

# Stratégie thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques KRAS muté

Astrid Lièvre  
Fédération des Pathologies Digestives, Hôpital Ambroise Paré,  
Boulogne-Billancourt



Réunion annuelle de Pathologie digestive, Hôpital Cochin  
5 février 2010



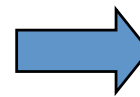
# De quelles chimiothérapies disposons-nous?

- Chimiothérapies conventionnelles:

5FU/AF ou prodrogues orales

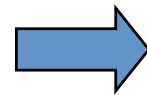
5FU/Oxaliplatine

5FU/Irinotecan



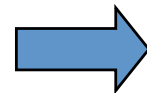
- Thérapies ciblées:

Cetuximab,  
Panitumumab

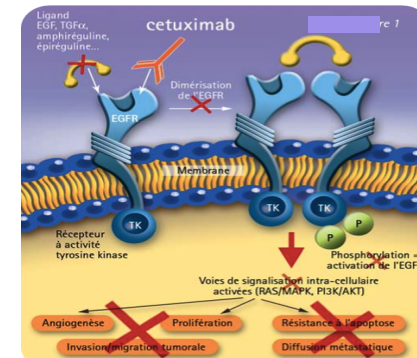


EGFR

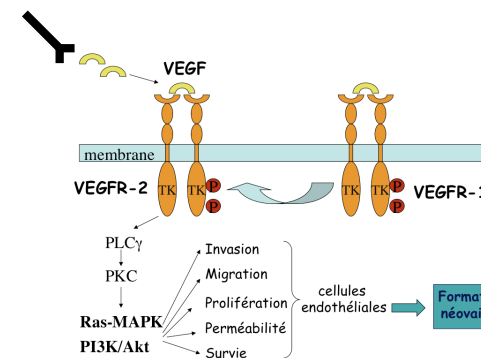
Bevacizumab



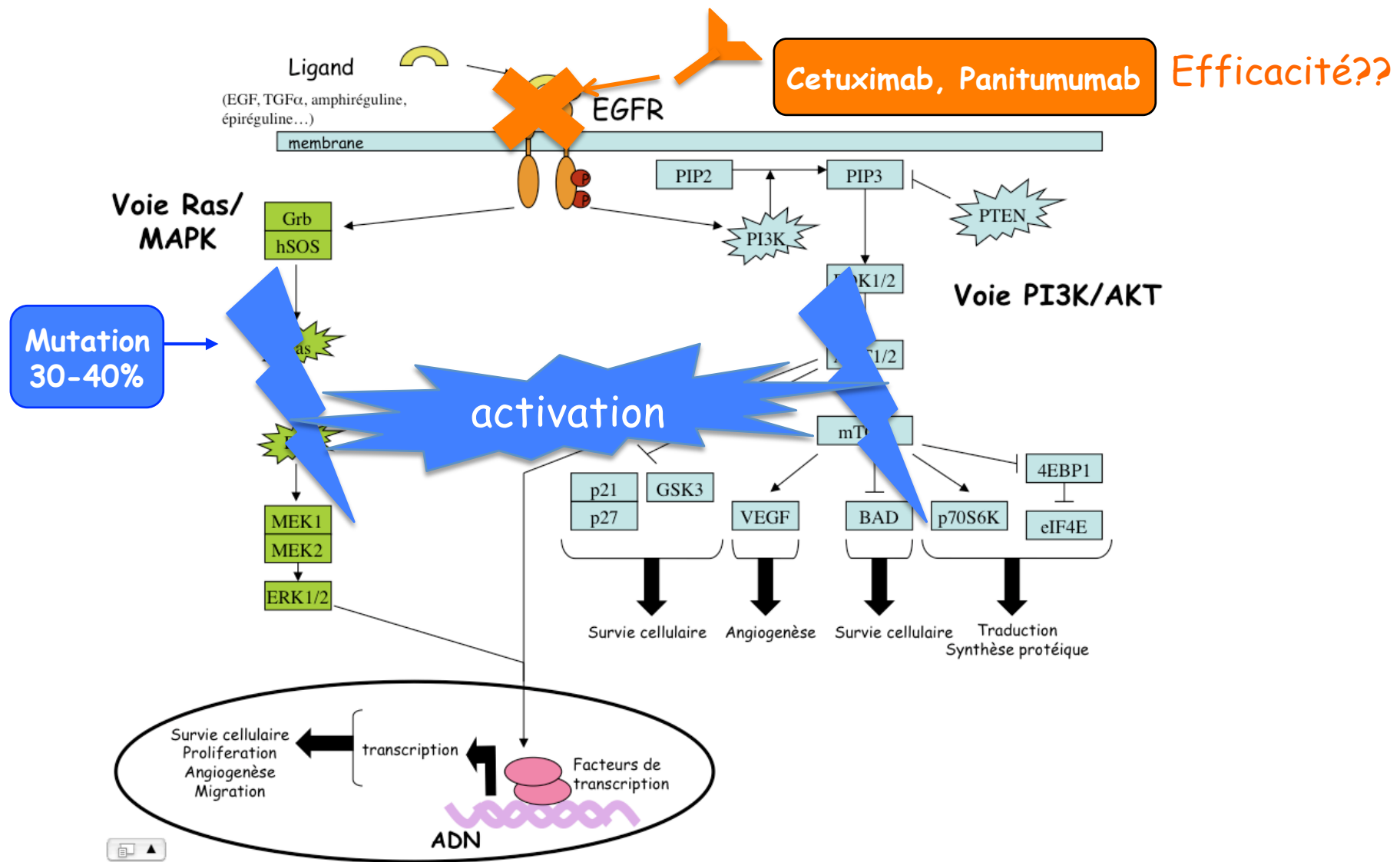
VEGF



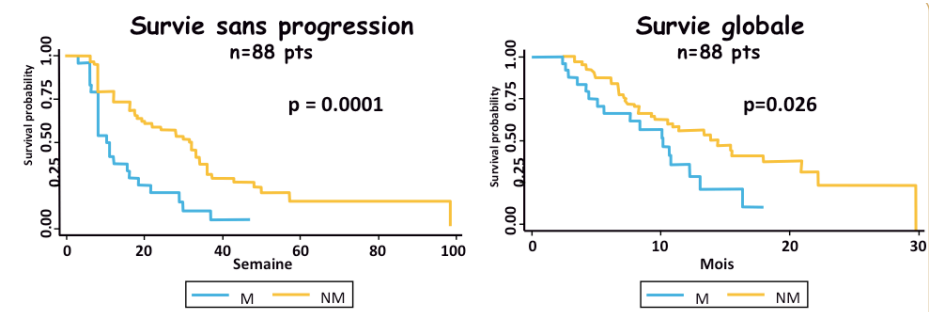
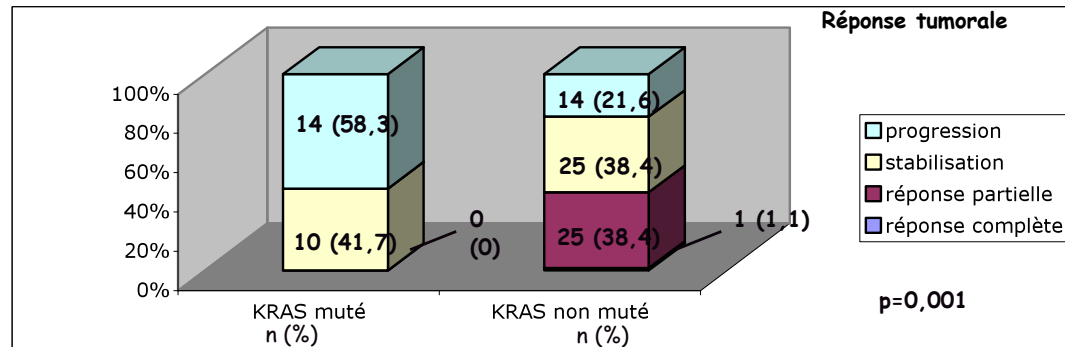
bevacizumab



# Mutations du gène KRAS et anticorps anti-EGFR

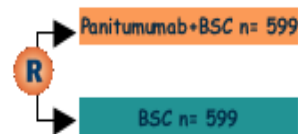


# Mutations de KRAS: facteur prédictif de résistance aux anticorps anti-EGFR

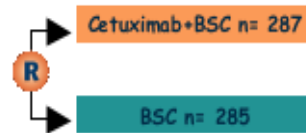


Lièvre et al. J Clin Oncol 2008; 26: 374-9

- En L2+ → 2 essais de phase III contrôlés randomisés



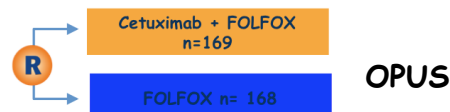
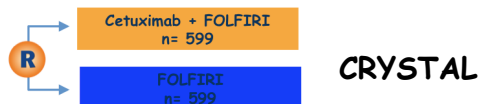
Amado et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1626-34.



Karapetis et al. NEJM 2008; 359: 1757-65

Absence de bénéfice de l'anti-EGFR en

- En L1 → 2 essais de (1 phase III, 1 phase II) contrôlés randomisés



Absence de bénéfice de l'anti-EGFR en SSP, SG et RO

Van Cutsem N Engl J Med 2009; 360:1408-17 Bokemeyer J Clin Oncol 2009; 27:663-71

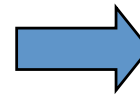
# De quelles chimiothérapies disposons-nous?

- Chimiothérapies conventionnelles:

5FU/AF ou prodrogues orales

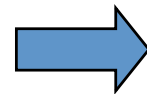
5FU/Oxaliplatine

5FU/Irinotecan



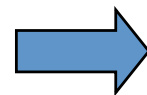
- Thérapies ciblées:

Cetuximab,  
Panitumumab

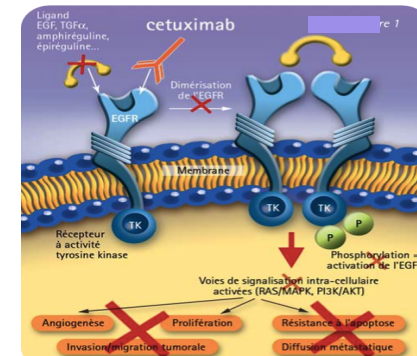


EGFR

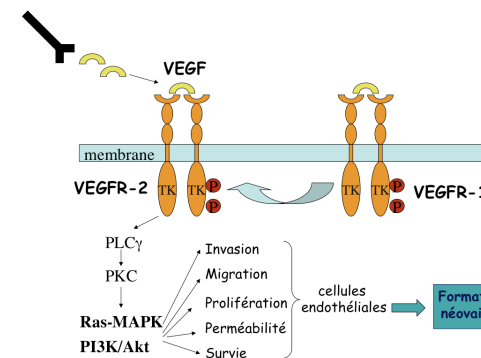
Bevacizumab



VEGF



bevacizumab



# Quels sont nos objectifs?

- Guérison (stratégie médico-chirurgicale)
- Taux de réponse tumorale objective
- Taux de résection secondaire des métastases
  
- Survie
- Contrôle des symptômes
- Qualité de vie

# Différentes situations en pratique clinique

1- Maladie métastatique ~~accessible~~ à une chirurgie curatrice

2- Maladie métastatique initialement non résécable mais potentiellement accessible à une chirurgie curatrice

- « Downstaging » tumoral pour rendre la maladie curable
- Traitement « agressif » d'emblée

→ Tx de réponse objective  
→ Tx de résécabilité secondaire

3- Maladie métastatique clairement non résécable, non curable et qui ne le sera jamais

Carcinose péritonéale diffuse,  
lymphangite carcinomateuse, ADP  
médiastinales ou abdo, MH ou MP  
diffuses et bilat

→ Survie  
→ Contrôle des symptômes  
→ Qualité de vie

# Résécabilité des métastases: un critère difficile à évaluer

- Evolution avec le temps: amélioration des traitements médicaux et des techniques chirurgicales
- Evaluation hétérogène selon les chirurgiens, consensus difficile à obtenir: concordance=51% (Etude CELIM: Bechstein, ASCO 2009, A4091)
- 5-20% selon les séries
- Amélioration de la survie par rapport aux patients non réséqués de leurs métastases
- Survie quasi identique des patients avec métastases résécables d'emblée ou secondairement résécables (liver met survey)
- Peu de guérison à long terme (Adam J Clin Oncol 2009)
  - 1500 pts « CT pallative » → 184 secondairement résécables (148 suivi  $\geq$  5 ans)
  - 24 « guéris » (13% des réséqués, 1,6% de l'ensemble)

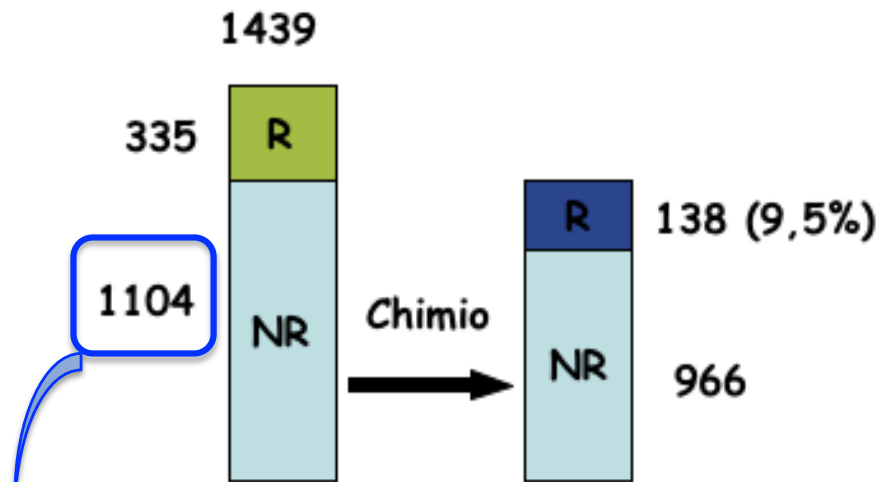


Maladie métastatique initialement non résécable mais potentiellement accessible à une chirurgie curatrice

- ➔ Meilleur taux de réponse
- ➔ Résécabilité secondaire des métastases

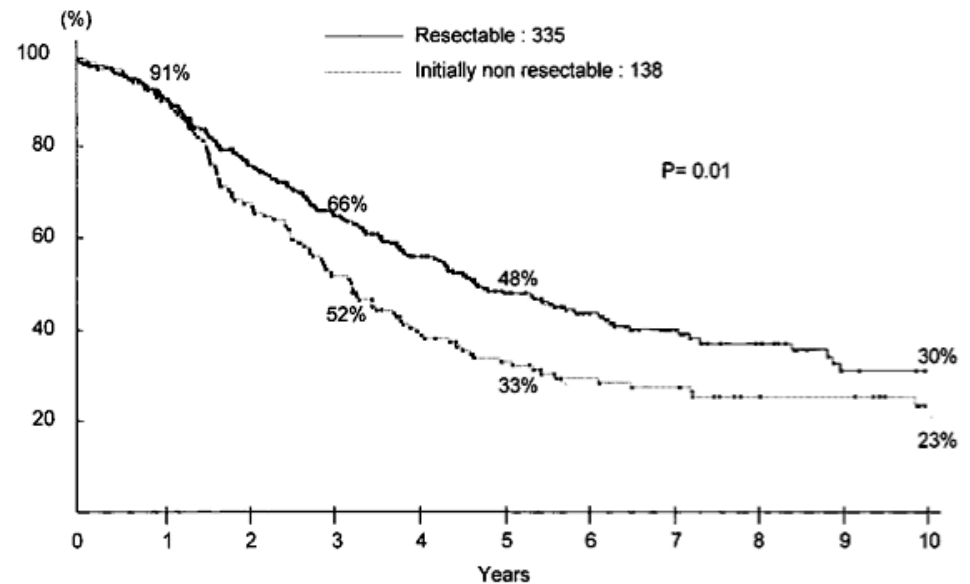
# Chimiothérapie: 5FU + oxaliplatine ou irinotecan

Expérience Paul Brousse (1988-1999)



## Chimiothérapie par 5FU/AF:

- Seule (12%)
- + **oxali** (70%)
- + irinotecan (7%)
- + oxali et irino (4%)



No Pts at risk	0 Yr	1 Yr	3 Yrs	5 Yrs	8 Yrs	10 Yrs
Non resectable	138	124	69	37	18	12
Resectable	335	282	168	90	32	17

# Trithérapie: 5FU + oxaliplatine + irinotecan

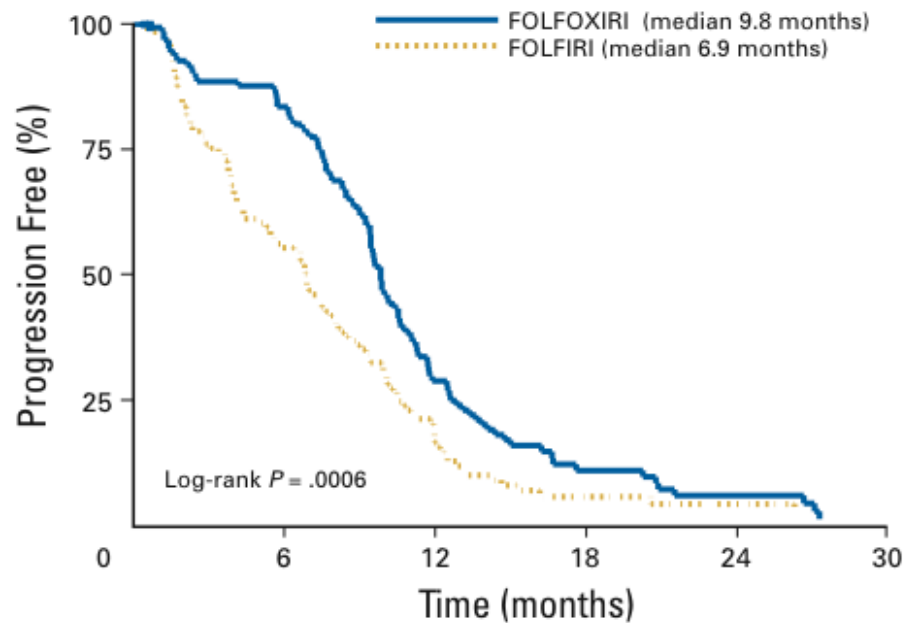
Phase III: FOLFOXIRI vs FOLFIRI, 1ère ligne

Suivi médian: 15,2 mois

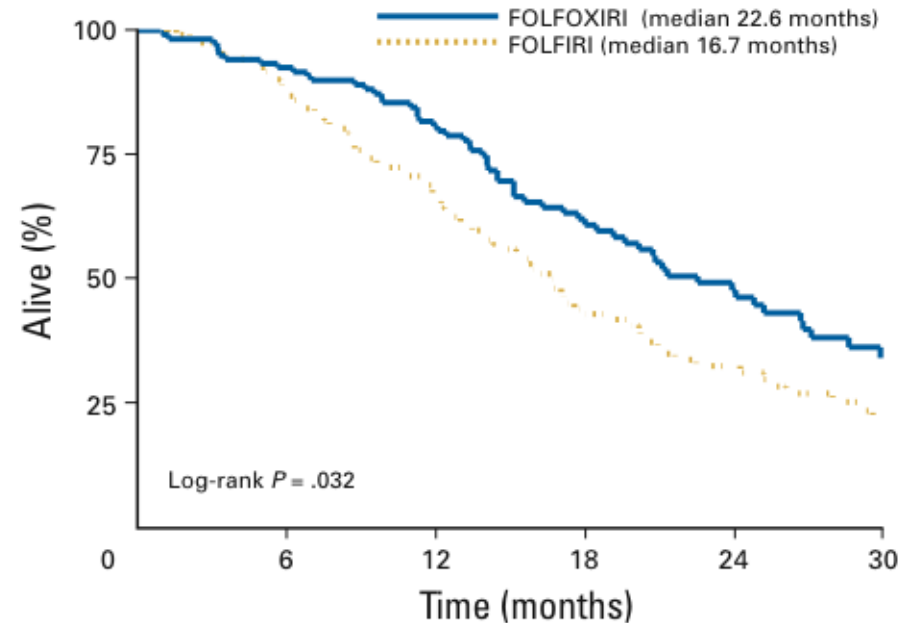
	LV5FU2-Iri (n=122)	FOLFOXIRI (n=122)	p
Réponse objective (complète)	34% (6%)	60% (7%)	< 0,0001
Résection 2aire de métastases	6%	15%	0,033
Métastases hépatiques exclusives	12%	36%	0,017
<b><u>Toxicité</u></b>			
Décès précoc (60 j)	2	2	Ns
Neurotoxicité gr 2	0	20	0,05
Diarrhée	12	20	0,0001
Neutropénie gr 3/4	29	50	0,0005

# Trithérapie 5FU + oxaliplatine + irinotecan

Survie sans progression



Survie globale



# Chimiothérapie + Bevacizumab en 1<sup>ère</sup> ligne

	n		CT	CT + Beva	p
Hurwitz NEJM 2004	813		<b>IFL</b>		
		RO (%)	34,8	44,8	0,004
		SSP (mois)	6,2	10,6	<0,001
		SG (mois)	15,6	20,3	<0,001
BICC Fuchs JCO 2007 (pas de rando sur beva)	547		<b>FOLFIRI</b>		
		RO (%)	47,2	57,9	-
		SSP (mois)	7,6	11,2	-
		SG (mois)	23,1	Non atteinte	0,007
NO 16 966 Saltz JCO 2008	1400		<b>FOLFOX/XELOX</b>		
		RO (%)	38	38	-
		SSP (mois)	8	9,4	0,023
		SG (mois)	19,9	21,3	0,08
TREE1/2 Hochster JCO 08 (pas de rando sur beva)	373		<b>FOLFOX</b>		
		RO (%)	41	52	-
		SSP (mois)	8,7	9,9	-
		SG (mois)	19,2	26,1	-

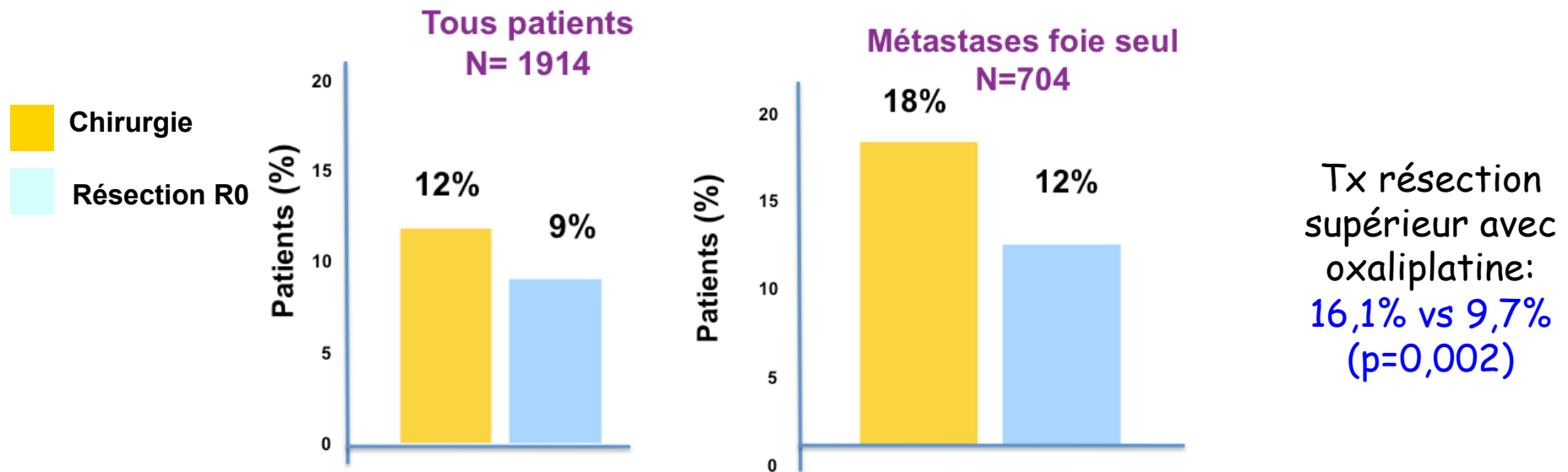
Amélioration de la SSP avec oxaliplatine et irinotecan mais impact du bevacizumab sur la réponse et la SG décevantes

# Chimiothérapie + Bevacizumab: taux de résécabilité

- 127 patients consécutifs non sélectionnés (Espagne)
- Bevacizumab + FOLFIRI en L1
- Taux de réponse objective: 55%
- Taux de résection secondaire métastases: 24%
- Survie sans progression: 11,6 mois
- Survie globale médiane: 24 mois

# Chimiothérapie + Bevacizumab: taux de résécabilité

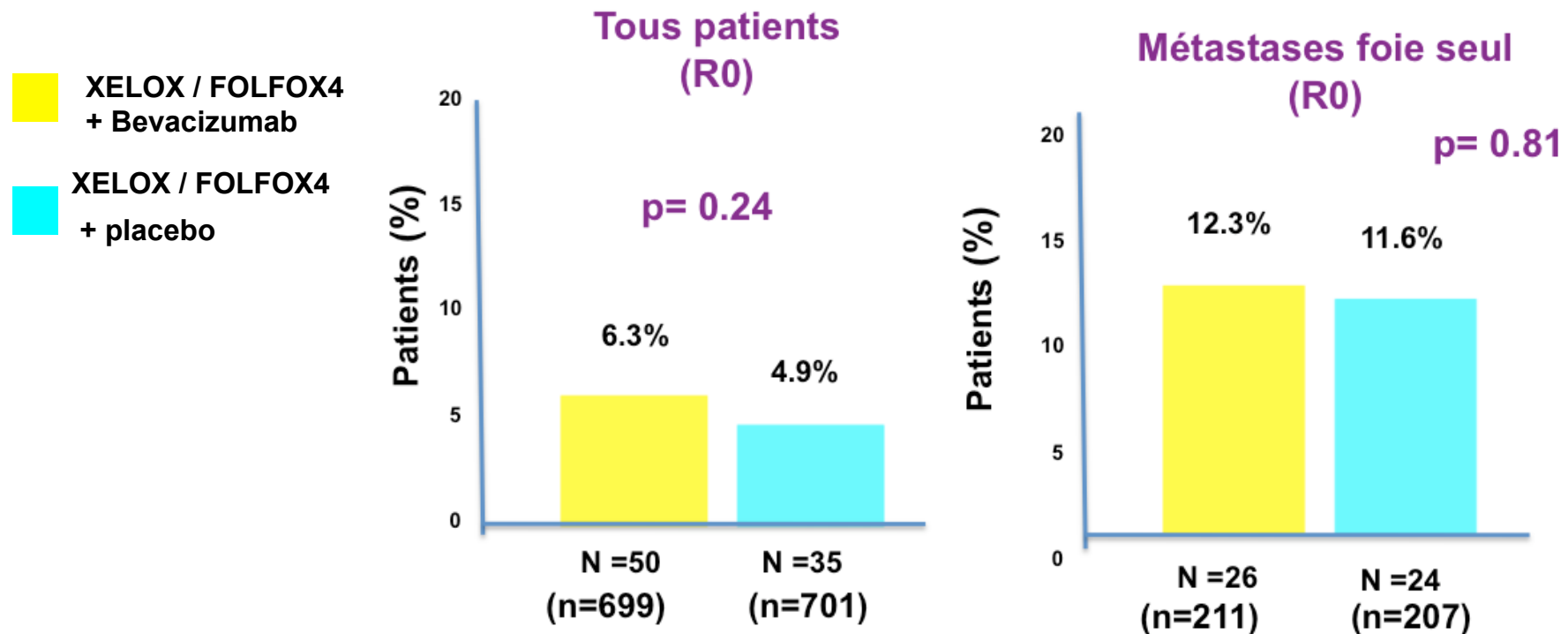
- Etude First BEAT: étude observationnelle (prospective, évalue tolérance)
- 1914 pts traités par bevacizumab + CT



Survie globale	Tous pts	Pts avec MH	p
Pts réséqués	NA	NA	<0,001
Pts non réséqués	21,4 mois	25 mois	<0,001

# Chimiothérapie + Bevacizumab: taux de résécabilité

- Etude NO16968 : étude non-inf xelox vs Folfox (amendement bevacizumab)
- 699 pts traités par bevacizumab + Xelox ou Folfox





# Bevacizumab et chirurgie des métastases

**Table 4** Grade 3/4 bevacizumab-related serious adverse events in NO16966 and First BEAT and surgical complications in resected patients in First BEAT

	Bleeding	Wound healing complications	GI perforation	Hypertension	Arterial thrombo-embolism
<i>NO16966</i>					
FOLFOX4 orXELOX + placebo (n = 675)	8 (1.2%)	2 (0.3%)	2 (0.3%)	8 (1.2%)	7 (1.0%)
FOLFOX4 orXELOX + bevacizumab (n = 694)	13 (1.9%)	1 (0.1%)	4 (0.6%)	26 (3.7%)	12 (1.7%)
First BEAT (ITT population n = 1914)	61 (3.2%)	20 (1.0%)	34 (1.8%)	97 (5.1%)	24 (1.3%)
<i>First BEAT</i>					
Surgical complications in patients undergoing curative-intent metastasectomy (n = 225)	1 (0.4%) Any grade: 3 (1.3%)	4 (1.8%) Any grade: 11 (4.9%)	5 (2.2%)	16 (7.1%)	3 (1.3%)

- Amélioration significative de la résécabilité?
- Attendre 6 à 8 semaines avant la chirurgie
- Peu de modification de la morbi-mortalité

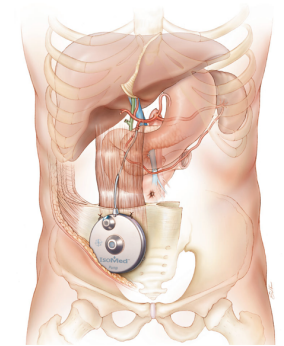
# FOLFOXIRI + bevacizumab

- Phase II, 57 pts
- FOLFOXIRI-beva puis maintien du beva seul à progression
- Objectif principal : SSP à 10 mois
- Objectifs secondaires: RR, chirurgie R0, SSP, SG, tolérance

	N=51
RC	12%
RP	63%
Contrôle tumoral	100%
Résection MH	16% (n=8)
Réponse histo complète	n=2
SSP 10 mois *	73%

Toxicité grade 3/4 (%)	N=57
Nausée	4
Diarrhée	11
Neutropénie (fébrile)	40 (2)
Neurotoxicité	0
HTA	9
Thrombose veineuse profonde	4
Ischémie cardiaque	4
Décès toxique	0

# Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)



- Métastases hépatiques isolées
- MH de CCR préférentiellement vascularisées par l'artère hépatique
- Exposition à de fortes concentrations de drogues (évite le 1er passage hépatique), en réduisant les effets secondaires

	ligne	n	CIAH (IV)	RO (%)	Résection 2aire de MH (%)	SG (mois)
Ducruex JCO 2005	L1	28	Oxaliplatine (LV5FU2)	64	18 (5)	27
Boige Ann Surg Oncol 2008	Après PD sous CT IV*	44	Oxaliplatine (LV5FU2)	62	8 (18)	16
Kemeny JCO 2006	L1	135	5FU-AF IAH vs IV	47 vs 24	-	24,4 vs 20

\* ~50% de douleur abdo (opiacés 14%)

- Complications: 41% (obstruction, infection, thrombose artérielle, perfusion extrahépatique, migration)
- Arrêt: 9%

## Résumé - Métastases potentiellement résécables

	Taux de réponse (%)	Résection 2aire de métastases (%)
5FU-AF	~ 15-30	
<b>Bithérapie:</b> 5FU-oxali/iri	~ 40-60	~ 9-22
<b>CIAH</b>		~ 18
<b>Trithérapie:</b> FOLFOXIRI	60	15
<b>Bithérapie + ttt ciblée:</b> Bevacizumab + 5FU-iri Bevacizumab + 5FU-oxali	45-68 38-53	? ?
<b>Trithérapie + ttt ciblée:</b> FOLFOXIRI + bevacizumab	75	16

Maladie métastatique clairement  
non résécable, non curable et qui  
ne le sera jamais

- ➔ Survie
- ➔ Qualité de vie

# Stratégie "intensive"

## Au choix:

Bi-chimiothérapie conventionnelle: 5FU + oxaliplatine ou irinotecan

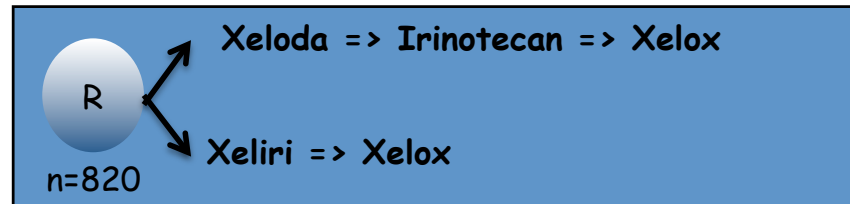
- Chimiothérapie (5FU ou 5FU+irinotecan ou oxaliplatine) + bevacizumab

## A éviter:

- (Tri-thérapie: 5FU + oxaliplatine + irinotecan)
- (CIAH)

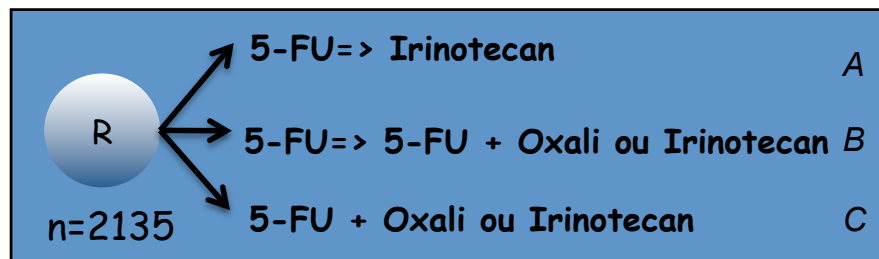
# Stratégie "crescendo" ou séquentielle

## CAIRO



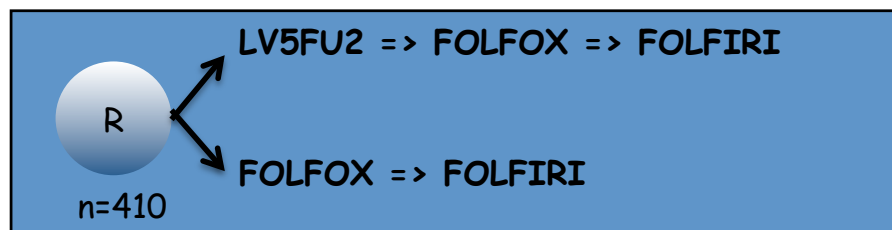
Koopman et al. Lancet 2007; 370: 135-42

## FOCUS



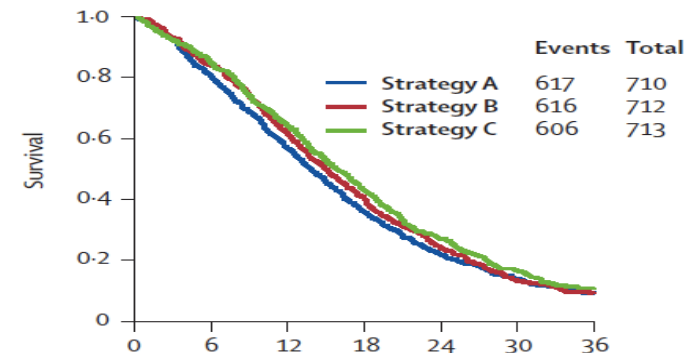
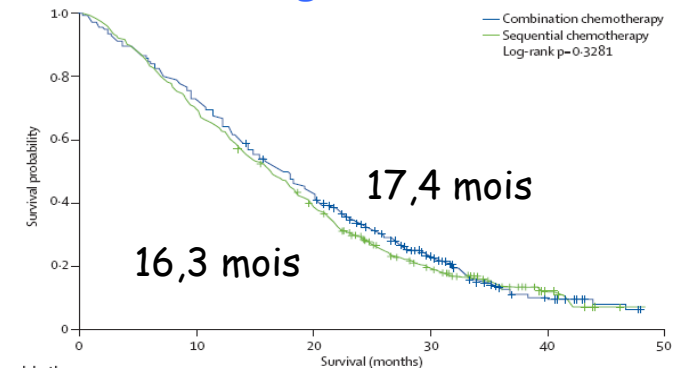
Seymour et al. Lancet 2007; 370:143-52

## FFCD 2000-05



Bouche et al. ASCO 2007; abstract 4069

## Survie globale



13,9 mois

15,1 mois

15,9 mois

17 mois

16 mois

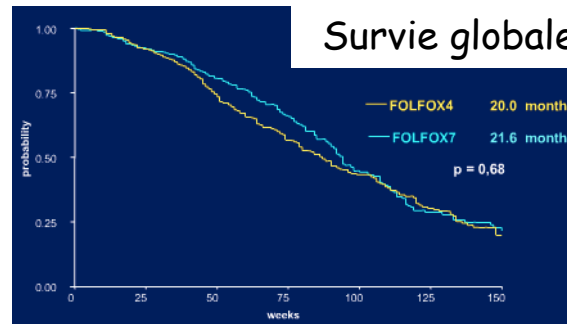
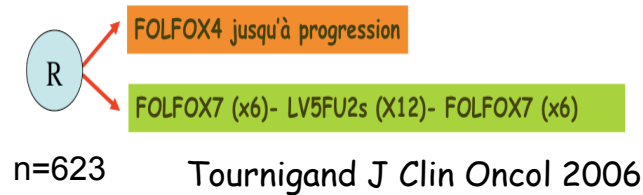
P=0,64



Débuter par une "monothérapie" de fluoropyrimidine = attitude valide

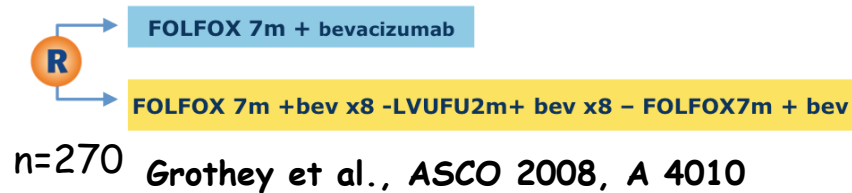
# Stratégie "stop and go" (oxaliplatine)

## OPTIMOX1



- Tx de réponse et SSP identiques
- Moins de tox gr 3-4 avec le ttt séquentiel  
(neurotoxicité: 17,9 vs 13,3%)

## CONCepT



TTF	SSP	neurotox
4,2 mois	7,3 mois	24%
5,6 mois	12 mois	8%
p=0,0025	p=0,048	

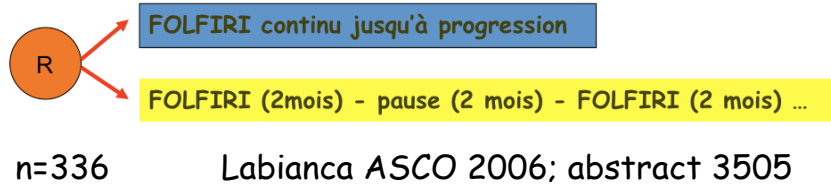


Traitement de maintenance par LV5FU2 permettant d'éviter une toxicité invalidante sans détriment sur la survie des pts



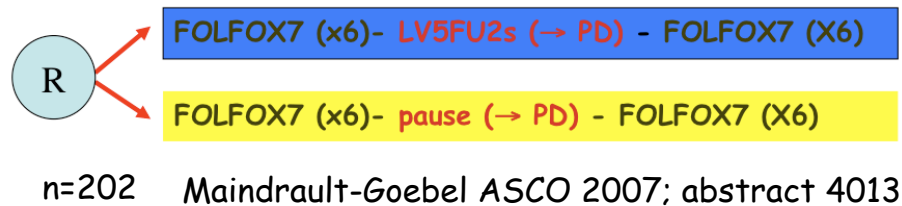
# Stratégie de "pause thérapeutique"

## GISCAD



	Séquentiel	Continu	
<b>n</b>			
<b>RR (%)</b>	<b>29</b>	<b>35</b>	<b>?</b>
<b>SSP (mois)</b>	<b>8.8</b>	<b>7.3</b>	<b>NS</b>
<b>SG (mois)</b>	<b>16.9</b>	<b>17.6</b>	<b>0,17</b>

## OPTIMOX2



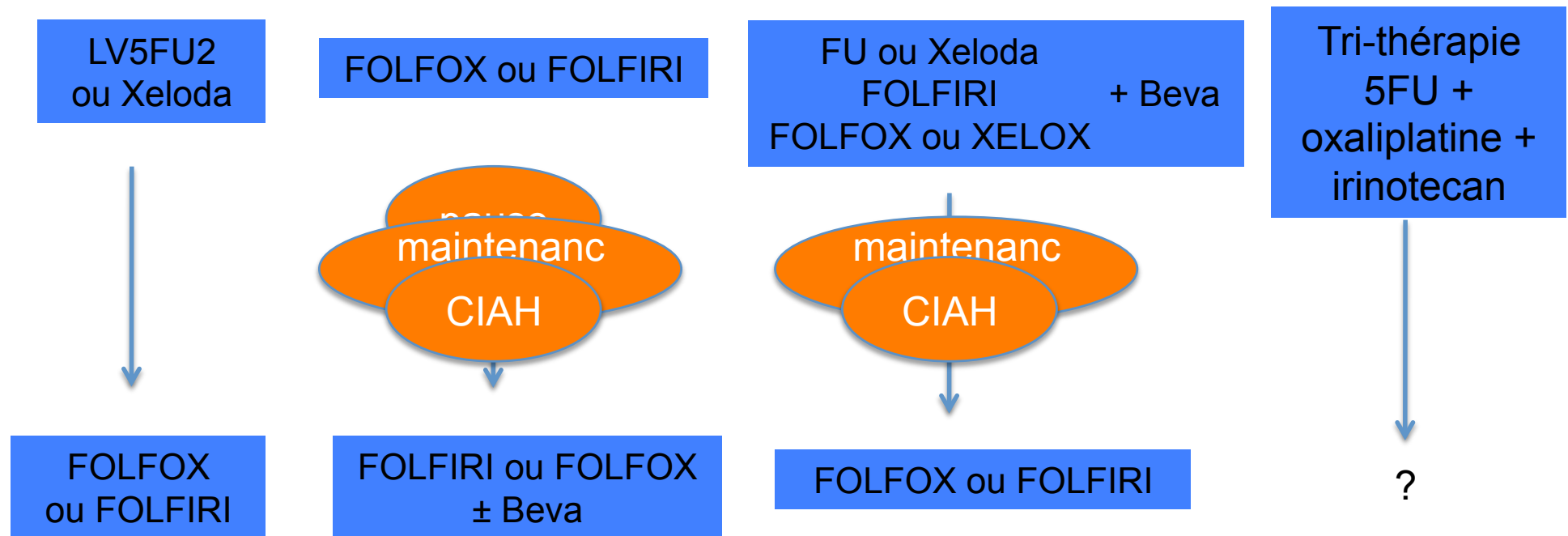
	Entretien	Pause	P
<b>n</b>	<b>100</b>	<b>102</b>	<b>-</b>
<b>RR</b>	<b>63%</b>	<b>61%</b>	<b>NS</b>
<b>TDC (mois) (1)</b>	<b>10.8</b>	<b>9</b>	<b>0,32</b>
<b>CFI (mois) (2)</b>	<b>-</b>	<b>4,6</b>	<b>-</b>
<b>SG (mois)</b>	<b>24.6</b>	<b>18.9</b>	<b>0.05</b>
• Bon pronostic	NR	28.7	
• Mauvais p	20.9	14.5	

Facteurs pronostiques: PS>2, LDH élevées, PAL > 3N, > 2 sites méta



- Stratégie de maintenance avec du 5FU (voire pause thérapeutique) possible chez des patients sélectionnés (répondeurs ou stables sous une 1ère ligne par FOLFOX ou FOLFIRI), sans facteur de mauvais pronostic, demandeurs et informés
- Ne peut être recommandée systématiquement

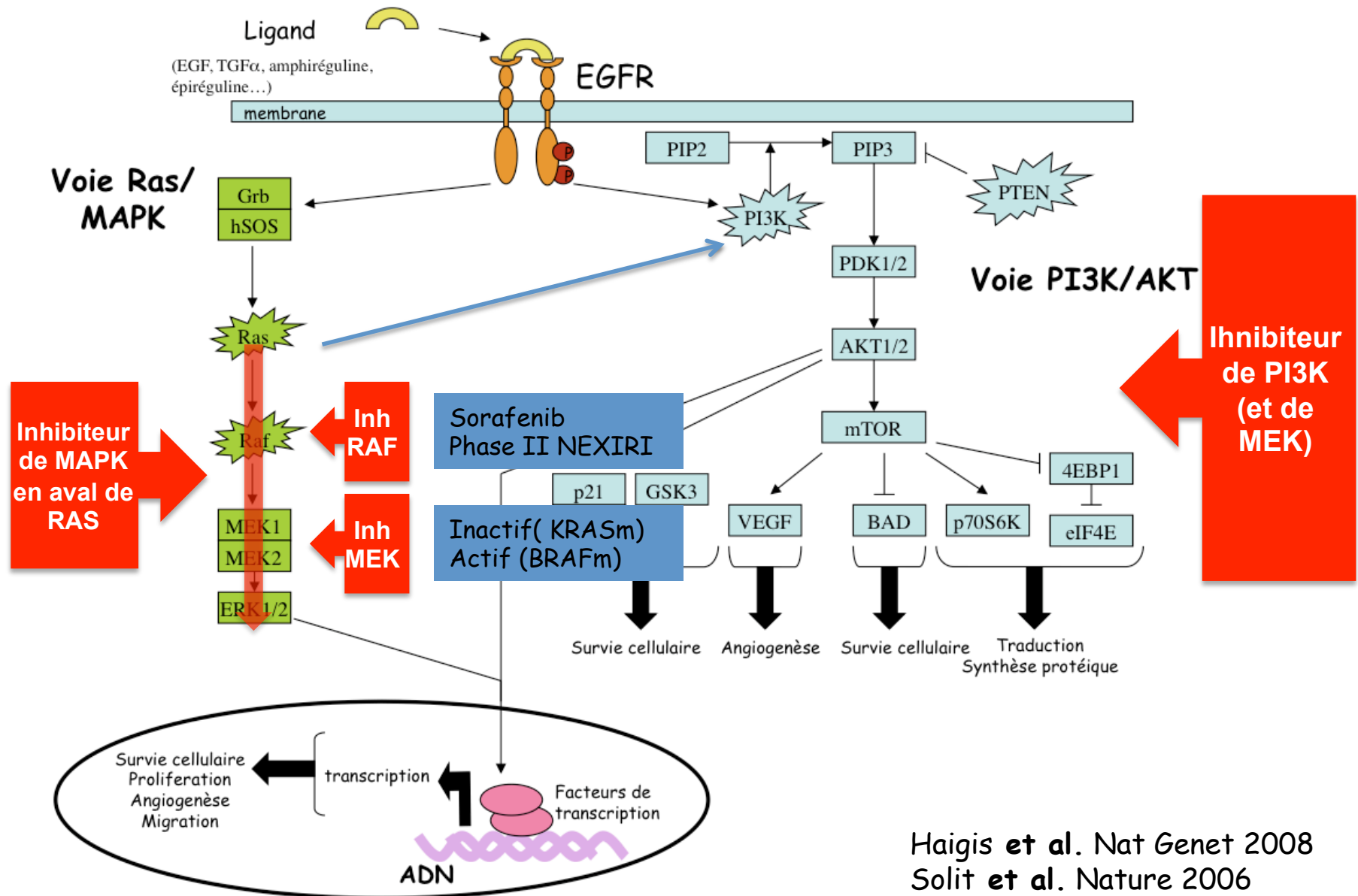
# Algorithme - KRAS muté



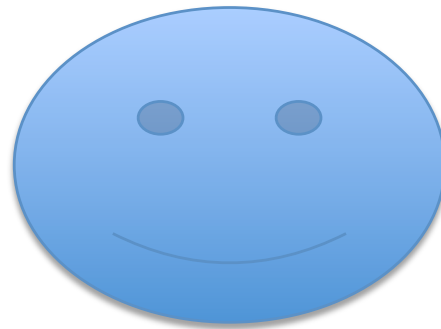
- Co-morbidités
- Contre-indications
- Tolérance

- Etat général
- Choix du patient
- Activité professionnelle

# Perspectives thérapeutiques chez les patients KRAS muté



Haigis et al. Nat Genet 2008  
 Solit et al. Nature 2006  
 Wee et al. Cancer Res 2009



Merci de votre attention