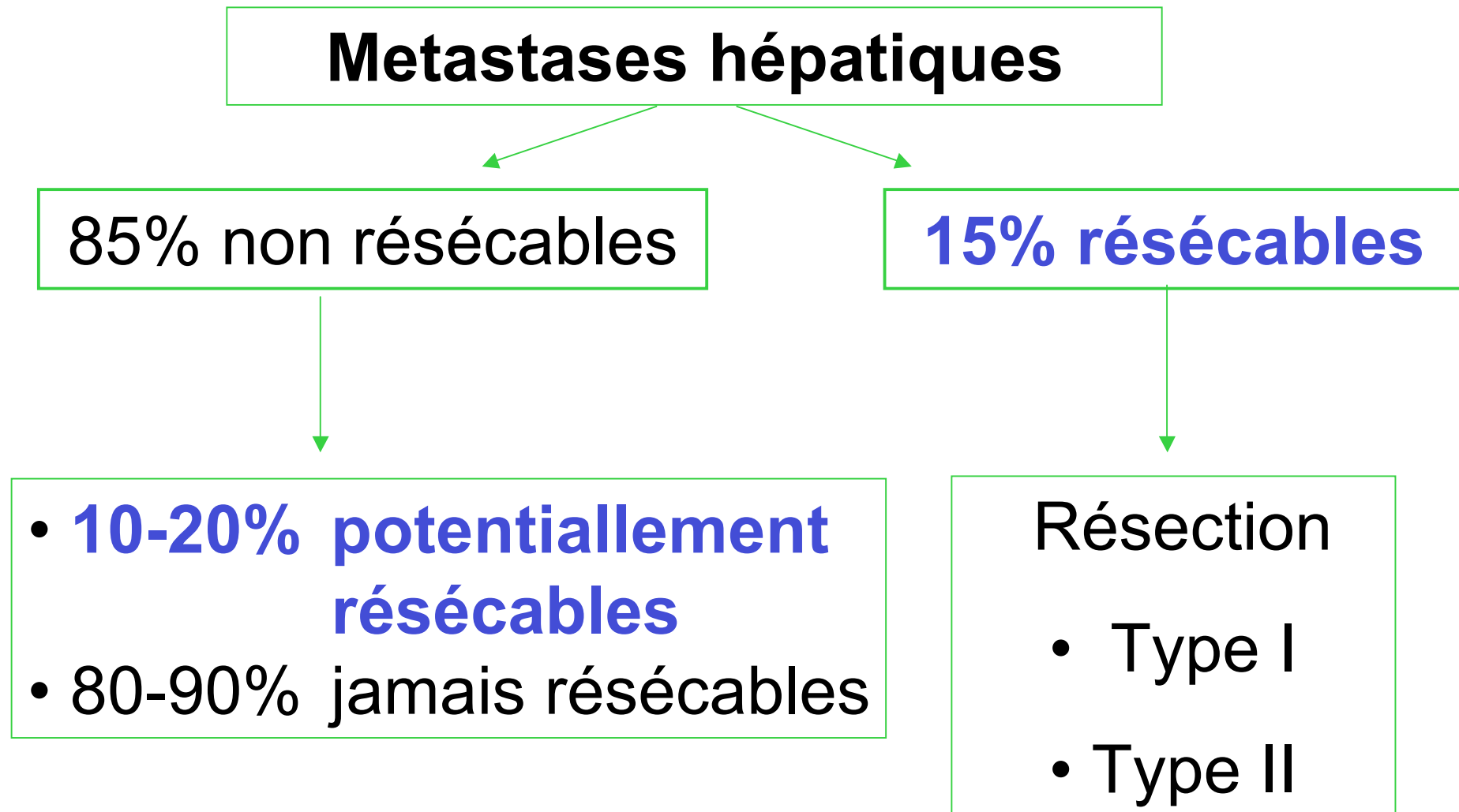
Conclusion : Les biothérapies dans le futur....

- **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

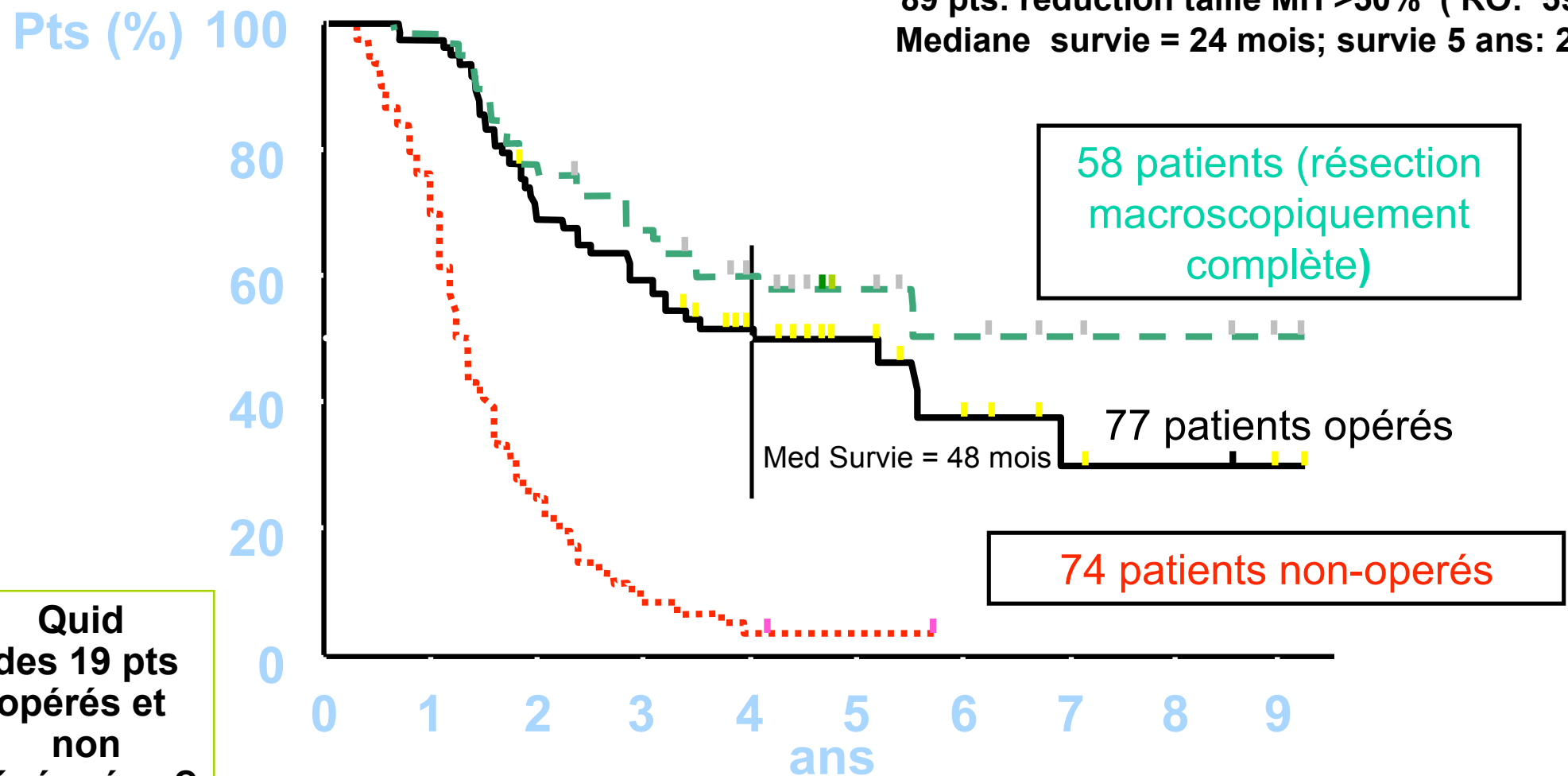
L'expérience « Paul Brousse »

MH non résécables (rétrospectif)

151 / 389 pts => chronochimio oxali/5Fu

89 pts: réduction taille MH >50% (RO: 59

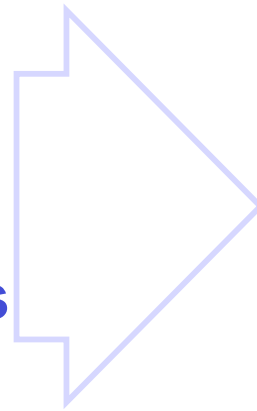
Mediane survie = 24 mois; survie 5 ans: 21



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 1ère 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

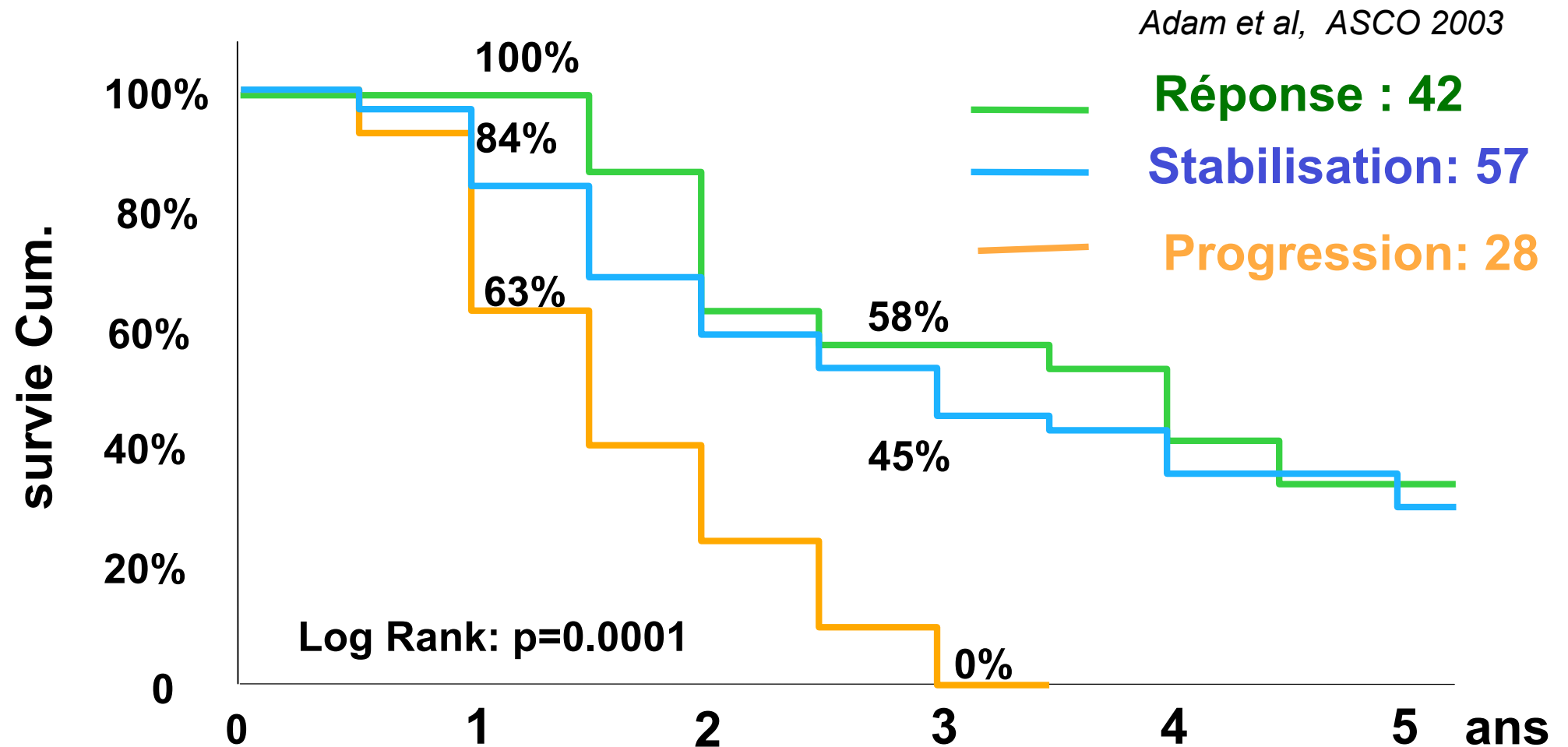
Les résections **SECONDAIRES** sont plus fréquentes en cas de réponses plus importante

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

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

Metastases péritonéales

```
graph TD; A[Metastases péritonéales] --> B[90% non résécables ?]; A --> C[10% résécables ?]; B --> D["• 10-20% potentiellement résécables > CT iv<br/>• 80-90% jamais résécables: => CT iv"]; C --> E["Résection + chimio-hyperthermie intra péritonéale (CHIP) ?"]; D -- "?" --> E;
```

90% non résécables ?

10% **résécables** ?

- 10-20% **potentiellement résécables > CT iv**
- 80-90% jamais résécables: => CT iv

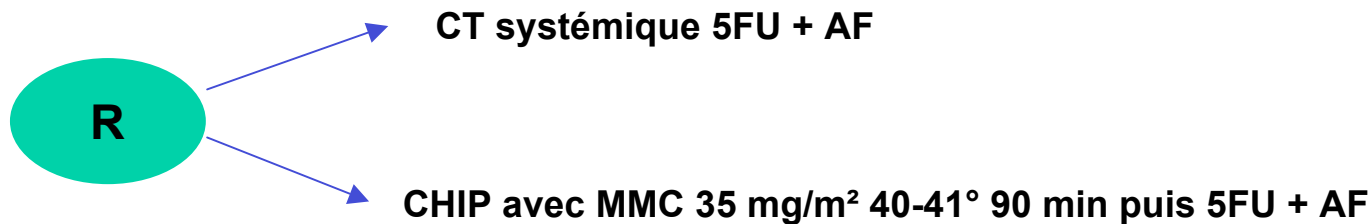
?

Résection +
chimio-
hyperthermie intra
péritonéale
(CHIP) ?

les carcinoses péritonéales

efficacité de la CHIP couplée aux CT iv !

Chimiohyperthermie intrapéritonéale (MMC)
dans les carcinoses péritonéales exclusives :



| | CT iv | CHIP |
|--------------|---------|---------|
| Nb de pts | 44 | 48 |
| Médiane | 10 mois | 21 mois |
| Survie 2 ans | 16% | 43%* |

*amélioration de la survie : $p < 0,05$

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

Conclusions générales : en 2006 !

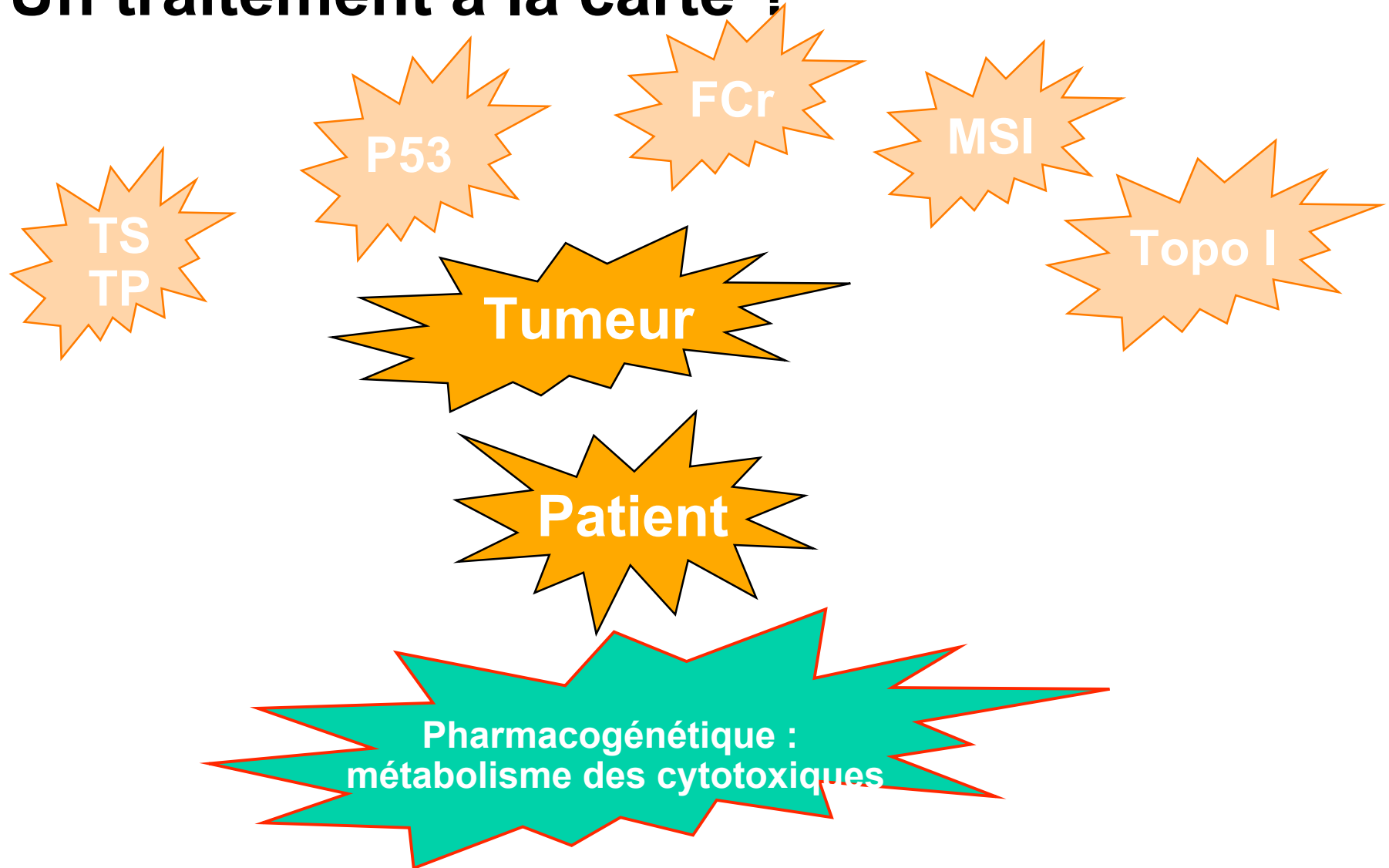
- **La chimiothérapie à une efficacité démontrée dans les stades avancés des CCR**
- **en cas de métastases les polychimiothérapies augmentent les taux de réponse et dans une moindre mesure la survie ;**
- **les associations types Folfiri ou Folfox sont équivalentes en efficacité mais ont des toxicités 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 minimale
- 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 caractéristique tumorales et du patient**
 - **Etre utilisée dans le cadre d'une stratégie médocochirurgicale et être couplée à des résections à chaque fois que possible**
- => coopération médoco-chirurgicale +++ (multidisciplinarité)**