

Perspectives et Optimisation des traitements des cancers colorectaux (CCR)

Philippe Rougier
Service de Gastroentérologie
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Philippe.rougier@apr.aphp.fr

20 années de progrès.

1. le pronostic des CCR à été transformé par le développement des tts chirurgicaux et médicaux, et la survie médiane des CCR métast a très significativement augmentée en 20 ans (+150%)
 - La biologie caractérise beaucoup mieux les tumeurs
 - Les patients sont mieux informés et plus demandeurs.
 - Le plan cancer et les RCP ont révolutionné nos pratiques
 - Mais le coût des traitements augmente # 20% par an environ mais l'enveloppe financière est bridée depuis avril 2009 (+ 10% par an) avec contrôle organisé de la pertinence des prescriptions et du respect des RBU

Traitements disponibles

Où en sommes nous en 2009 ? Traitements autorisés

Chimiothérapies

- 5 Fluorouracile + ac fol.: LV5FU2 > à FU bolus
- Irinotecan: FOLFIRI > à LV5FU2
- Oxaliplatine: FOLFOX > à LV5FU2
- Capécitabine, UFT # à LV5FU2 => XELOX # FOLFOX
- Intra-artériel hep. : centres spécialisés

Thérapies ciblées

- Bevacizumab + CT > CT + FOLFIRI ou FOLFOX=> augmentation SG
- Cetuximab + FOLFIRI ou FOLFOX si KRAS nm: 60% RO en 1^{ère} ligne
avec augmentation SSF
- Panitumumab : si KRAS nm: augmente SG en 3^{ème} ligne

des améliorations en 2008-9

- FOLFIRI + cetuximab ds CCRm KRAS nm = 60% RO et 25m SG (E Van Cutsem NEJM 2009)
- Des réponses et une survie encore augmentée par les tri-thérapies: FOLFOXIRI # 60% RO et 25m SG (Falcone JCO 2008)
- Augmentée par adjonction de bevacizumab au FOLFOXIRI (RO # 70%) (WCGIC 2009) et
- peut-être du cetuximab chez les KRAS nm (Ychou, WCGIC 2009)
- mais des questions sur la qualité de survie...

qualité de vie et diminution des durées/agressivités des tts en 2008-9

- 3 études => monothérapie / 5FU en 1^{ère} ligne diminue taux de réponse et SSP mais pas la survie globale (FFCD 2000-05, FOCUS, CAIRO 1)
- 1 étude => possibilité d'alléger les chimio (FOLFOX => LV5FU2) (OPTIMOX1, Maindrant-Goebel JCO 2008)
- 1 étude => possibilité pauses programmées: FOLFIRI/2m - pause/2mois (Labianca, ASCO 2008)
- Concept de durée de contrôle de la maladie (DDC) (OPTIMOX2, de Gramont / Maindrant-Goebel ASCO 2008-9)

Possibilités de préserver la qualité de vie en diminuant durée/agressivité des tts en 2008-9

Mais des difficultés de sélection des bons candidats à ces stratégies « douces » ! (de Gramont ; ASCO 2008)

mais des résultats insuffisants

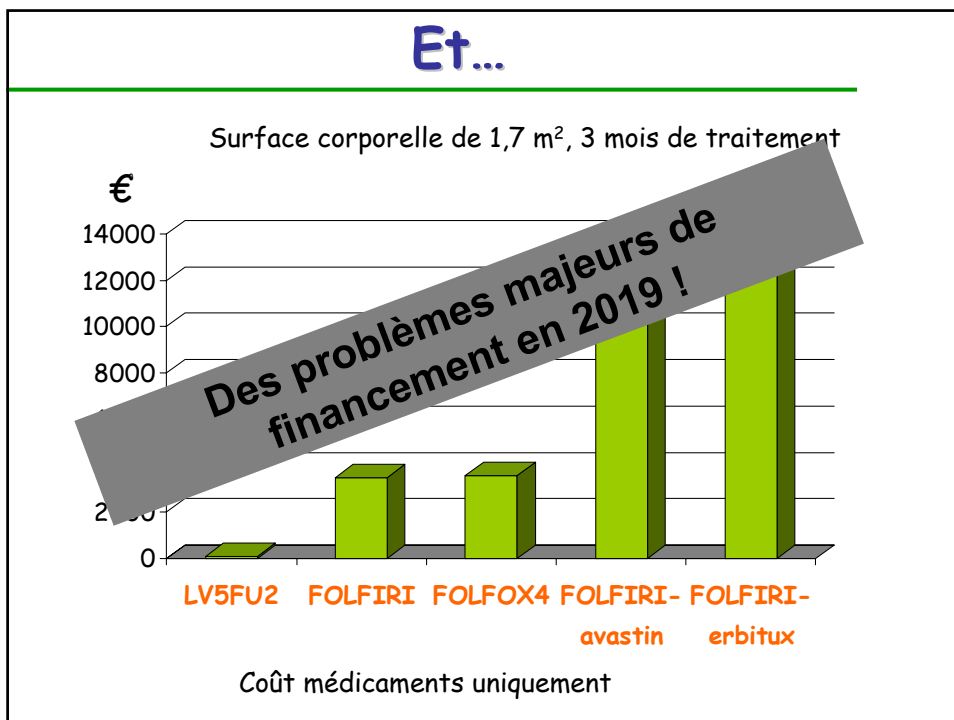
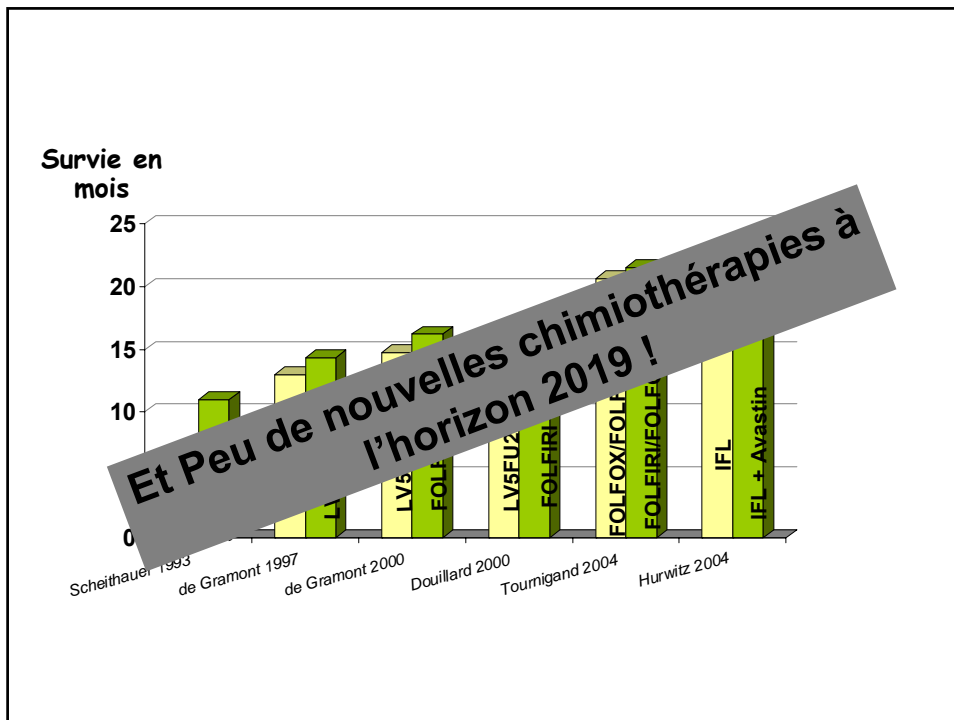
Chimiothérapies

- 5 Fluorouracile + ac folinique: 60% d'échec*
- Irinotecan + FUFOL : 40% d'échec
- Oxaliplatine + FUFOL : 40% d' échec
- Capécitabine, UFT : 60% d'échec

Thérapies ciblées

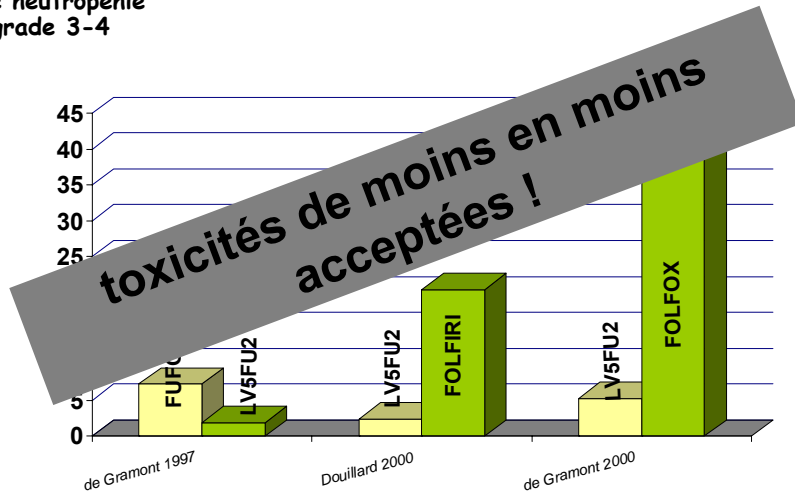
- Bevacizumab + CT : 30% échec
- Cetuximab + CT si KRAS nm: 10% échec 1^{ère} ligne
- Panitumumab : si KRAS nm: 60% échec 3^{ème} ligne

* Échec = progression ou stabilité < à 3 mois



Et ...

% de neutropénie
grade 3-4



Critères « cliniques » de prédiction de l'efficacité/toxicité en 2009

Efficacité/toxicité Chimiothérapies

- EG, Nb sites métastatiques
- Age / comorbidité
- GB > 10.000, LDH > N, Ph Alc > N ;

Toxicité Thérapies ciblées

- Bevacizumab + CT : antécédents cardio-vasc. (athérome) ou thromboemboliques ; primitif, fistule, chir récente,
- Cetuximab + CT et Panitumumab : facteurs cliniques prédictifs ?
- => utilisation empirique

Cancer colon métastatique Traitement , âge et co-morbidités

- CALGB 80203: phase III factorielle 2x2
- FOLFOX ou FOLFIRI +/- cetuximab
- Score de Charlson

Résultats : 238 patients

	< 70 ans	≥ 70 ans
%	77%	23%
≥ 1 comorbidité	34%	41%
≥ 1 tox gde 3/4	66%	87% p=.002
≥ 1 tox hémato gde 3/4	31%	56% p=.003

- Pas de différence pour les HR de PFS et OS (1 et 1.1)
- Plus de toxicité d'une chimio+/- Cétuximab chez les sujets agés !
- Effectif limité... à suivre !

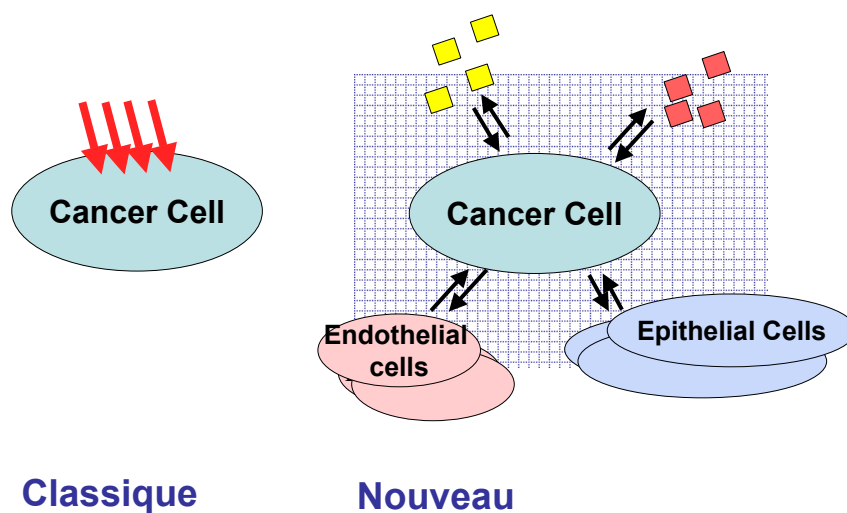
JA. Meyerhardt et al., ASCO 2009, A 4038

en 2019 ?

- Chimiothérapie palliative ? Ce qui va changer:
 - Critères de choix tt Cliniques / bio.
 - nouvelles cibles et stratégies ?
- La chirurgie des métastases:
 - De la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie adjuvante
 - La chirurgie en 2019
- Les traitements adjuvants...jusqu'ou en 2019 ?

Chimiothérapies palliatives ? De plus en plus souvent associées aux thérapies ciblées

Nouvelle vision de la cellule tumorale



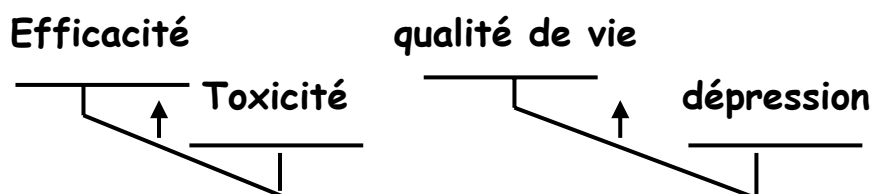
En 2019...

- La chimiothérapie palliative et les thérapies ciblées devront être justifiées par un choix raisonné reposant sur des critères

- Cliniques
- Biologiques
- Sociaux et
- philosophiques
- Pour augmenter l'index thérapeutique

En 2019...

- Augmenter l'index thérapeutique +++
- Quel index ?



Critères de prédiction de l'efficacité/toxicité

Nous aurons des Scores pronostiques cliniques et biologiques guidant l'agressivité du traitement initial à l'horizon 2019 !

Critères biologiques de prédiction de l'efficacité/toxicité en 2009

Chimiothérapies

- **5 FU**: Déficit en DPD (1-3%) → toxicité sévère
- **Irinotecan** + FUFOL : **UGT1A1** ? 6/6 vs 7/7 gr 3-4 PN: 25.5 à 44,8% (p=0.006)
- **Oxaliplatine** + FUFOL : **ERCC1, ERCC2, GSTP1 & 2** ?

Thérapies ciblées

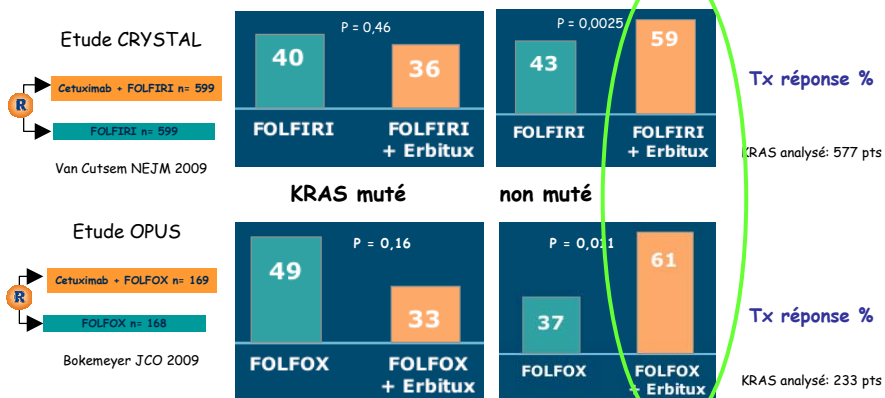
- **Bevacizumab** + CT : ?? Expression VEGF ?
- **Cetuximab** +/- CT: efficacité si **KRAS** non muté
- **Panitumumab** : idem «

Critères biologiques de prédiction de l'efficacité/toxicité en 2009

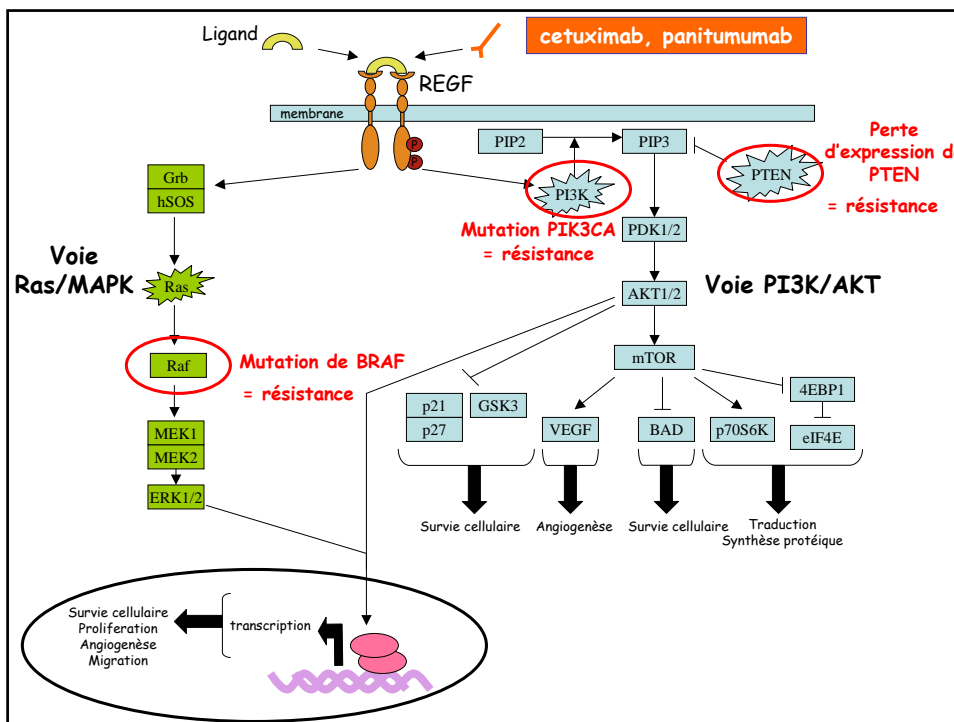
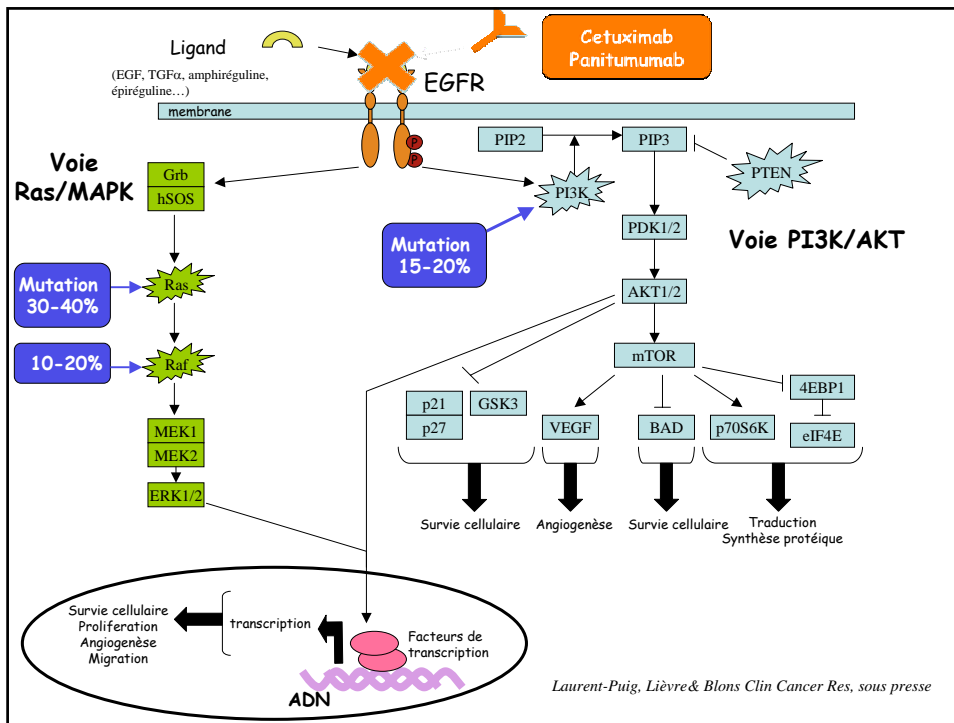
connaissances peu utilisées en dehors de KRAS !

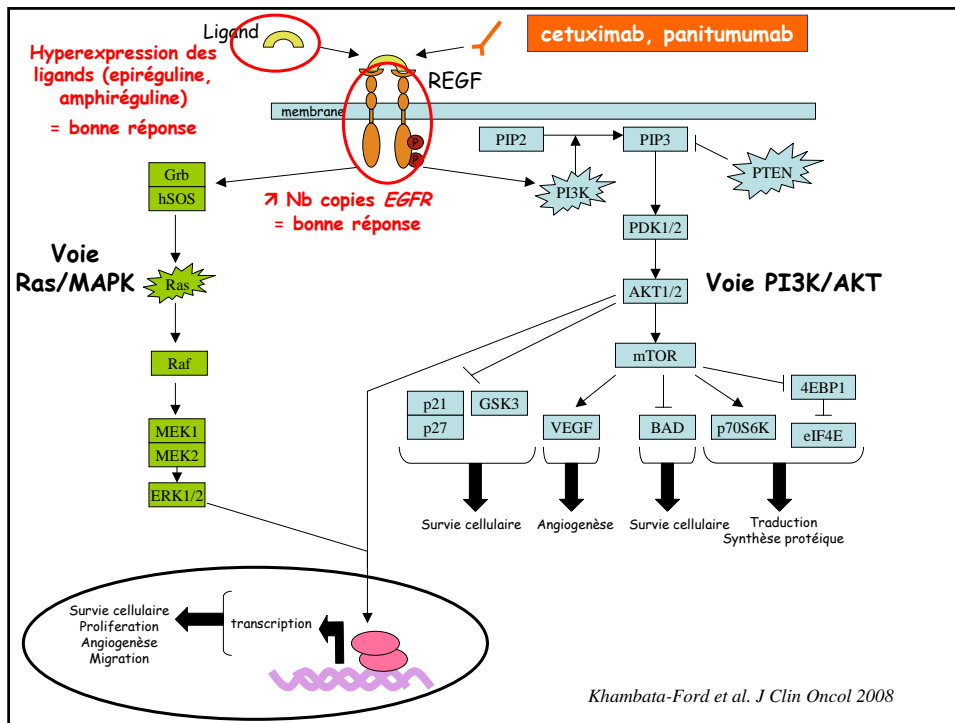
Mutations de KRAS et réponse aux anticorps anti-REGF

- Démonstration de la valeur prédictive des mutations de KRAS en 1ère ligne



↳ Extension de l'AMM européenne du cetuximab en 1ère ligne uniquement chez les patients non mutés KRAS





Polymorphismes des gènes FcγRIIa et FcγRIIIa

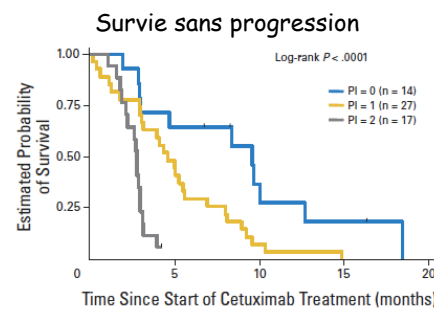
Analyse multivariée

Ajustement:
age, sexe, site T, polymorphismes FcγR,
statut KRAS

	Hazard Ratio	IC 95%	p
KRAS			
sauvage	1.0	Ref	0,001
muté	3.0	1.6-	
Polymorphismes FcγR			
H/H et/ou V/V	1.0	Ref	0,001
F et R	2.8	1,5- 5,1	

Facteurs de « bon pronostic »

- KRAS sauvage
- H/H et/ou V/V



Bibeau et al. J Clin Oncol 2008; 27:1122-9

Critères biologiques de prédiction de l'efficacité/toxicité en 2019

En 2019...bcp de ces connaissances seront précisées, consolidées et utilisées !

Les médecins devront avoir le profil bio des tumeurs

=> Conservation (formol) +++

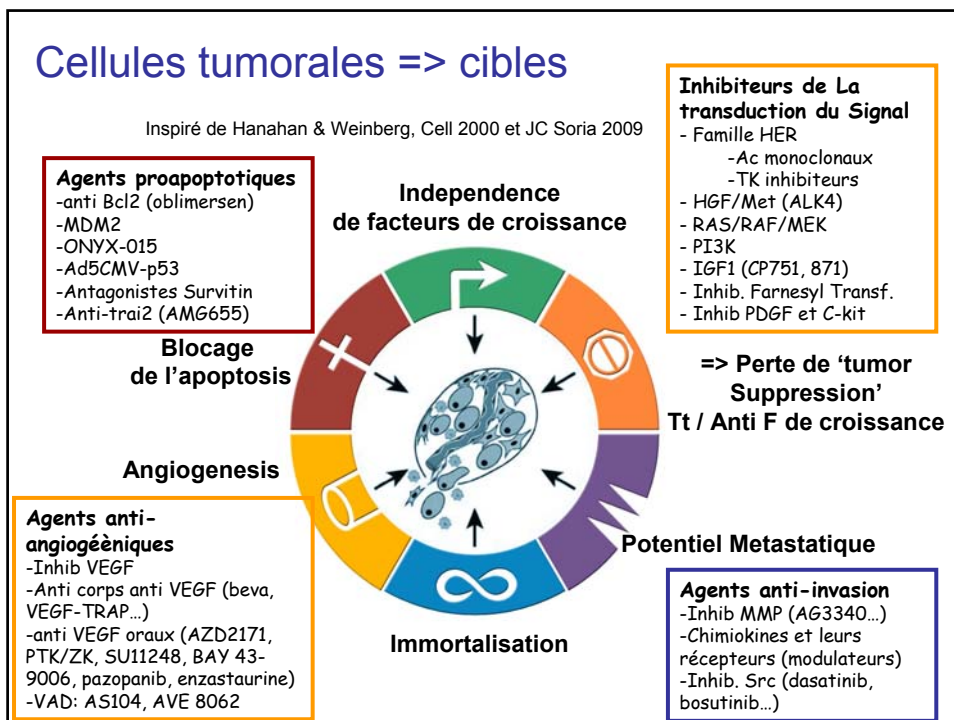
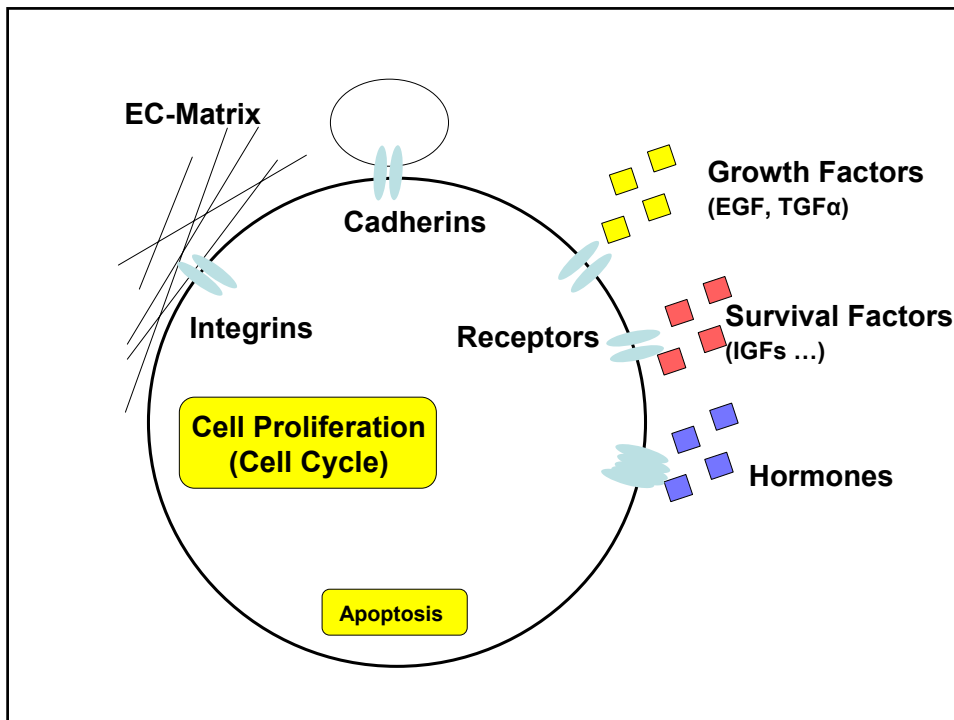
=> Congélation si possible +++

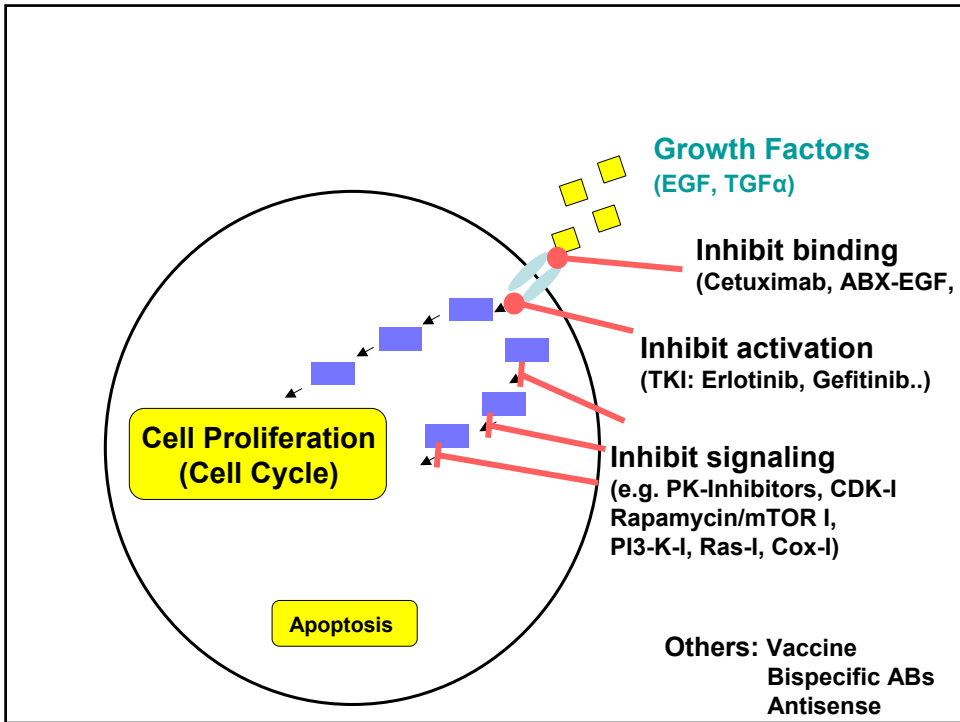
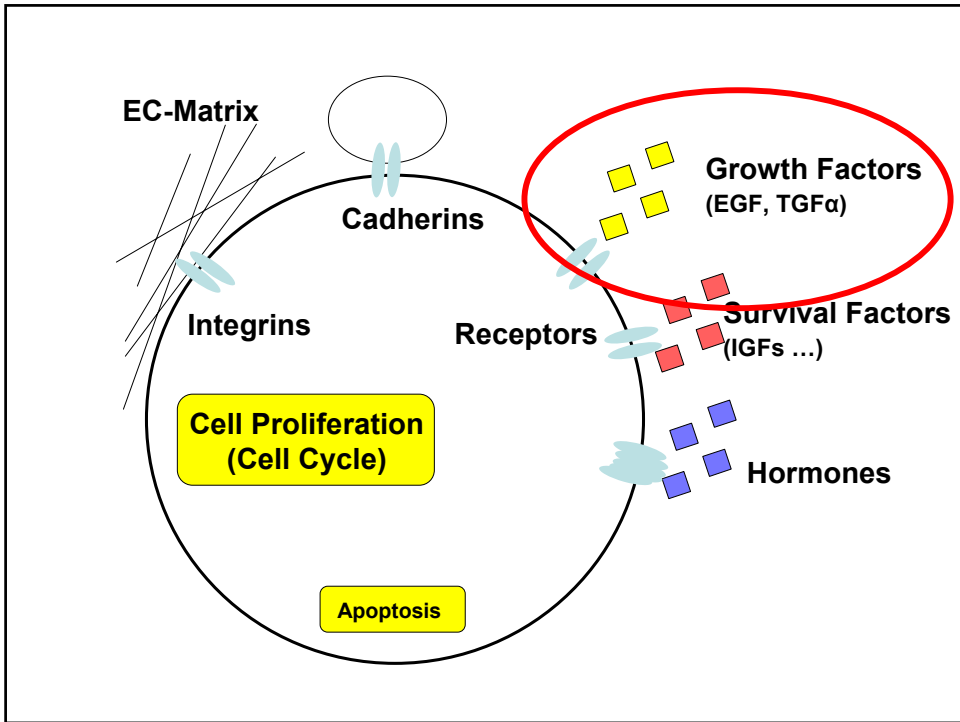
=> « puces » et tissumicroarray

Et se servir d'algorithmes pour tt +++

en 2019 ?

- Chimiothérapie palliative ? Ce qui va changer:
 - Critères de choix tt Cliniques / bio.
 - **nouvelles cibles et stratégies ?**
- La chirurgie des métastases:
 - De la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie adjuvante
 - La chirurgie en 2019
- Les traitements adjuvants...jusqu'ou en 2019 ?





nouveaux produits ?

Sur nouvelles cibles ? PI3K, AKT, mTOR

- Les inhibiteurs de MET et ALK (R transmb de TK) ; partenaire de fusion ds les translocations : inhibiteur compétitif PF 02341066: Actif ds NSCLC...
- Anti BRAF kinase: PLX 4032... ? Melanome ; CCR + pTENm: futur ds le CCR ?
- Anti PI3K/AKT/mTOR: XL147, GDC-0941, XL 765 (PI3K, mTOR), MK-2206 (AKT): futur ds le CRC ?

nouveaux produits ?

Les protéosomes

- régulateurs de production de cytokines, production antigènes, transduction du signal et homeostasie...
- PX-171-007 : Carfilzomib: activité chymotrypsine like, augmente l'activité antitumorale et surpasse la résistance au bortezomid : avenir ds le CCR ? En combinaison ?

nouveaux produits ?

PARP

- Appartient au système central de réparation de l'ADN (« base excision repair) à côté de ERCC1 (nucléotide excision repair), MSH2 (mismatch repair) et BRCA1 (recombination repair)...
- **Olaparib (AZD 2281; KU-0059436):** inhibiteur oral...actif dans l'ovaire... ?
- **BSI 2011:** efficacité ds K du sein triple - (TNBC) qui surexprime PARP1: futur ds le CRC ?

nouveaux produits ?

Synthèse

- **PARP** est la nouvelle cible vedette...et son inhibition semble active si PARP1 est hyperexprimé et en combinaison avec la chimio...
- **Anti BRAF kinase et anti-ALK:** sont développés selon la biologie ?
- **Anti PI3K/AKT/mTOR et anti proteasomes:** à suivre ; combinaison avec autre tt ciblée ? et/ou chimio a probablement un futur ds le CRC ?

nouveaux produits ? Les enjeux pour 2019...

- **La caractérisation des tumeurs sensibles:** définir et prouver la présence de la cible : sur le primitif ? Sur les métas ?...= challenge technico-biologique
- **Trouver des combinaisons synergiques:** les thérapies ciblées sont « difficiles » à combiner: ex: CT + Beva + cetux ; Gem+tarceva+beva... les marqueurs biologiques pouvant nous guider restent à trouver ?
- **Les administrations alternées** sont à explorer...
- **La poursuite des tts ciblés** lors des changements de chimio restent à évaluer

QUID en 2019 ?

- **Chimiothérapie palliative** ou en sommes-nous ?
 - **Ce qui change:**
 - Critères de choix tt Cliniques / bio.
 - nouvelles cibles et stratégies ?
 - Et en 2019 ?
- **La chirurgie des métastases:**
 - De la chimiothérapie adjuvante à la chirurgie adjuvante
 - La chirurgie en 2019
- Les traitements adjuvants...jusqu'ou en 2019 ?
- Conclusions

En 2009: chirurgie = « le » tt local

- Chirurgie = « seul » tt curatif
- Résécabilité passée de 5% à # 25% en 20 ans
- Survies augmentée par la CT périopératoire et adjuvante
- Des extensions d'indications grace à:
 - Radiofréquence et la cryothérapie
 - Techniques chirurgicales (embolisations portales...),
 - stratégie en 2 ou 3 tps + chimio d'intervalle

Des survies augmentées par la chirurgie des métastases

CCR métast.

	[1990-97] et	[2004-06]
⇒ Médiane survie	14,2 m	29,3 m
⇒ Résection MH	3%	20%,
⇒ survies à 5 ans:	9,1%	19,2%

(S. Kopetz et al JCO 2009 ; 27: 3677-83 et Guyot et al. Ann Oncol 2005).

En 2009: chirurgie = « le » tt local

- Chirurgie = « seul » tt curatif

**Mais seulement 10%
de survivants à 10 ans !**

- Radiotrépanche et la cryothérapie
- Techniques chirurgicales (embolisations portales...),
- stratégie en 2 ou 3 tps + chimio d'intervalle

2019: Plus de tts efficaces...

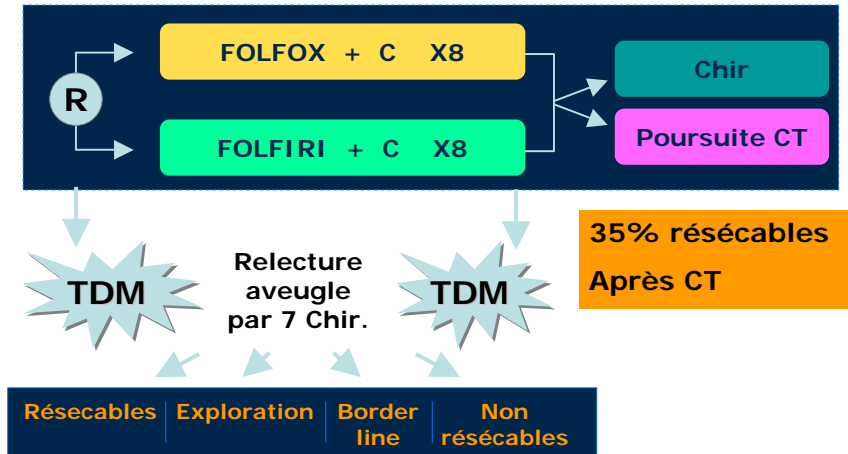
- Diagnostic M: Plus tôt et souvent fait
 - Meilleure surveillance et bilan
 - Meilleur « staging »
- Explorations plus précises: TEP-scan avec Nx marqueurs, IRM dynamique avec contraste plus spécifiques, échographie de contraste...
- Radiologues « plus » impliqués & spécialisés
- RCP spécialisés avec chirurgiens, oncologues & radiologues spécialisés (centres expert)

**Objectif: meilleures indications,
diminution des « discordances »**

Métastases potentiellement opérables

Evaluation chirurgicale à l'aveugle

- Etude CELIM, 1^{ère} I. CCRm, 75 pts MH exclusives non résecables d'emblée



WO Bechstein et al., ASCO 2009, A 4091

Métastases potentiellement opérables

Evaluation chirurgicale à l'aveugle

180 TDM revus avant et après 8 cures de CT

=>24 patients non (N) résecables (R) => R

=>5 patients R => NR

=>29 sont restés NR et 17 R

Concordance entre les chirurgiens 51%

Discordances majeures 10%

*Nécessité de consensus international
de définition de la non résecabilité*

A l'issue de la chirurgie : Exérèse RO

- Chez 55% des jugés résecables
- Chez 24 % des non résecables initialement !!!

WO Bechstein et al., ASCO 2009, A 4091

2019: chirurgie = « un » parmi d'autres tt locaux

- Chirurgie curative vs palliative + sure.
- Tt intra-artériels: CT +/- tt ciblés
 - Sphères chargées (SIRTEX Yttrium92, sphères+CT)
- RTE (conformationnelle + gating resp, modulation intensité)
- Destructures locales:
 - Aujourd'hui: radiofréquence et cryothérapie
 - Demain (?): ultrasons focalisés ? Laser ?

Et pour tous +/- tt combinés ou alternés et/ou potentialisés par CT +/- tt ciblées

2019: chirurgie = « un » parmi d'autres tt locaux

- Chirurgie curative vs palliative.

Tt intra-artériels CT +/- tt ciblés

objectif 30%
de survivants à 10 ans ?

- Aujourd'hui: radiofréquence et cryothérapie
- Demain (?): ultrasons focalisés ? Laser ?

Tous +/- combinés/potentialisés/alternés par
Chimio +/- tt ciblées

Plan

- **La chimiothérapie palliative**
 - **Traitements disponibles**
 - Critères de choix thérapeutique Cliniques / biologiques.
 - Et en 2019: nouvelles cibles et stratégies ?
- **La chirurgie des métastases:**
 - De la chimiothérapie adjuvante
 - à la chirurgie adjuvante
- **Les traitements adjuvants...jusqu'ou ?**
- **Conclusions**

Traitement Adjuvant des Cancers du Colon stades III: continuer...

1990

12 mois 5FU-Levamisole

1996

6 mois 5FU et Leucovorin

2004

Standard = 6 mois FOLFOX4

Fluoropyrimidines Orales peuvent se discuter dans
certains cas spécifiques

2005

NSABP C07 (RP + oxaliplatine)

2009

FOLFOX + beva non supérieur

....

2011 ??

FOLFOX + cetux ds KRAS nm ?

2013

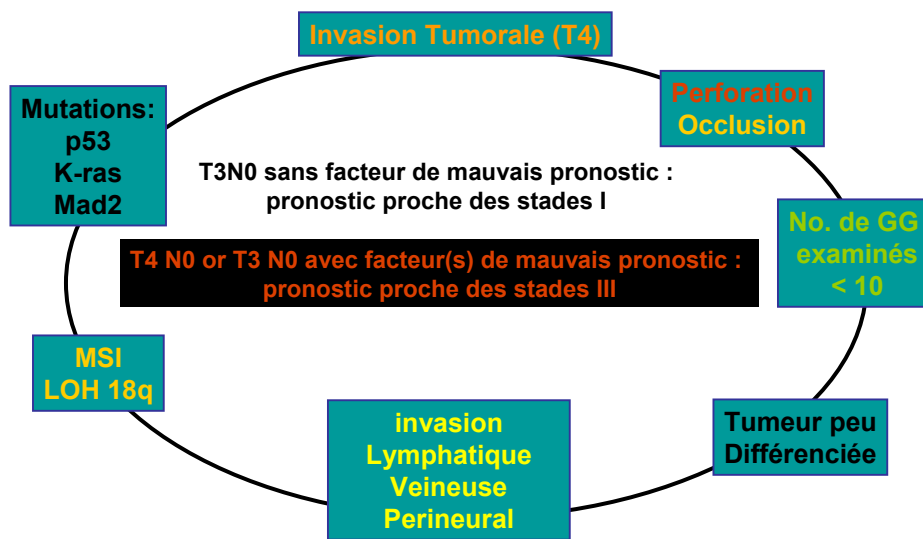
FOLFOX 3 mois vs 6 mois ?

Traitement des cancers du colon stades II: de l'empirisme à la juste prescription

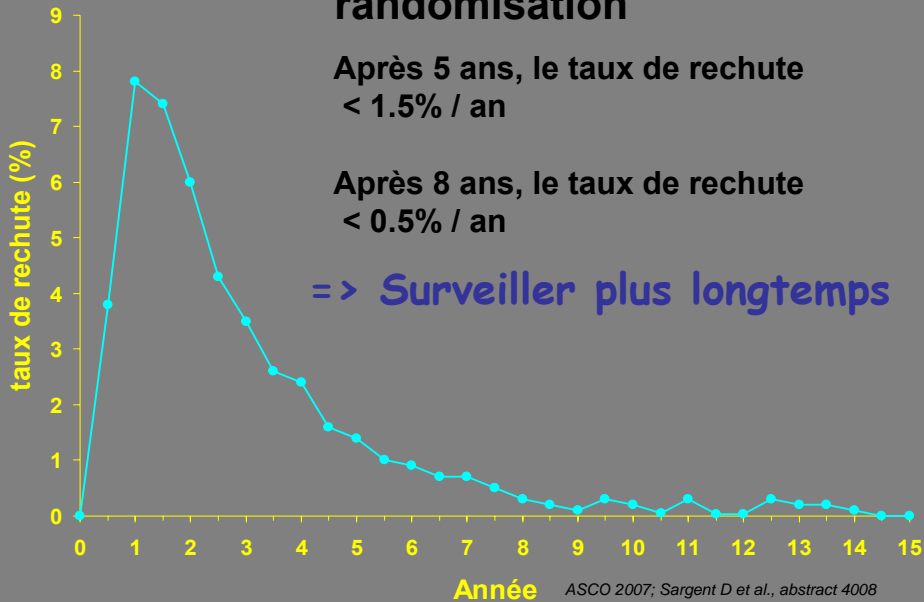
- Il existe une tendance en faveur de la chimiothérapie adjuvante (QUASAR)
- 2009 Le rapport bénéfice/risque pour les stades II est essentiel:(www.adjuvantonline.com)
 - T3N0 sans facteur de mauvais pronostic : pas d'indication
 - T4 N0 or T3 N0 avec facteur(s) de mauvais pronostic* : indication à un traitement adjuvant (fluoropyrimidines orales ou FOLFOX4)
- Besoin d'outils pour évaluer le bénéfice potentiel du traitement et ses risques

André T, Sargent D et al. Current Issues in Adjuvant Treatment of Stage II Colon Cancer. Ann Surg Oncol. 2006 Apr

2008: Facteurs influençant le pronostic des stades II selon Th André



Taux de rechute par rapport à la randomisation



Molecular markers in colon cancer have a stage specific prognostic value. Results of the translational study on the PETACC 3 - EORTC 40993 -SAKK 60-00 trial.

A. D. Roth, S. Tejpar, P. Yan, R. Fiocca, D. Dietrich, M. Delorenzi, R. Labianca, D. Cunningham, E. Van Cutsem, F. Bosman

ASCO 2009

PETACC3: Facteurs moléculaires pronostiques Stades II / Stades III: deux maladies différentes ?

- 1564 blocs tumoraux analysés (sur 3278)
- 1404 résultats interprétables
- Ont été testés : SMAD4, P53, TS, h-TERT, KRAS, B-raf, MSI, 18q LOH

	Fréquence (%)		p	Valeur Pronostique	
	St II	St III		St II	St III
MSI	22	12	.0001	.004	.06
p53	30	37	.009	NS	.02
TS	43	29	.0001	.02	.03
SMAD4	9	13	.02	NS	.0001
18q LOH	63	70	.04	.03	NS

→ KRAS, h-TERT et B-RAF non significativement différents en fréquence et pronostic pour stades II et III

A. Roth et al., ASCO 2009, A 4002

MSI et récidence dans PETACC3

- PETACC3 : 3278 C. colique stade II/III randomisés 5-FU-AF +/- CPT11
- 359 stade II et 859 stade III analysés
- Analyse des SSP et SG

Resultats :

- MSI-H : 22% des stades II et 12% des stades III
- Meilleures Survies globales et sans rechute des patients MSI-H pour les stades II, alors que tous les patients recevaient du 5FU
- non significatif pour les stades III
- Dans cette étude (négative pour son objectif principal sur la population globale) il n'existe aucun sous groupe qui semble bénéficier de l'irinotécan

S. Tejpar et al., ASCO 2009, A 4001

Synthèse:

- MSI-H: 22% des stades II vs 12% des stades III
- Meilleure SG et SSR
- NS pour stade III
- Phénotype MSI non prédictif de bénéfice pour irinotécan
- => comportement différent des stades II et III
- En 2019 les traitements seront choisis selon les
- Caractéristiques des tumeurs...signature génétique ++

signature génomique et Facteurs prédictifs de récurrence des CCR (stade II opérés)

- 2 études randomisées de chirurgie seule NSABPC01/02 et CCF
- 2 études de chirurgie +/- chimiothérapie NSABP C04 et 06
- Testant par RT-PCR 761 gènes candidats sur 1851 patients
- Validation sur 1436 tumeurs de l'essai QUASAR

Resultats :

- **Sélections d'une signature génomique de 18 gènes :**
(7 gènes pronostiques, 6 gènes prédictifs et 5 gènes de référence) score de récurrence qui prédit :
 - le risque de récurrence
 - la survie sans récurrence
 - la survie globale
- La valeur pronostique de ce score persistait en analyse multivariée (MSI, T, N, différenciation, VELIPI)

D. Kerr et al., ASCO 2009, A 4000

Conclusions pour les tt adjuvants...

- En 2019 Les traitements adjuvants seront définis par les profils cliniques (age, comorbidités..), pathologiques et génétiques des patients
- Certaines thérapies ciblées seront probablement efficaces
- Les problèmes de coûts, bénéfice/risque et de durée des traitements seront à l'avant-scène

Conclusions

- Progrès à prévoir à 10 ans mais...
- Complexité croissante des traitements et de leur coûts
- besoins de réactualisations régulières des stratégies thérapeutiques...comme aujourd'hui

Thésaurus National de Cancérologie Digestive
www.tncd.org

Traitements en 2019 ?

Des Chimiothérapies anciennes mais mieux prescrites

- 5 Fluorouracile et Prodrogues orales du 5 FU : toujours là !
- Irinotecan et nouveaux anti-ADN topoisomérase 1 oraux ?
- Oxaliplatine et protecteurs de neurotoxicité...?
- Critères pharmacogénétiques et pharmacocinétiques acceptés

Thérapies ciblées selon profil biologique des tumeurs

- Bevacizumab vs anti-VEGF oraux
- Cetuximab et Panitumumab vs anti EGFR oraux
- Anti MEK,
- anti PI3K, anti-mTOR, Anti IGF-R ?

Et...

- Nécessité de conserver au mieux les tissus tumoraux
- Et de multiplier les biopsies lors de la coloscopie initiale, en particulier en cas de métastases synchrones
- Prévoir au moins 4 biopsies dédiées au recherche des facteurs prédictifs
- De congeler si possible=> réseau et banque de tumeurs...

Perspectives et Optimisation des traitements des cancers colorectaux (CCR)

des traitements probabilistes à la prise en charge individualisée des patients

Philippe Rougier
Service de Gastroentérologie
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne
Philippe.rougier@apr.aphp.fr