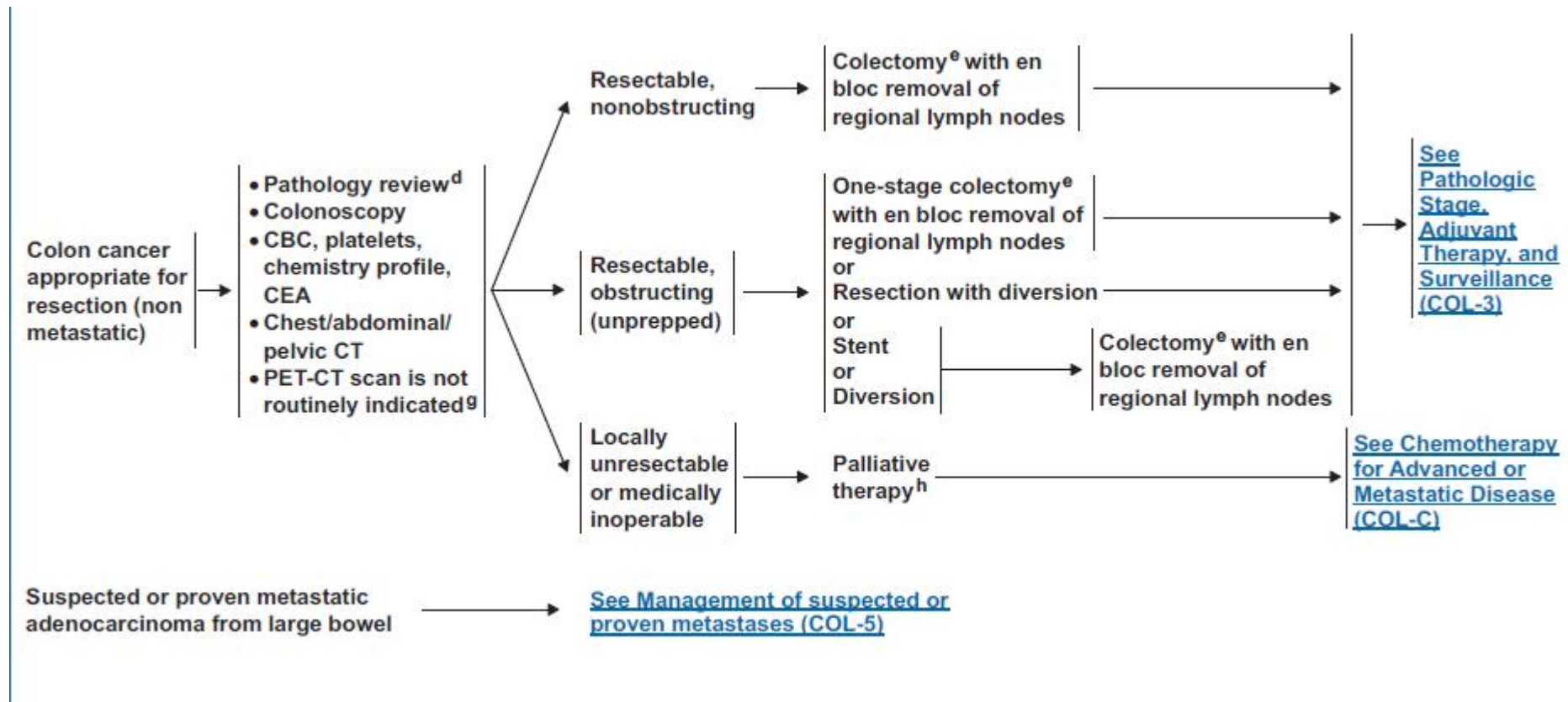


Stratégie d'utilisation des agents
ciblés dans le traitement de
première ligne des CRC
métastatiques

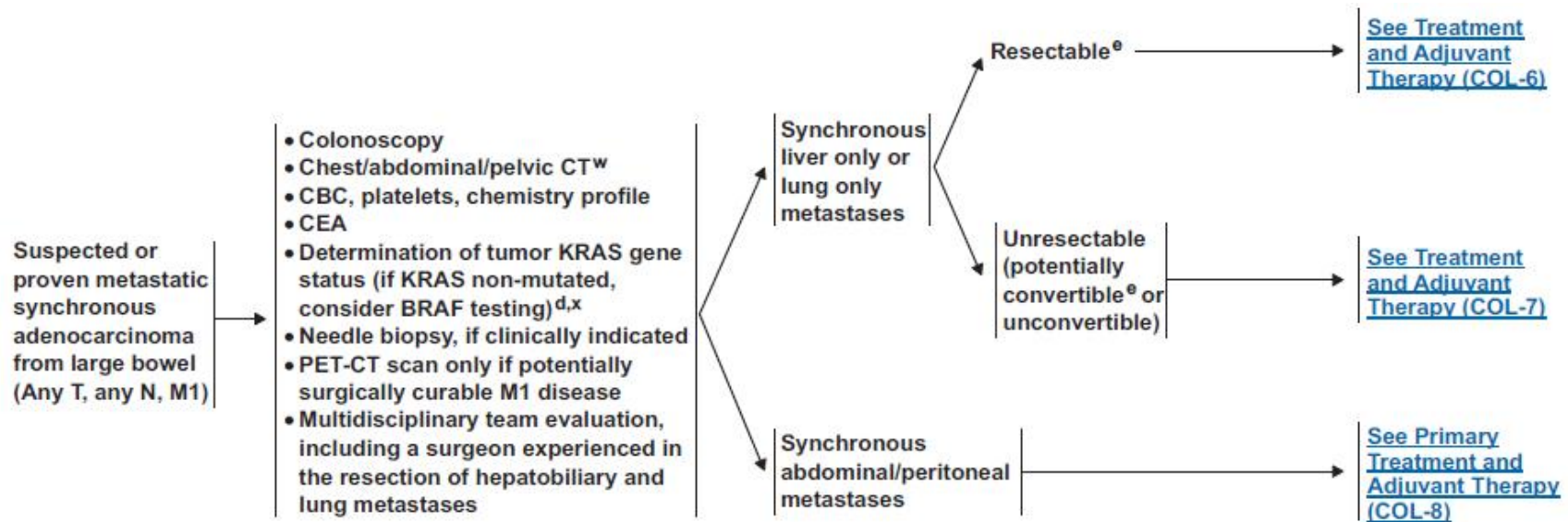
Rappel de définition CC M+

- Toute atteinte spécifique extra-cdi et extra-ganglionnaire
 - Hépatique
 - Péritonéale
 - Pulmonaire
 - ...
- Atteinte des ganglions iliaques externes ou communs

Recommandations NCCN pour la prise en charge d'un CRC



Recommandations NCCN pour la prise en charge d'un CRC M+ à la présentation



Le bilan d'un CRC M+

- **Bilan général: commun**
 - Examen clinique complet (*accord d'experts*)
 - **Bilan biologique** : NFS Plaquettes, TP, TCK, créatinémie, protéine, bilirubinémie, phosphatases alcalines (*accord d'experts*)
 - ECG, voire consultation de cardiologue si nécessaire
 - Scanner multibarrettes TAP avec injection (*grade B*)
 - Détermination du statut du gène *KRAS* tumoral (*accord d'experts*)
- **Si Exérèse métastatique hépatique envisagée**
 - Morpho TEP
 - Etude fonctionnelle hépatique (test de rubryanine)
 - Volumétrie hépatique et tumorale par scanner
 - Si persistante d'un doute sur la fonction hépatique post opératoire échographie de contraste, IRM dynamique, PBH
- **Si Exérèse pulmonaire (ou RF) envisagée**
 - EFR
 - EFR à poumon séparé

Options de la chimiothérapie de 1^{er} e ligne d'un cancer colorectal M+ sans traitement systémique antérieur

Association	CCNF	FCD
FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (A)	+	+
FOLFIRI	+	+
XELIRI	+	+
mFOLFOX	+	+
XELOX	+	+
LV5FU2	+	+

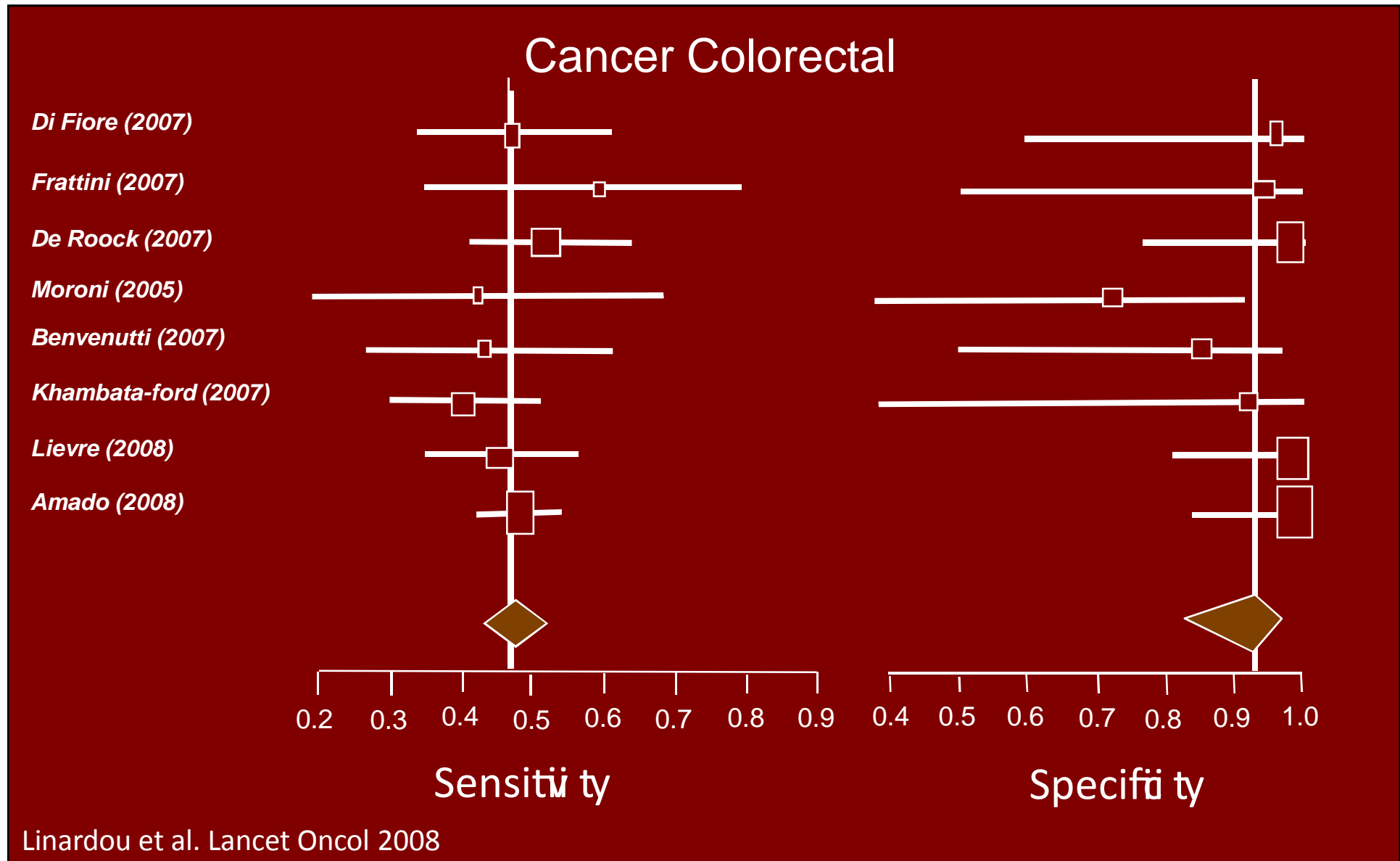
Associations de médicaments (+ toutes les deux semaines avec FU, toutes les 3 semaines avec Cape). Doses en mg/m²

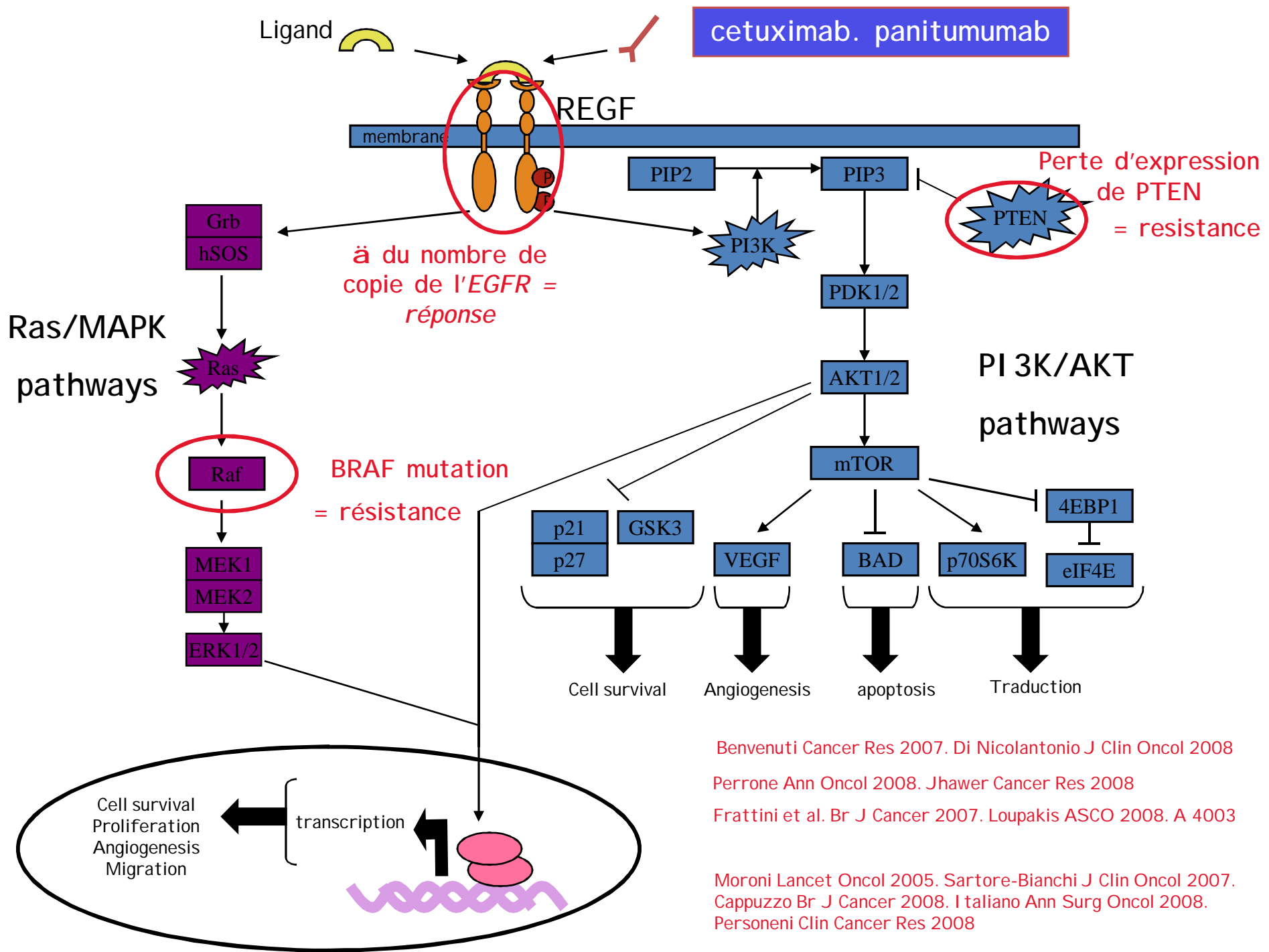
	5FUb	5FUciv	Cape	FOL	Irin	LOHP
FOLFIRINOX		1600mg x2		400, J1	165, J1	85 J1
FOLFIRI	400	1200x2			180	
XELIRI			2000 J2-15		250	
FOLFOX 6	400	1200x2			180	
XELOX			2000 J2-15			
LV5FU2	400x2	1200x2				

AcMo antiEGF_R: cetuximab, panitumumab

- L'absence d'efficacité est démontrée (d'AMM) dans les tumeurs porteuses d'une mutation activating du gène KRAS (exon 2, codons 12-13): 30% environ des cancers du colon
- Est suspectée dans les tumeurs porteuses d'une mutation du gène BRAF (V600E)
- Doses en association
 - Cetuximab: 400mg/m² puis 250 par semaine
 - Panitumumab: 6mg/kg/14j

Meta-analyse KRAS et réponse aux anti EGFR dans le cancer colorectal





Benvenuti Cancer Res 2007. Di Nicolantonio J Clin Oncol 2008
 Perrone Ann Oncol 2008. Jhawer Cancer Res 2008
 Frattini et al. Br J Cancer 2007. Loupakis ASCO 2008. A 4003

Moroni Lancet Oncol 2005. Sartore-Bianchi J Clin Oncol 2007.
 Cappuzzo Br J Cancer 2008. Italiano Ann Surg Oncol 2008.
 Personeni Clin Cancer Res 2008

Essais avec AcMo antiEGFR

	Study population	Treatment groups	Patients (n)	Response rate	Median PFS (months*)	Median OS (months)	Hazard ratio† for primary endpoint	p value for primary endpoint
Anti-EGFR trials								
BOND ¹⁷³	Pretreated (irinotecan-refractory)	Cetuximab alone vs irinotecan-based chemotherapy+cetuximab	111 vs 218	10.8% vs 22.9%	1.5 vs 4.1	6.9 vs 8.6	0.54 (TTP), 0.91 (OS)	<0.001 (TTP), 0.48 (OS)
NCICCO.17 ¹⁷³	Pretreated (fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin)	Best supportive care vs cetuximab	285 vs 287	0 vs 8%	NR	4.6 vs 6.1	0.77	0.005 (OS)
EPIC ¹⁷⁴	Pretreated (fluorouracil/oxaliplatin)	Irinotecan vs irinotecan+cetuximab	650 vs 648	4.2% vs 16.4%	2.6 vs 4.0	10 vs 10.7	0.98	0.71 (OS)
Van Cutsem et al ¹⁷⁵	Pretreated (fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin)	Best supportive care vs panitumumab	232 vs 231	0 vs 10%	7.3 weeks vs 8.0 weeks	NR	0.54	<0.001 (PFS)
CRYSTAL ¹⁷⁶	Untreated	FOLFIRI vs FOLFIRI+cetuximab	599 vs 599	38.7% vs 46.9%	8.0 vs 8.9	18.6 vs 19.9	0.85	0.048 (PFS)
OPUS ¹⁷⁷	Untreated	FOLFOX vs FOLFOX+cetuximab	168 vs 169	36% vs 46%	7.2 vs 7.2	NR	NR	0.64 (ORR)
CELIM ¹⁷⁸	Untreated liver-only non-resectable metastases	FOLFOX+cetuximab vs FOLFIRI+cetuximab vs either regimen for wild-type KRAS	53 vs 53 vs 67	68% (95% CI 54-80) vs 57% (95% CI 42-70) vs 70% (95% CI 58-81)
COIN ¹⁷⁹	Untreated wild-type KRAS†	FOLFOX or CAPEOX vs FOLFOX/CAPEOX+cetuximab	367 vs 362	50% vs 59%	8.6 vs 8.6	17.9 vs 17.0	1.04	0.68 (OS)
PRIME ¹⁸⁰	Untreated wild-type KRAS†	FOLFOX vs FOLFOX+panitumumab	331 vs 325	48% vs 55%	8.0 vs 9.6	19.7 vs 23.9	0.8	0.02 (PFS)
181 Study ¹⁸¹	Pretreated wild-type KRAS†	FOLFIRI vs FOLFIRI+panitumumab	294 vs 303	10% vs 35%	3.9 vs 5.9	12.5 vs 14.5	0.73 (PFS)§, 0.85 (OS)§	0.004 (PFS), 0.12 (OS)

Essais avec BEV, et BEV + AcMo anti EGFR

	Study population	Treatment groups	Patients (n)	Response rate	Median PFS (months*)	Median OS (months)	Hazard ratio† for primary endpoint	p value for primary endpoint
Anti-VEGF trials								
Hurwitz et al ³²	Untreated	IFL vs IFL+bevacizumab	411 vs 402	34.8% vs 44.8%	6.2 vs 10.6	15.6 vs 20.3	0.66	<0.001
E3200 ³³	Treated	FOLFOX vs FOLFOX+bevacizumab vs bevacizumab	291 vs 286 vs 243	8.6% vs 22.7% vs 3.3%	4.7 vs 7.3 vs 2.7	10.8 vs 12.9 vs 10.2	0.75 (NR)	0.001
N016966 ³⁴	Untreated	XELOX/FOLFOX vs XELOX/FOLFOX+bevacizumab	701 vs 699	49% vs 47%	8.0 vs 9.4	19.9 vs 21.3	0.83	0.001
Combined anti-EGFR and anti-VEGF trials								
BOND 2 ³⁵	Treated (irinotecan-refractory)	Cetuximab+bevacizumab vs irinotecan+cetuximab+bevacizumab	40 vs 43	20% vs 37%	4.9 vs 7.3 (TTP)	11.4 vs 14.5	NR	NR
PACCE ³⁶ ¶	Untreated	Oxaliplatin-based chemotherapy+bevacizumab vs oxaliplatin-based chemotherapy+bevacizumab+ panitumumab	410 vs 413	48% vs 46%	11.4 vs 10.0	24.5 vs 19.4	1.27	NR
CAIRO-2 ³⁷	Untreated	XELOX+ bevacizumab vs XELOX+bevacizumab+cetuximab	368 vs 368	50% vs 52.7%	10.7 vs 9.4	20.3 vs 19.4	1.22	p=1

KRAS

- KRAS est le facteur majeur de la réponse aux anticorps anti-EGFR
- Dans la population des malades KRAS sauvage
 - La mutation de BRAF indique une agressivité de la maladie tumorale
 - La mutation de BRAF indique une non efficacité des anticorps anti-EGFR au moins chez les malades multitraités. Tous les résultats de la littérature sont concordants.
 - Concernant les patients en 1^{ère} ligne les résultats restent plus discutés

AcMo antiVEGF (bevacizumab)

- Doses employées dans les CRC métastatiques :
 - 7,5mg/kg/21j
 - 5mg/kg/14j
 - Soit une dose-intensité de 2.5 mg/kg/semaine
- Surveillance régulière de la TA et de la protéinurie et traitement si nécessaire (PA non contrôlée symptomatique ou non)
- Durée de traitement non connue

Options de la chimiothérapie et de traitement ciblés de 1ere ligne d'un cancer colorectal M+

Association	anti-EGFR (KRAS WT)	BEVACIZUMAB
FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (A)		?
FOLFIRI	+	+
XELIRI		+
mFOLFOX	+	+
XELOX		+
LV5FU2	+	+

Les colonnes sans indications témoignent de l'absence d'études

Cancer colorectal métastatique 1^{ère} ligne

**Jamais
résécable**

**Résécable
si réponse**

**Résécable
classe II**

**Résécable
classe I**

Mono-chimio

- LV5FU2s ou capécitabine \pm bevacizumab puis FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI

ou Bi-chimio

- FOLFIRI \pm bevacizumab ou \pm cetux *KRAS* WT
- XELOX ou FOLFOX4s(6m) \pm beva*
- ou Bi puis mono-chimio
- OPTIMOX (FOLFOX 3 mois puis LV5FU2s)

- FOLFIRI
- FOLFOX4s=6m
- XELOX
- \pm bevacizumab
- \pm cetuximab
- KRAS non muté*

FOLFOX
=6m
périodique

\pm pause

Options

Options

sans CI bevacizumab :

- XELIRI + bevacizumab

si CI bevacizumab & KRAS non muté :

- FOLFOX + cetuximab*
- FOLFOX + panitumumab

si CI bevacizumab :

- LVbolus5FU2
- UFT
- FOLFOX6
- XELIRI

- FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI
- FOLFIRI ou XELIRI + bevacizumab
- FOLFIRI + cetuximab *KRAS non muté*
- FOLFOX + cetuximab *KRAS non muté*
- FOLFOX + panitumumab *KRAS non muté*
- FOLFOX ou XELOX + bevacizumab
- si CI bevacizumab et KRAS muté :*
- FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI
- FOLFOX4s
- FOLFIRI fort
- Chimio. intra-artérielle hépatique

La stratégie de l'escalade thérapeutique en fonction de l'âge

- Démontrée avec les chimiothérapies: Dans 3 essais randomisés, menés avant l'ère du bevacizumab et des anti-EGF R (cetuximab, panitumumab), il n'y avait pas de bénéfice en terme de survie globale en débutant par une bi-chimiothérapie.
- Le faible taux de X-over dans les études avec cetuximab, panitumumab et bevacizumab ne permet pas de l'éliminer avec les agents ciblés

essais CRYSTAL et OPUS

Résultats selon KRAS et BRAF dans les deux études regroupées

	KRAS WT N=845		KRAS/BRAF WT N=730		KRAS WT/BRAF MT N=70	
	CT	CT + Cet	CT	CT + Cet	CT	CT+Cet
SG (mois)	19,5	23,5	21,1	24,8	9,9	14,1
p	0,0062		0,00479		0,079	
SSP (mois)	7,6	9,6	7,7	10,9	3,7	7,1
p	<0,0001		<0,0001		0,27	
Réponse (%)	38,5	57,3	40,9	60,7	13,2	21,9
p	< 0,0001		< 0,001		0,46	

è **BRAF = facteur pronostique mais pas prédictif ?**

Impact de facteurs cliniques et moléculaires sur la survie après récurrence

- I 1564 blocs
K colique stades II ou III traités dans l'essai PETACC 3
- I 990 récurrences analysables pour les critères cliniques
dont 392 pour les critères moléculaires
- I Facteurs associés à la SG (en plus du stade):

BRAF muté	BRAF WT	
7,5 mois	25,2 mois	p < 0,00001
Colon gauche	Colon droit	
16,1	27,6	p < 0,00001
TTR < 18 mois	TTR > 18 mois	
17,9 mois	30 mois	p < 0,00001

Recherche translationnelle IEP ETACC3

Impact de facteurs cliniques et moléculaires
sur la survie après récurrence

Age, Sexe, grade, traitement adjuvant reçu, TS, SMAD4, MSI, P53, HTert, 18q LOH, KRAS ne sont pas prédictifs de la survie après récurrence de la maladie !



**Utiliser BRAF, site et TTR
comme critères de stratification
pour les essais incluant des patients
en récurrence de leur maladie**

La Question Posée

Impact Médical et Médico-économique
de la séquence d'introduction des
agents ciblés dans le CCR métastatique

Plusieurs questions sont en fait possibles dans les CCR non réévaluables

- **Attitude 1**
 - Toutes les 1ères lignes reçoivent du bévacicumab
 - Le AcMo antiEGFR ne sont employés en deuxième ligne que chez les patients KRAS W
- **Attitude 2**
 - Les premières lignes reçoivent BEV ou AcMo antiEGFRs selon le statut de KRAS
 - Les deuxièmes lignes reçoivent du BEV si elles n'en ont pas reçu en première ligne
- **Attitude 3**
 - Pas d'agents ciblé en 1^{ère} ligne
 - Introduction en deuxième ligne selon l'un des deux schémas précédents

Déroulement

- Formulation de l'objet de l'étude et des critères pris en compte
- Réflexion sur sa faisabilité ou acceptation en partant de l'expérience des participants
- Type de l'étude:
 - randomisée ou non
 - Si non randomisée: quel schémas peut-on proposer: cas-témoin; cluster ici ailleurs

Formulation des hypothèses statistiques et du nombre de patients à inclure

- Sur quoi table-t-on: une équivalence de survie et une différence de coût
- Une supériorité de la survie dans l'une des attitudes et une différence de coût
- Pas de différence de survie, pas de différence de coût