

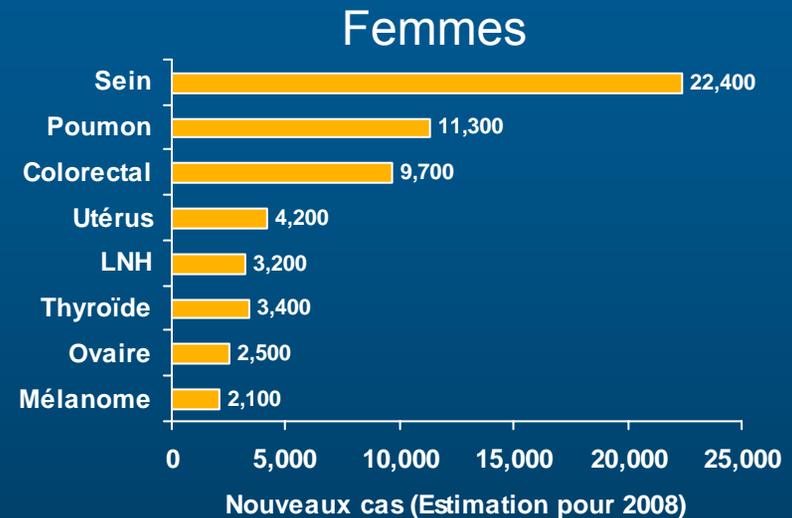
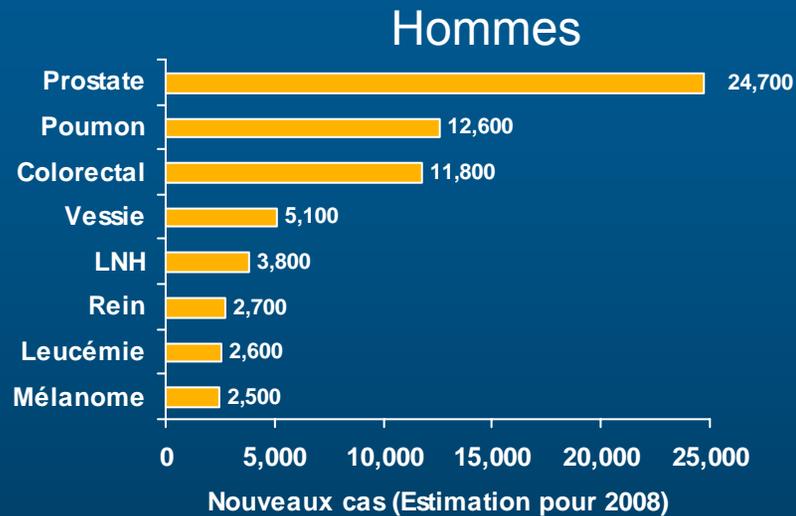
# Chimiothérapie du cancer colorectal

Docteur Jean Lépine  
Octobre 2008

# Plan

- Traitements de première ligne
- Stratégie « OPTIMOX »  
et interruption des traitements.
- Agents ciblés anti-EGFR

# Incidence du cancer colorectal au Canada.



## TISA – Hommes (2008)

Cancer de la prostate 129

Cancer du poumon 67

Cancer colorectal 62

## TISA – Femmes (2008)

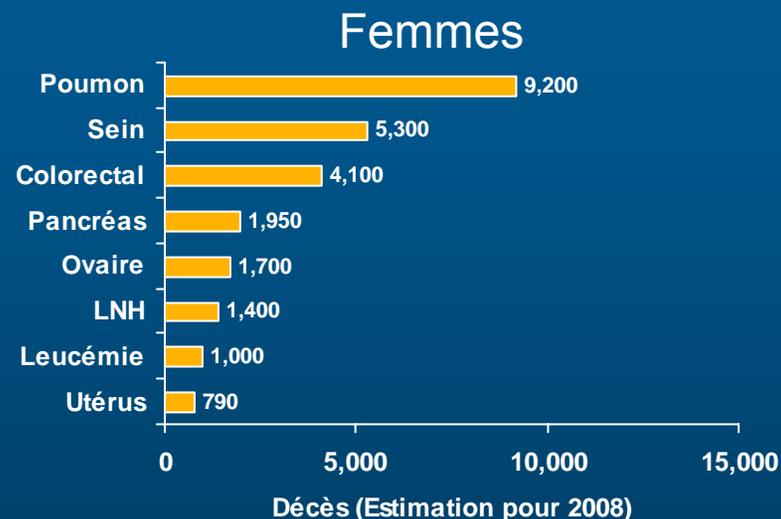
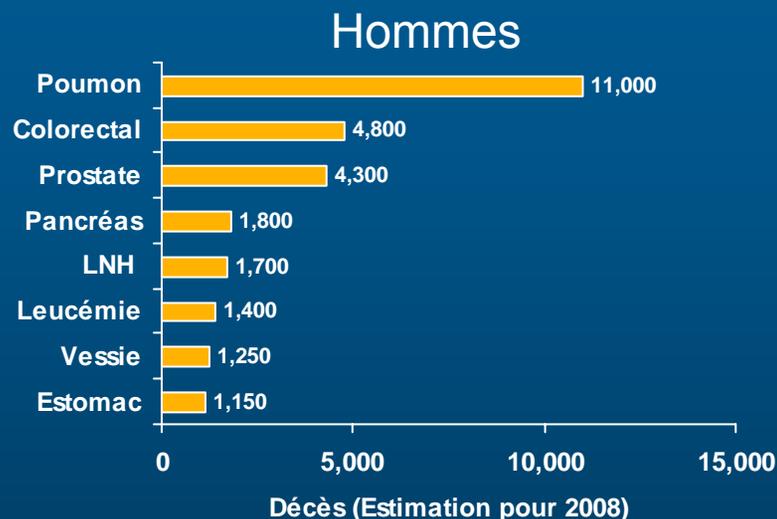
Cancer du sein 103

Cancer du poumon 51

Cancer colorectal 41

TISA = taux d'incidence standardisé selon l'âge par 100 000 individus par année LNH = lymphome non hodgkinien

# Mortalité associée au cancer colorectal.



## TMSA – Hommes (2008)

Cancer du poumon 59

Cancer colorectal 26

Cancer de la prostate 24

## TMSA – Femmes (2008)

Cancer du poumon 40

Cancer du sein 22

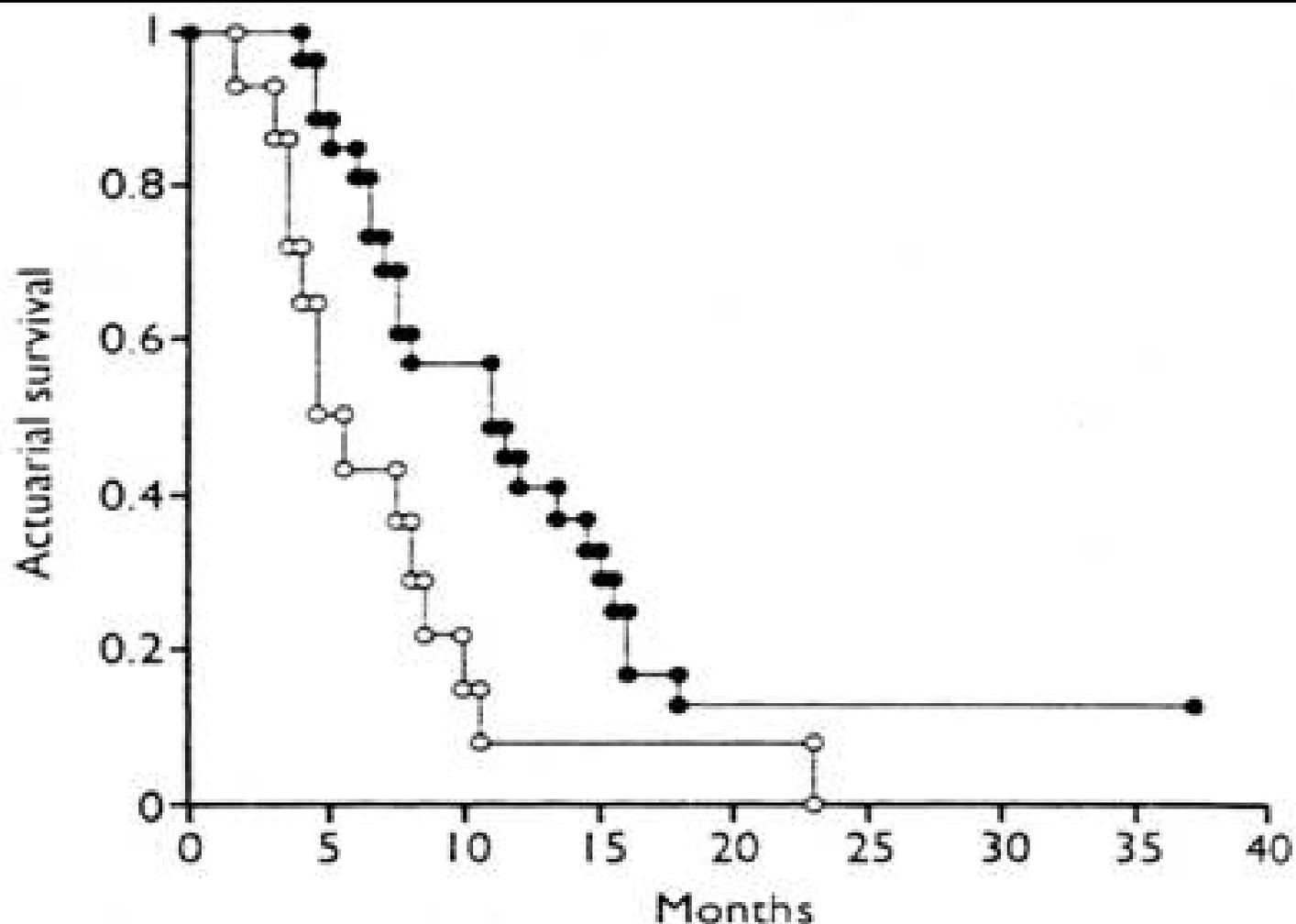
Cancer colorectal 16

TMSA = taux de mortalité standardisé selon l'âge par 100 000 individus par année; LNH = lymphome non hodgkinien

# Cancer colorectal

<u>Stade</u>	<u>Survie 5 ans</u>
I	> 90 %
II	80 %
III	60 %
IV	8 %

# Chemotherapy Offers a Survival Advantage over BSC in mCRC

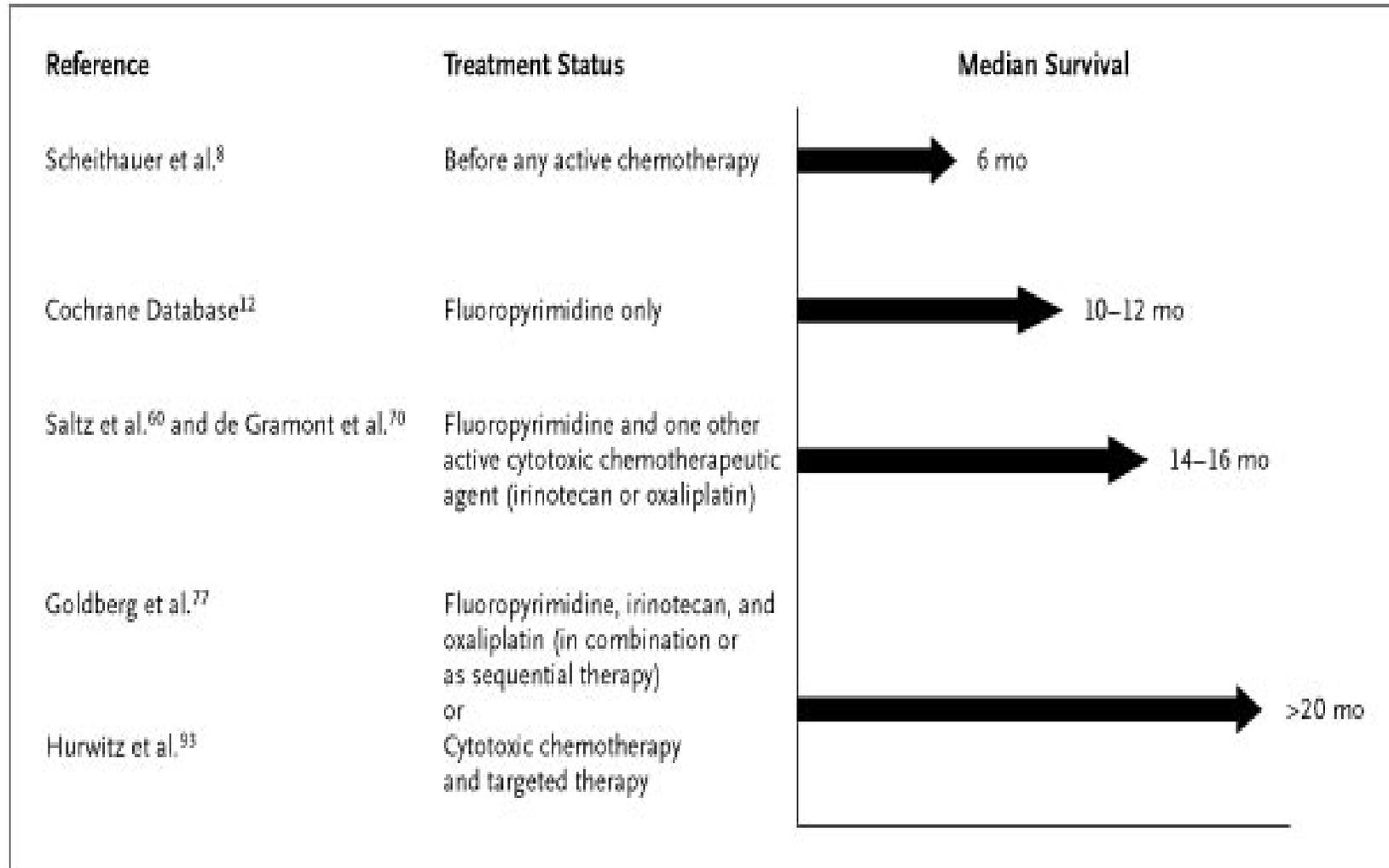


—Survival of patients with metastatic colorectal cancer randomised to chemotherapy plus supportive care (●—●) and to supportive care alone (○—○)

# 1957-1996...

- 5-FU prolonge la survie médiane (6→11 mois)
- Leucovorin potentialise le 5-FU :  
réponse 5-18 % → 23 %  
survie 10-12 mois
- Meilleur index thérapeutique si le 5-FU est donné en perfusion prolongée

## Trends in the Median Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer



# US Approved Agents in mCRC

YEAR	1 <sup>ST</sup> LINE	SALVAGE
1991	LV	
1996, 1998		Irinotecan
2000	Irinotecan	
2001	Capecitabine	
2002		Oxaliplatin
2004	Oxaliplatin, Bevacizumab	Cetuximab
2006		Bevacizumab, Panitumumab

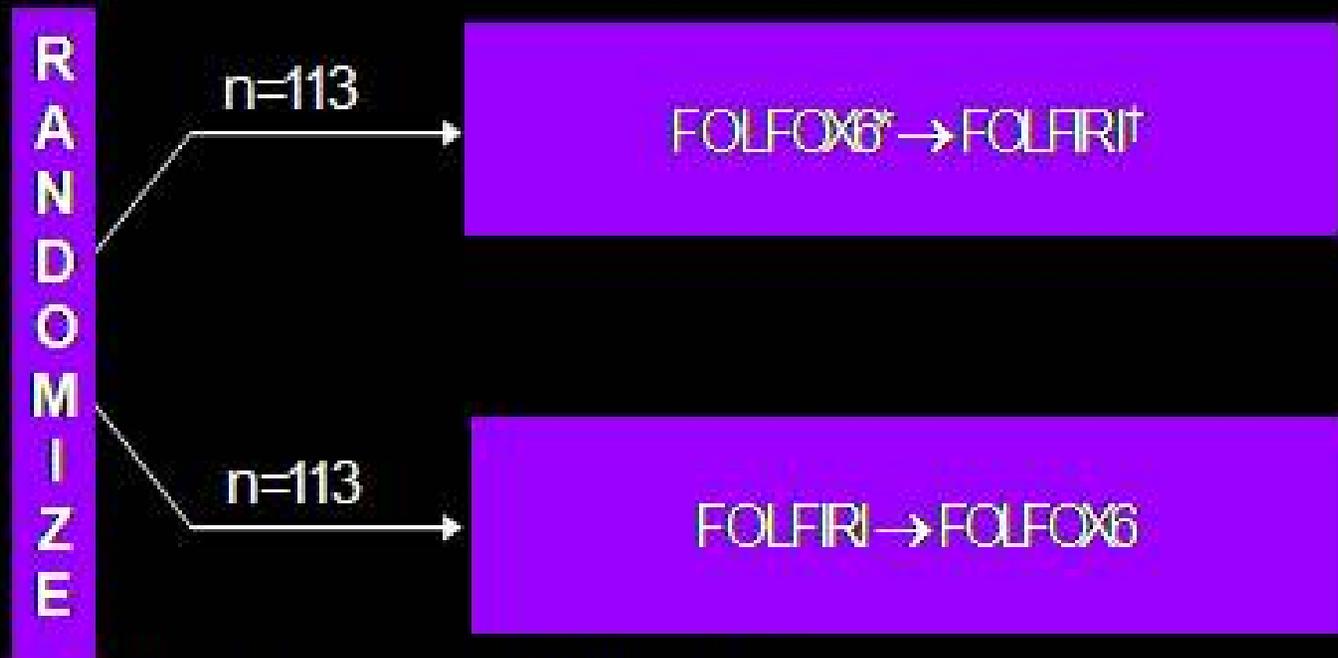
# How Much Better Do We Do By Adding a New Drug: Summary Efficacy Data on Irinotecan + 5-FU/LV

	Saltz	Douillard
Response Rate	39%	41%
Time to Progression	7 mos	6.7 mos
Overall Survival	14.4 mos	16.8 mos

## How About Oxaliplatin: Summary Phase III Trial of First-Line FOLFOX4 vs. LV5FU2 (Efficacy)

	LV5FU2	FOLFOX4	P Value
ORR(%)	22	51	.0001
PFS(mo)	6.2	9.0	.0003
OS(mo)	14.7	16.2	.12

# Phase III Trial of First-Line FOLFIRI/FOLFOX6



Regimens: oxaliplatin\* (100 mg/m<sup>2</sup>) or irinotecan† (180 mg/m<sup>2</sup>) IV +  
LV 200 mg/m<sup>2</sup> over 2 hours d 1, 5-FU 2,400-3,000 mg/m<sup>2</sup> over 46 hours

Primary endpoint: TTP

Secondary endpoints: ORR, safety

# Efficacy

	Arm A-FOLFIRI	Arm B-FOLFOX	P
1st line ORR (%)	56	54	NS
1st line PFS (mo)	8.5	8.0	.26
2nd PFS (mo)	14.2	10.9	.64
Overall Survival (mo)	21.5	20.6	.99

# FOLFOXIRI SCHEDULE



Repeated every 14 days

# Bévacizumab

- Anti-angiogénèse
- Survie médiane↑ environ 4 mois  
(survie totale > 20 mois)
- Efficace en 1<sup>re</sup> ligne (5mg/kg)  
et 2<sup>e</sup> ligne (5-10 mg/kg)
- Considéré standard en première ligne,  
à moins de contre-indications
- Au Québec, disponible pour une seule ligne de  
traitement (1<sup>e</sup> ou 2<sup>e</sup>), jusqu'à progression

# Bévacizumab : surveillance

- Réaction à l'infusion : 1<sup>e</sup> < 3 %, sévère 0.2 %
- Hypertension artérielle : > 20 % : TA Q 2-3 sem.
- Protéinurie: surveillance Q mois?
- Autres : surveillance clinique
  - saignements
  - thrombose artérielle
  - plaies, chirurgies
  - infections abdominales (perforation, fistule)

# Bévacizumab :

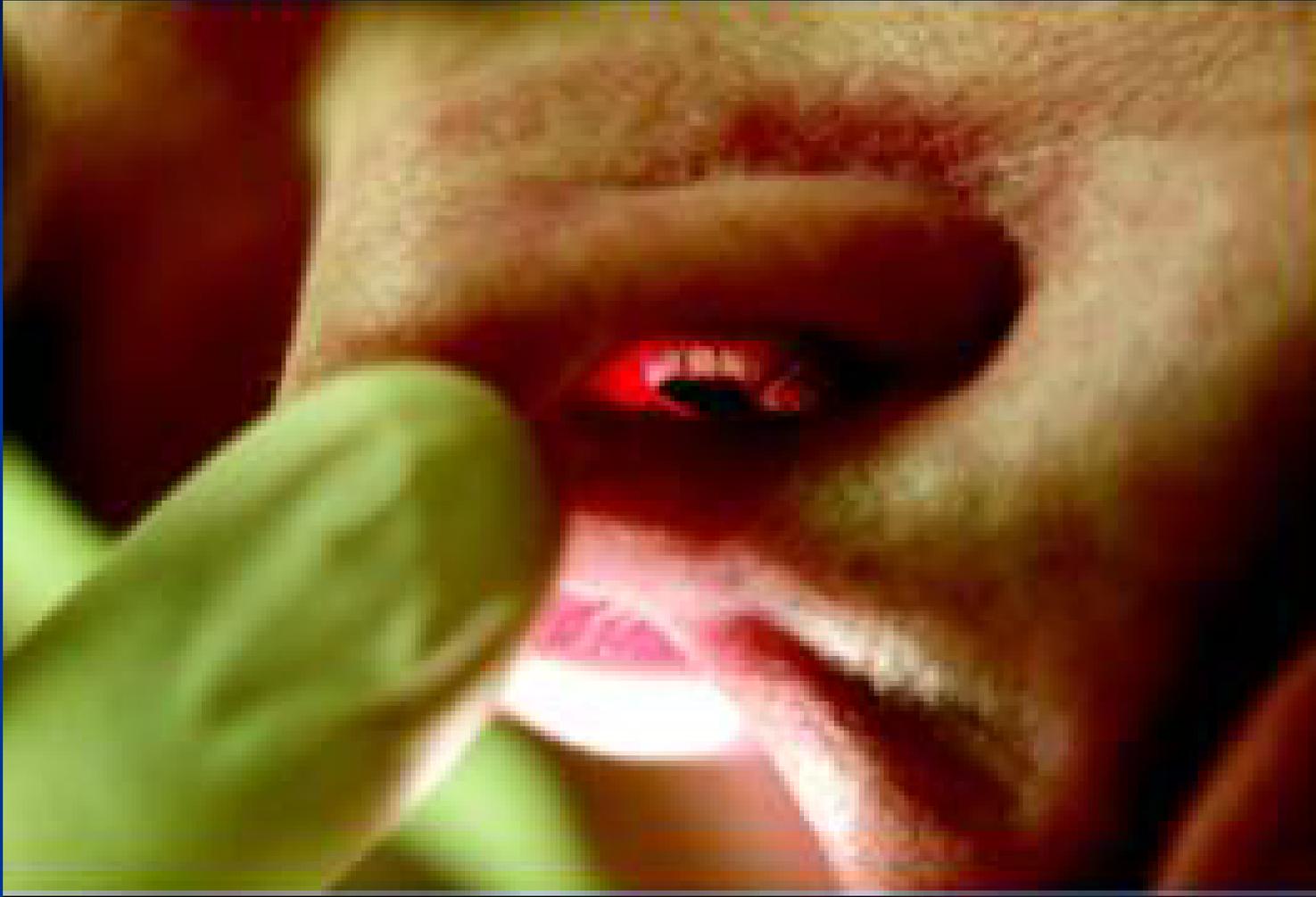
## interruption temporaire

- Hypertension artérielle non contrôlée
- Protéinurie modérée :  $> 2$  gm/24 heures
- Saignements mineurs
- Thrombose artérielle minime ou incertaine
- Guérison de plaies
- Chirurgie : (demi-vie = 3 sem.)  
cesser 6 semaines pré-op  
reprendre 4 semaines post-op

# Bévacizumab : interruption permanente

- Thrombose artérielle
- Saignement majeur
- Perforation intestinale
- Déhiscence de plaie tardive
- Hypertension artérielle maligne
- Leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS)
- Grossesse et allaitement

... **Jamais de réduction de dose**



# Quel est le meilleur traitement de première ligne?

## ■ Irinotécan (FOLFIRI)

- Toxicités médullaire et digestive mieux tolérées en première ligne (??)
- Moins facile à combiner à la capécitabine
- Toxicité hépatique: stéatohépatite

## ■ Oxaliplatine (FOLFOX)

- Durée de traitement limitée par la neurotoxicité
- Combinaison avec la capécitabine semble équivalente au 5-FU
- Toxicité hépatique : obstruction sinusoidale (meilleur choix pré-hépatectomie)

## Quel est le meilleur traitement de première ligne?

- I+O+FU/LV (FOLFOXIRI)
  - Peu utilisé malgré efficacité/toxicité établie
  - Choisi parfois lorsqu'une réponse rapide est souhaitée
- Bévacizumab (Avastin<sup>®</sup>)
  - Indiqué en première ligne, si possible
  - Modifie peu la toxicité de la chimiothérapie
  - Toxicité spécifique à surveiller

**La capécitabine peut-elle  
être substituée aux perfusions  
de 5-FU?**

## ASCO2007:XELOX-1 / N016986 study design

---

**Recruitment  
June 2003 – May 2004**

<b>XELOX n=317</b>
<b>FOLFIR4 n=317</b>

**Initial 2-arm  
open-label study  
(n=634)**

**Recruitment  
Feb 2004 – Feb 2005**

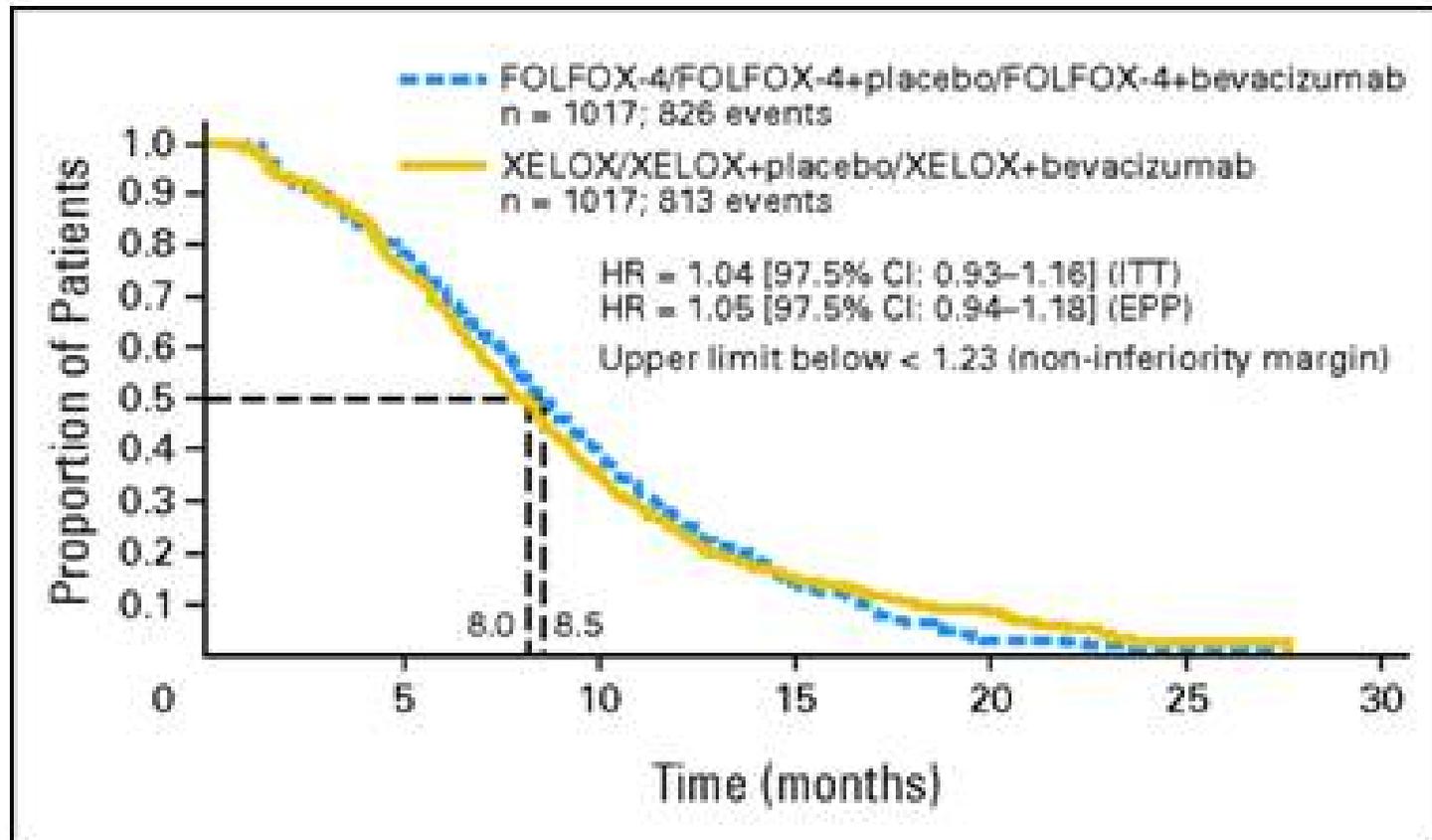
<b>XELOX+placebo n=350</b>	<b>XELOX+ bevacizumab n=350</b>
<b>FOLFIR4+placebo n=351</b>	<b>FOLFIR4+ bevacizumab n=349</b>

**Protocol amended to 2x2 placebo-controlled design after  
bevacizumab phase III data became available (n=1400)**

**Courtesy Dr. Cassidy**

## XELOX vs. infusate

### FOLFOX-4 vs. Progression-Free Survival (intent-to-treat population)



Cancer, J. et al. J Clin Oncol. 2009;27(27):3687-3694

# Chemotherapy with or Without Bevacizumab: Efficacy

	Bev + chemox	Chemox	Hazard Ratio (p value)
PFS(mo.)	9.4	8	0.83 (0.0023)
PFS CapOX (mo.)	9.3	7.4	0.77 (0.0026)
PFS FOLFOX4 (mo.)	9.4	8.6	0.89 (0.1871)
OS (mo.)	21.3	19.9	0.89 (0.077)

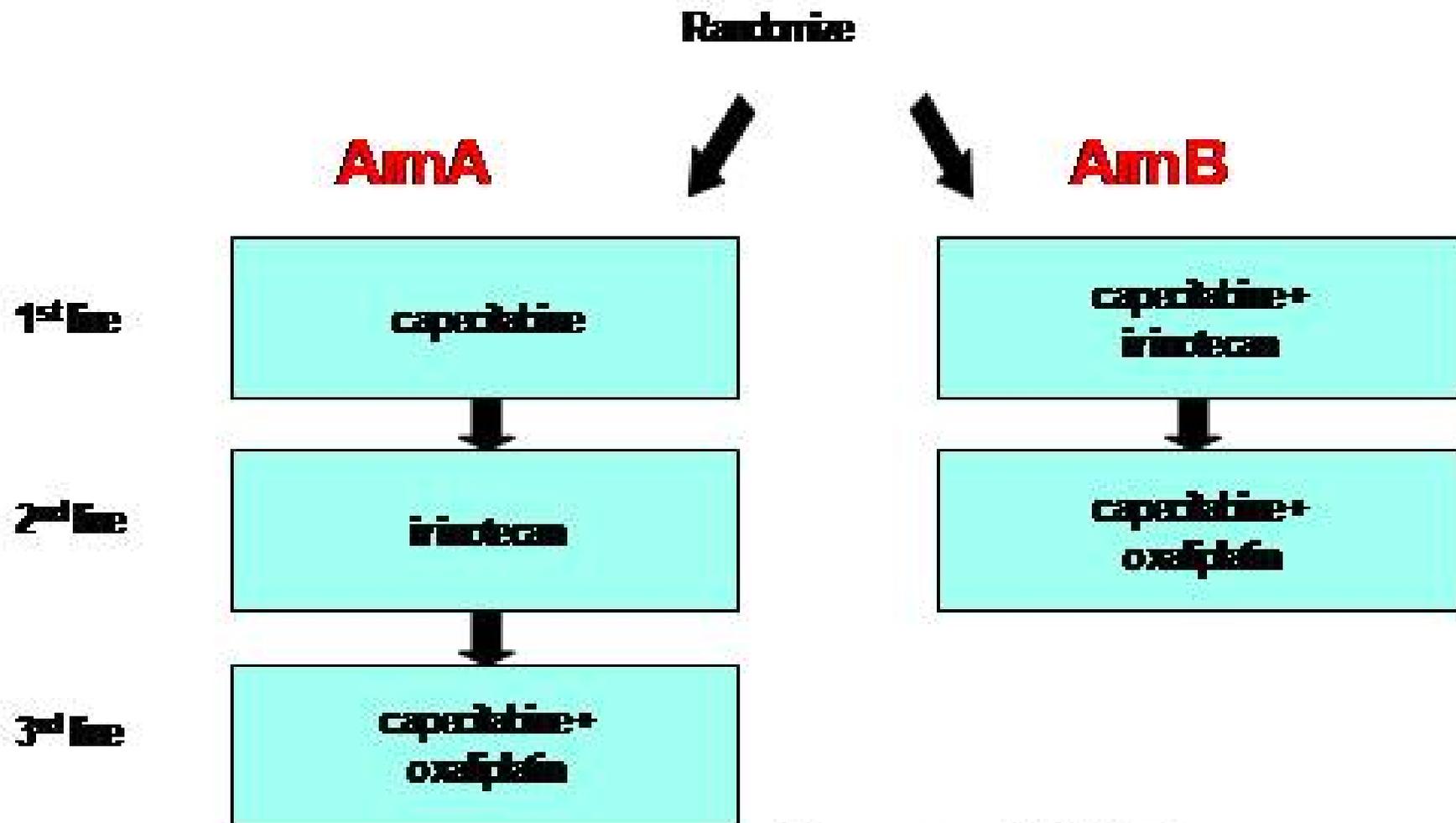
# Capécitabine versus 5-FU

- Toxicité et efficacité équivalentes
- Capécitabine moins exigeante (fréquence, perfusion i.v.)
- Capécitabine nécessite un transit digestif adéquat
- Ajout du Bévacicizumab :
  - Prolonge la survie sans progression, mais à un degré moindre que prévu?
  - Poursuivre le Bévacicizumab lorsque l'on interrompt une partie de la chimio (oxaliplatine)

**La thérapie séquentielle  
(monochimiothérapie)  
a-t-elle encore sa place?**

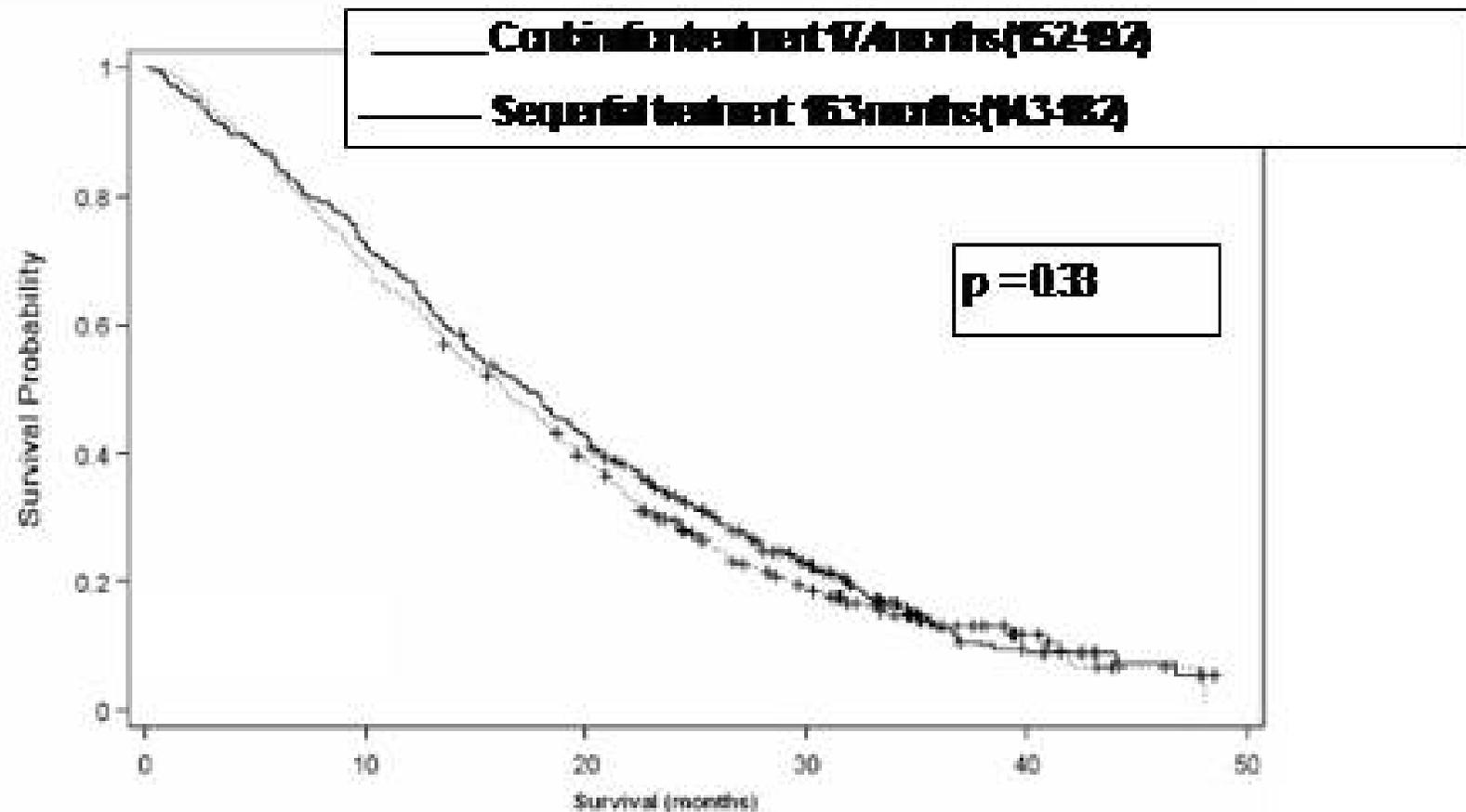
# SCHEDULING: CARO study

## CKT0200207



Courtesy Funt, FASCO2007

# Median overall survival



Updated Lancet 370:105, 2007

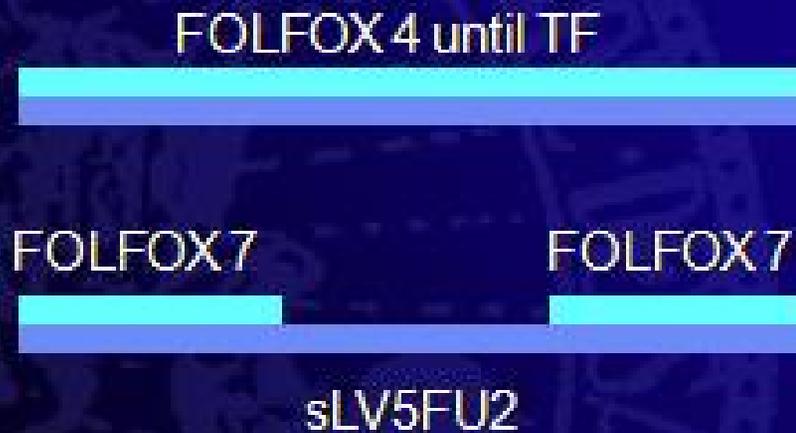
# Thérapie combinée versus séquentielle

- La polychimiothérapie est habituellement utilisée mais plusieurs études (4 500 patients) n'ont pas montré l'infériorité de la thérapie séquentielle.
- Les meilleurs candidats à la thérapie séquentielle ne sont pas connus.
- Le tiers des sujets d'étude ne recevront qu'un seul médicament de la séquence; la survie globale reste comparable.
- L'impact sur les chirurgies des métastases n'a pas été étudié.
- La combinaison avec les agents biologiques reste à définir.
- Une monochimiothérapie de première ligne (+ Bévacizumab) est une option acceptable dans la maladie métastatique.

**La stratégie « OPTIMOX »  
est-elle efficace et sécuritaire?**

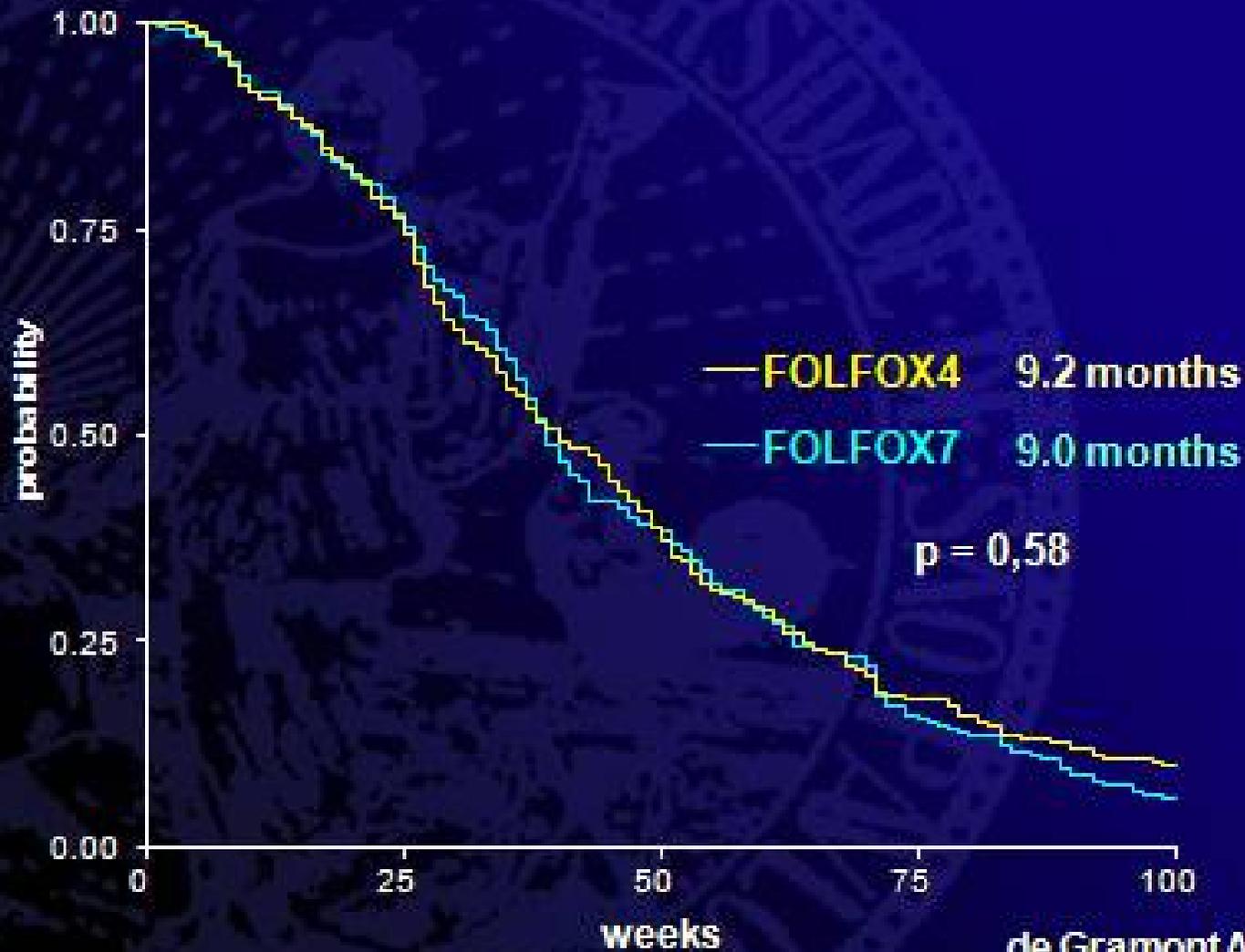
# OPTIMOXI Design

mCRC  
N=620



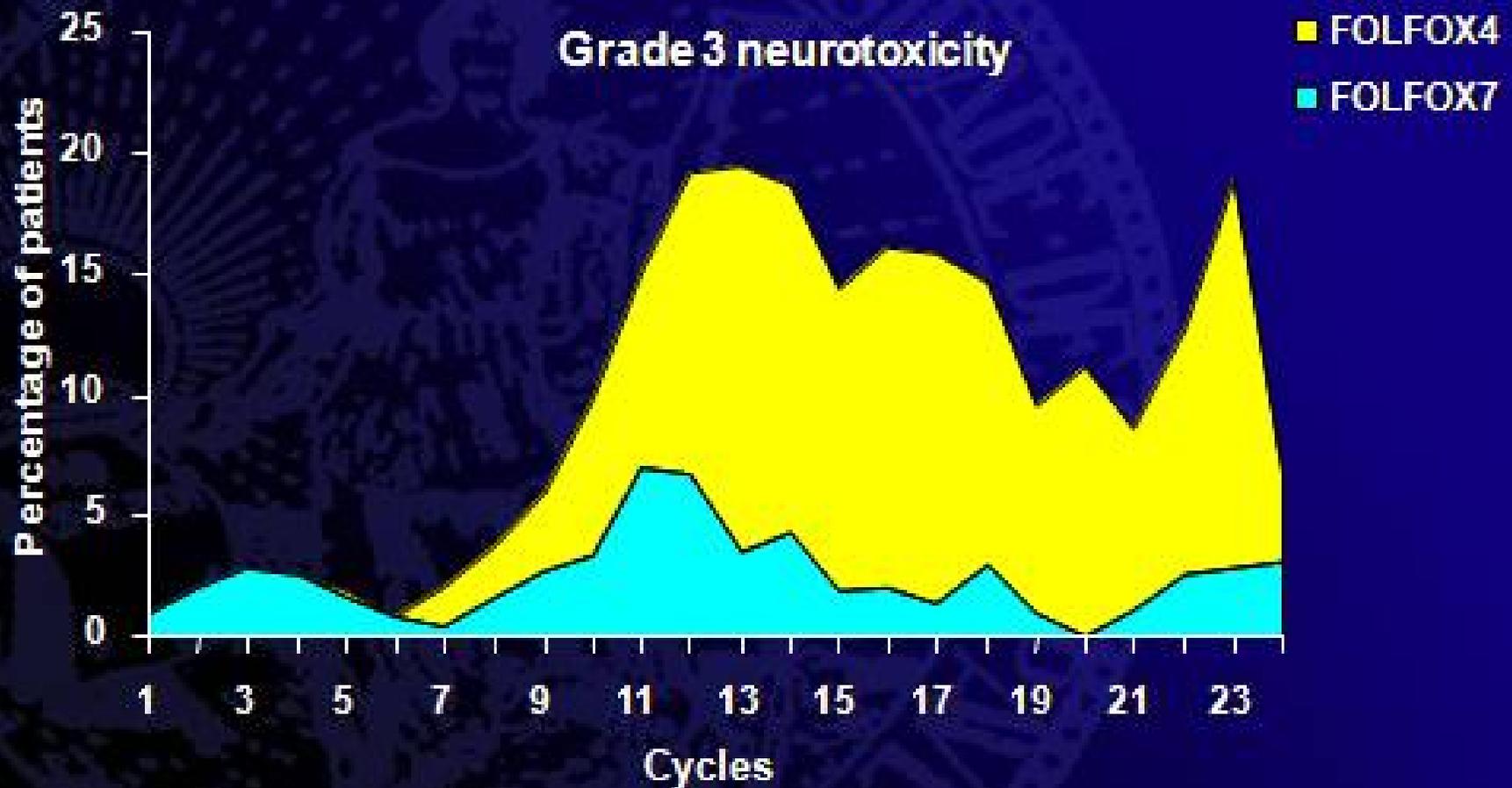
# OPTIMOXI

## Progression-free Survival



de Gramont ASCO, 2004

# OPTIMOX I: Neurotoxicity



*Tournigand et al, JCO 2006*

# OPTIMOX 2 Study design

- maintenance therapy vs chemotherapy-free interval with oxaliplatin stop and go



Only 6 patients in both arms had FOLFOX reintroduction more than 30 days after the first progression

# CHEMOTHERAPY

## mFOLFOX7



## sLV5FU2



## OPTIMOX 1

Baseline progression



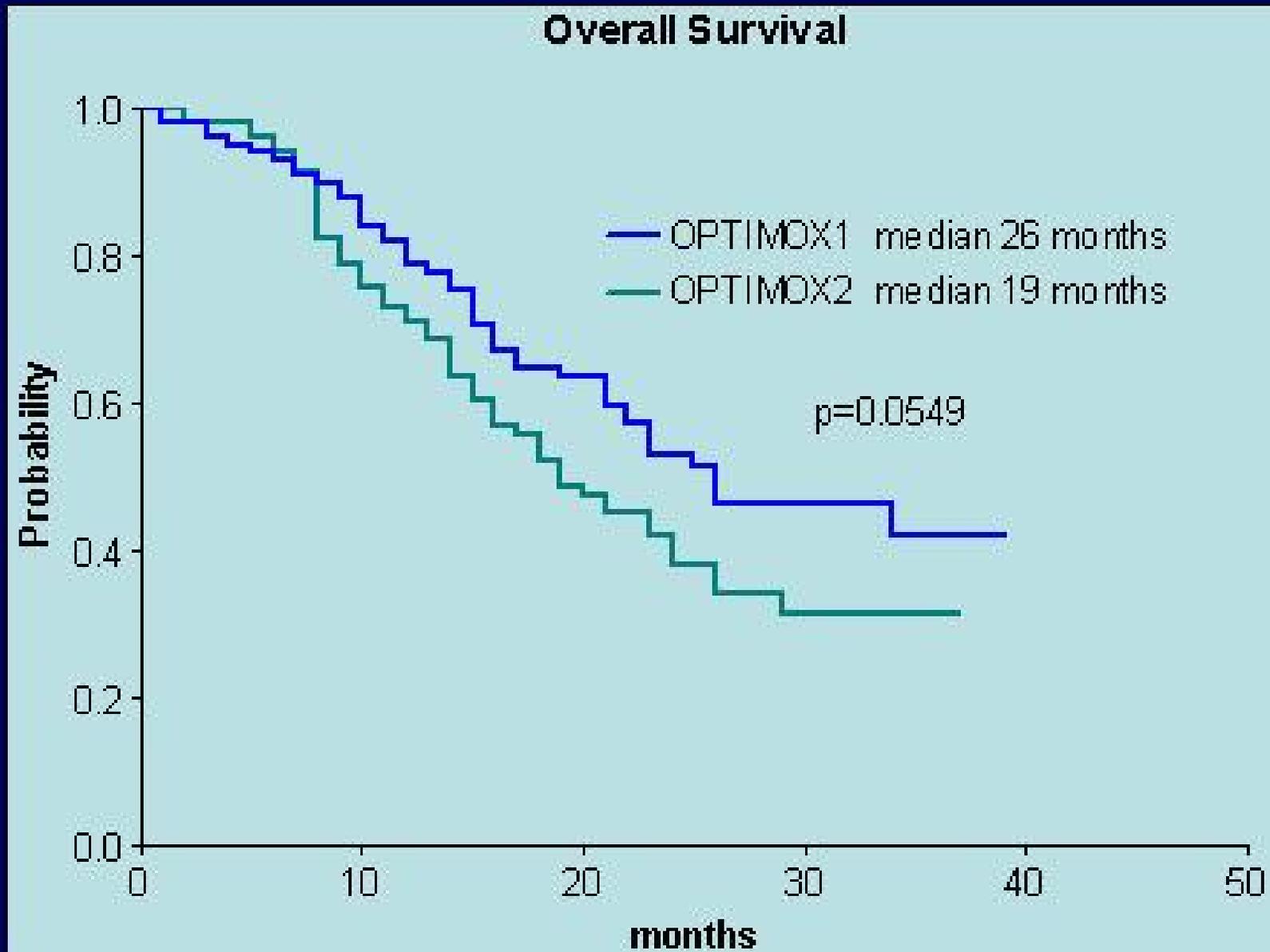
## OPTIMOX 2

Baseline progression

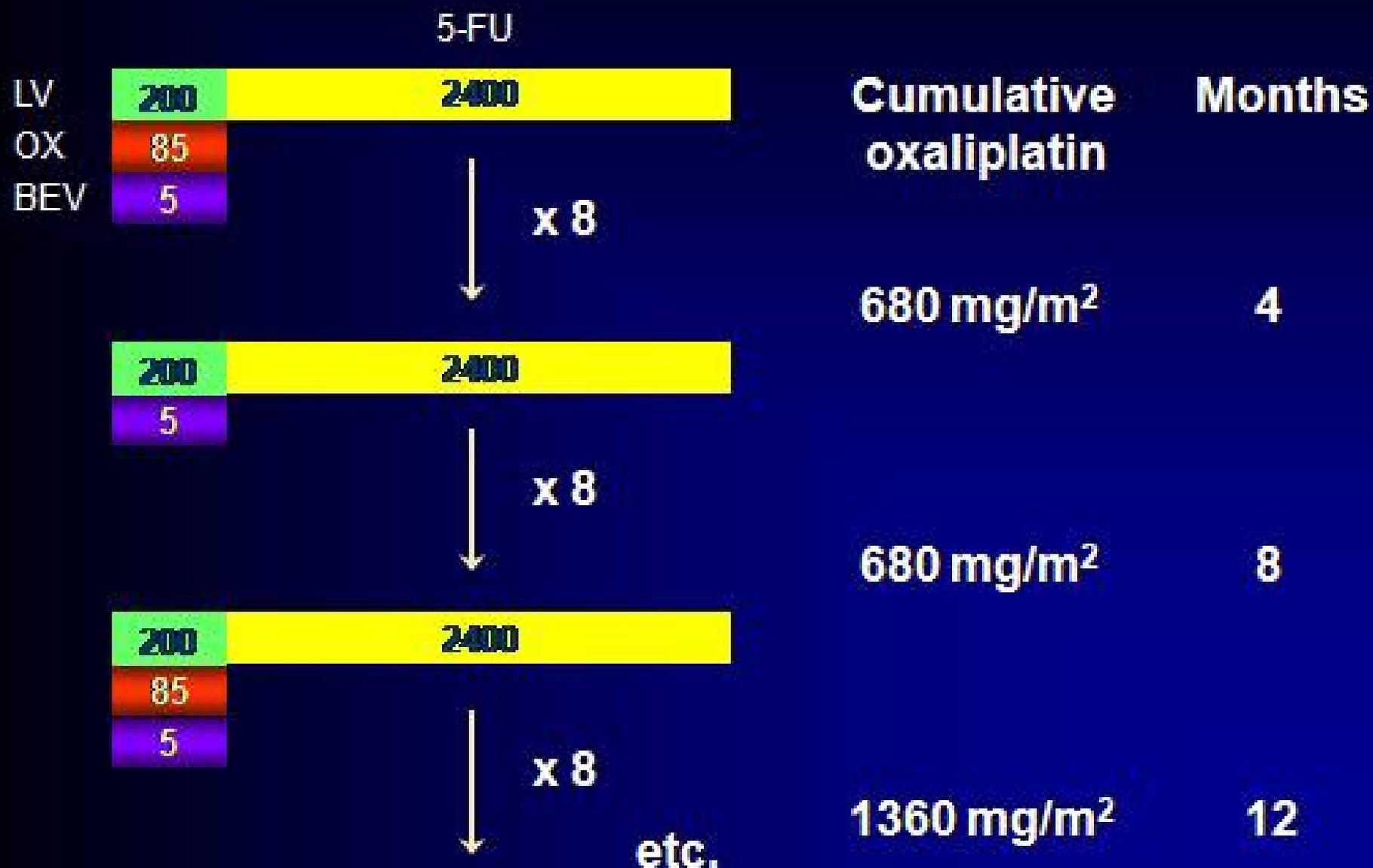


*Cycles every 14 days, dose mg/m<sup>2</sup>*

# Overall Survival



# CONcePT study: IO arm



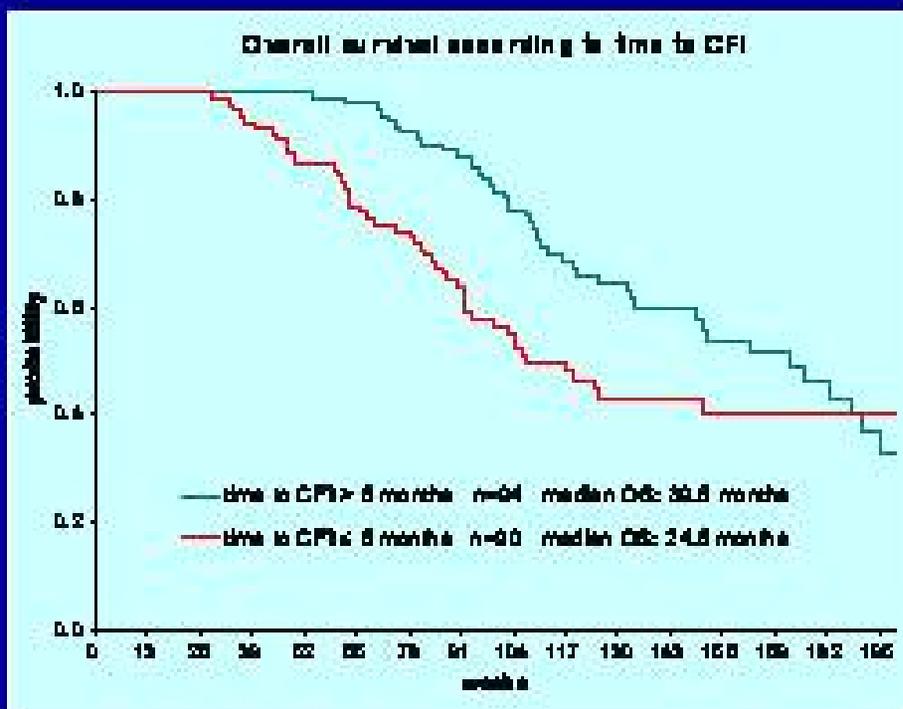
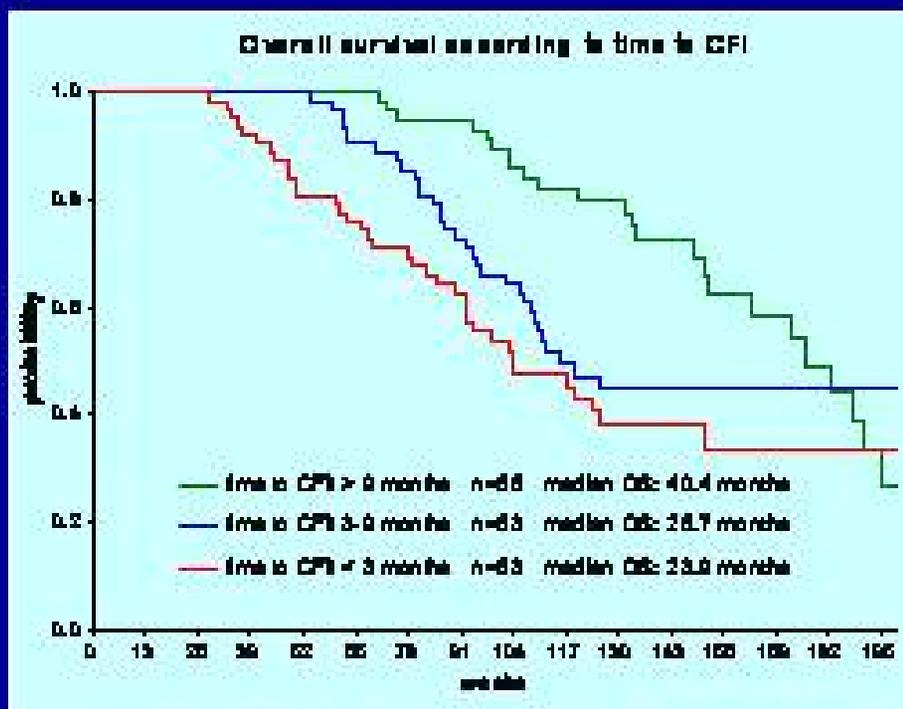
# Traitement intermittent à l'oxaliplatine

- Réduit l'incidence de neuropathie cumulative à un niveau cliniquement acceptable.
- Permet l'administration d'oxaliplatine sur une plus longue période.
- Démontre une efficacité comparable au traitement continu.
- Un traitement d'entretien pendant les périodes sans oxaliplatine est probablement souhaitable.

**Peut-on interrompre  
la chimiothérapie chez  
les patients métastatiques?**

<b>Groups</b>	-	<b>Numbers of pts</b>	<b>CFI duration (wks)</b>	<b>Median Survival (wks)</b>
<b>Planned CFI</b>	-	60	22	103
<b>Non-Planned CFI</b>	Total	109	42	188
	<6 months	26	42	119
	6-9 months	31	43	120
	9-12 months	29	41	215
	>12 months	23	35	191

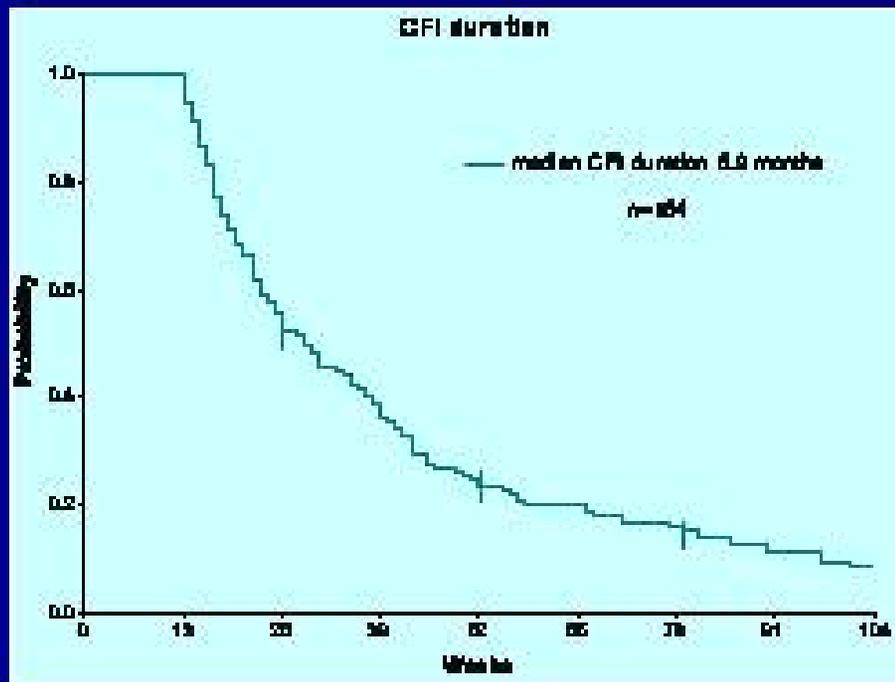
# What is the optimal chemotherapy duration before > 3 months chemotherapy holidays?



**Optimal chemotherapy duration before CFI:  $\geq 6$  months**

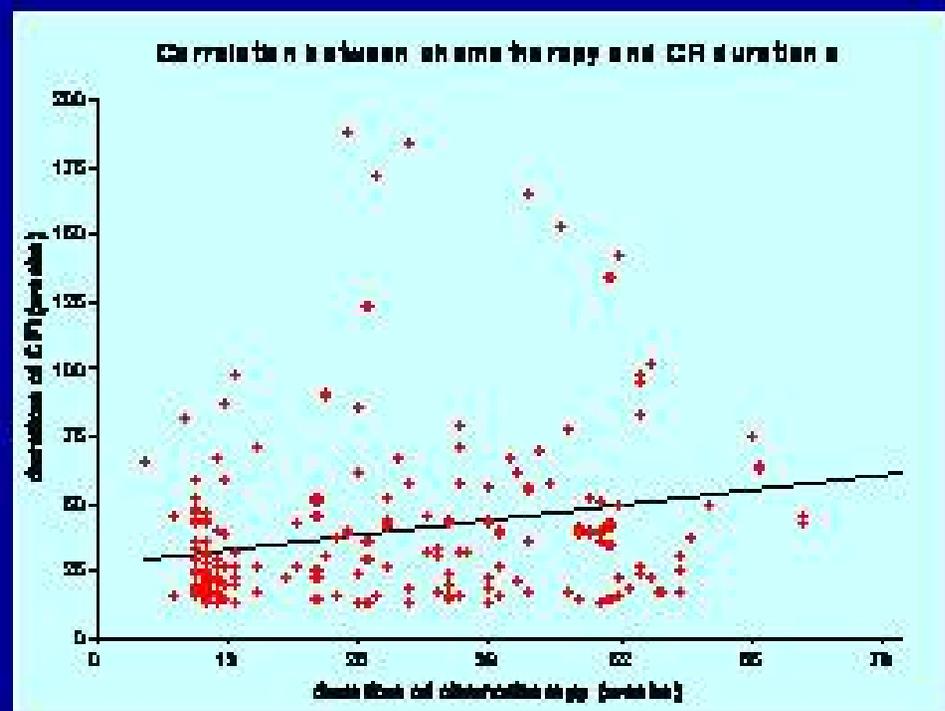
What is the duration of chemotherapy holidays ?

Does the duration of CFI depend on the duration of chemo?



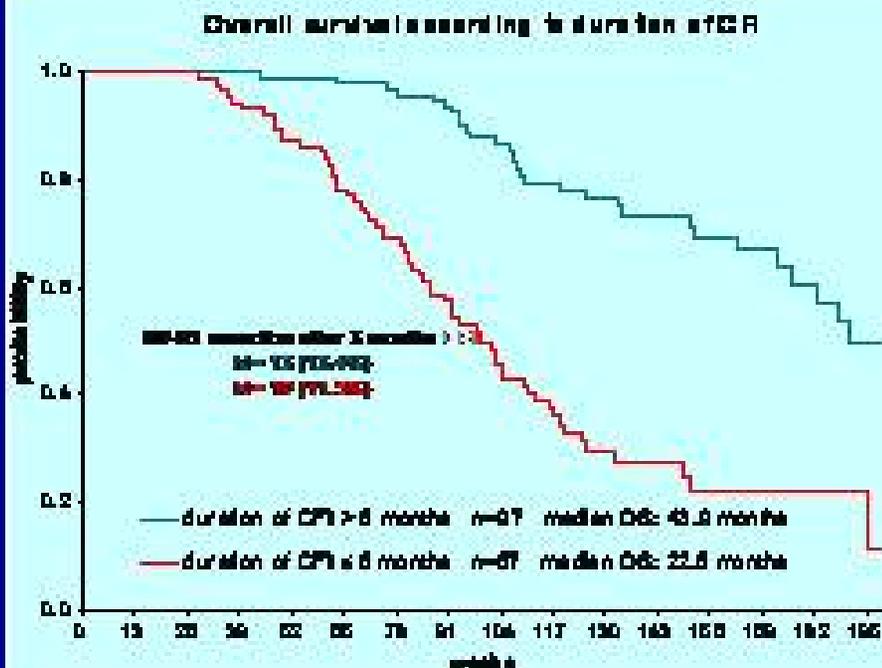
**NO: prolonged chemotherapy does not improve the duration of CFI**

**Median duration of CFI is almost 6 months**

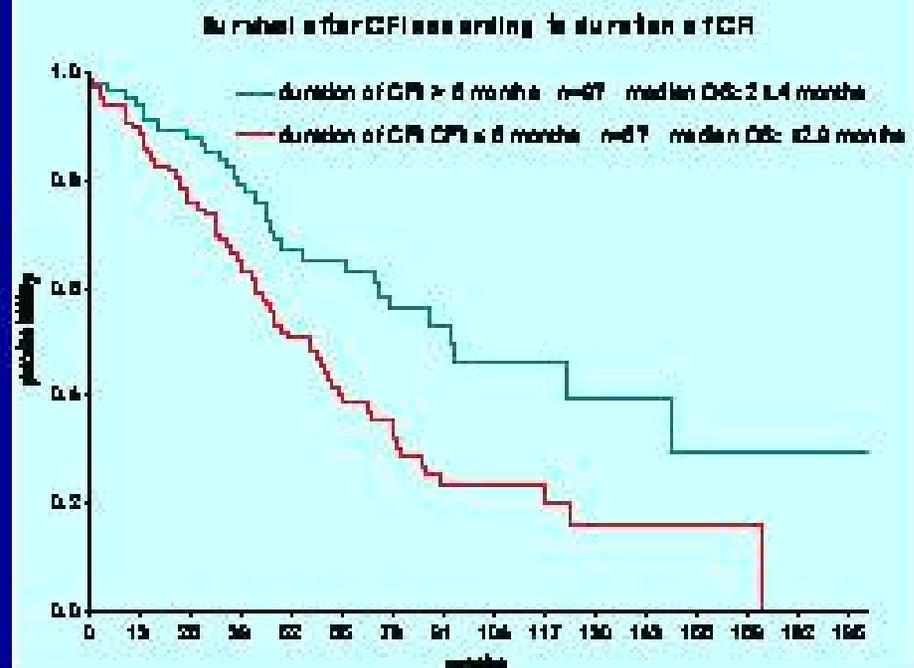


Does survival depend on the duration of CFI ?

**YES: A prolonged CFI predicts a prolonged survival**



Does survival after CFI depend on the duration of CFI ?



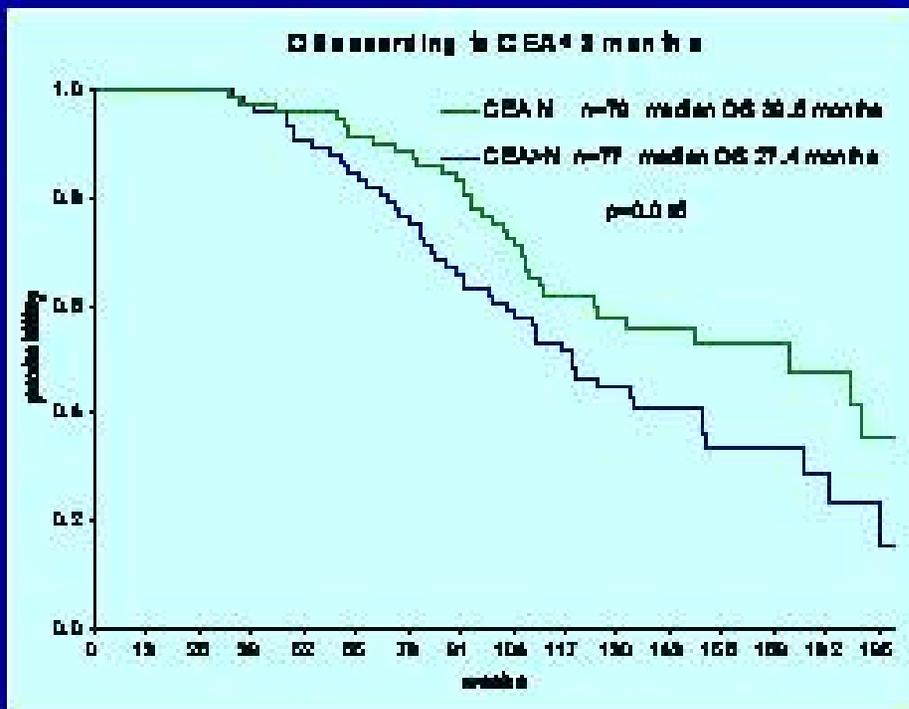
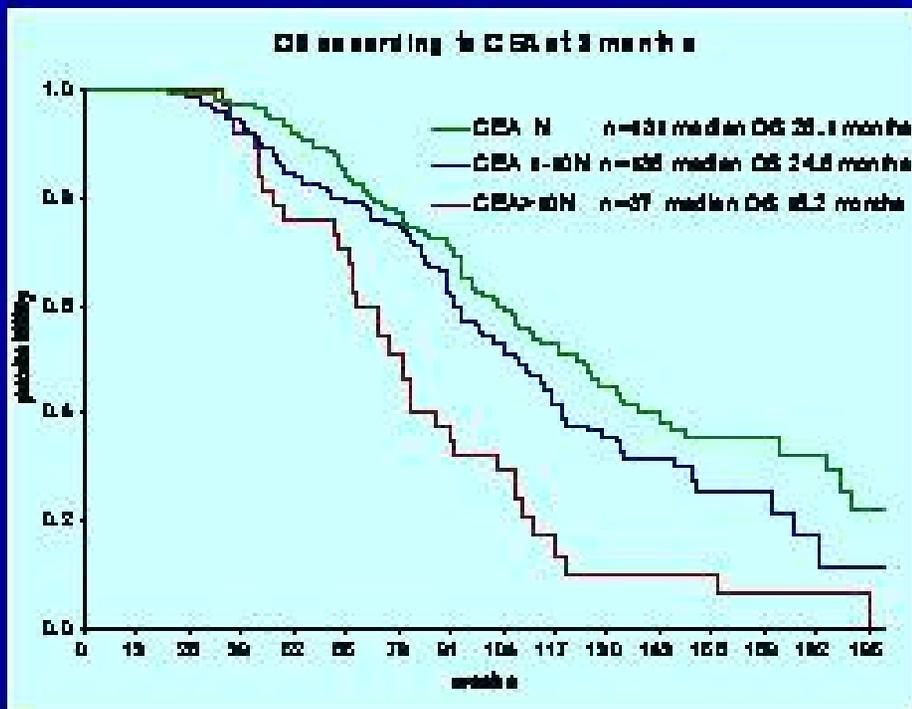
**Survival after CFI is prolonged in patients who had a long CFI**

# What predictive factors in the matched patients ?

Univariate analysis : at 2 or 3 months of therapy, CEA ( $p < 0.0001$ ), ALP ( $p < 0.03$ )  
Multivariate analysis: CEA ( $p = 0.002$ ) and ALP ( $p = 0.024$ )

# What predictive factors in the CFI patients ?

**Normal CEA within 3 months**  
**P=0.015**



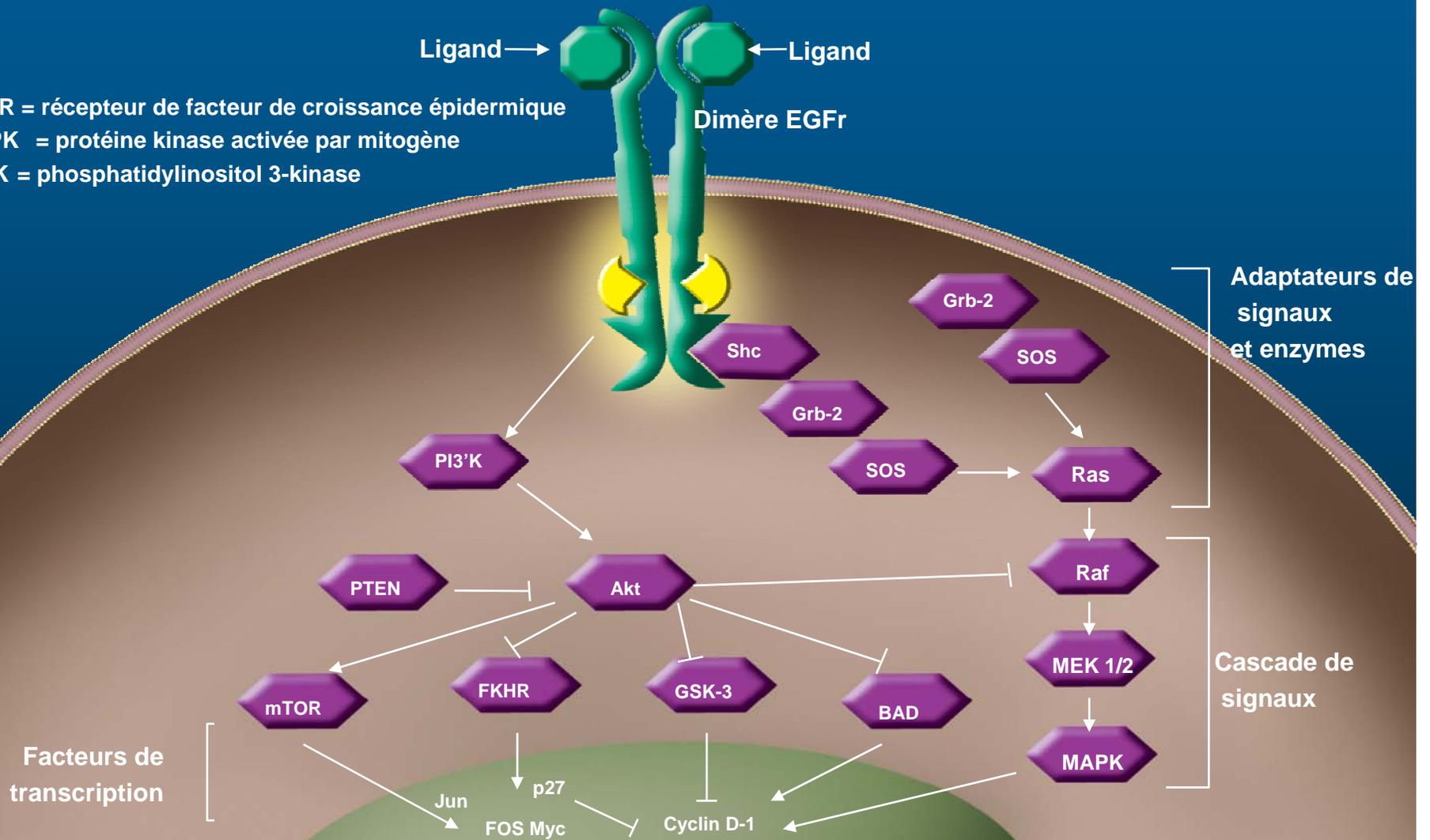
## Durée de la chimiothérapie

- Plusieurs patients peuvent bénéficier d'intervalles sans traitement. Les critères de sélection pour ces patients sont limités (CEA à 3 mois?).
- L'arrêt précoce peut être délétère (OPTIMOX2).
- La durée optimale du traitement semble d'au moins 6 mois (9?).
- La durée médiane de l'intervalle sans traitement est 6 mois et n'est pas influencée par la durée de la chimio précédente.
- La durée médiane de l'intervalle sans traitement est un facteur prédictif de survie; < 6 mois (22 m.) vs > 6 mois (44 m.).
- La décision d'interrompre le traitement demeure individuelle : tolérance, degré de réponse, qualité de vie.

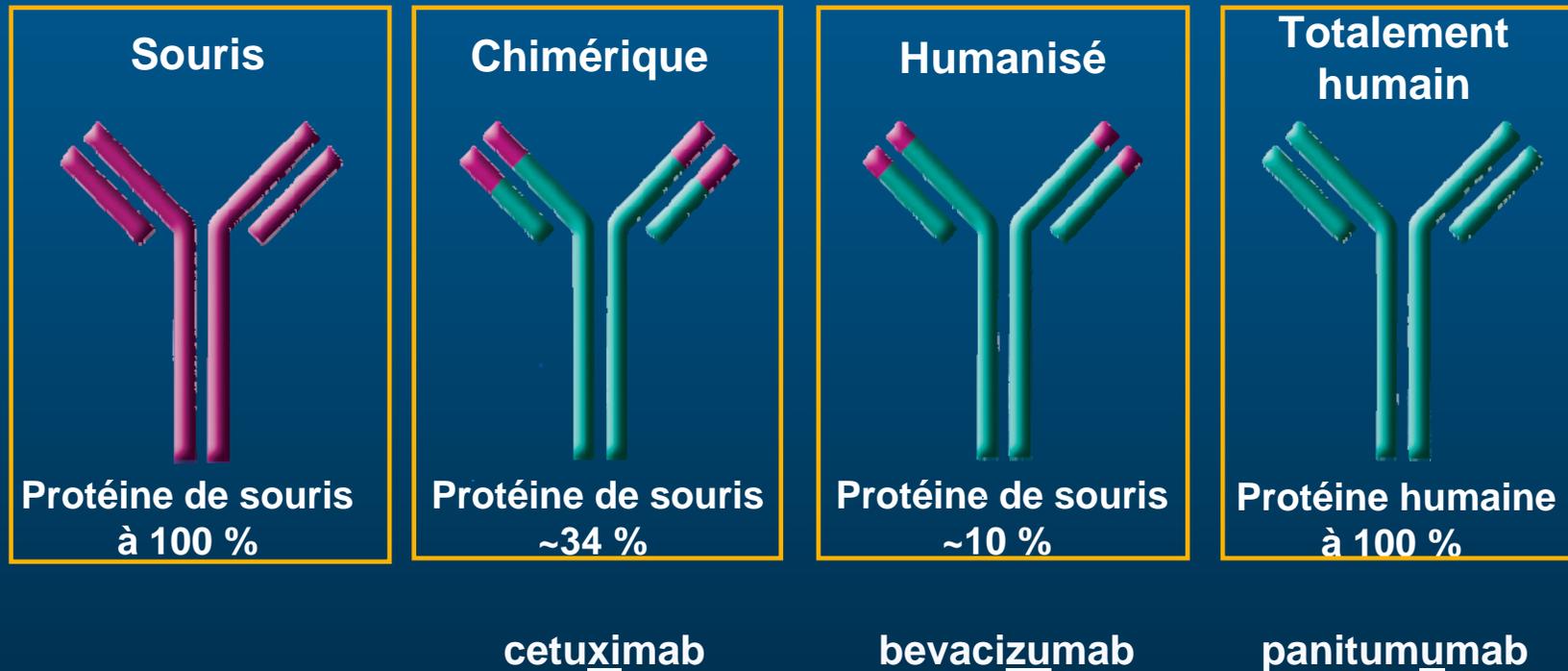
**Existe-t-il une option de  
traitement en troisième ligne?**

# Activation du EGFR et voies de signalisation.

EGFR = récepteur de facteur de croissance épidermique  
 MAPK = protéine kinase activée par mitogène  
 PI3'K = phosphatidylinositol 3-kinase



# Anticorps monoclonaux pour le traitement du cancer colorectal.



EGFR = récepteur du facteur de croissance épidermique ; IgG = immunoglobuline G.  
VEGF = facteur de croissance endothélial vasculaire.

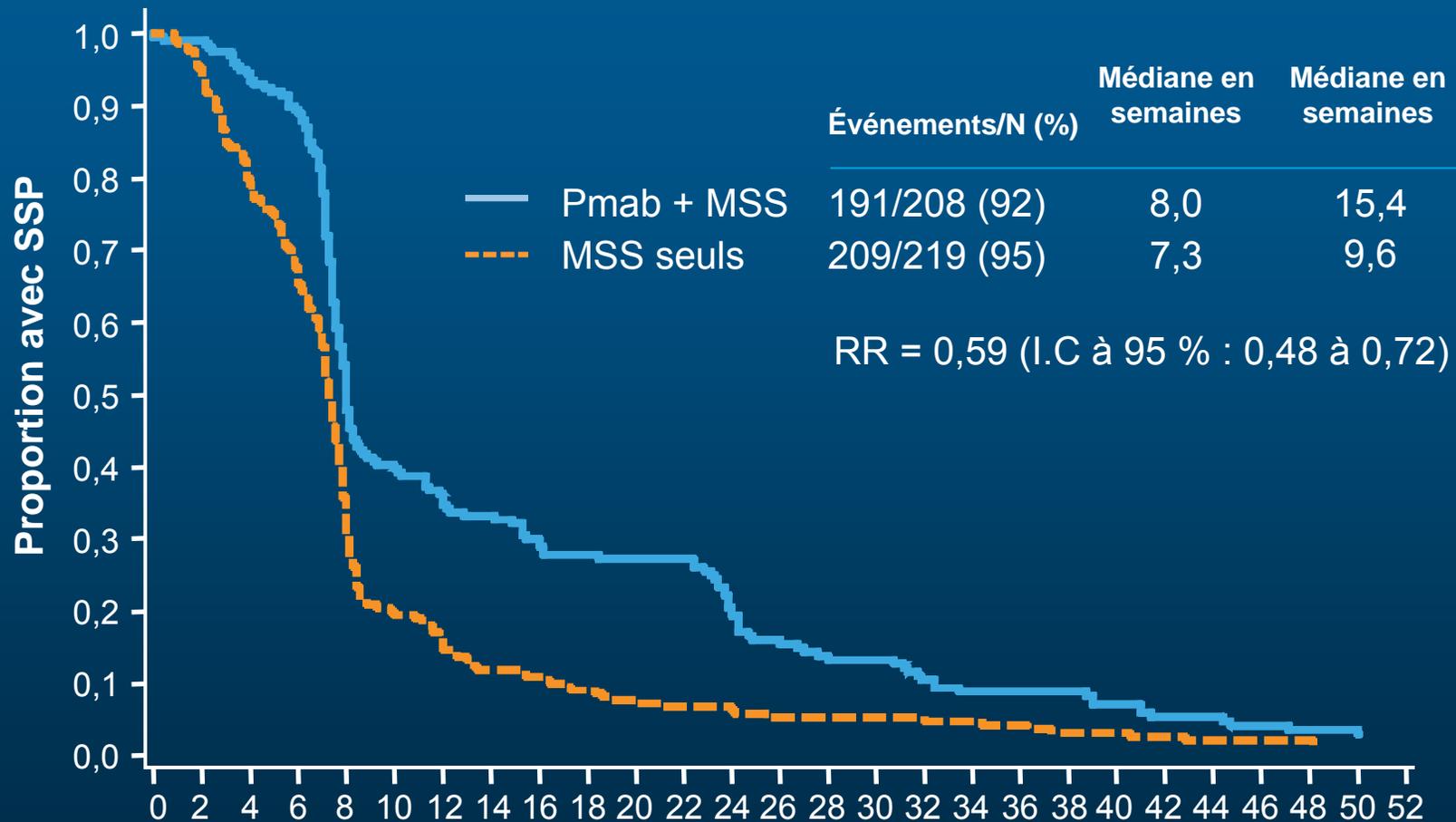
D'après Yang XD, et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;  
Lonberg N. *Nature Biotech* 2005

Ne pas copier ou distribuer © Amgen Canada 2008



# Survie sans progression : tous les patients évaluable pour le gène *KRAS*.

*Analyse exploratoire tirée d'une étude de Phase 3 dans le CCRm*

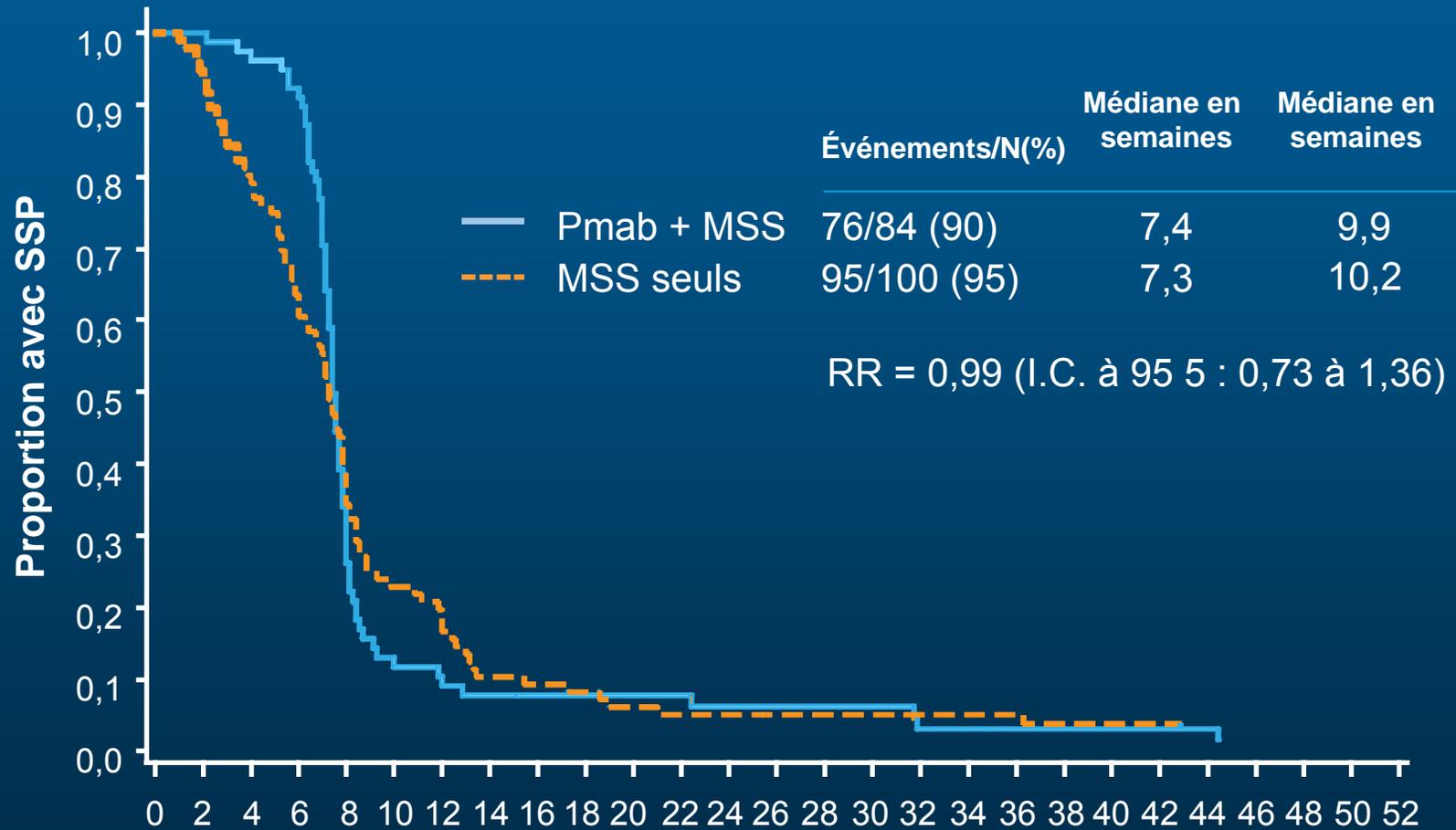


Patients à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Pmab + MSS	208	197	188	178	106	79	71	64	55	50	49	49	37	29	25	24	19	15	15	15	12	9	9	7	6	6	
MSS seuls	219	200	168	142	75	42	34	25	23	19	16	14	14	10	10	10	10	9	8	6	6	5	4	4	4	3	

# Survie sans progression : Patients porteurs du gène *KRAS* muté.

Analyse exploratoire tirée d'une étude de Phase 3 dans le CCRm

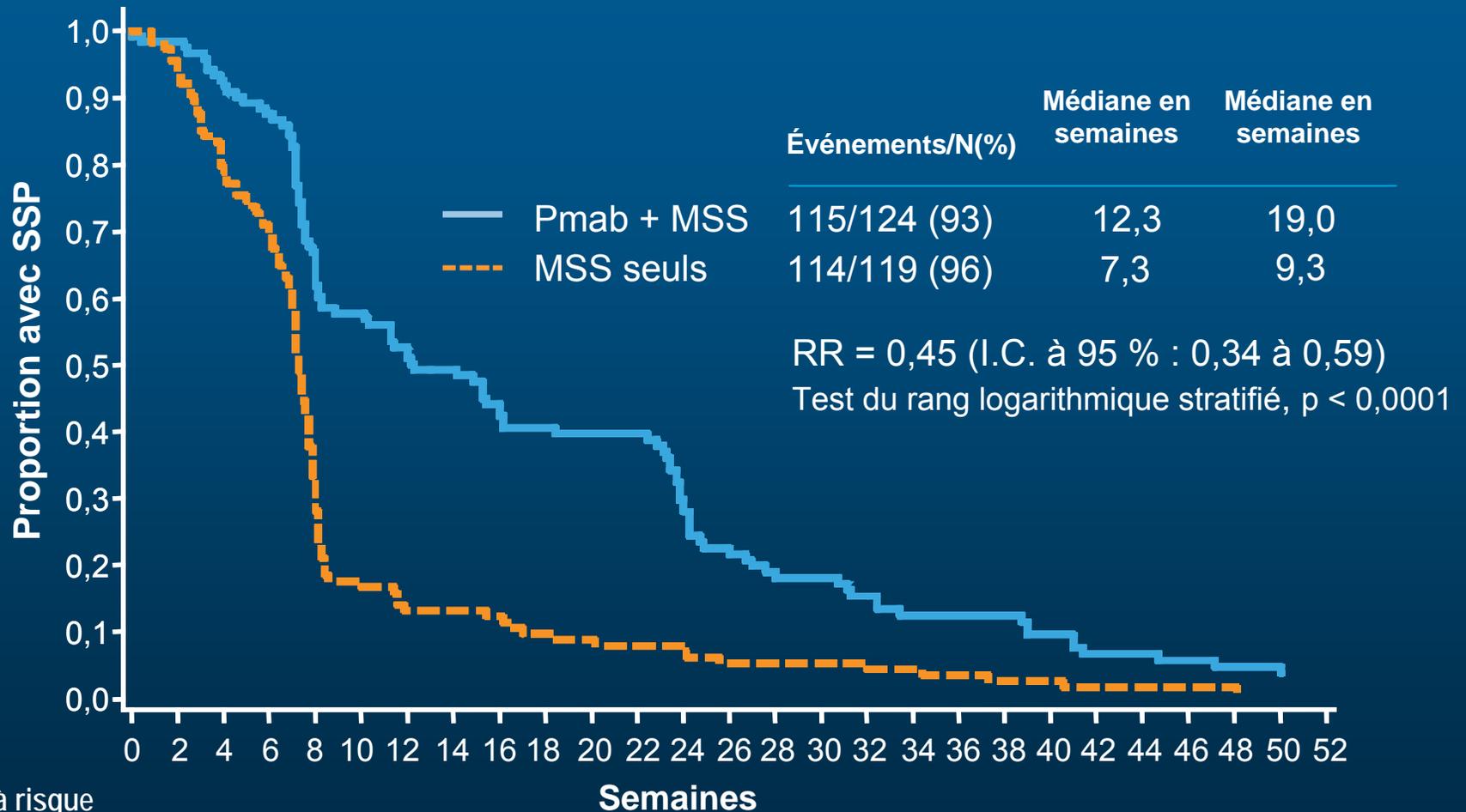


Patients à risque

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	
Pmab + MSS	84	78	76	72	26	10	8	6	5	5	5	5	4	4	4	4	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1		
MSS seuls	100	91	77	61	37	22	19	10	9	8	6	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	

# Survie sans progression : Patients porteurs du gène *KRAS* de type sauvage.

## Analyse exploratoire tirée d'une étude de Phase 3 dans le CCRm

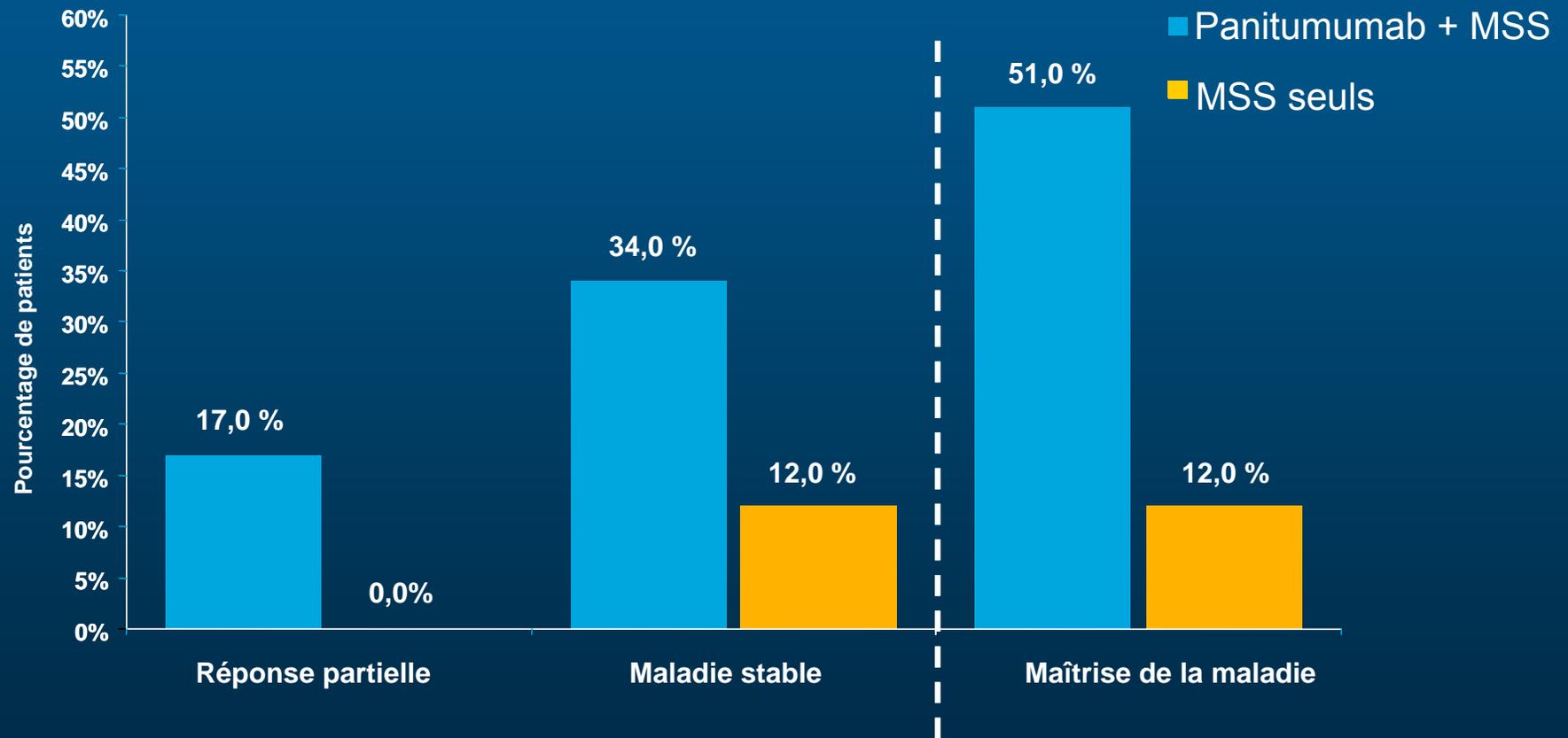


Patients à risque

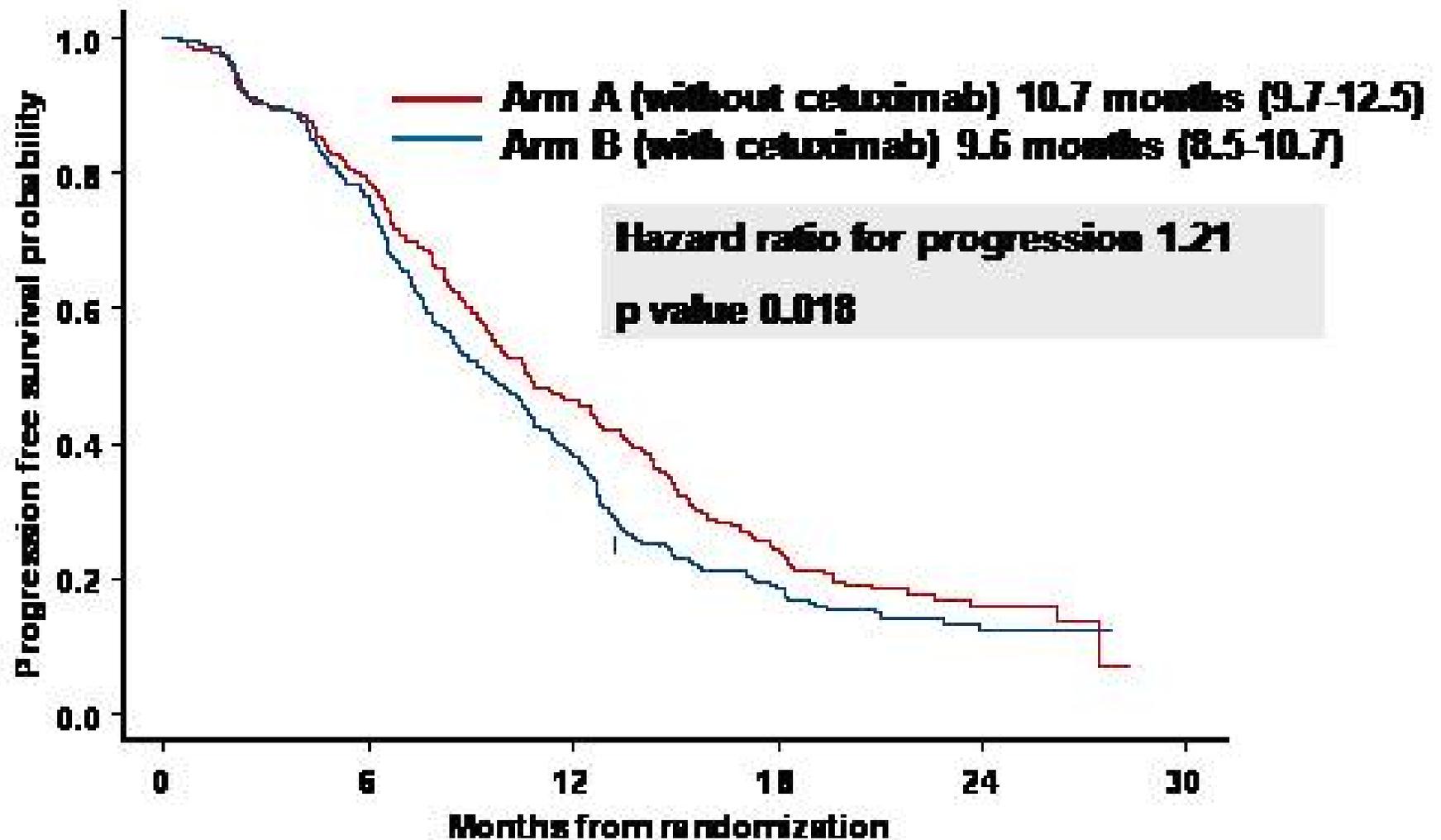
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Pmab + MSS	124	119	112	106	80	69	63	58	50	45	44	44	33	25	21	20	17	13	13	13	10	7	7	6	5	5	
MSS seuls	119	109	91	81	38	20	15	15	14	11	10	9	9	6	6	6	6	5	4	3	3	2	2	2	2	1	

# Meilleure réponse objective : patients porteurs du gène *KRAS* de type sauvage.

*Analyse exploratoire tirée d'une étude de Phase 3 dans le CCRm*



# Progression-free survival



# Thérapie anti-EGFR

- Panitumumab, Cetuximab
- Disponibilité limitée
- Thérapie ciblée palliative,  
pour ceux avec k-ras non muté (40 %)
- En dehors d'essais cliniques, utiliser seul

*merci*