



Groupement d'hôpitaux Paris Centre



Importance du repérage endoscopique dans les cancers du colon métastatique

Romain Coriat

Service de gastroentérologie
CHU Cochin

romain.coriat@cch.aphp.fr

13^e JOURNÉE DE
GASTRO-ENTÉROLOGIE
DU GH PARIS CENTRE COCHIN-VAL DE GRACE





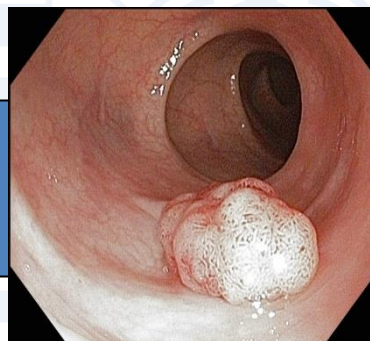
Le cancer colorectal

L'histoire naturelle de la maladie est connue :

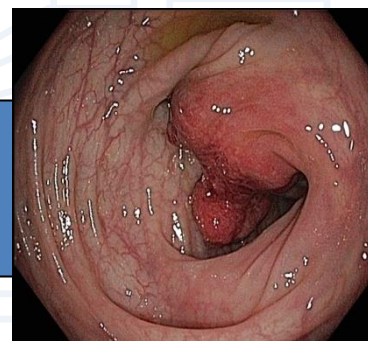
- 60 à 80 % des cancers se développent à partir d'un polype adénomateux
- Séquence adénome cancer : 10 ans



Polype



**Polype > 1cm
Composante villeuse**



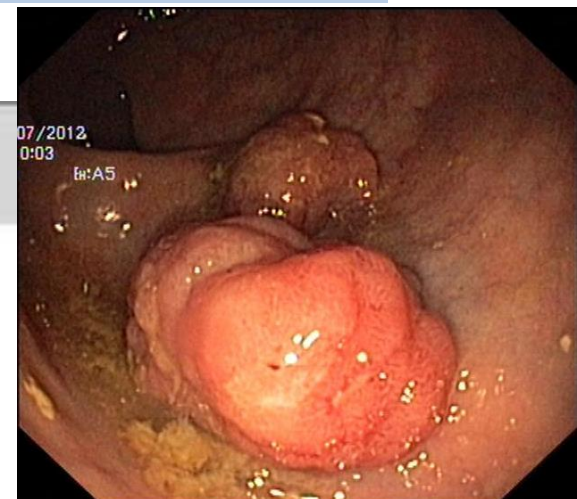
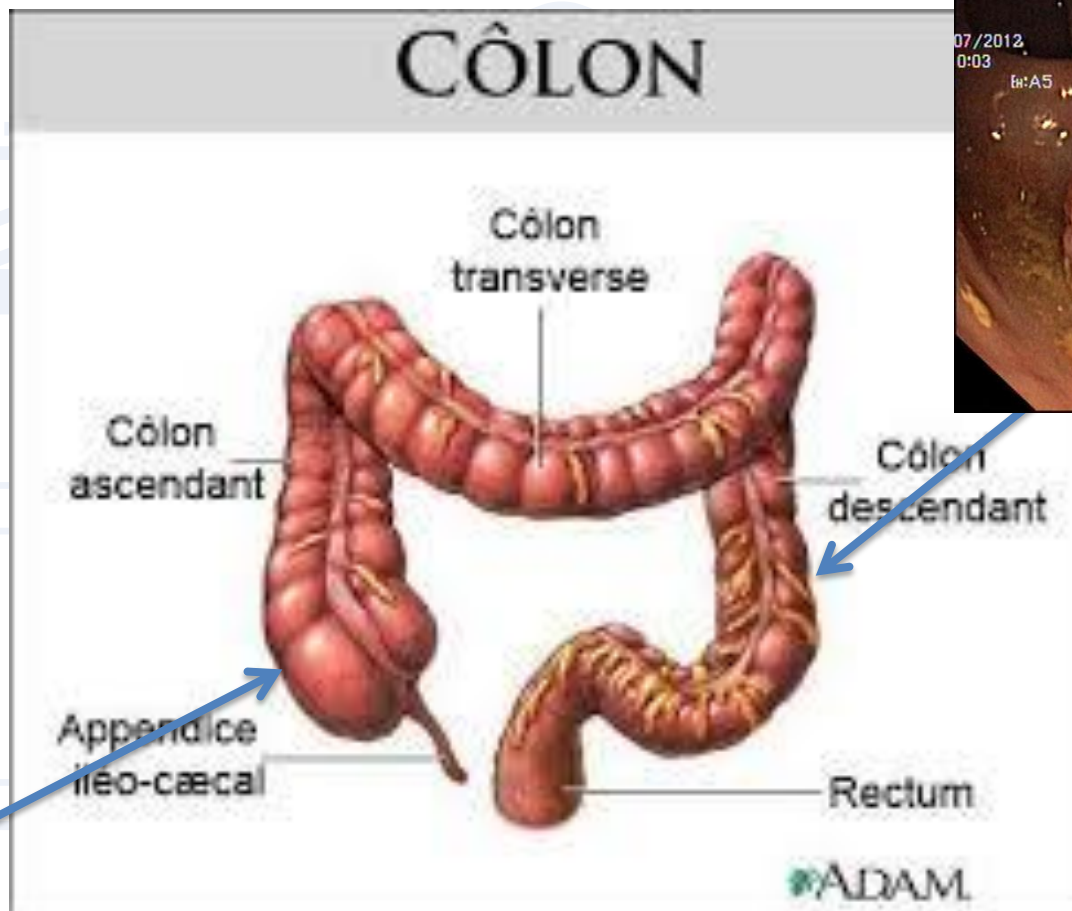
Cancer



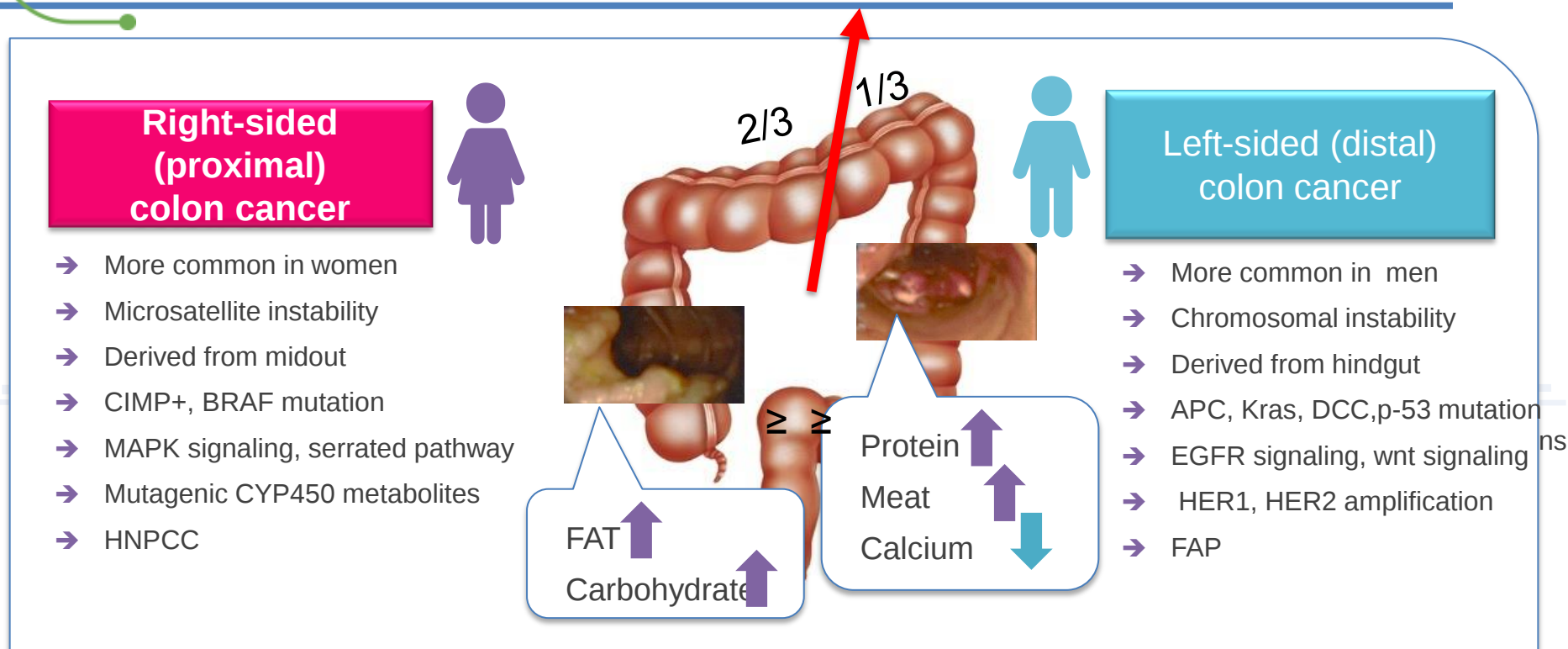


Cancer du colon

Quelle est la différence entre un cancer du colon Droit et gauche ?



CCRM et SITE DU PRIMITIF



Summary of common clinical and molecular characteristics of right- and left-side colon tumors and associations with dietary factors. CIMP=CpG island methylator phenotype; HNPCC= hereditary non-polyposis colorectal cancer; APC adenomatous polyposis coli; K-RAS = Kristen-ras; DCC= deleted in colorectal cancer; FAP= familial adenomatous polyposis

- **D versus G : entités embryologiques, anatomiques, épidémiologiques et moléculaires différentes**



2016

**Outcome according left vs right side
in Panitumumab studies**

M Peeters

**Outcome according to left vs right side
in the folfiri cetuximab FIRE3 study**

V Heinemann

**Outcome according to left vs right side
in the folfiri cetuximab CRYSTAL study**

Cutsem

E Van

Outcome in CALGB 80405

A Venook

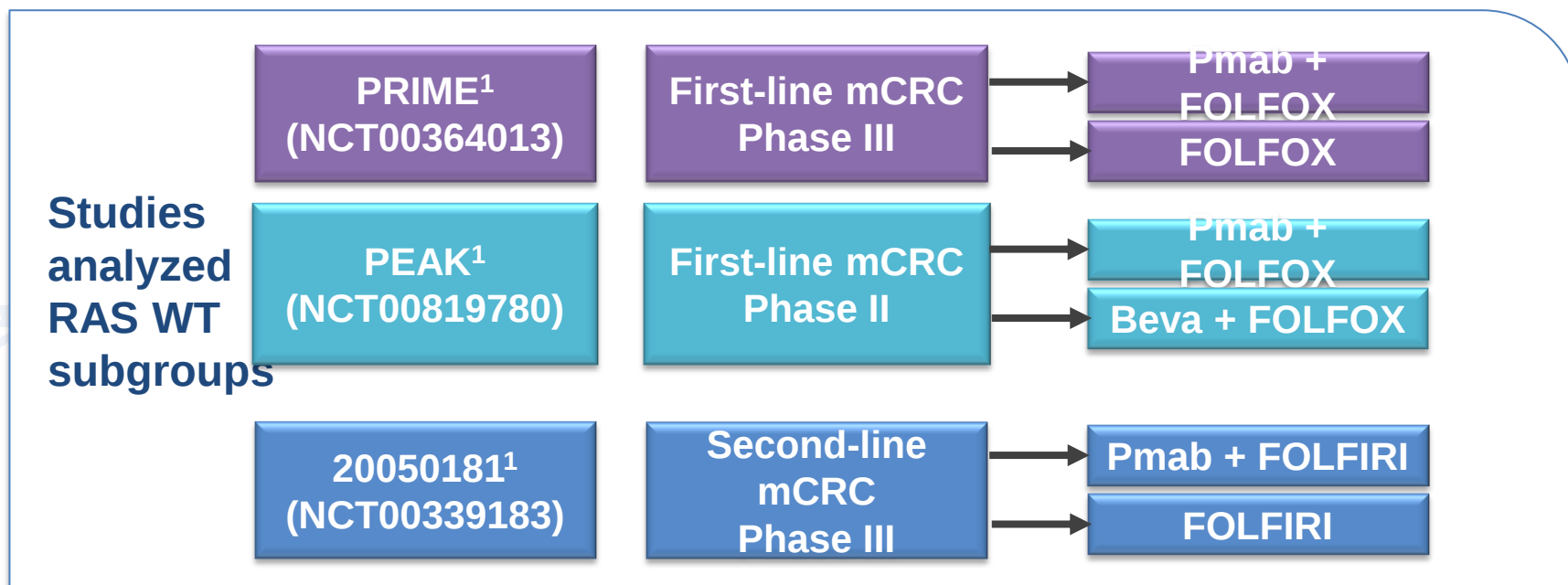


ETUDES PRIME, PEAK, et 181

M. Peeters et al. - ESMO® 2016

CCRM et SITE DU PRIMITIF

- Droite/gauche : étude Pmab



- 🕒 Analyse sur environ 80% des patients inclus
- 🕒 Répartition gauche (71-83%) – droite (19-29%)
- 🕒 Certaines caractéristiques déséquilibrées (ex PEAK : OMS, atteinte hépatique isolée, BRAFmut)



Analyse SSP selon traitement et localisation (études PRME, PEAK et 181)

Median PFS (95% CI), months

	Prime (1 st line)			Peak (1 st line)			181 (2 nd line)		
	Pmab+ FOLFOX	FOLFOX	HR (95% CI)	Pmab+ FOLFOX	Beva+ FOLFOX	HR (95% CI)	Pmab+ FOLFIRI	FOLFIRI	HR (95% CI)
Left	12.9 (10.0-14.6)	9.2	0.72	14.6	11.5	0.65	8.0	5.8	0.88
Right	7.5 (5.5-10.4)	7.0 (5.4-8.0)	0.80 (0.50-1.26)	8.7 (5.7-10.9)	12.6 (1.8-16.6)	0.84 (0.18-3.79)	4.8 (3.5-7.4)	2.4 (1.8-5.7)	0.75 (0.45-1.27)

Analyse RR selon traitement et localisation (études PRME, PEAK et 181)

Complete response + partial response (%)

	Prime (1 st line)		Peak (1 st line)		181 (2 nd line)	
	Pmab+ FOLFOX	FOLFOX	Pmab+ FOLFOX	Beva+ FOLFOX	Pmab+ FOLFIRI	FOLFIRI
Left	68	53	64	57	50	13
Right	42	35	63	50	13	3

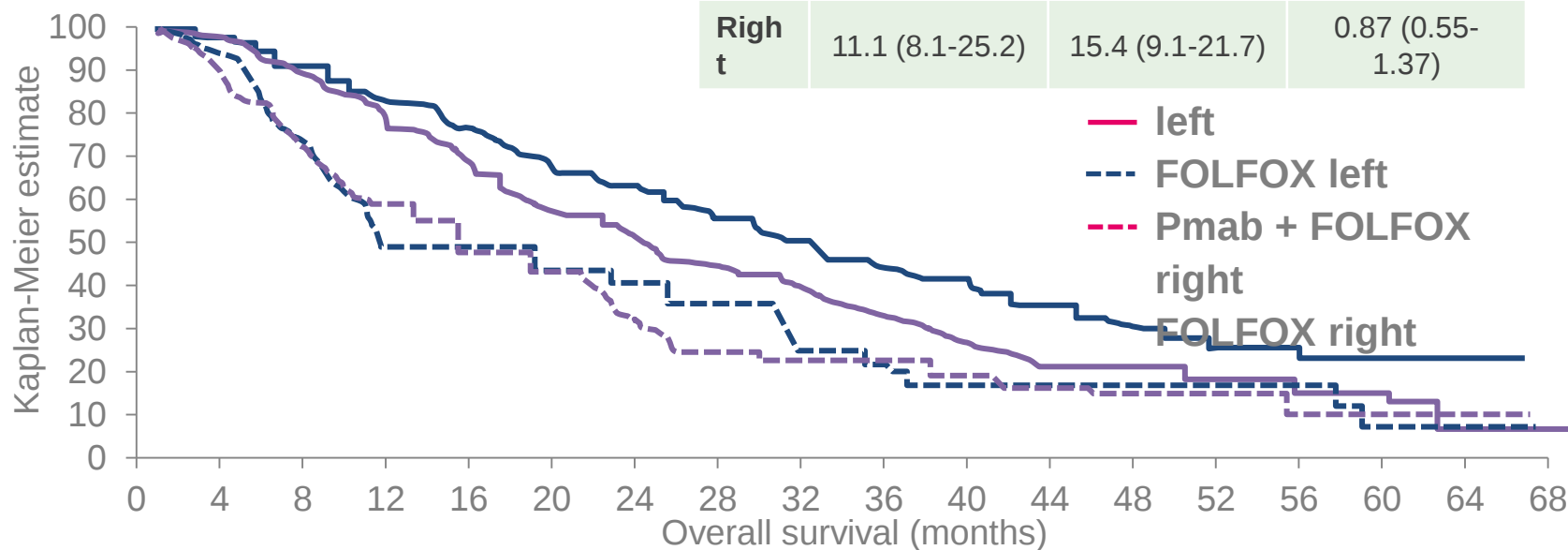


Analyse SG selon traitement et localisation

(étude PRIME)

PRIME - OS - 1st line

Median OS (95% CI), months			
	Pmab+ FOLFOX	FOLFOX	HR (95% CI)
Left	30.3 (25.8- 36.1)	23.6 (18.2- 26.9)	0.73 (0.57- 0.93)
Right	11.1 (8.1-25.2)	15.4 (9.1-21.7)	0.87 (0.55- 1.37)





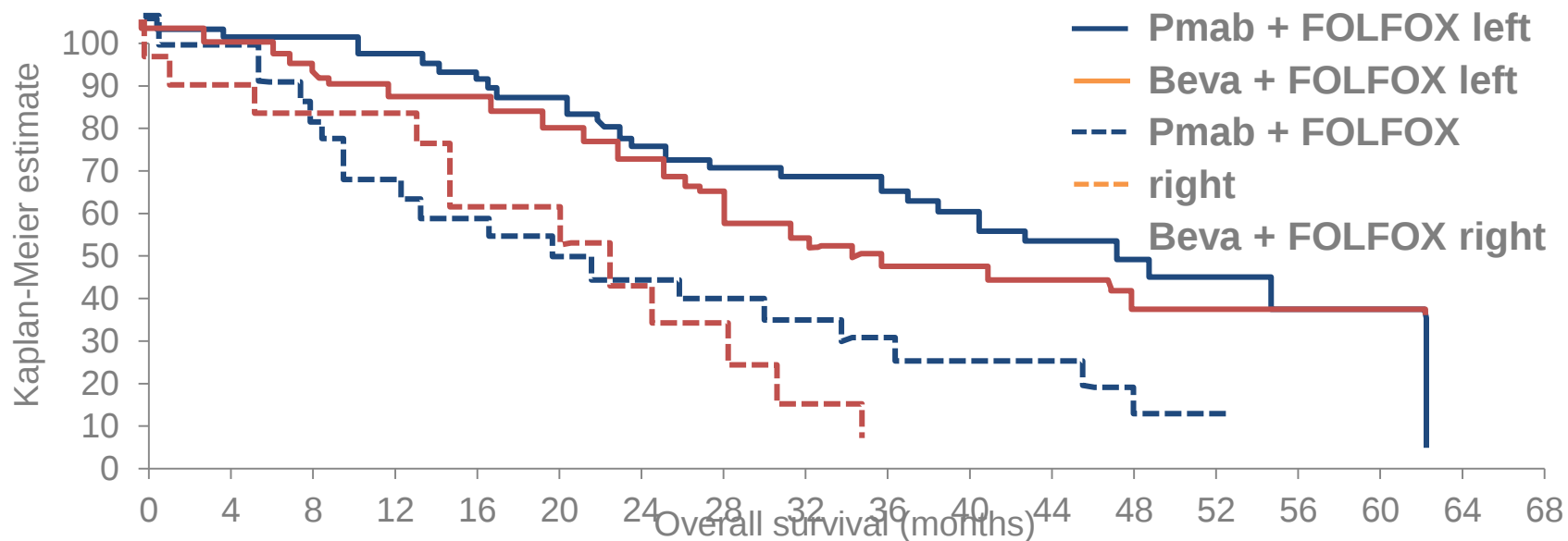
Analyse SG selon traitement et localisation

(étude PEAK)

PEAK - OS - 1st line

Median OS (95% CI), months

	Pmab+ FOLFOX	Beva + FOLFOX	HR (95% CI)
Left	43.4 (31.6- 63.0)	32.0 (26.0- 47.4)	0.84 (0.22- 3.27)
Right	17.5 (9.1-30.7)	21.0 (6.0-29.0)	0.45 (0.08- 2.49)



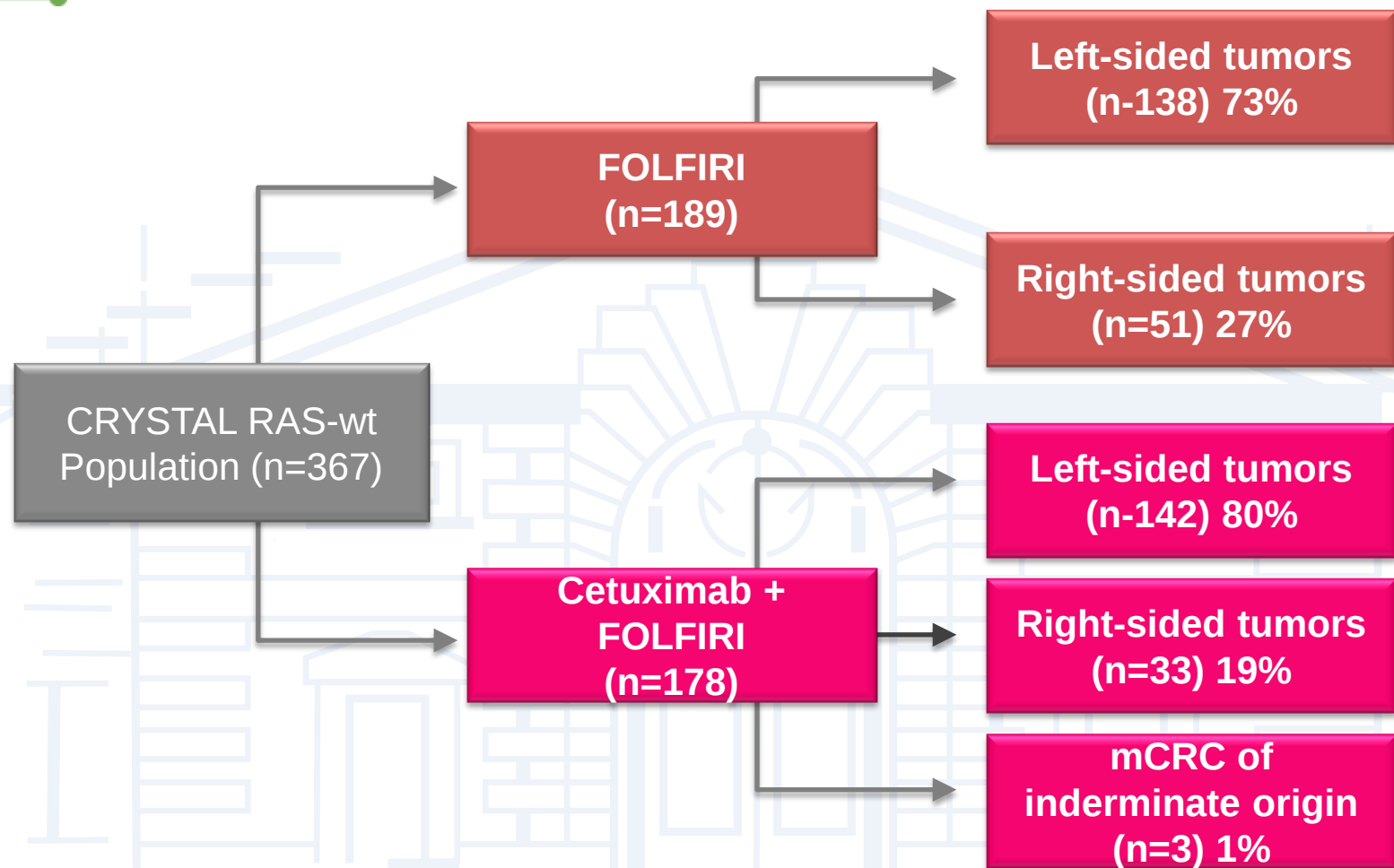


CRYSTAL study

Van Cutsem E et al. - ESMO® 2016



Etude rétrospective de la valeur pronostique et prédictive de la localisation de la tumeur primitive (Dte vs G) chez les patients ayant un CCRM Ras sauvage inclus dans l'étude Crystal



Van Cutsem E et al. - ESMO® 2016 - Abs. LBA20

- Tejpar S, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. Published online October 10, 2016.



Etude rétrospective de la valeur pronostique et prédictive de la localisation de la tumeur primitive (Dte vs G) chez les patients ayant un CCRM Ras sauvage inclus dans l'étude Crystal

Valeur prédictive du site droite/gauche

Population	Arm (n)	PFS (primary endpoint)			ORR			OS		
		Median, months	p-value	HR (95%CI)	%	p-value	OR (95% CI)	Median months	p-value	HR (95% CI)
Left-sided tumors (n=280)	Cetuximab + FOLFIRI (n=142)	12,0	0,0001	0,50 (0,34 – 0,72)	72,5	<0,001	3,99 (2,40 – 6,62)	28,7	0,002	0,65 (0,50–0,86)
	FOLFIRI (n=138)	8,9			40,6			21,7		
Right-sided tumors (n=84)	Cetuximab + FOLFIRI (n=33)	8,1	0,66	0,87 (0,47 – 1,62)	42,4	0,43	1,45 (0,58 – 3,64)	18,5	0,76	1,08 (0,65-1,81)
	FOLFIRI (n=51)	7,1			33,3			15,0		

Van Cutsem E et al. - ESMO® 2016 - Abs. LBA20

- Tejpar S, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. Published online October 10, 2016.



Etude rétrospective de la valeur pronostique et prédictive de la localisation de la tumeur primitive (Dte vs G) chez les patients ayant un CCRM Ras sauvage inclus dans l'étude Crystal

- Moins bon pronostic des tumeurs coliques droites
- Les pts porteurs d'une tumeur colique droite bénéficient moins voire ne bénéficient pas de l'ajout du cetuximab : en taux de réponse, survie sans progression et survie globale

Van Cutsem E et al. - ESMO® 2016 - Abs. LBA20

- Tejpar S, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. Published online October 10, 2016.



ETUDE FIRE-3 (AIO KRK0306)

Heinemann et al.- Session spéciale



FIRE 3

- Etude randomisée prospective évaluant en L1 CCRm RAS wt
- FOLFIRI Bevacizumab vs FOLFIRI Cetuximab
 - Objectif principal : Survie sans progression 10,3 mois vs 10,3 mois
 - Survie Globale : F + Cet : 33,1 mois

F + Bev : 25 mois
p= 0.0059

Stintzing et al. Lancet Oncology 2016

- Etude a postériori
- Répartition selon localisation
 - Colon droit : 22%
 - Colon gauche : 44%
 - Rectum : 33%

77%



FIRE 3: Colon droit / gauche

Colon droit	Folfiri + Bevacizumab N=50	Folfiri + Cetuximab N=38
Survie sans progression (Médiane)	9 mois	7,6 mois - $p=0.11$
Survie globale (Médiane)	23 mois	18.3 mois - $p=0.28$

Colon Gauche	Folfiri + Bevacizumab N=157	Folfiri + Cetuximab N=149
Survie sans progression (Médiane)	10,7 mois	10,7 mois - $p=0.38$
Survie globale (Médiane)	28 mois	38,3 mois - $p=0.002$



CALGB 80405

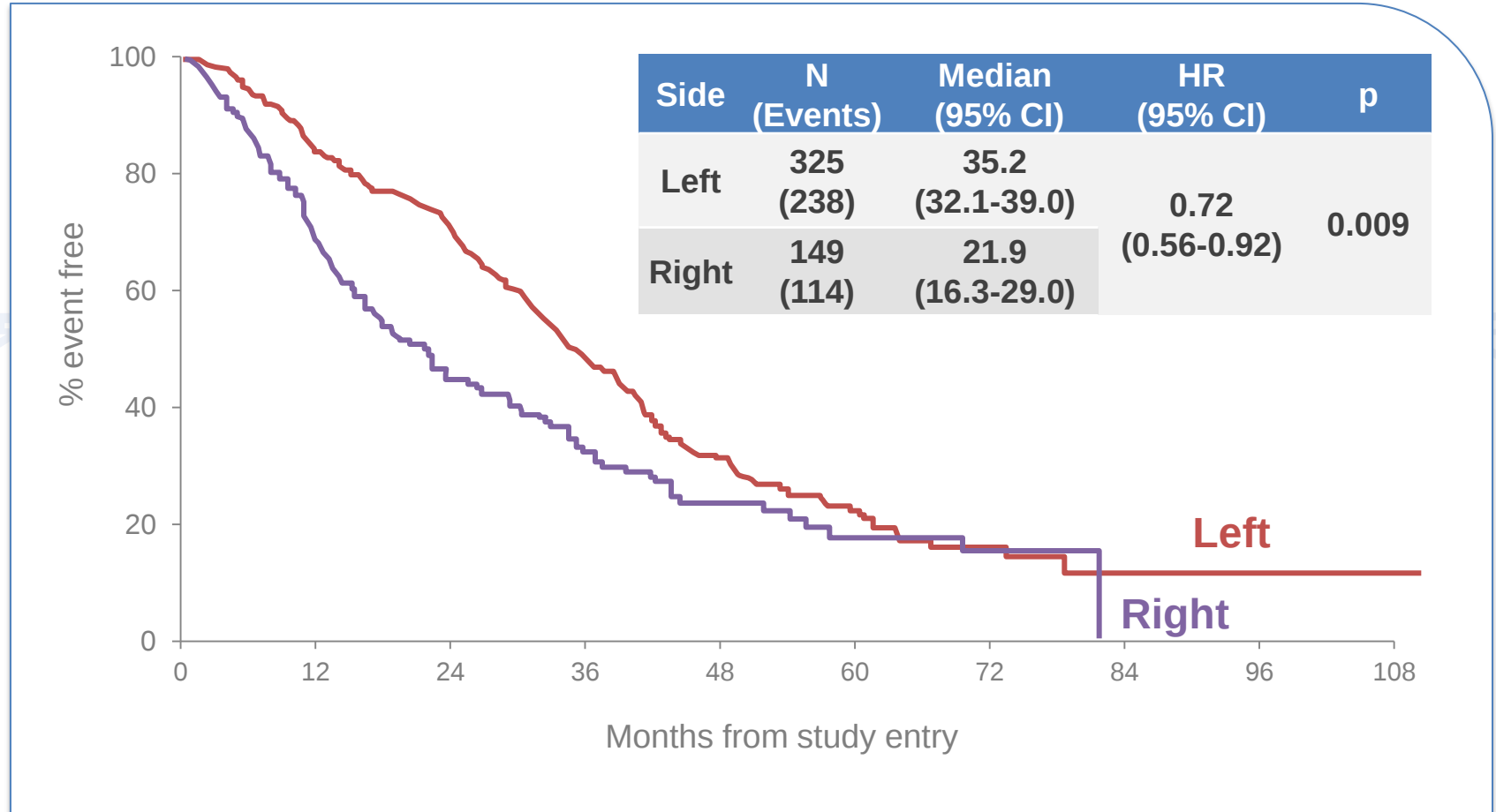
CCRM RAS wt L1

CT+BEV vs CT+Cetux

Venook M. et al., ESMO® 2016

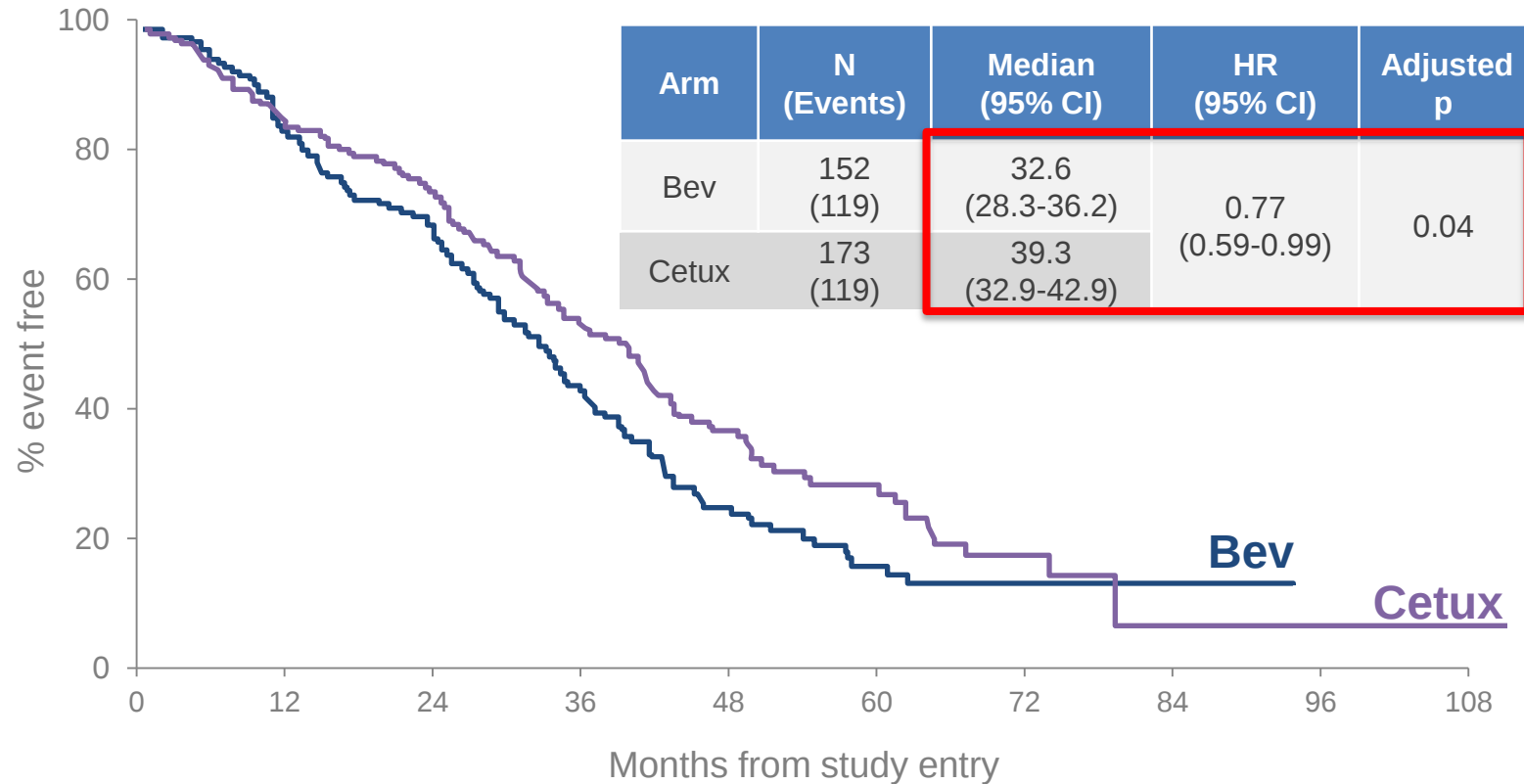


80405: Survie globale en fonction du cotè droit ou gauche (RAS sauvages)



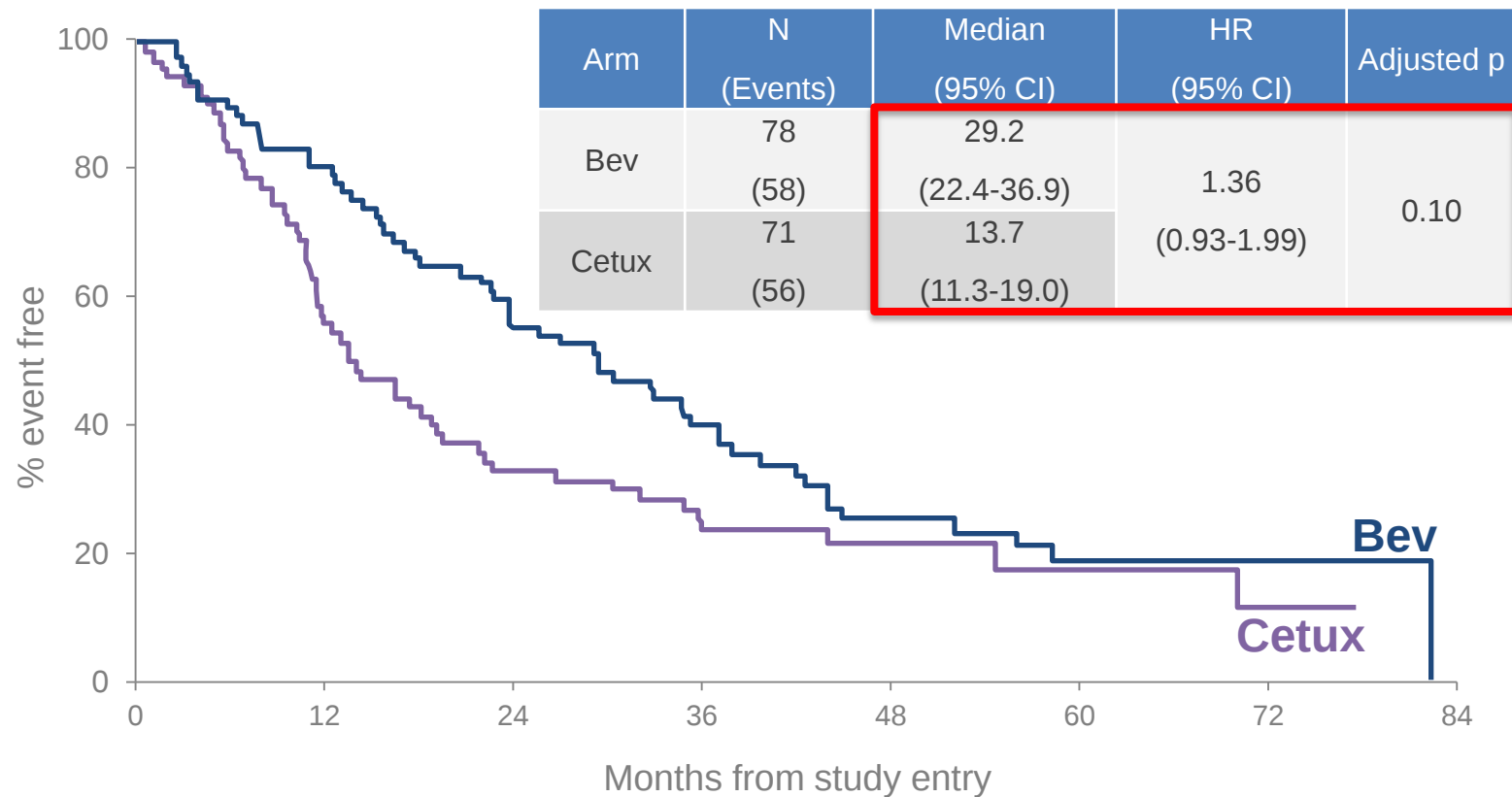


80405: Survie globale en fonction de la thérapie ciblée (Cancer du colon GAUCHE)





80405: Survie globale en fonction de la thérapie ciblée (Cancer du colon DROIT)





80405: Le coté est un facteur pronostique (PFS)

All RAS wt N=474	Right 1° Median PFS (mos)	Left 1° Median PFS (mos)	Hazard Ratio Left vs Right 95% CI (adjusted*)	P (adjusted*)
All pts	8.9	11.7	0.81 (0.64, 1.01)	0.06
Cet	7.5	12.7	0.61 (0.45, 0.84)	0.002
BV	10.2	11.2	0.99 (0.71, 1.37)	0.96

- *Adjusted for biologic, protocol chemotherapy, prior adjuvant therapy, prior RT, age, sex , synchronous disease, in place primary, liver metastases



CCRM et SITE DU PRIMITIF : Conclusion

- Conclusion : impact pronostique
 - Etudes qui confirment le caractère pronostique de la localisation tumorale
 - Localisation gauche : Survie Globale significativement augmentée
- Conclusion : impact prédictif (1^{ère} ligne)
 - A droite :
 - Pas d'efficacité des anti-EGFR ?
 - Bi-CT + BV (ou tri-CT+BV ?)
 - A gauche :
 - bi-CT + anti-EGFR (ou tri-CT+BV ?)
- Mais
 - Analyses rétrospectives non intégrées dans l'analyse statistique initiale
 - Déséquilibre pour certaines données cliniques
 - Pas de données moléculaires au-delà de RAS-BRAF



TAKE HOME MESSAGE

- Ne plus dire : C'est un cancer colorectal
- Mais c'est un :
 - Cancer du colon droit
 - Cancer du colon gauche
 - Cancer du rectum

**Right-sided
(proximal)
colon cancer**



FAT ↑
Carbohydrate ↑



Protein ↑
Meat ↑
Calcium ↓

**Left-sided (distal)
colon cancer**