

CCR métastatique

Cancer du colon: Etat de la question

Table 1. Comparison of TNM and Dukes' Staging Systems for CRC

Stage		TNM designation		Dukes' designation
0	Tis	N0	M0	—
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	
II	T3	N0	M0	B
	T4	N0	M0	
III	Any T	N1	M0	C
	Any T	N2, N3	M0	
IV	Any T	Any N	M1	D

Tis, in situ; T1, tumor invades submucosa; T2, tumor invades muscularis propria; T3, tumor invades through muscularis propria; T4, tumor invades serosa, nodes, and adjacent organs; N0, negative lymph nodes; N1, 1–3 positive nodes; N2, >3 positive nodes; N3, positive nodes on vascular trunk; M0, no distant metastases; M1, distant metastases.

Les objectifs:

La classification reste clinique!

Les marqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs restent à évaluer prospectivement (NSABP).

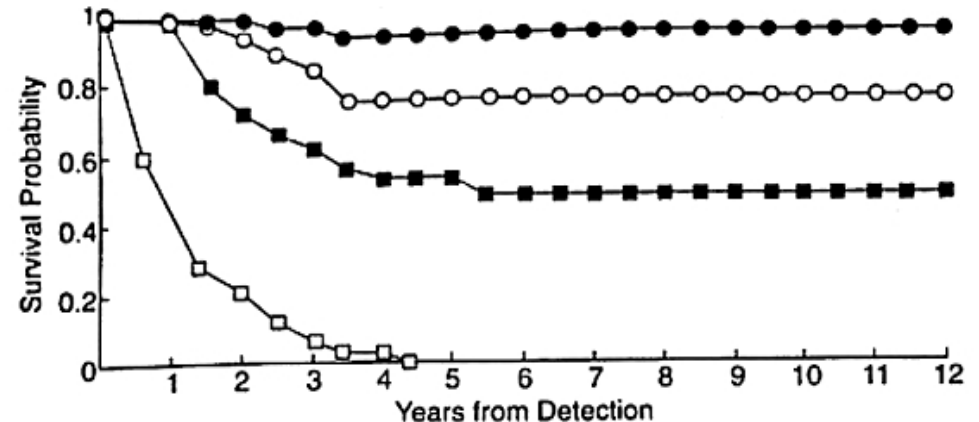


Figure 5. Correlation of survival with stage of CRC. See Table 1 for description of stages. ●, Stage I (63); ○, stage II (49); ■, stage III (55); □, stage IV (32). (Reprinted with permission.²¹⁸)

Les objectifs:

La survie des patients métastatiques reste très défavorable.

Des alternatives thérapeutiques restent obligatoires: Rôle de la recherche clinique et biologique.

Corrélation entre le stade et la survie

	Stade Evolutif	Survie à 5 ans	Fréquence au Diagnostic	
Stade I	Tumeur de petite taille Pas d'envahissement ganglionnaire Pas de métastase	90-97%	15%	➔ Guérison
Stade II	Tumeur de + grande taille +/- étendue localement Pas d'envahissement ganglionnaire Pas de métastase	63-78%	20-30%	
Stade III	Envahissement ganglionnaire Pas de métastase	40-60%	30-40%	
Stade IV	Métastase	<10%	20-25%	➔ Survie

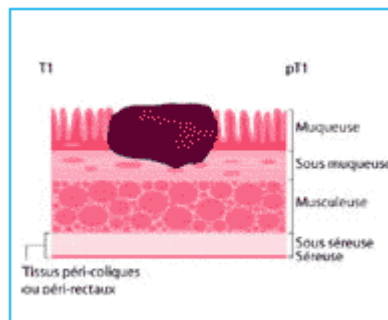


Figure 1

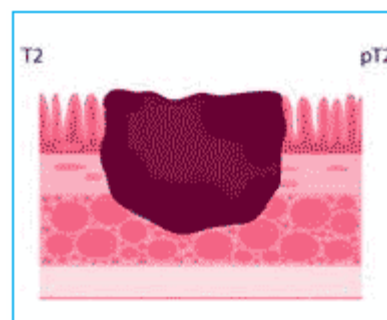


Figure 2

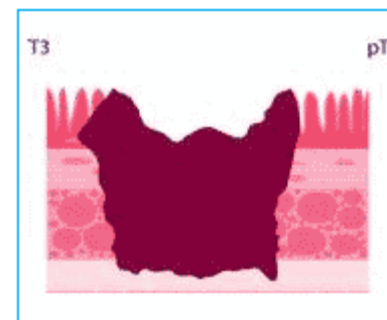


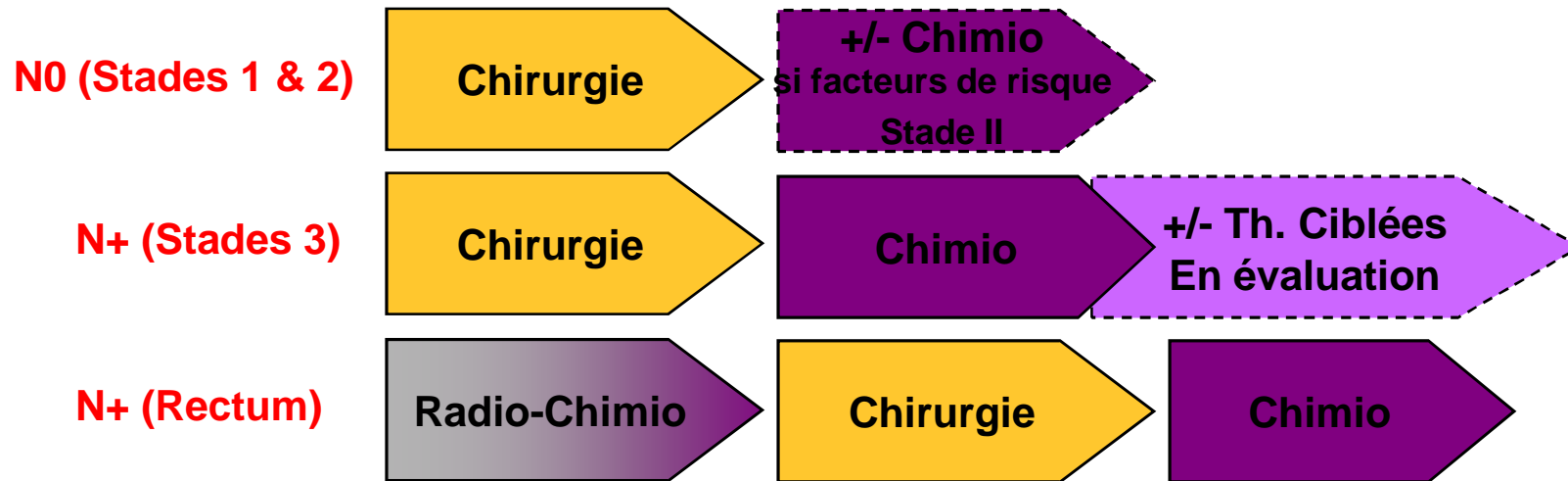
Figure 3



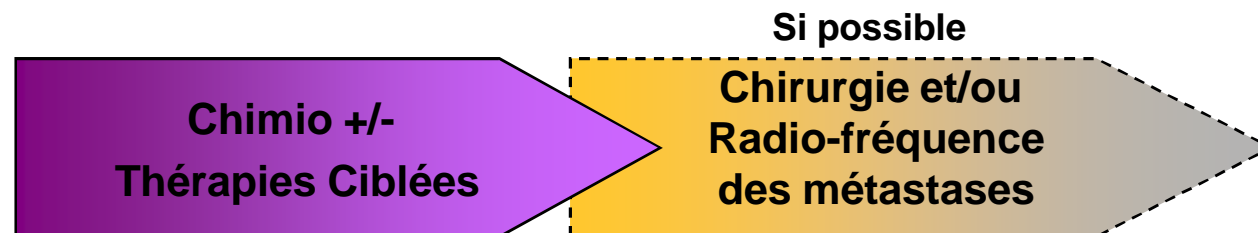
Figure 4

Approche globale du traitement

- Situation adjuvante (M0) :



- Situation métastatique (M+) :



Augmentation de la survie

- **Avant 1990:**
 - Chirurgie seule => 1 patient sur 2 vivant à 5 ans ¹
- **1990-2000 :**
 - Chirurgie + 5FU + Levamisole (LV5FU2) => 2 patients sur 3 vivant à 5 ans ²
- **2003-2005 :** Amélioration de la tolérance du 5FU + levamisole ²
 - FUFOL
 - Chimiothérapie orale par 5FU : Capécitabine ³
- **2004 – 2005 :**
 - Augmentation de la survie avec Oxaliplatine => FOLFOLX ⁴
- **2008 – Futur :**
 - Anticorps anti-angiogénique en cours d'évaluation après résultats positifs aux stades métastatiques

1: Moertel., N Engl J Med 1990;322:352-8

2: Andre et al., J Clin Oncol 2003;21:2896-903.

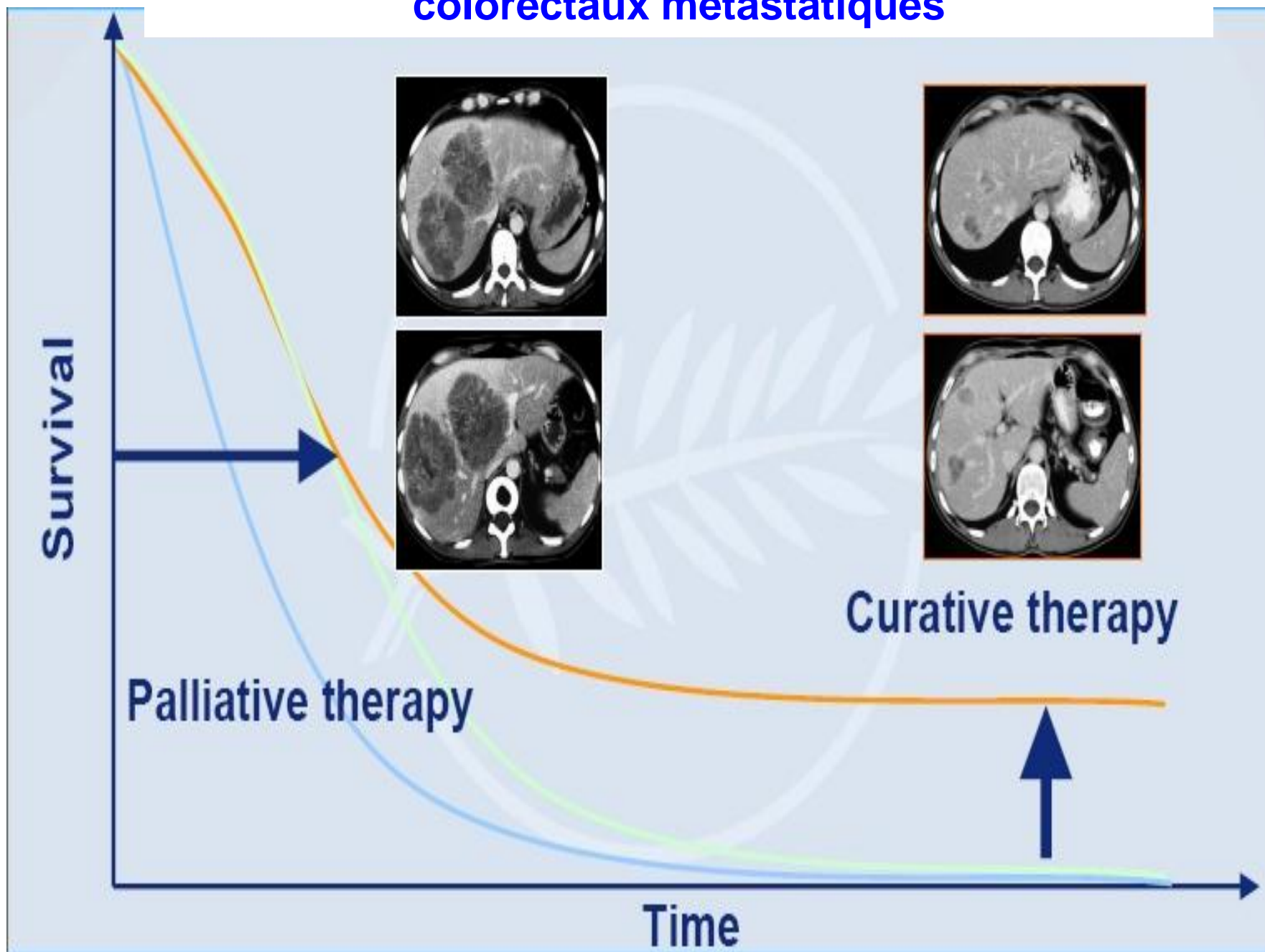
3 : Twelves et al., N Engl J Med 2005 ; 352 : 2696-2704.

4: Andre et al., N Engl J Med 2004; 350:2343-2351. ASCO 2005. De Gramont et al., abstract 3501

Classification pronostique

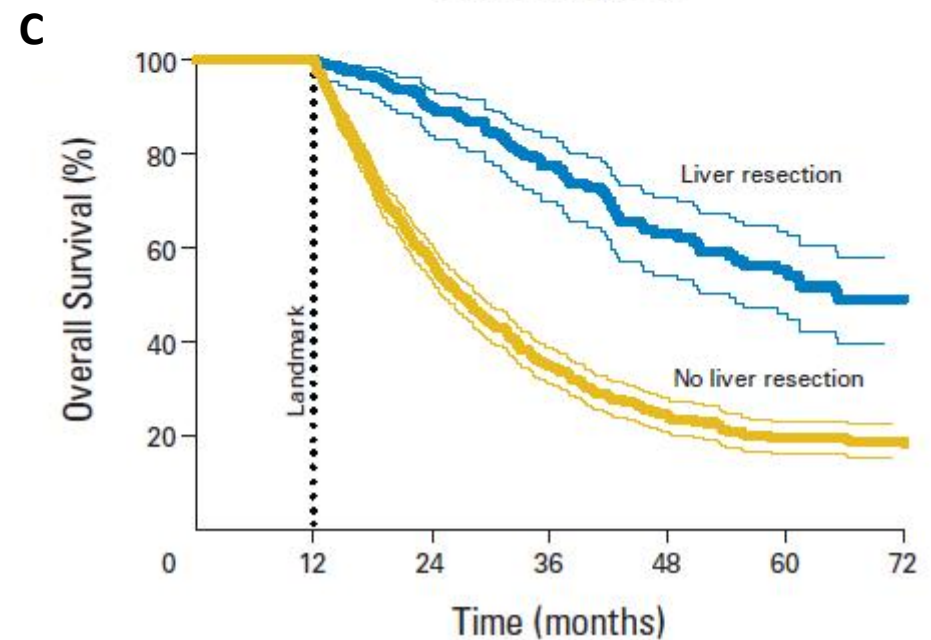
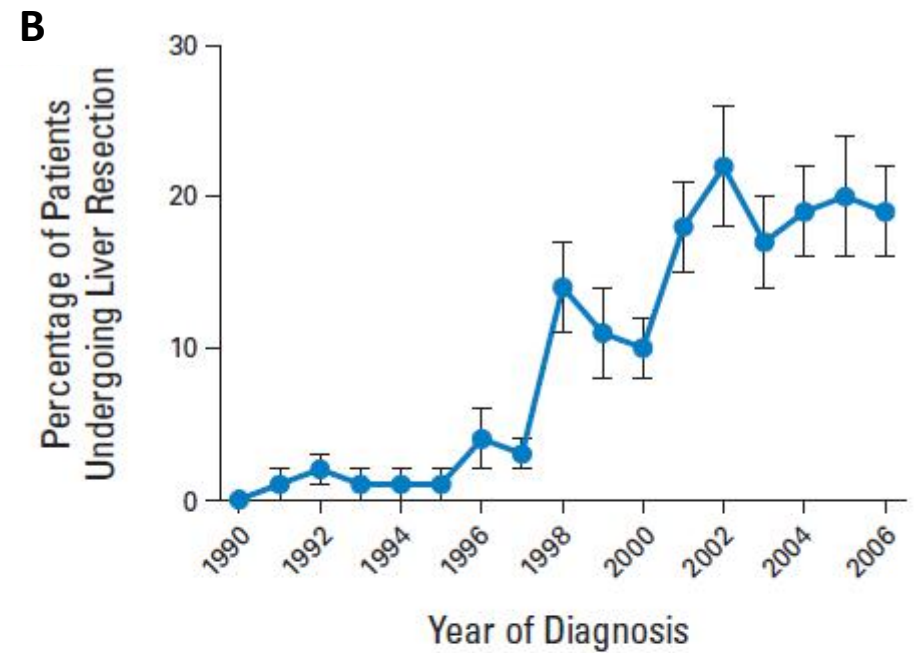
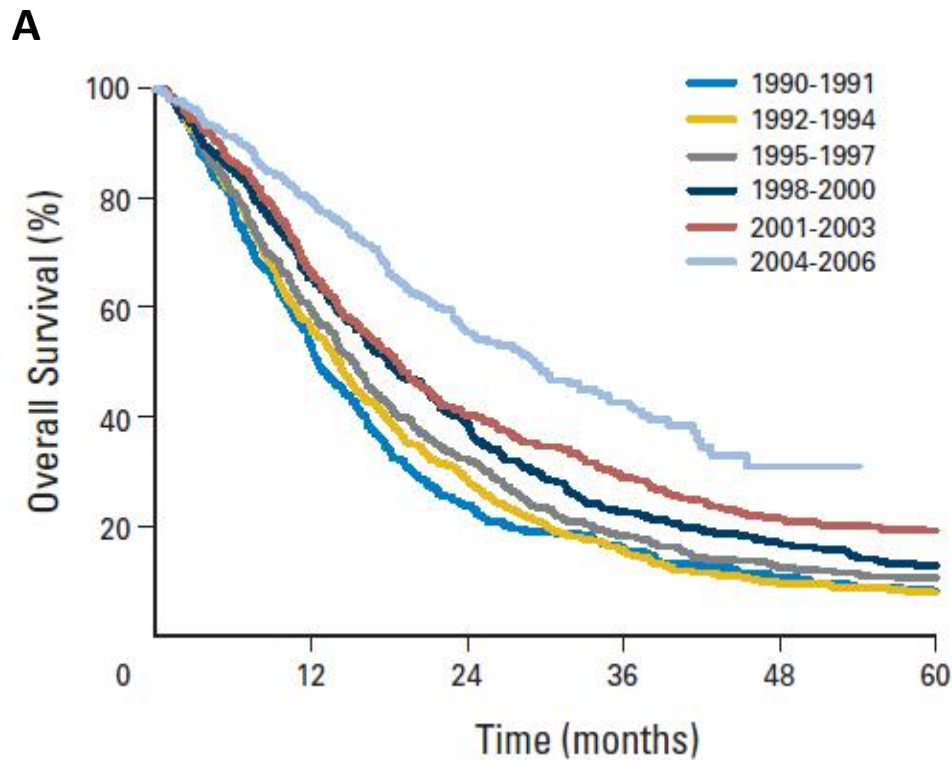
TNM	AJCC	DUKES	SG à 5 ans
I	T1 T2 N0 M0	A B1	85-95%
II	T3 T4 N0 M0	B2 B3	60-80%
III	Tout T N1-3 M0	C	30-60%
IV	Tout T Tout N M+	D	<5%

Prise en charge multidisciplinaire des cancers colorectaux métastatiques



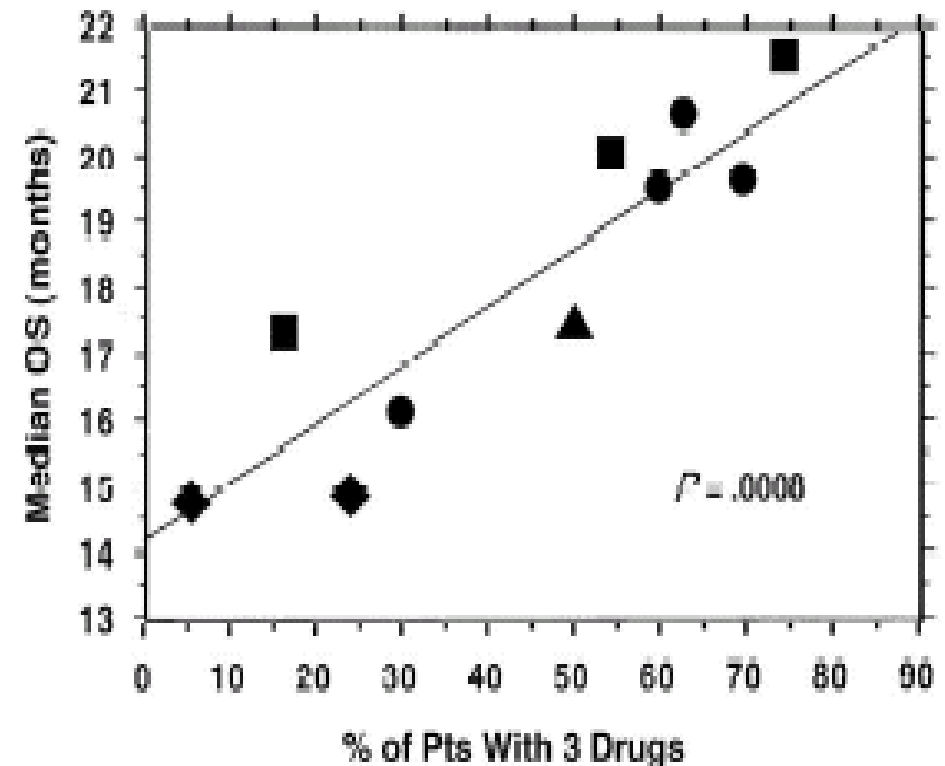
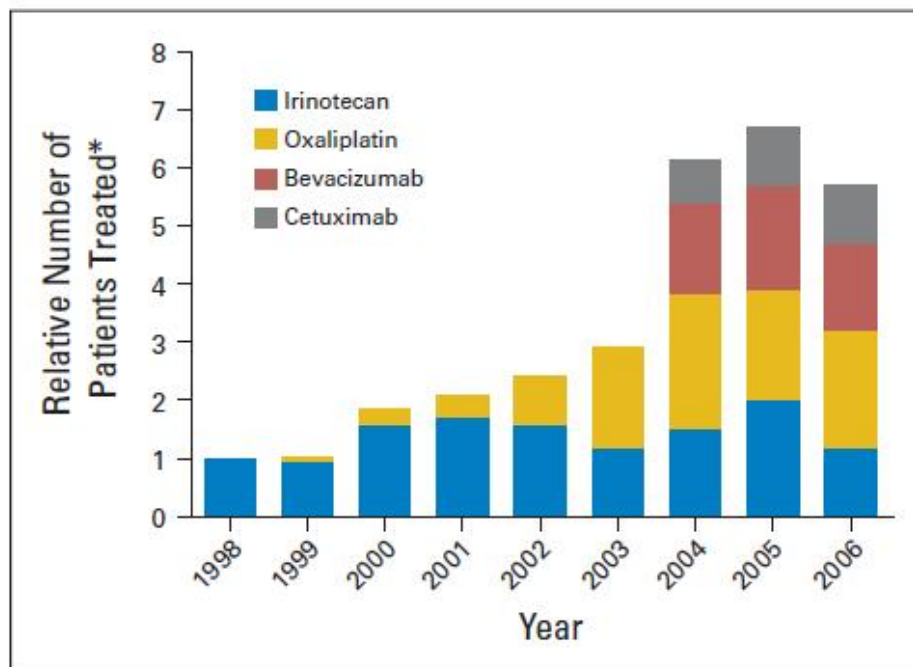
Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy

Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney, and Robert R. McWilliams

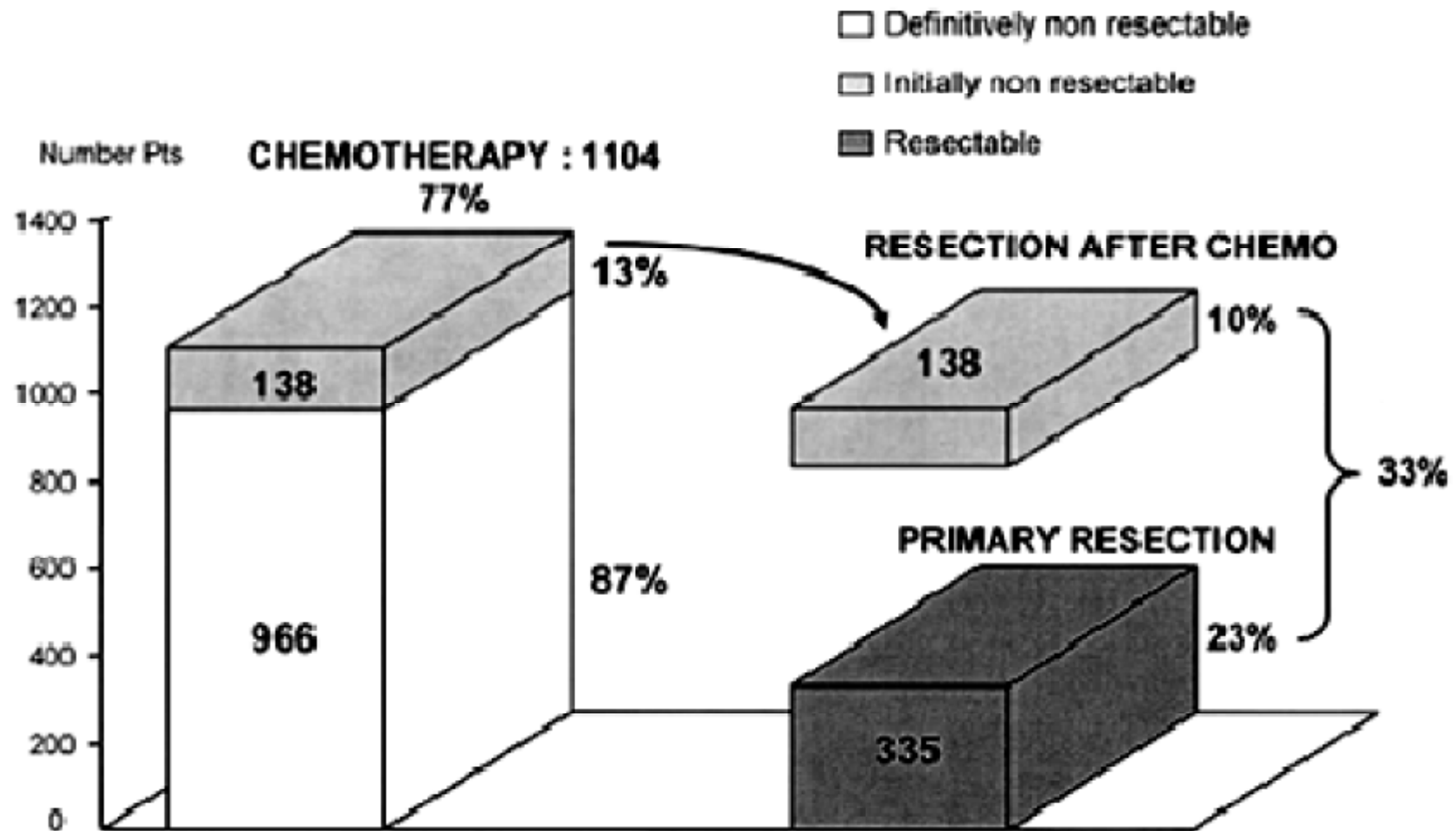


Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy

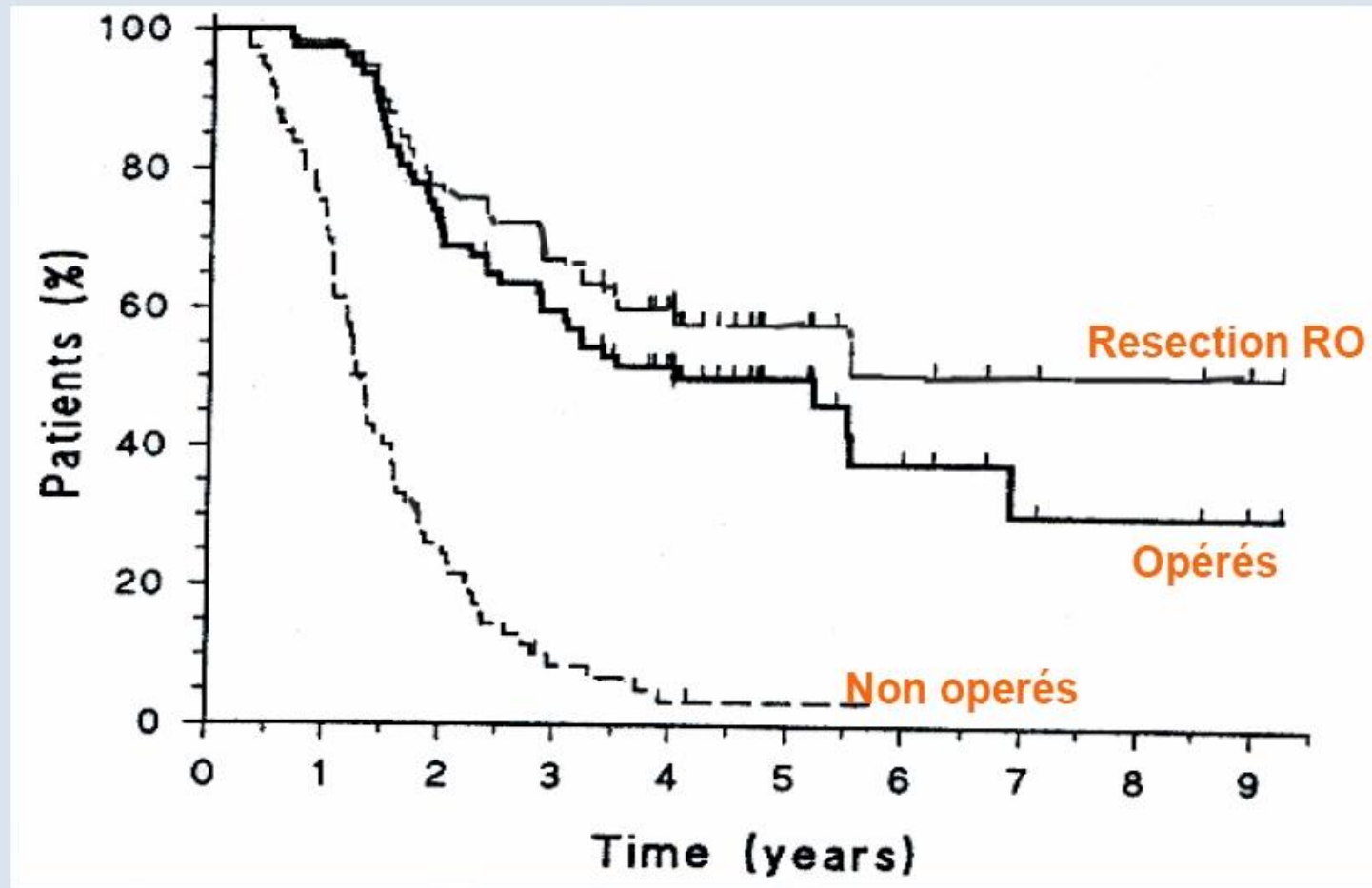
Scott Kopetz, George J. Chang, Michael J. Overman, Cathy Eng, Daniel J. Sargent, David W. Larson, Axel Grothey, Jean-Nicolas Vauthey, David M. Nagorney, and Robert R. McWilliams



La chimiothérapie peut avoir pour objectif l'obtention d'une résectabilité

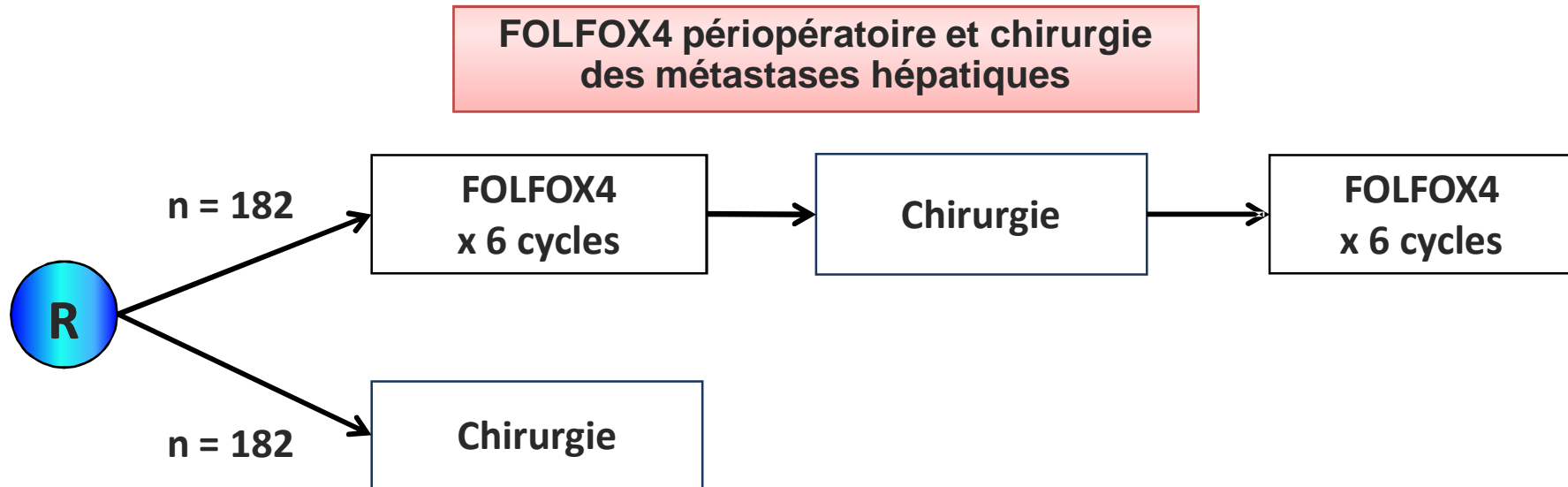


La résection R0 des métastases permet d'envisager un objectif « curateur »



151 patients avec CCRM non résecable initialement

Intérêt de la chimiothérapie dans la prise en charge de métastases hépatiques



Critère principal : survie sans progression

Critères d'inclusion : - métastases résécables d'emblée

- indice de performance 0-2
- pas de maladie extrahépatique
- pas de chimiothérapie antérieure avec oxaliplatine

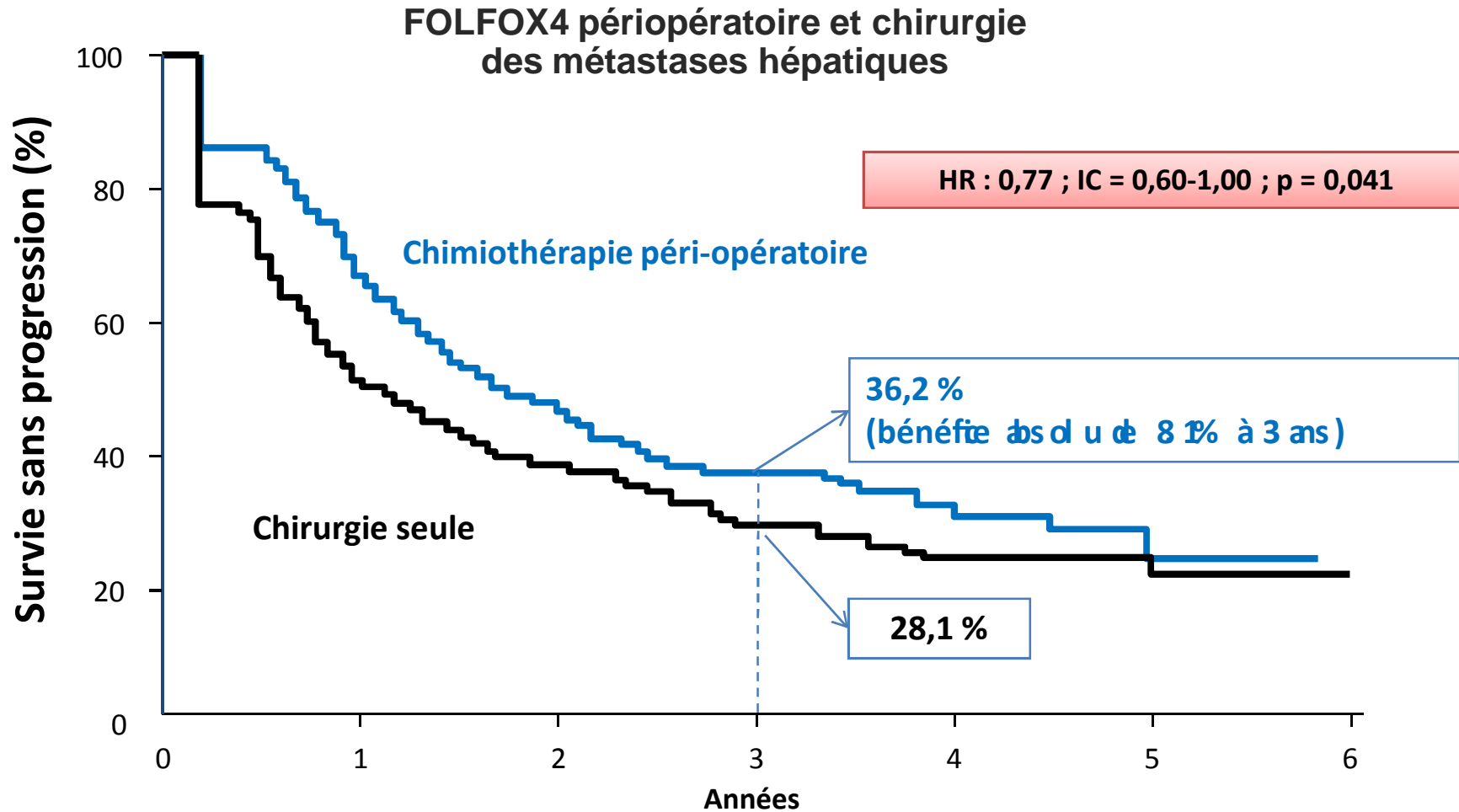
Réponses :

- complètes : 3,8 %
- partielles : 4 0,1 %

Complications postopératoires :

- FOLFOX4 périopératoire : 25,2 %
- chirurgie d'emblée : 15,9 %

Métastases d'emblée résécables: indication d'une chimiothérapie première.



Réponses :

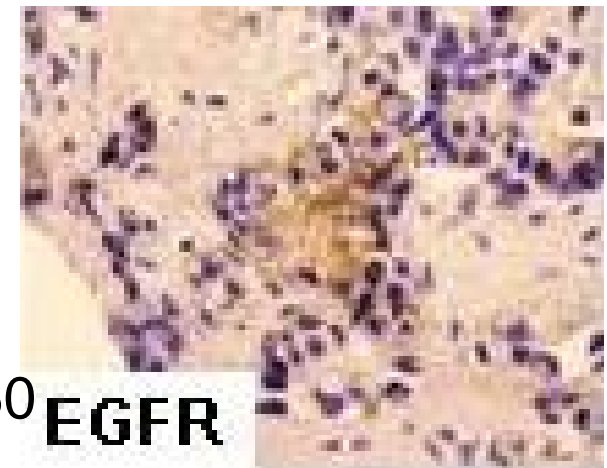
- complètes : 3,8 %
- partielles : 4 0,1 %

Complications postopératoires :

- FOLFOX4 périopératoire : 25,2 %
- chirurgie d'emblée : 15,9 %

Expression de l'EGFR dans les cancers colorectaux

- 70-80% des CCR
 - Porebska Tumour Biol 2000;21:105
- Plus mauvais pronostic
 - Spano Ann Oncol 2005;16:102
- Moins bonne réponse à :
 - La chimiothérapie
 - Ogino Clin Cancer Res 2005;11:6650
 - La radiothérapie
 - Giralt Radiother Oncol 2005;74:101



Thérapies ciblées et CCR (1)

Table 1. Properties of biologic agents currently approved for use in CRC

Agent	Recombinant monoclonal antibody	IgG ₁	IgG ₂	Chimeric	Humanized	Human	VEGF	Targets EGFR
Bevacizumab	X	X			X		X	
Cetuximab	X	X		X				X
Panitumumab	X		X			X		X

Abbreviations: CRC, colorectal cancer; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Thérapies ciblées et CCR (2)

CANCERS DIGESTIFS	AMM	PTT	SNA
▶ AVASTIN® - bevacizumab			
▪ Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.	X		
▪ Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance)			X
▪ Cancer du pancréas			X
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au cetuximab			X
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au panitumumab			X
▶ ERBITUX® - cetuximab			
▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ En association avec une chimiothérapie ▪ En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan 	X		
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au bevacizumab			X
▪ Cancer du pancréas en association à la gemcitabine			X
▶ VECTIBIX® - panitumumab			
▪ Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan	X		
▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association avec le bevacizumab			X

Evolution stratégies : 2007

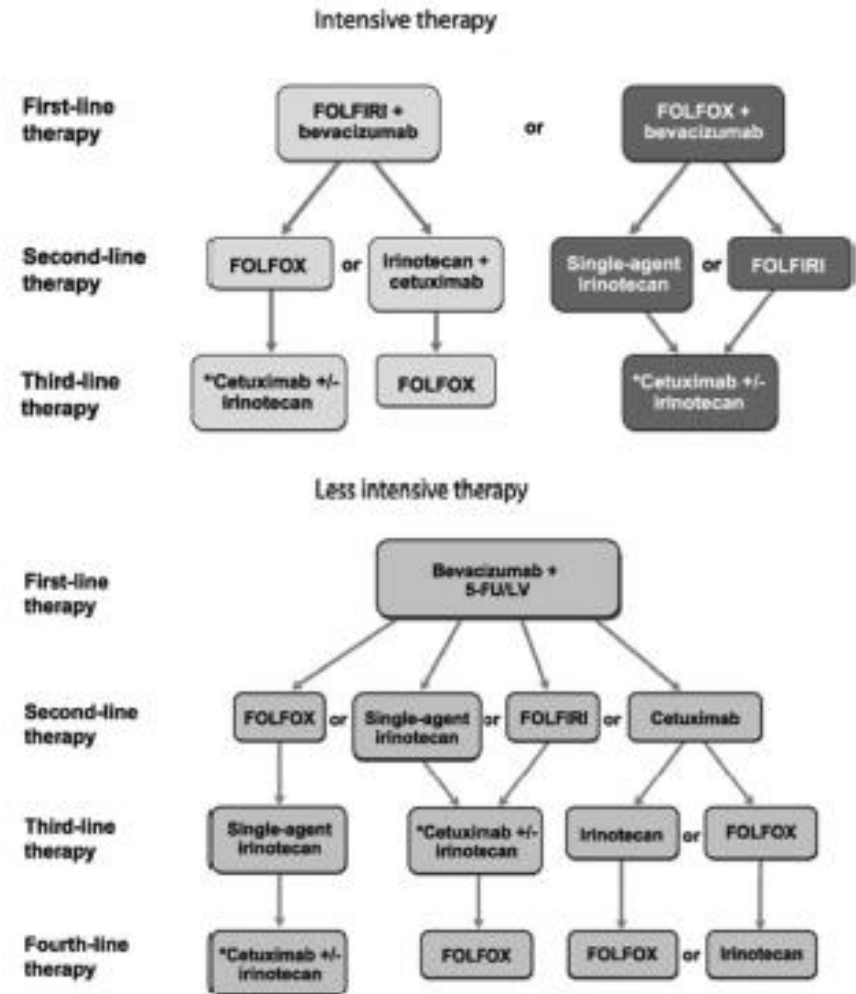


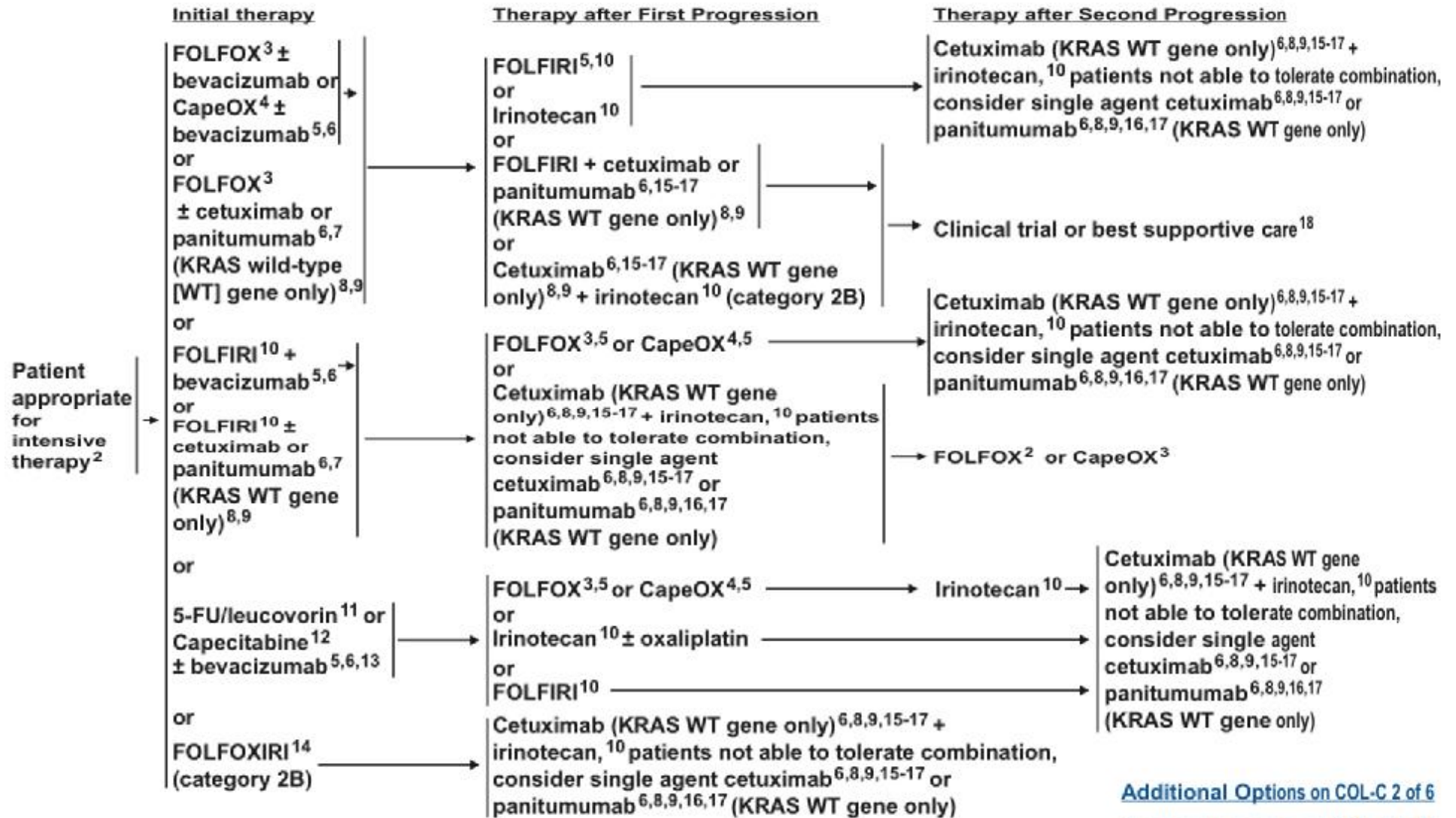
Figure 1. Intensive and less intensive treatment lines for mCRC. *Cetuximab may be administered alone for patients intolerant to irinotecan.

Abbreviations: FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil with irinotecan; FOLFOX, 5-fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin.

From Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E et al. The continuum of care: A paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 2007;12:38–50. Reprinted with permission. © 2007 AlphaMed Press. All rights reserved.

Evolution stratégies : 2010

CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: 1 (PAGE 1 of 6)



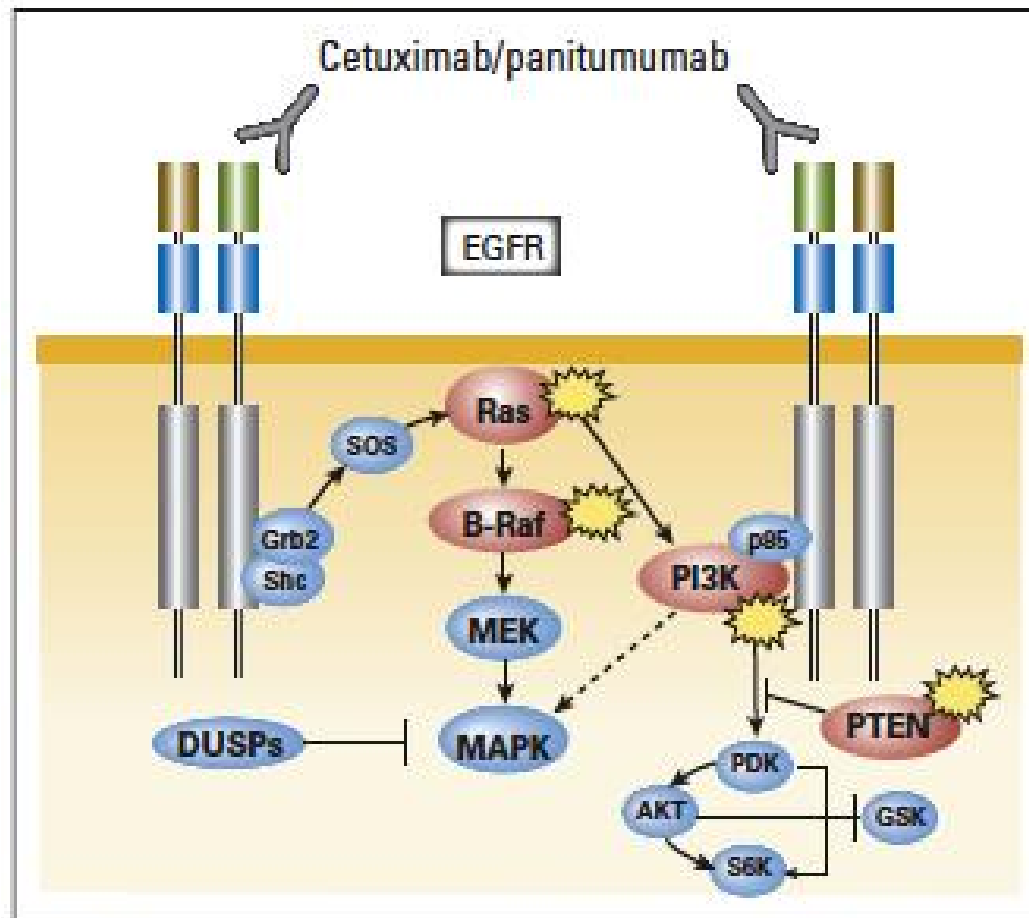
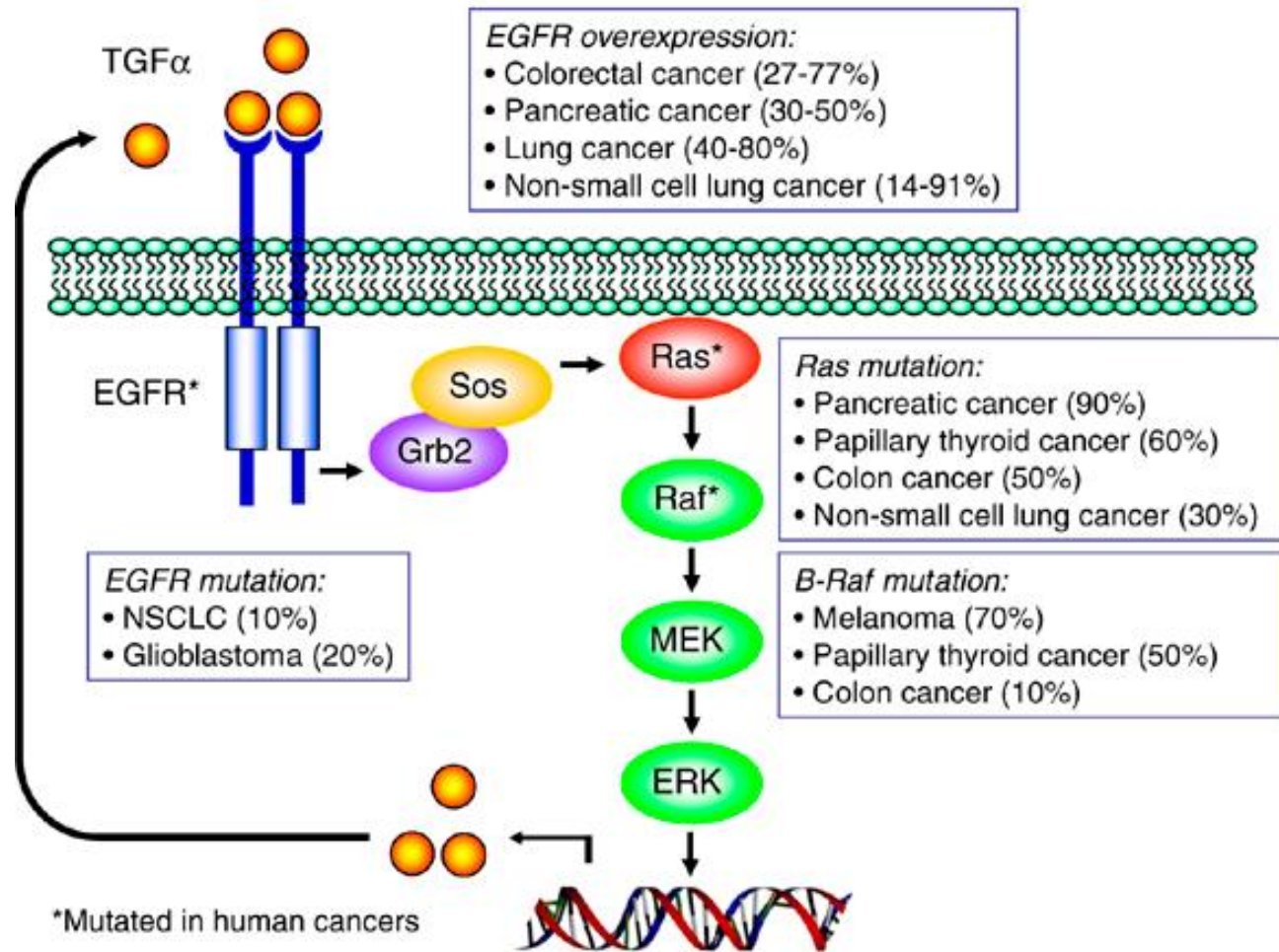
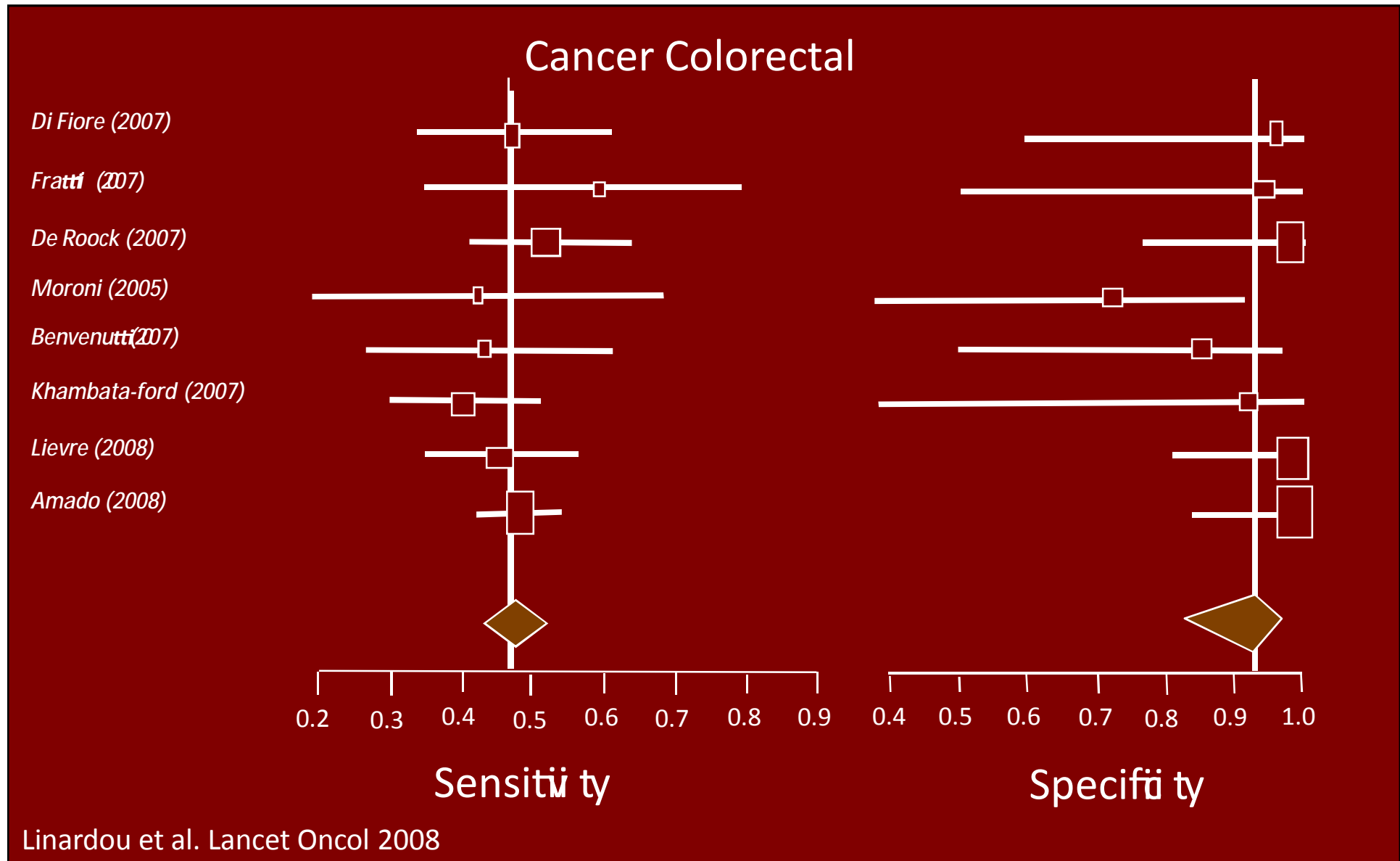


Fig 1. Schematic representation of the monoclonal antibodies cetuximab/panitumumab and of the epidermal growth factor receptor (EGFR) –mediated intracellular signaling pathways. The molecules implicated in EGFR signaling and affected by oncogenic alterations are highlighted in red.

Ras Pathway



Meta-analyse KRAS et réponse aux antiEGFR dans le cancer colorectal



Mutation Kras et efficacité : exemple panitumumab

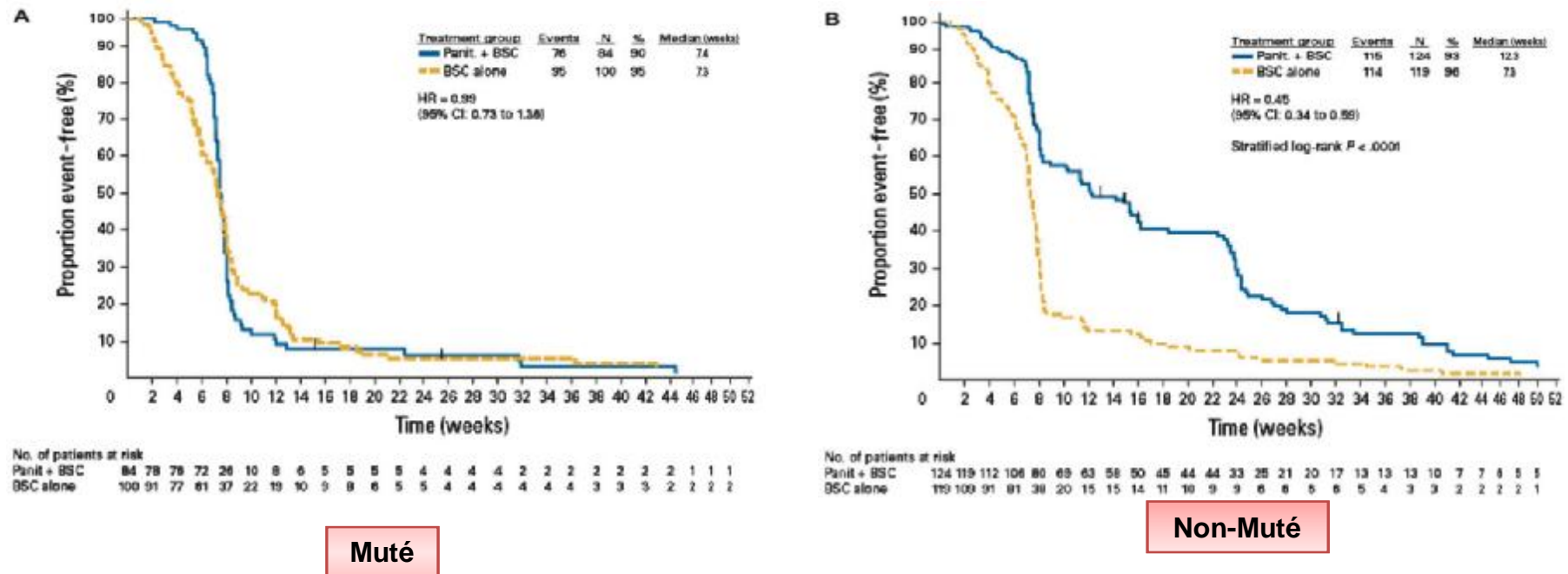


Figure 2. Progression-free interval and *KRAS* mutation status of tumor in patients with metastatic colorectal cancer who were randomly assigned to treatment with best supportive care (BSC) alone or panitumumab (Panit) plus BSC in a phase III study (27). **A**) Tumors with mutant *KRAS* status. **B**) Tumors with wild-type *KRAS* status (with permission from the American Society of Clinical Oncology). CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626–1634.

Not only KRAS

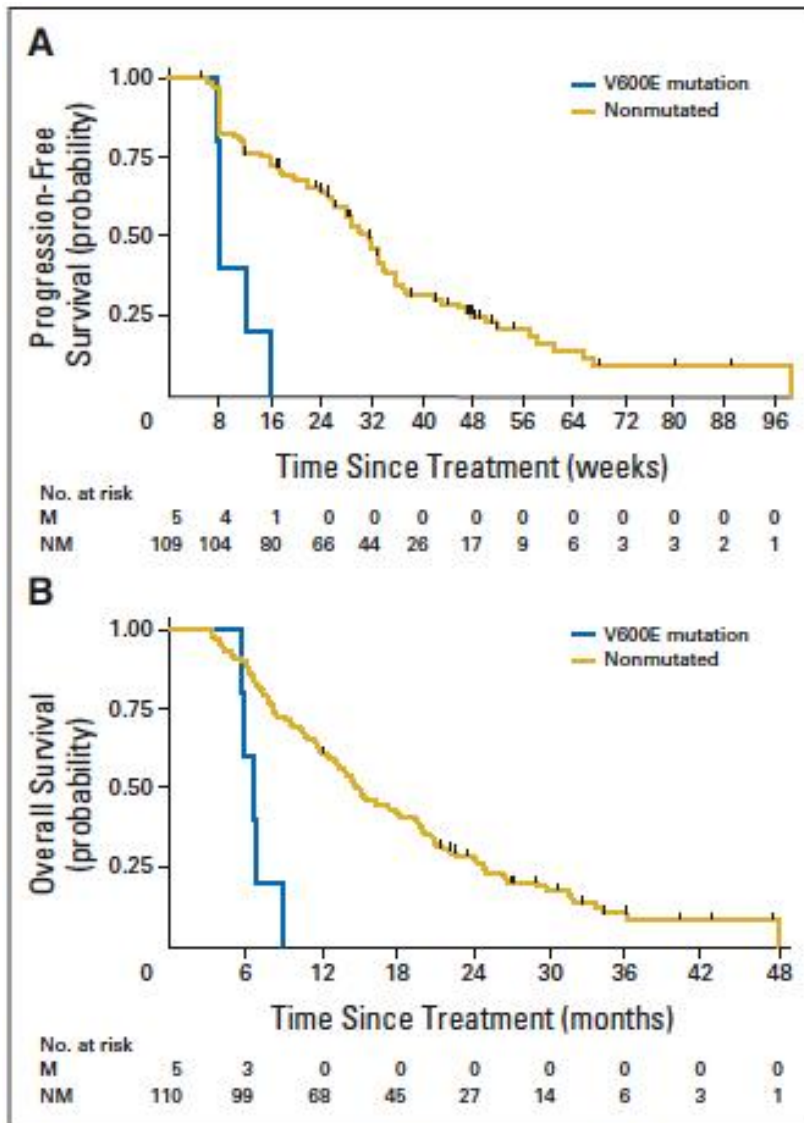


Fig 1. (A) Progression-free survival and (B) overall survival in wild-type *KRAS* patients according to *BRAF* status. M, mutated; NM, nonmutated.

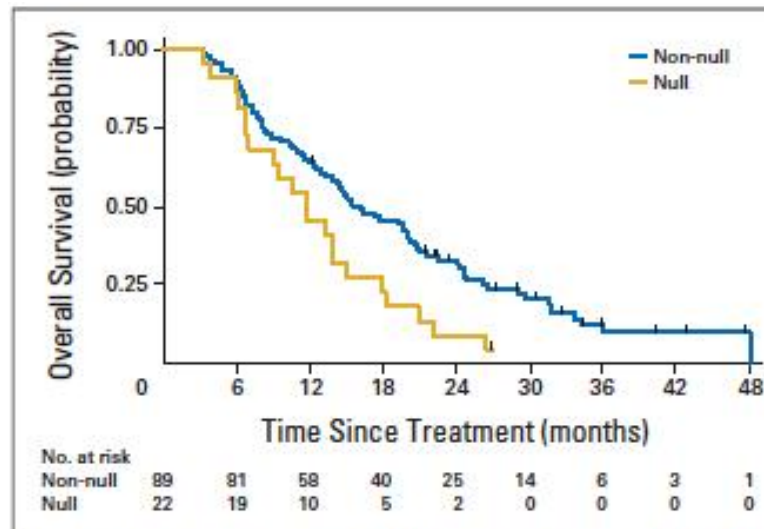


Fig 2. Overall survival in wild-type *KRAS* patients according to *PTEN* status.

Table 3. Multivariate Cox Proportional Hazard Model for Overall Survival					
Variable	Categories	HR	95% CI	P	
<i>KRAS</i> wild-type (n = 110)					
<i>BRAF</i>	Nonmutated	1.0			
	Mutated*	6.6	2.4 to 18.2	< .001	
<i>PTEN</i>	Non-null expression	1.0			
	Null expression*	1.8	1.1 to 3.1	.023	
<i>KRAS</i> and <i>BRAF</i> wild-type (n = 105)					
<i>PTEN</i>	Non-null expression	1.0			
	Null expression*	1.9	1.1 to 3.2	.026	

NOTE. Adjusted for sex, age, tumor location (primary or metastatic), and number of previous chemotherapy regimens prior to use of anti-epidermal growth factor receptor therapy (≤ 2 or > 2).
Abbreviation: HR, hazard ratio.
*Correlates with shorter survival.

Mutation Kras et Braf

- Sont mutuellement exclusives

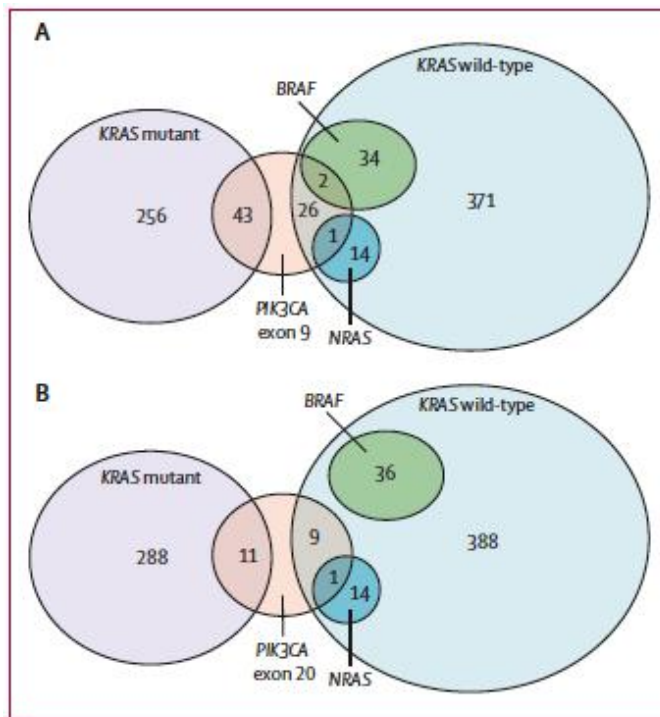


Figure 1: Associations between mutations
Absolute numbers of KRAS wild type, KRAS mutant, BRAF mutant, NRAS mutant, PIK3CA exon 9 mutant samples (A), and PIK3CA exon 20 mutant (B) samples are shown.

Patients	
Sex	
Male	377 (58.1%)
Female	272 (41.9%)
Median age (years; range)	61 (22-86)
Number of previous chemotherapy regimens	
1*	84 (12.9%)
2	320 (49.3%)
3	156 (24.0%)
4	60 (9.2%)
≥5	25 (3.9%)
Unknown	4 (0.6%)
Worst skin toxicity seen (NCI-CTC)	
0	91 (14.0%)
1	239 (36.8%)
2	207 (31.9%)
3	47 (7.2%)
4	2 (0.3%)
Missing	63 (9.7%)
Type of tissue sample	
Primary tumour	558 (86.0%)
Metastasis	89 (13.7%)
Missing	2 (0.3%)
Response rate	146 (22.5%)
Median PFS (weeks; IQR)	18 (9-30)
Median overall survival (weeks; IQR)	39 (22-64)
Data are n (%) unless otherwise indicated. NCI-CTC=National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria. PFS=progression-free survival. * Refractory to the chemotherapeutic agent administered with cetuximab.	
Table 2: Characteristics of 649 chemotherapy-refractory patients treated with cetuximab plus chemotherapy	

Mutation Kras et Braf

- In KRAS wild types, carriers of BRAF and NRAS mutations had a significantly lower response rate than did BRAF and NRAS wild types
 - with a response rate of 8,3% (2/24) in carriers of BRAF mutations versus 3,0% in BRAF wild types (124/326; OR 0,15, 95% CI 0,02–0,51; p=0,0012);
 - and 7,7% (1/13) in carriers of NRAS mutations versus 3,1% in NRAS wild types (110/289; OR 0,14, 0,007–0,70; p=0,013)
- XXX

Synthèse résistance anti-EGFR

Table 4. Summary of potential predictive molecular biomarkers for response to the epidermal growth factor receptor (EGFR)-targeted monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab in metastatic colorectal cancer*

Relationship to response	Biomarker	First author (reference)
Predicts lack of response and now incorporated into clinical practice†	<i>KRAS</i> mutation	Amado (27); Bokemeyer (28); Van Cutsem (29); Table 2, this article; (20,130,131)
Very likely to predict lack of response	Mutation or lack of expression of PTEN; mutation of <i>BRAF</i> or <i>PIK3CA</i>	Frattini (58); Perrone (38); Benvenuti (33); Di Nicolantonio (40); Sartore-Bianchi (72); Di Nicolantonio (132)
May predict lack of response‡	Increased HER2 gene copy number	Finocchiaro (100)
May predict increased likelihood of response	Increased <i>EGFR</i> gene copy number§	Table 3, this article
	Increased EGFR phosphorylation‡	Personeni (81)
	Overexpression of alternative EGFR ligands (amphiregulin and/or epiregulin)‡	Khambata-Ford (59)
	pAkt overexpression‡	Razis (133)
Other potential markers	Markers of angiogenesis and cell cycle regulation; transcription factors (VEGF, IL-8, COX-2, cyclin D, NFκB)‡	Vallböhmer (108); Nagashima (109); Zhang (92)

* Data are based on analysis of tumor tissue from patients participating in clinical trials. COX-2 = cyclooxygenase-2; HER2 = human epidermal growth factor-2; IL-8 = interleukin-8; NFκB = Nuclear factor kappa B; pAkt = phosphorylated Akt; VEGF = vascular endothelial growth factor.

† Based on data from a study that prospectively defined biomarker analysis and included a large number of patients (13).

‡ Limited preliminary data.

§ Data need to be confirmed in large patient datasets, preferably with prospective study design.

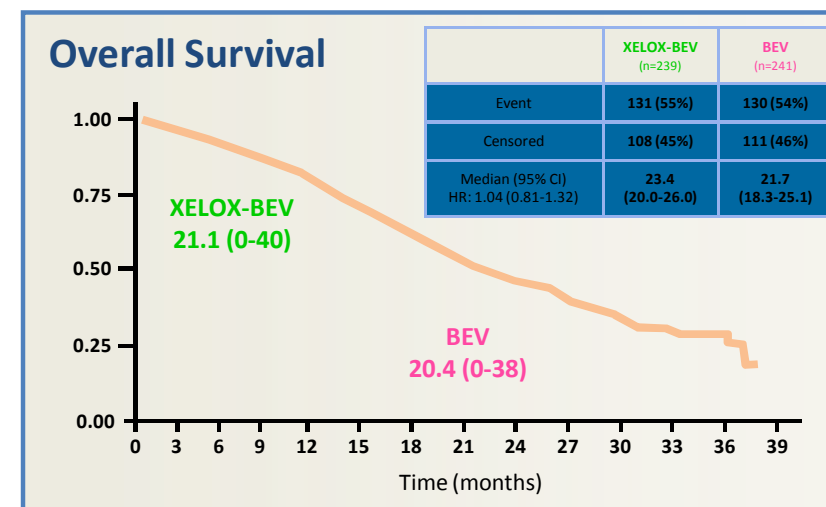
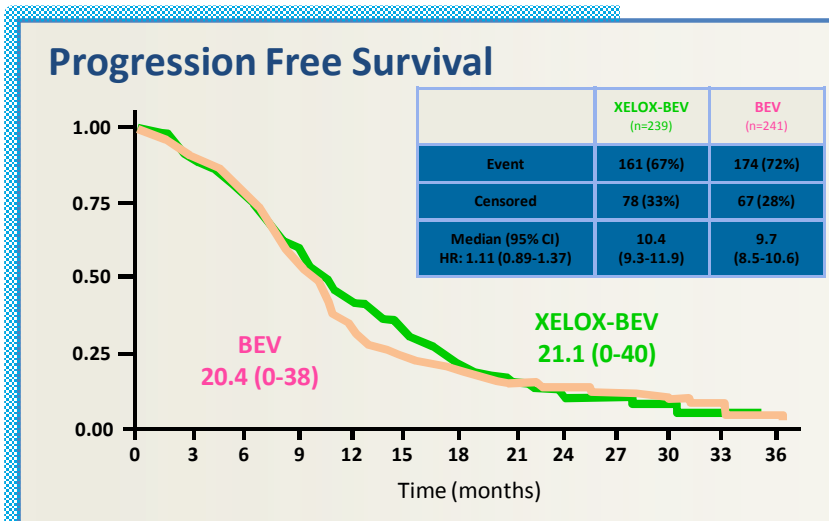
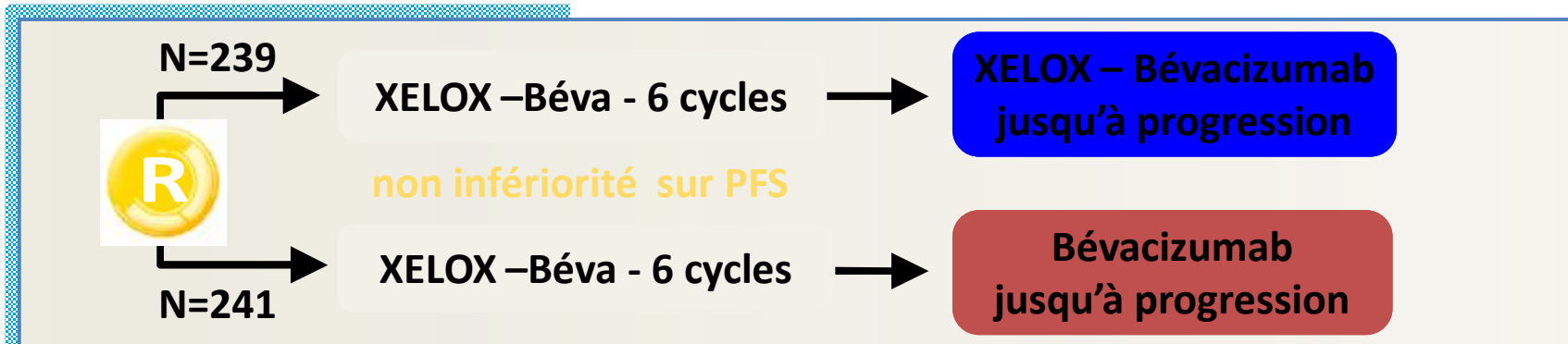
Impact économique du test

- Notion de “personalized medicine”
 - molecular markers and underlying tumor biology, a
- **Hypothetical economic analysis evaluated *K-RAS* testing and the use of cetuximab**
- All patients diagnosed with metastatic disease, *K-RAS* testing would cost \$13 million (\$452/patient).
- Taking into account the price of cetuximab and the presumed average duration of therapy in a treatment-naïve patient,
 - the savings with *K-RAS* testing may be as high as \$753 million, resulting in a net **\$740 million saving.**
- This analysis is hypothetical, not a prospective pharmacoeconomic model.

ASCO 2010

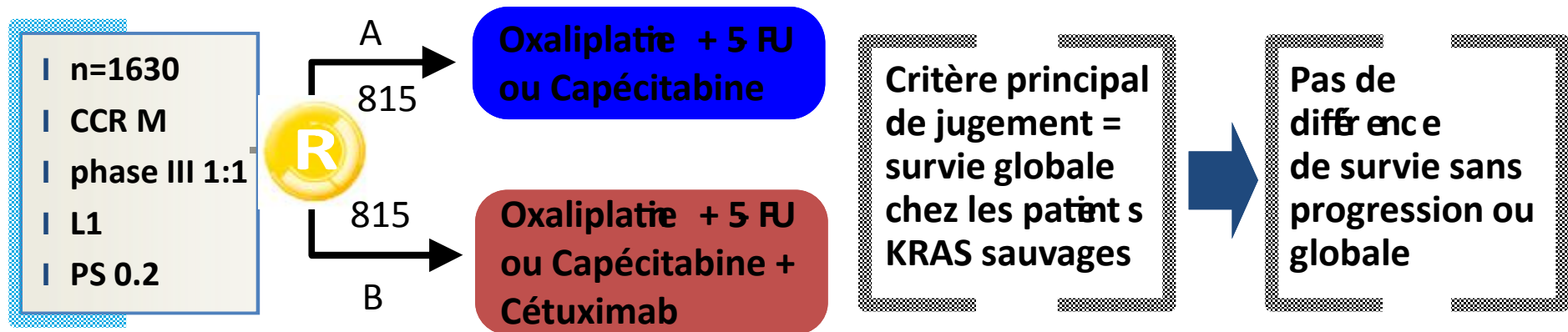
CCRm en 1^{ère} ligne

Bevacizumab en entretien phase III randomisée



La non-infériorité n'est pas confirmée

Identification d'un sous groupe de patients répondeurs à une chimiothérapie par 5-FU Oxaliplatine + Cétuximab Etude COIN



	Oxali/5-FU	Oxali/5-FU + Cétux	P
mOS	17,9%	17%	0,68
PFS	8.6%	8.6%	0,6
RO	57%	64%	0,049

Identification d'un sous groupe de patients répondeurs à une chimiothérapie par 5-FU Oxaliplatine + Cétuximab Etude COIN

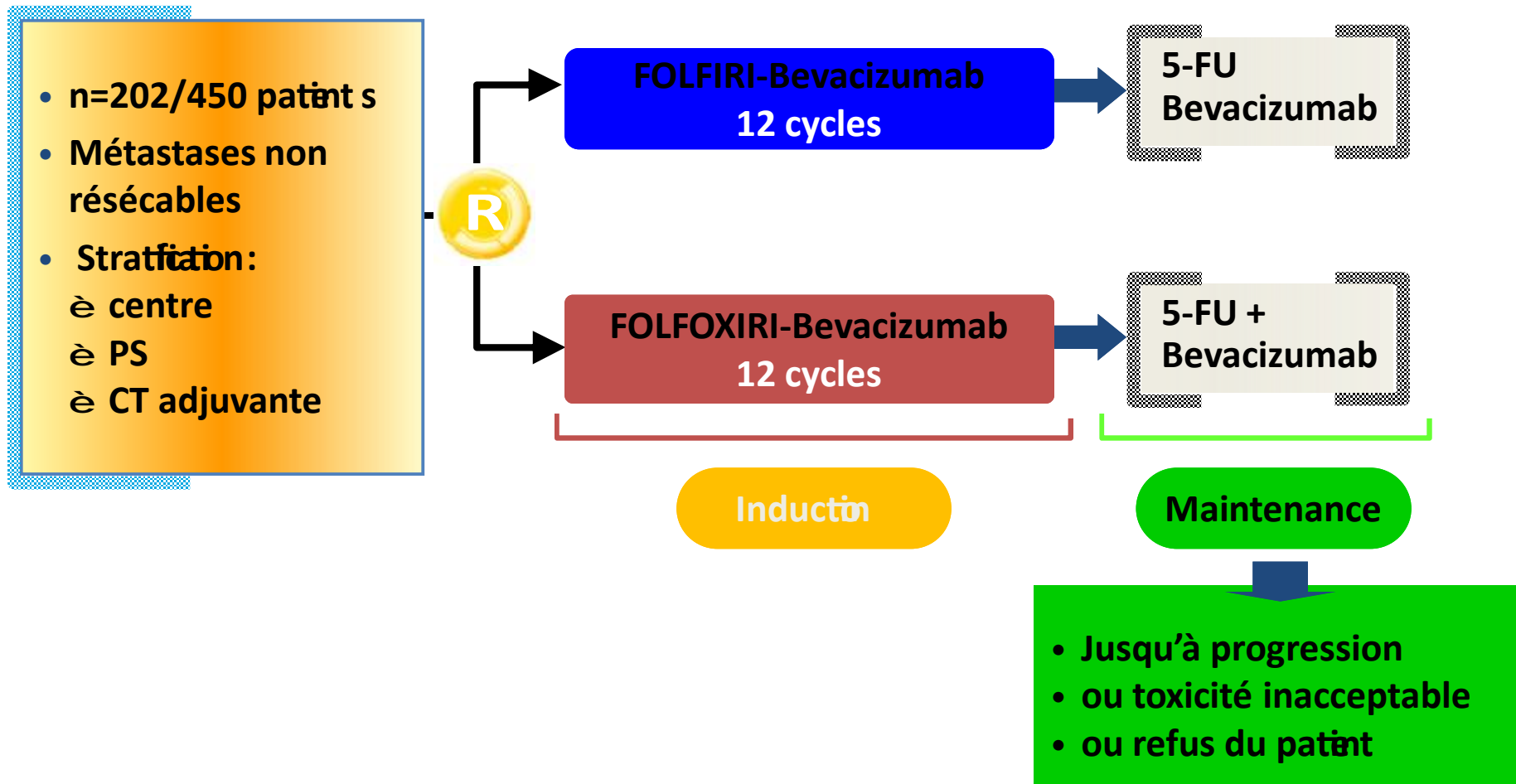
Facteurs prédictifs de réponse en analyse de sous groupe

- è 66% Capécitabine + Oxaliplatine
- è 34% 5-FU + Oxaliplatine
- è Tumeurs disponibles 1316 pts (81%)
- è 729 (55%) KRAS wt
- è 102 (8%) BRAF m

è Dans le groupe sans mutation KRAS/BRAF/NRAS : bénéfice en OS et PFS si aucun ou 1 site métastatique avec un HR à 0,78 (0,55-0,97) p= 0,036

è Dans le groupe KRAS wt, avec aucun ou 1 site métastatique, oxaliplatine IV bénéfique en PFS avec un HR à 0,55 (0,35-0,87)

CCRm en 1^{ère} ligne FOLFOXIRI-Bévacizumab phase III randomisée



FOLFOXIRI-Bévacizumab : données de tolérance

	FOLFIRI-Bev n=74	FOLFOXIRI-Bev n=76
Dose réductions < 10%		
Décalage de traitement		
Fluorouracile	5%	21%
Irinotecan	5%	21%
Oxaliplatine	NA	21%
Bev	0%	12%

G3-4	FOLFIRI-Bev n=74	FOLFOXIRI-Bev n=76
Neutropénie	14%	47%
Neutropénie fébrile	4%	7%
Diarrhée	5%	10%
Asthénie	8%	10%
Perforation digestive	0%	1%
HTA	1%	1%

👉 La tolérance est acceptable et l'étude se poursuit

CCR métastatique Phase II en 2^{ème} ligne FOLFIRI-Cétuximab après échec FOLFIRI-Bévacizumab

FOLFIRI + Béva en 1^{ème} Ligne
Nb médian de cycles = 12



FOLFIRI + Cétux en 2^{ème} Ligne
n = 50 (KRAS wt : 80%)
Nb médian de cycles = 7

I Résultats

Objectifs principaux :

- I Contrôle de la maladie
(= RO + stabilisé > 6 mois)
- I Réponse objective (RO)

	FOLFIRI-ERBITUX L2
Taux de réponses objectives	24%
Contrôle de la maladie	54%
RO chez les répondeurs en L1	37%
RO chez les non-répondeurs en L1	15%
PFS médiane	
m OS à la deuxième ligne	17 mois
m OS à la première ligne	27 mois

Association Bévacizumab + Everolimus dans les CCR métastatiques prétraités

- I Phase II, 50 pts
- I 42 antérieurement progressifs sous béva
- I Progressifs sous 5FU, Oxaliplatine, Irinotécan, Cétuximab/Panitumumab
- I Nombre de lignes médian : 4

Béva 10 mg/kg/2 semaines
+ Everolimus 10 mg po
jusqu'à progression

I Taux de Réponse

	E+B
RC	0
RP	0
SD	46
Durée médiane de contrôle tumoral	6,1 mois (2,3-12,6)
Contrôle tumoral > 1 an	3 patients

I Toxicité grade 3-4

	E+B
Hypokaliémie	14%
HTA	14%
Mucite	6%
Fistule/abcès	6%
Perforation digestive	2%
Proteinurie	4%

Acti té antitumor ale i ntéressante è phase III