

Cancer du colon droit: objectif réponse/résécabilité



Dr Julien Volet
Polyclinique Courlancy

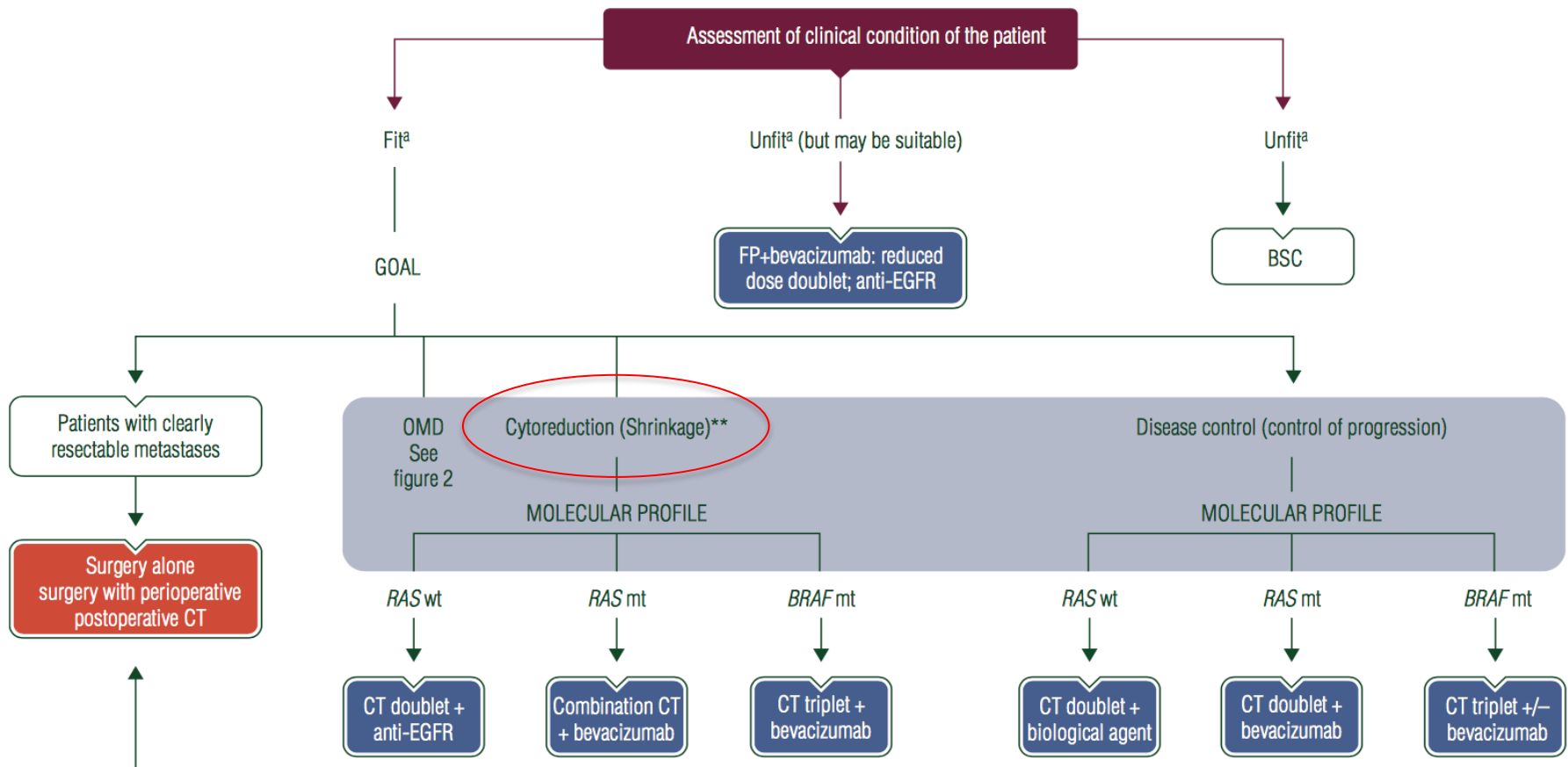


Lien d'intérêt

- Merck
- Amgen
- Sanofi
- Bayer

Cas Clinique

- Homme de 61 ans, état général OMS1
- Pas de comorbidité majeure; pas de contre indication à la chirurgie
- Douleur abdominale, alternance diarrhée constipation
- Adénocarcinome du colon droit MSS RAS/BRAFwt; métastases hépatiques exclusives bilobaires non résécables d'emblée



CONTEXTE

- Concerne les patients dont l'état général est conservé ou dont les métastases sont symptomatiques ...
- Concerne le plus souvent des patients dont les métastases sont sur un seul organe (foie +++)...
- Mais pas uniquement puisque le taux de réponse est corrélé à la survie !!

2 questions

- Beva ou anti EGFR ?
 - 2 phases III
 - 1 Phase II
- Bi ou Tri-chimiothérapie ?
 - 1 Phase III
 - 3 Phases II

Beva ou anti EGFR: quid à droite ?

		ORR	OR	p
FIRE 3 RASwt (n=88)	FOLFIRI+C	53%	1,11	0,81
	FOLFIRI+B	50%		
CALGB RASwt (n=149)	CT+C	42%	1,1	0,81
	CT+B	40%		
PEAK RAS/BRAFwt (n=36)	FOLFOX+P	63%	1,8	0,81
	FOLFOX+B	50%		

F

Right-sided colorectal cancer

study	n	Weight (%)	ORR	95% CI	P-value
CALGB/SWOG 80405	149	55.2	1.1	(0.6 , 2)	
FIRE-3	88	28.2	1.11	(0.48 , 2.59)	
PEAK	36	16.6	1.8	(0.6 , 5.4)	
Summary (FE)			1.2	(0.77 , 1.87)	0.432
Summary (RE)			1.2	(0.77 , 1.87)	0.432

Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, 95% CI = (0% , 94.2%)
P-value = 0.728 (χ^2 test)

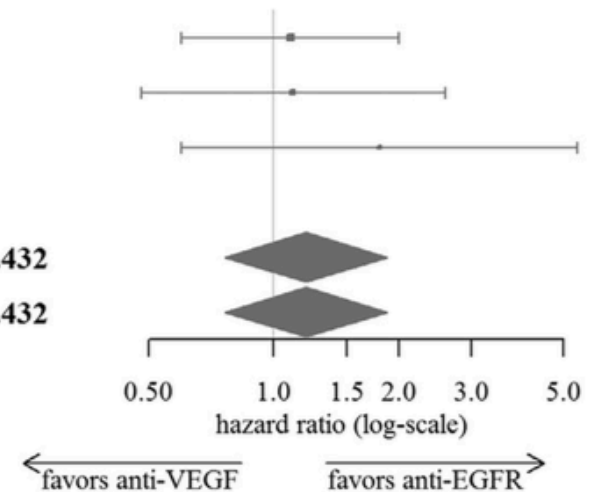
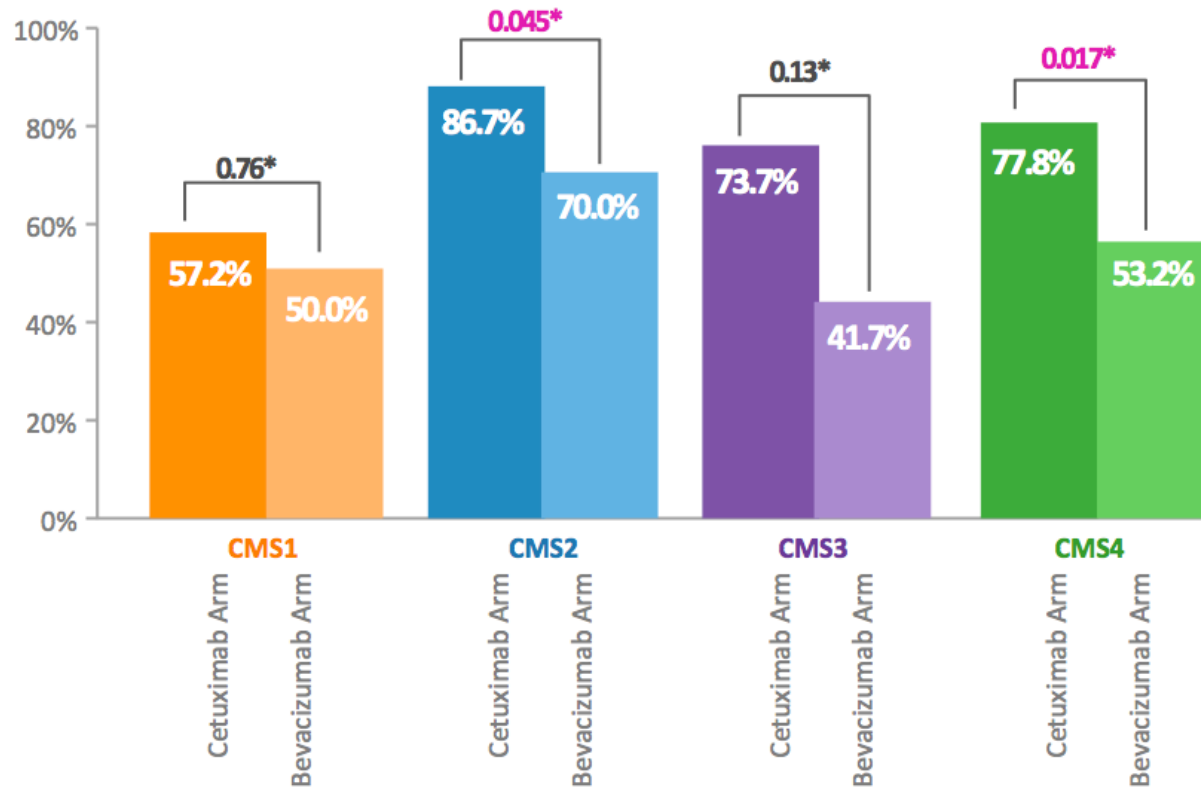


Fig. 3. (continued).

Quid du CMS ?

Réponse tumorale selon CMS chez les RAS sauvages



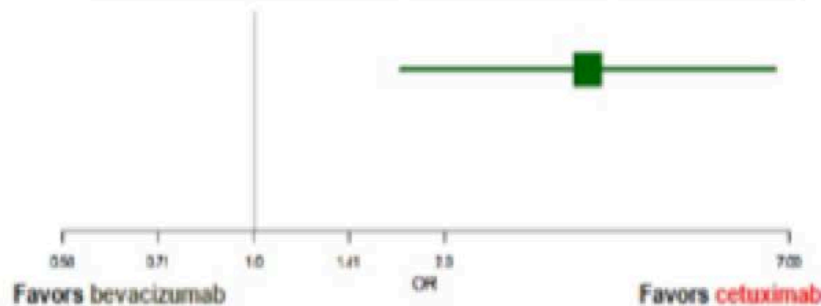
* = two-sided Fisher's p

Quid du MiR-31-3p ?

A

Low: MiR-31-3p < cut-off (n=245)

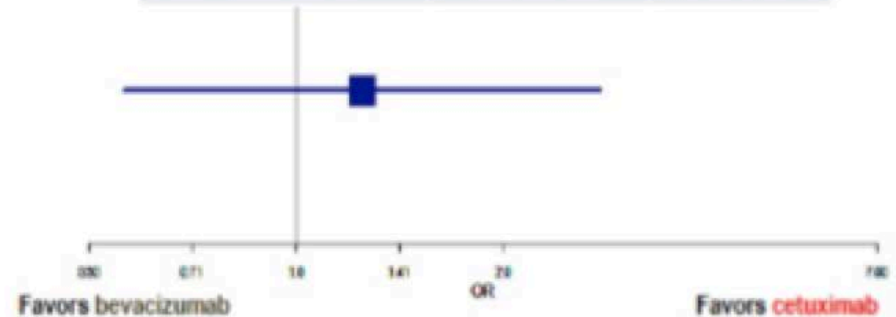
	Bevacizumab	Cetuximab
Responders (%)	73 (63 %)	82 (85 %)
Non-responders (%)	43 (37 %)	15 (15 %)
Missing response	12 excluded	20 excluded



B

High: MiR-31-3p ≥ cut-off (n=125)

	Bevacizumab	Cetuximab
Responders (%)	32 (55 %)	36 (64 %)
Non-responders (%)	26 (45 %)	20 (36 %)
Missing response	5 excluded	6 excluded



Bi ou Tri-chimiothérapie (2 ou 3+1)?

- 4 Essais aux *design* différents:

	Population sélectionnée	Rando CT	Rando BT	Quelle BT	Objectif principal
TRIBE n=508				Beva	PFS
METHEP2 n=256				Beva ou Cetux	Résection
OLIVIA n=80				Beva	Résection
VOLFI n=105				Pani	Réponse

Loupakis F et al, NEJM 2014

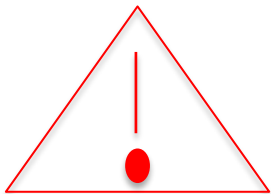
Ychou M et al, ASCO®2016 #3512

Gruenberger T et al, Ann Oncol 2015

Geissler M et al, ESMO®2017#4750

Taux de réponse

	BiCT+Beva	TriCT	TriCT+Beva	TriCt+anti EGFR	OR	p
TRIBE RASwt	56%		63%		1,28	0,66
OLIVIA	62%		81%		-	0,061
VOLFI		61%		86%	3,9	<0,05
VOLFI Colon droit n=18		37,5%		60%	2,5	0,637



Données concernant les CCR toutes localisations confondues

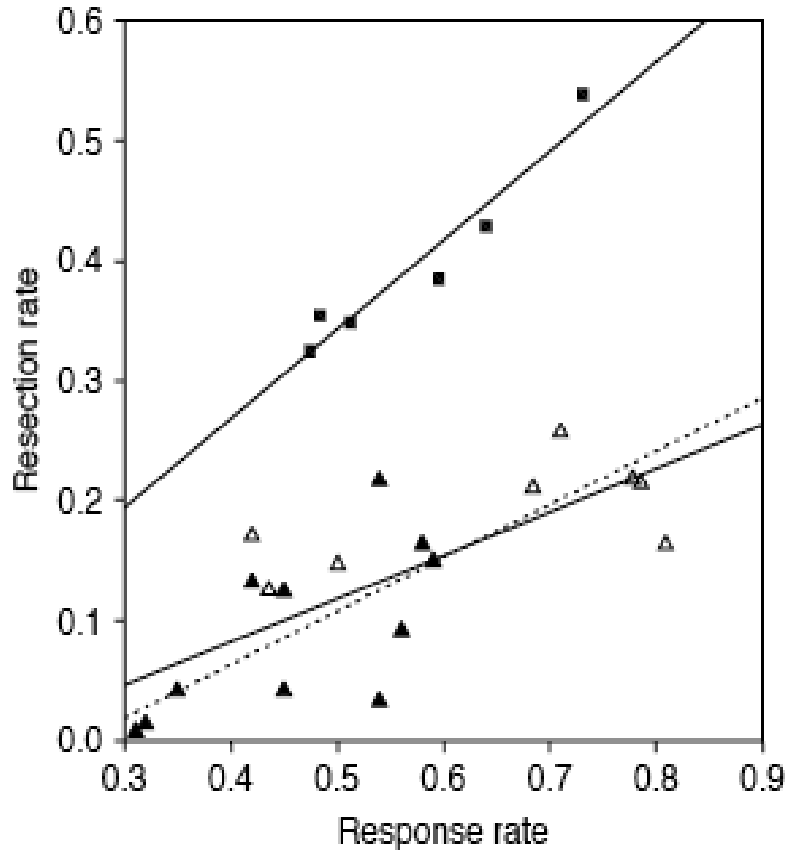
Taux de réponse: Population BRAFmt

	BiCT+Beva	TriCT	TriCT+Beva	TriCt+anti EGFR	OR	p
TRIBE BRAFmt n=28	42%		56%		1,82	ns
VOLFI BRAFmt n=16		22,2%		71,4%	8,75	0,126

Résection R0/R1

	BiCT+Beva	BiCT+Cetux	TriCT	TriCT+Beva	TriCt+anti EGFR	p
METHEP2	45,2%			56,9%		0,06
OLIVIA R0	23%			49%		0,02
VOLFI « sélectionnés »			36,4%		70%	0,12

ATTENTION A L'INTERPRETATION DU TAUX DE RESECTION !!



■ Métastases hépatiques exclusives
 $r=0,96$, $p=0,002$

▲ Patients non sélectionnés
 $r=0,74$, $p<0,001$

△ Patients non sélectionnés
(phases III)
 $r=0,67$, $p=0,024$

ATTENTION A LA TOXICITE DE LA QUADRITHERAPIE

Table 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events.*

Event	FOLFIRI plus Bevacizumab (N=254)	FOLFOXIRI plus Bevacizumab (N=250)	P Value
	no. (%)		
Neutropenia	52 (20.5)	125 (50.0)	<0.001
Febrile neutropenia	16 (6.3)	22 (8.8)	0.32
Diarrhea	27 (10.6)	47 (18.8)	0.01
Stomatitis	11 (4.3)	22 (8.8)	0.048
Nausea	8 (3.2)	7 (2.8)	1.00
Vomiting	8 (3.2)	11 (4.4)	0.49
Asthenia	23 (9.1)	30 (12.0)	0.31
Peripheral neuropathy	0	13 (5.2)	<0.001
Hypertension	6 (2.4)	13 (5.2)	0.11
Venous thromboembolism	15 (5.9)	18 (7.2)	0.59
Serious adverse events	50 (19.7)	51 (20.4)	0.91

El de grade 3-5 (%)	mFOLFOXIRI + panitumumab (n = 63)	FOLFOXIRI (n = 33)	p
≥ 1 El sévère	41	18	0,039
≥ 1 El sévère lié au traitement	33	12	0,029
Hématologique	2	6	0,266
Digestif	25	3	0,009
Infections	16	12	0,766
G-CSF	33	15	0,089

	BiCT, N (%)	TriCT, N (%)	Total, N (%)
Grade ≤2	78 (62.4)	74 (58.3)	152 (60.3)
Grade ≥3	47 (37.6)	53 (41.7)	100 (39.7)

The severe toxicity rate (Grade ≥3) was 37.6% for BiCT vs 41.7% for TriCT (p=0.503).

EN PRATIQUE

- Le taux de réponse doit être pris comme objectif le plus souvent possible (même en l'absence de résection)
- A droite, les taux de réponse sont au moins aussi bons avec les anti-EGFR qu'avec le bevacizumab
- La quadrithérapie (3+1) augmente le taux de réponse et la toxicité
- La quadrithérapie avec anti-EGFR est faisable et semble efficace