

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

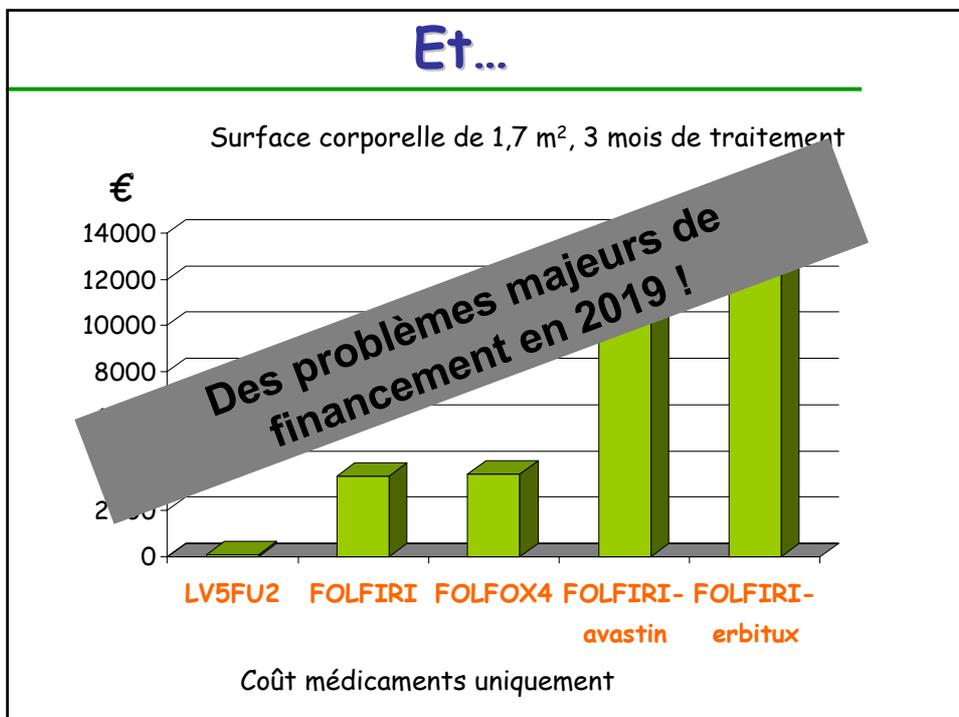
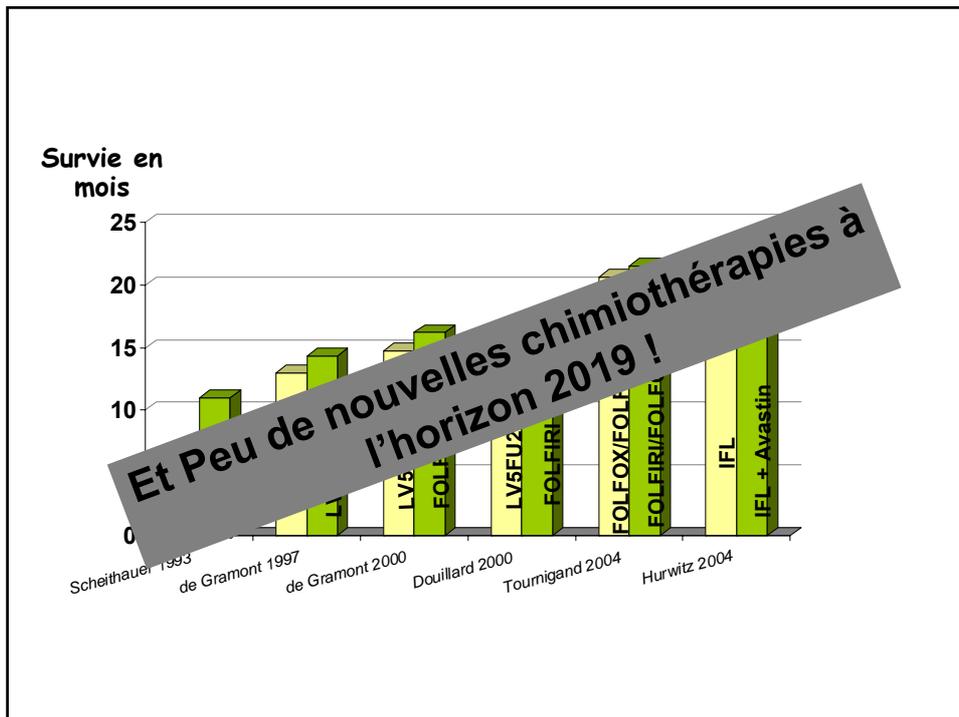
Chimiothérapies

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

Thérapies ciblées

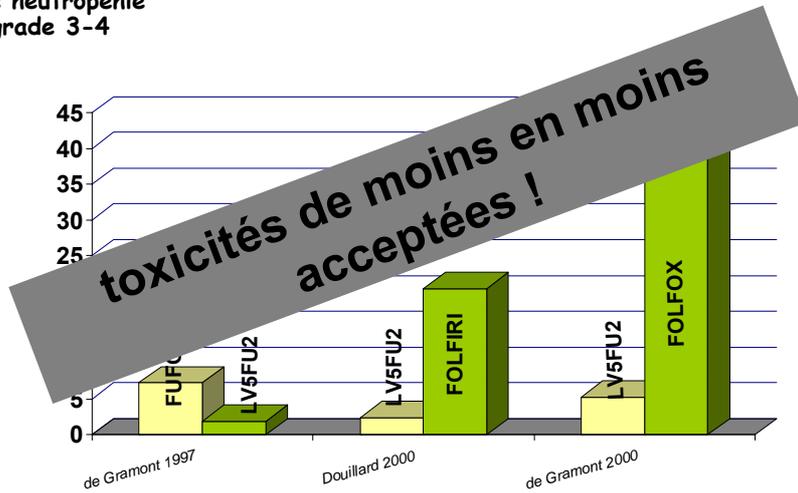
- Bevacizumab + CT : 30% échec
- Cetuximab + CT si KRAS nm: 10% échec 1^{ère} ligne
- Panitumumab : si KRAS nm: 60% échec 3^{ème} ligne

* 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

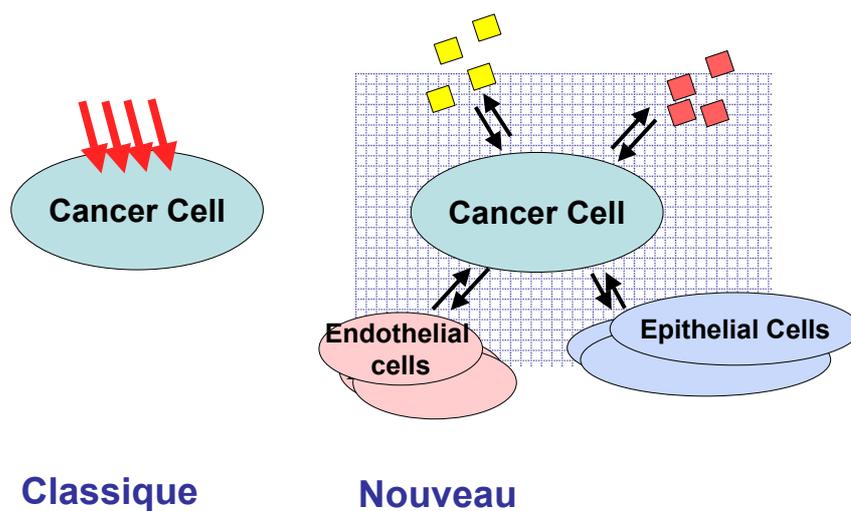
en 2019 ?

- 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



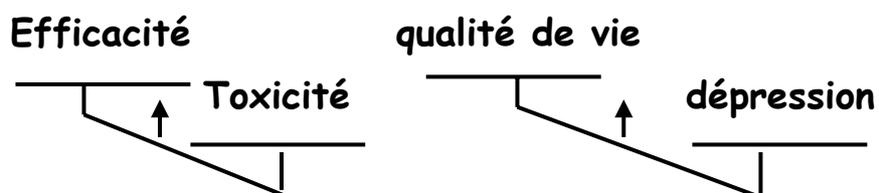
En 2019...

- 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

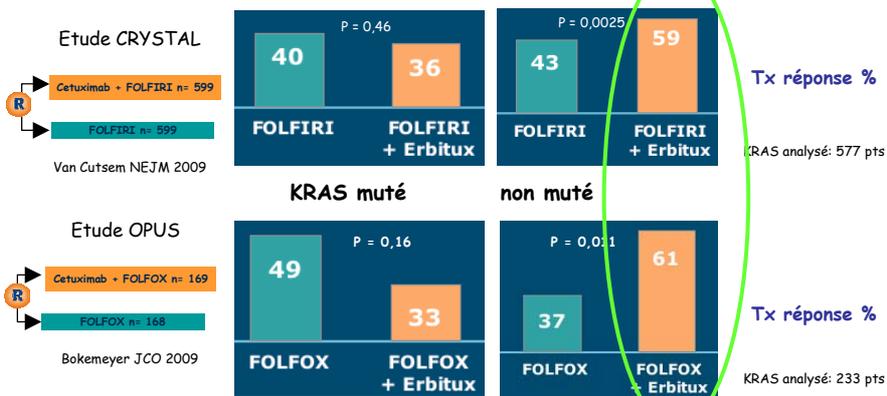
- **Bevacizumab** + CT : ?? Expression VEGF ?
- **Cetuximab** +/- CT: efficacité si **KRAS** non muté
- **Panitumumab** : idem «

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

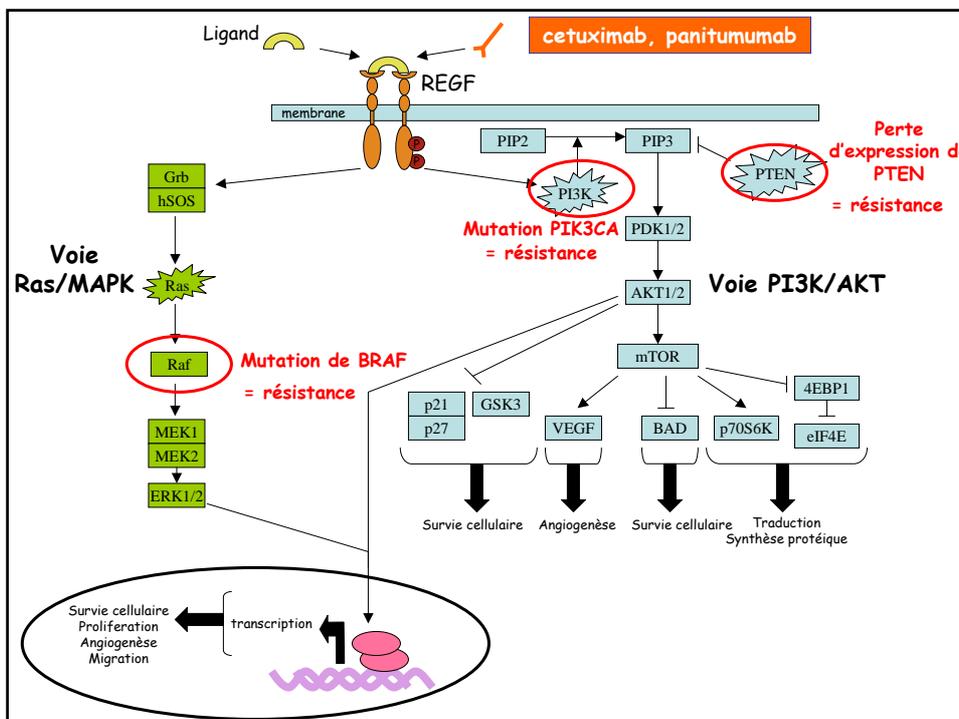
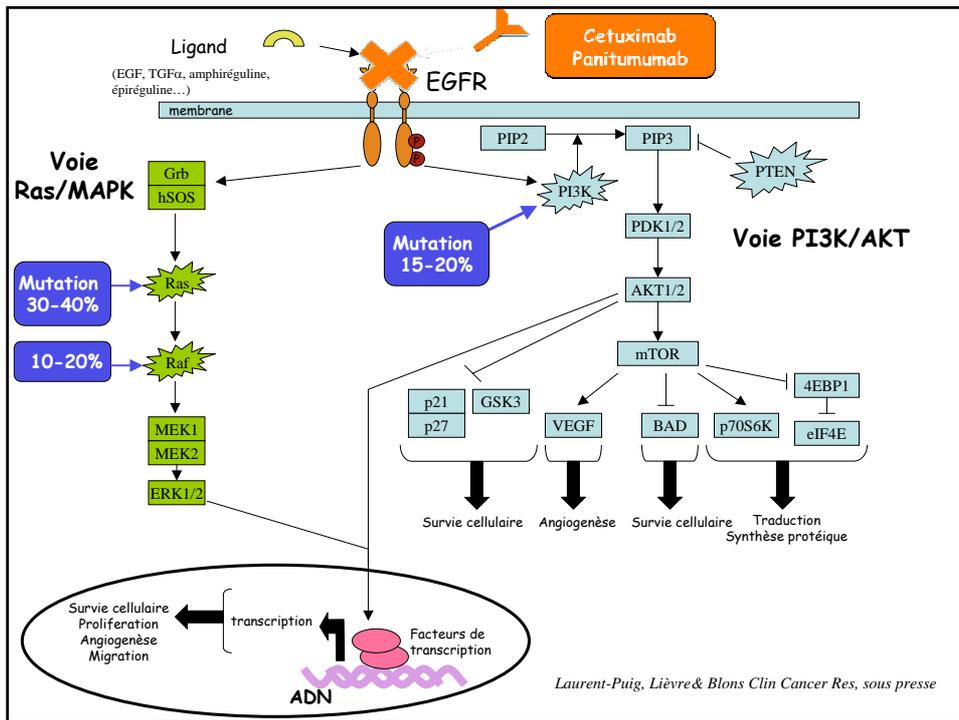
connaissances peu utilisées en dehors de KRAS !

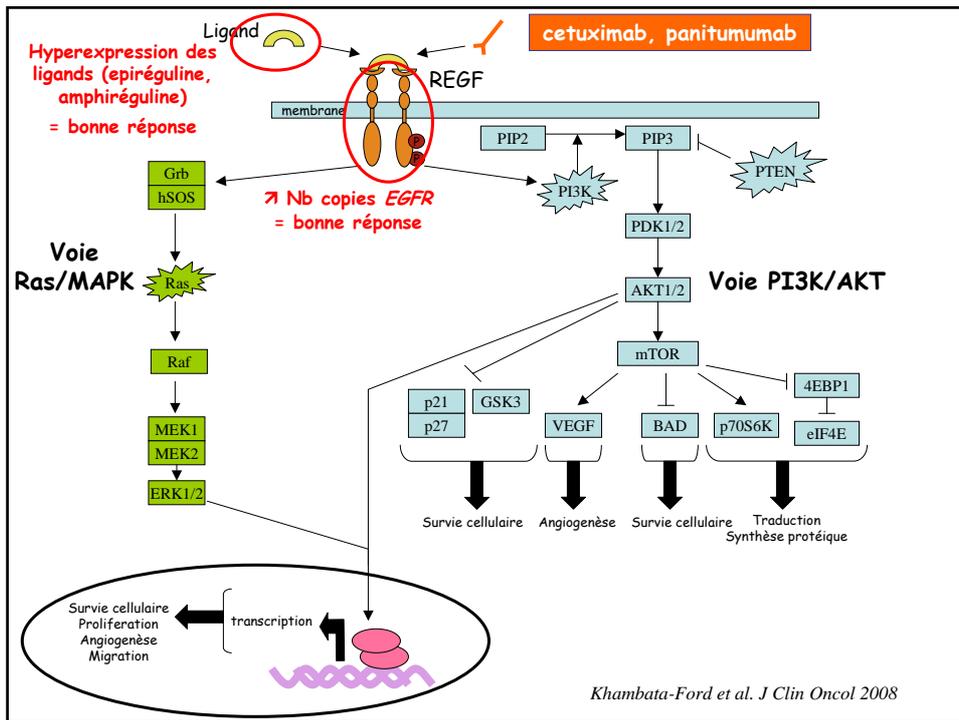
Mutations de KRAS et réponse aux anticorps anti-REGF

- 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





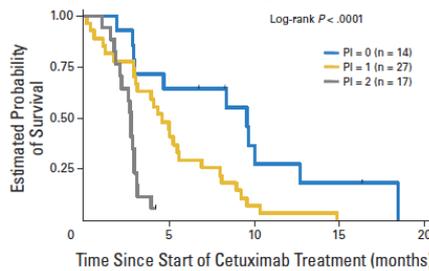
Polymorphismes des gènes FcγRIIa et FcγRIIIa

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	

Survie sans progression



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) +++

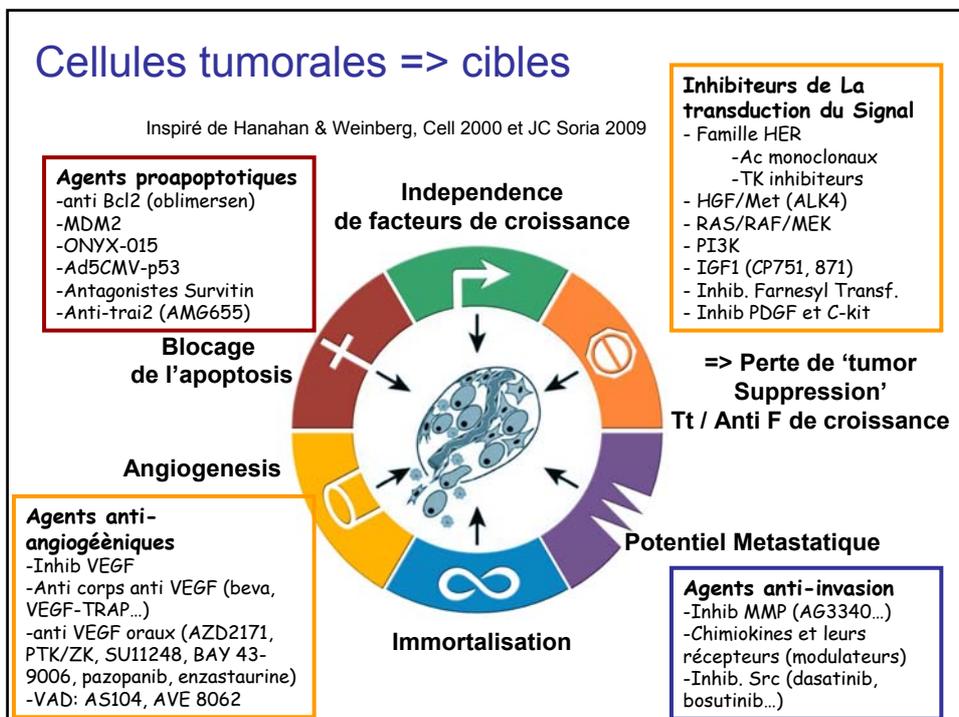
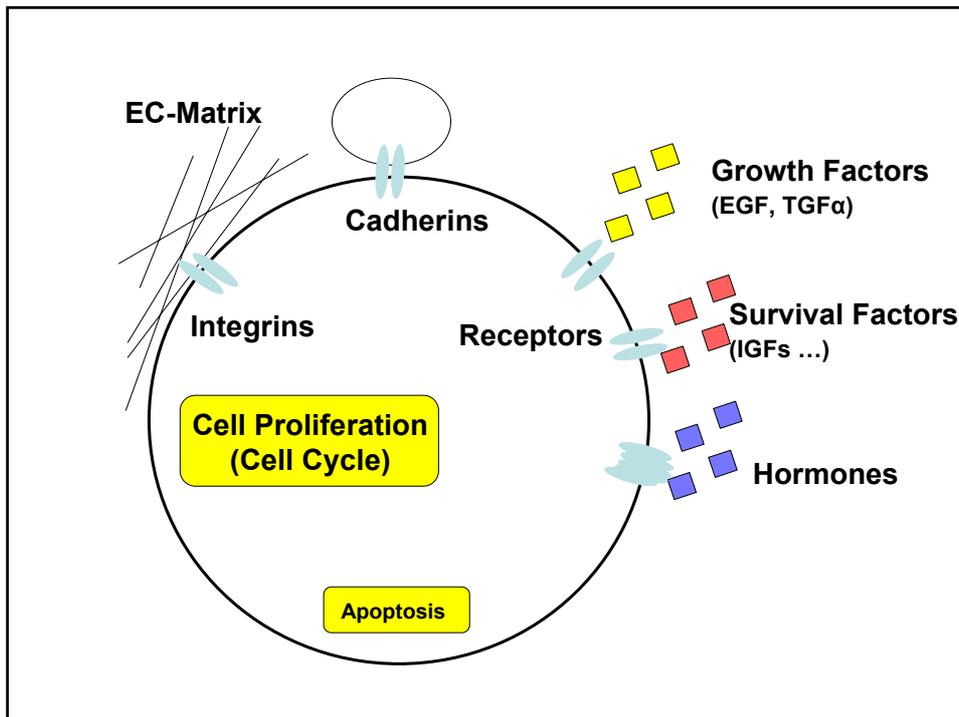
=> Congélation si possible +++

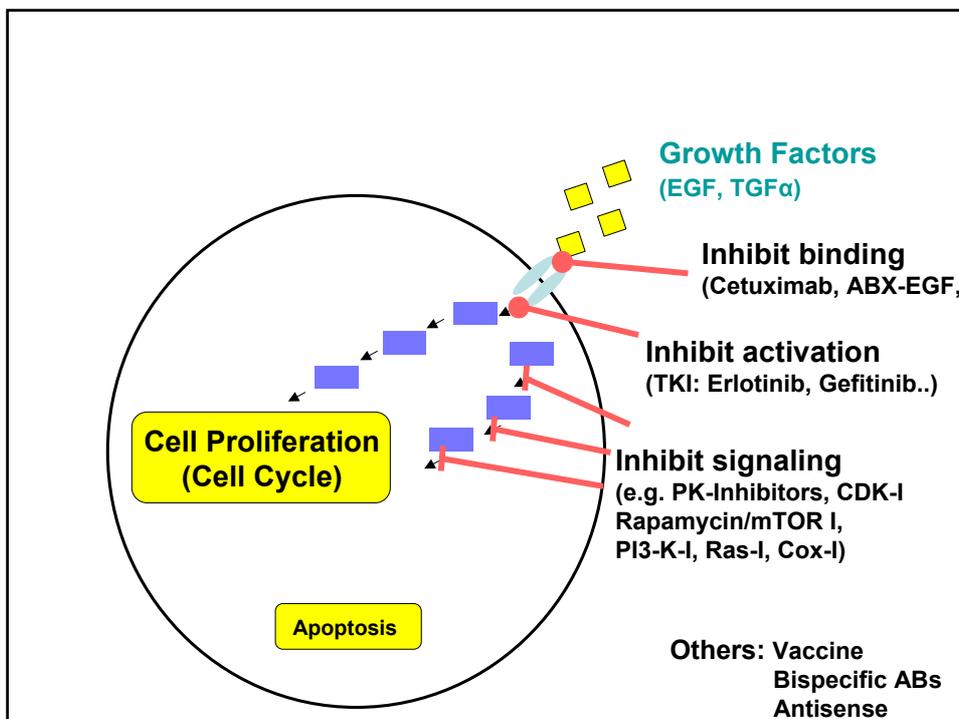
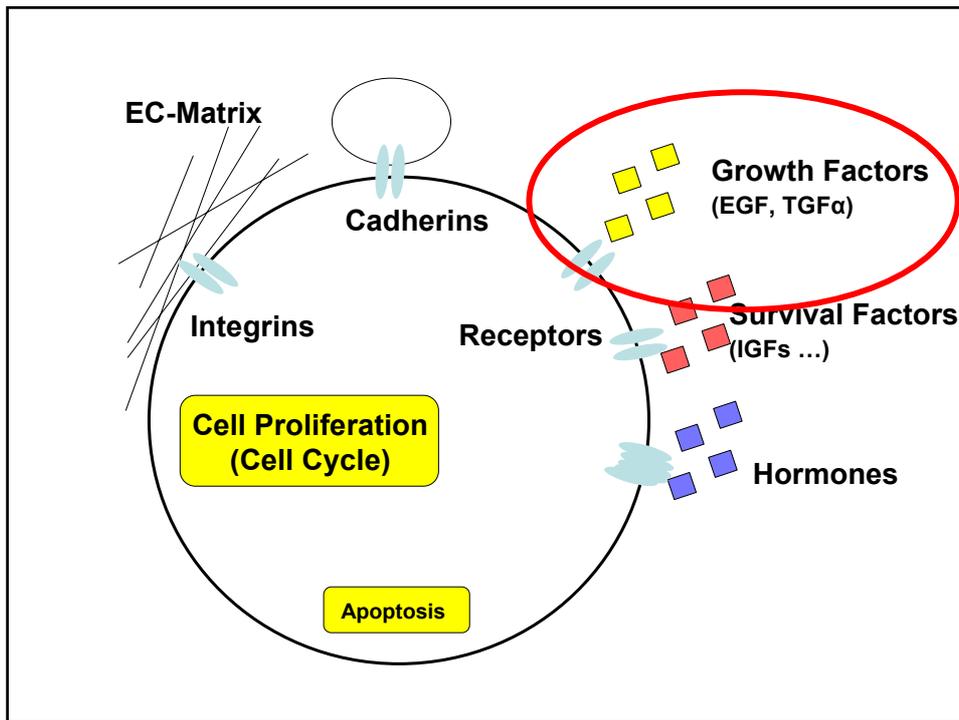
=> « puces » et tissumicroarray

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...

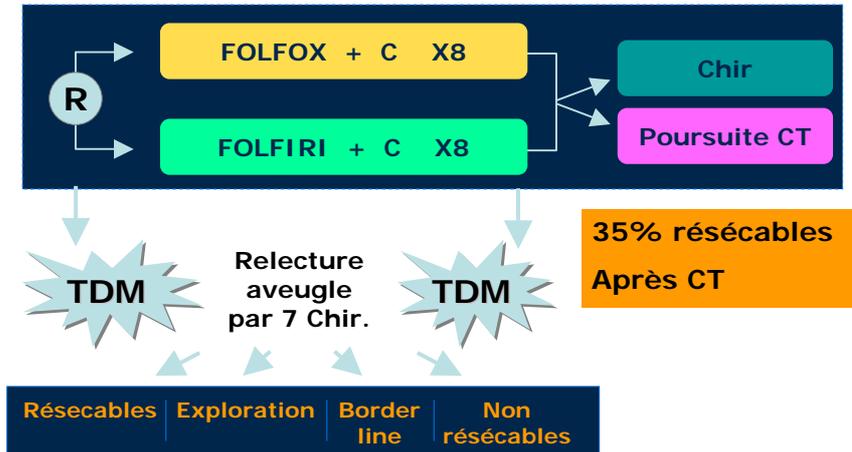
- Diagnostic M: Plus tôt et souvent fait
 - Meilleure surveillance et bilan
 - Meilleur « staging »
- Explorations plus précises: TEP-scan avec Nx marqueurs, IRM dynamique avec contraste plus spécifiques, échographie de contraste...
- Radiologues « plus » impliqués & spécialisés
- RCP spécialisés avec 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 Ytrium92, 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

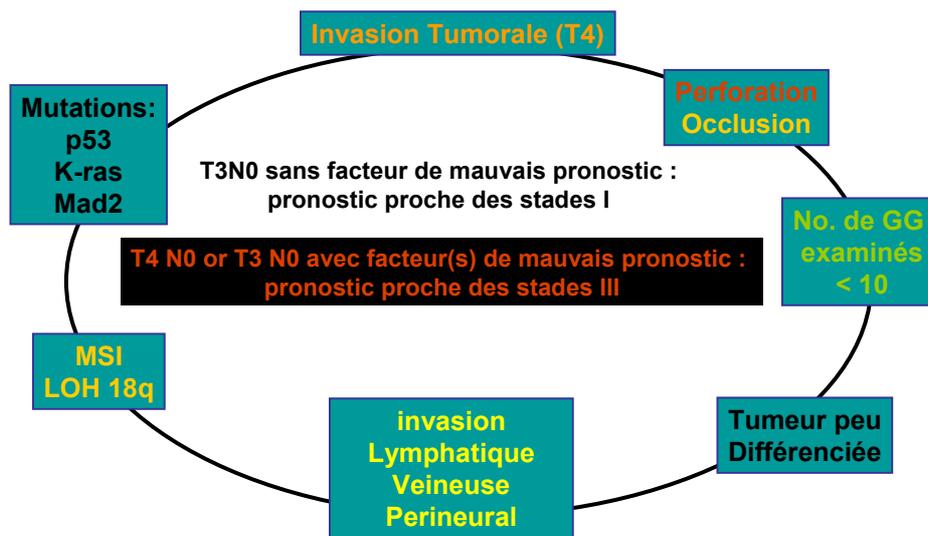
FOLFOX 3 mois vs 6 mois ?

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

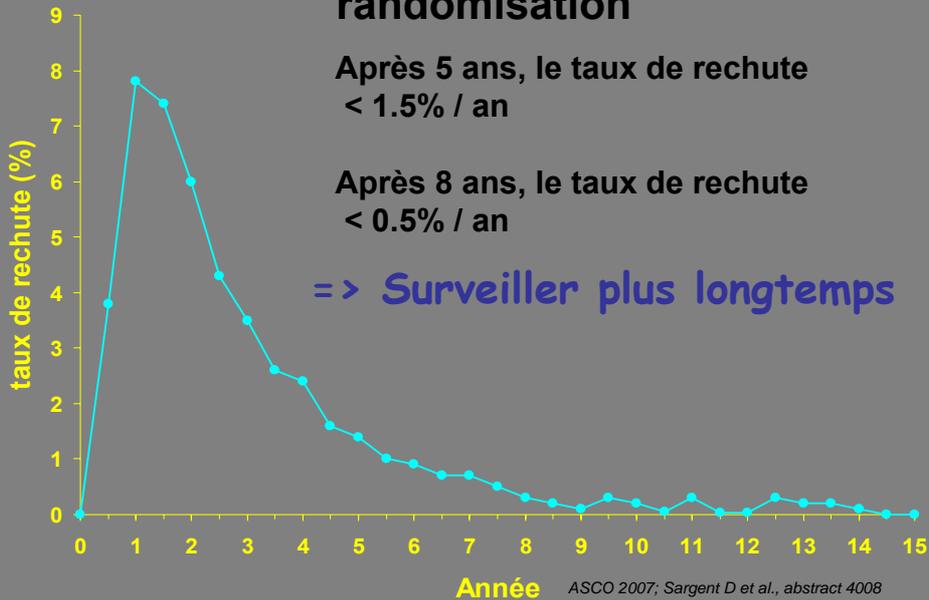
- Il existe une tendance en faveur de la chimiothérapie adjuvante (QUASAR)
- 2009 Le rapport bénéfice/risque pour les stades II est essentiel:(www.adjuvantonline.com)
 - T3N0 sans facteur de mauvais pronostic : pas d'indication
 - T4 N0 or T3 N0 avec facteur(s) de mauvais pronostic* : indication à un 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