



Cancer colorectal métastatique

Nouveautés thérapeutiques

Clémence Toullec, MD, MHS

Institut du Cancer-Avignon Provence

CONFLITS D'INTERET

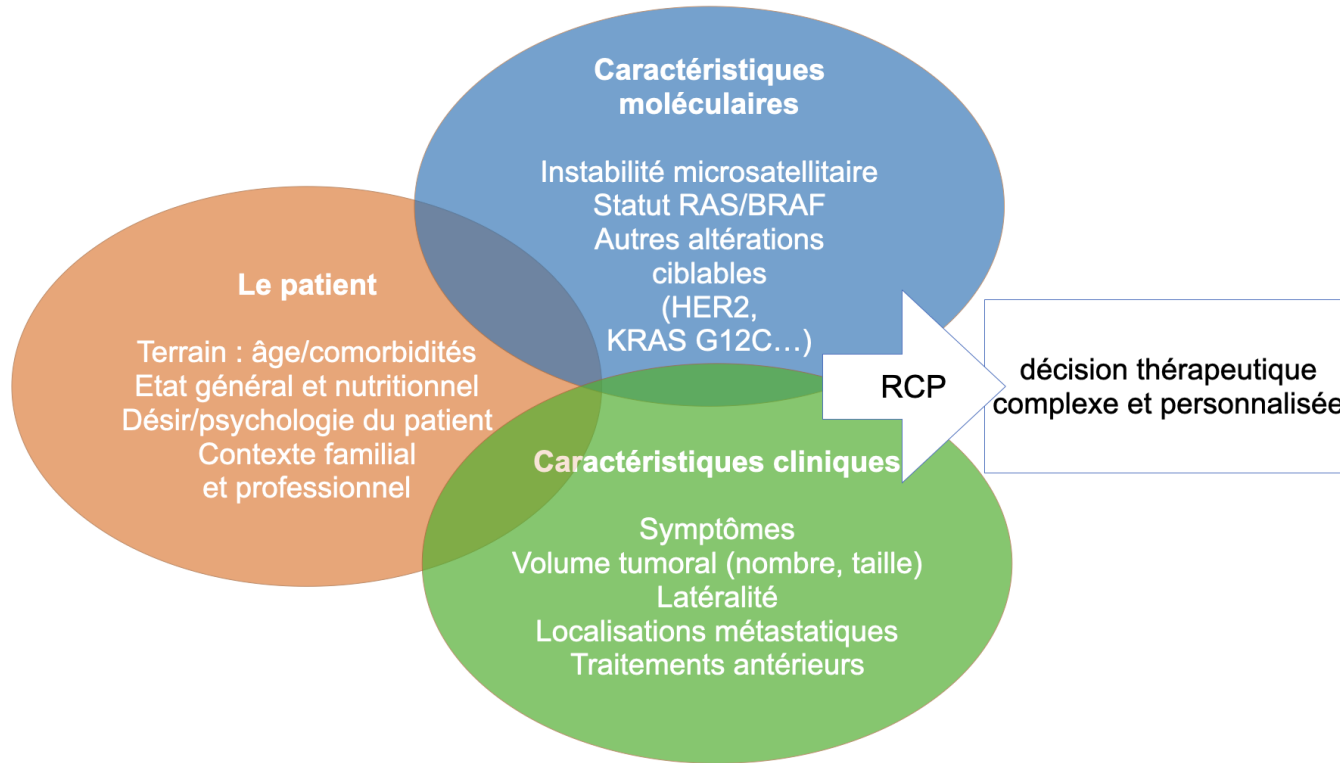
En rapport avec la présentation :

- **Consultant** : Merck
- **Expert/orateur** : Amgen, Bayer, BMS, Merck, MSD, Pierre Fabre Oncologie, Sanofi, Servier, Viatris
- **Invitations congrès** : Accord Healthcare, Amgen, Merck, Servier

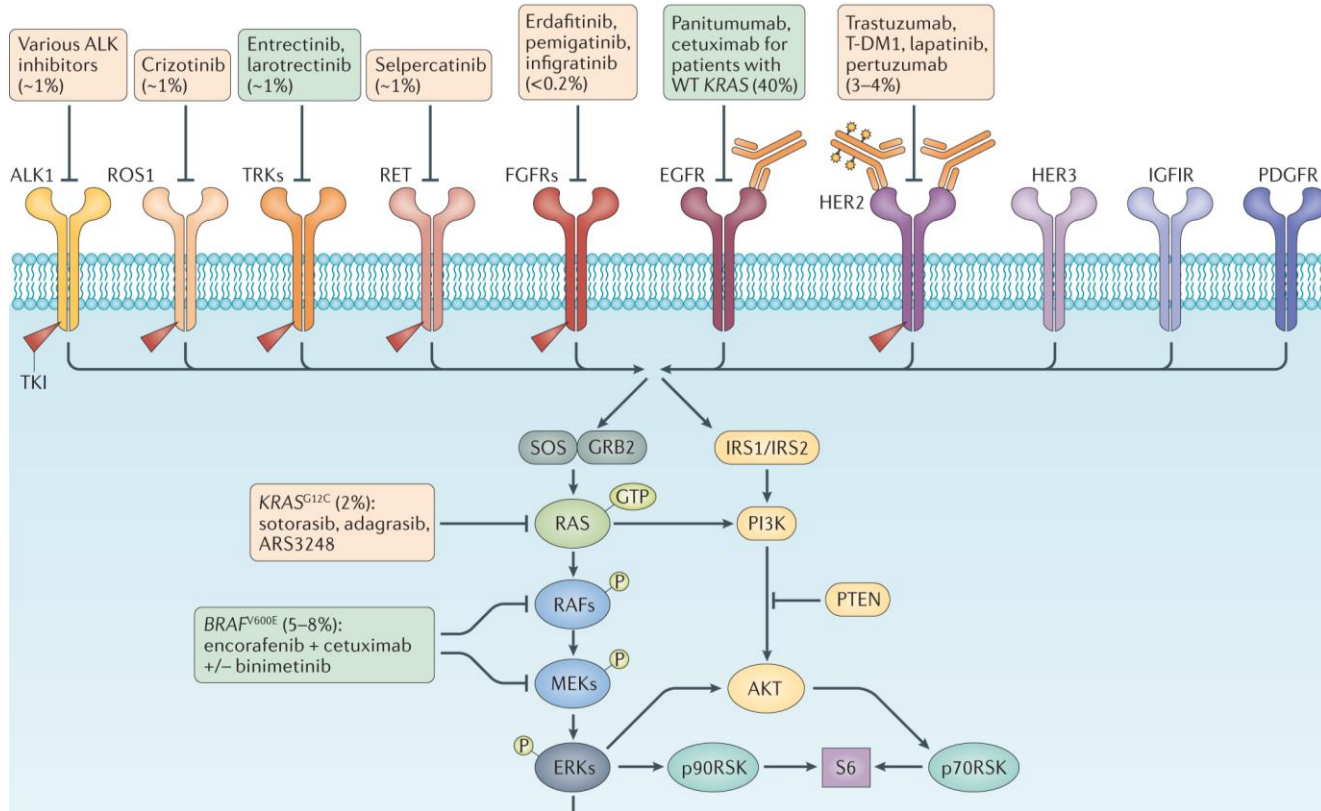
OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Connaître les éléments influençant le choix de la chimiothérapie de 1ère ligne
- Connaître les options thérapeutiques en 1ère ligne selon les sous-groupes moléculaires
- Connaître les traitements locaux des métastases et leurs indications
- Connaître les principales options thérapeutiques au-delà de la 1ère ligne

Sur quels critères repose le choix de la 1ère ligne?

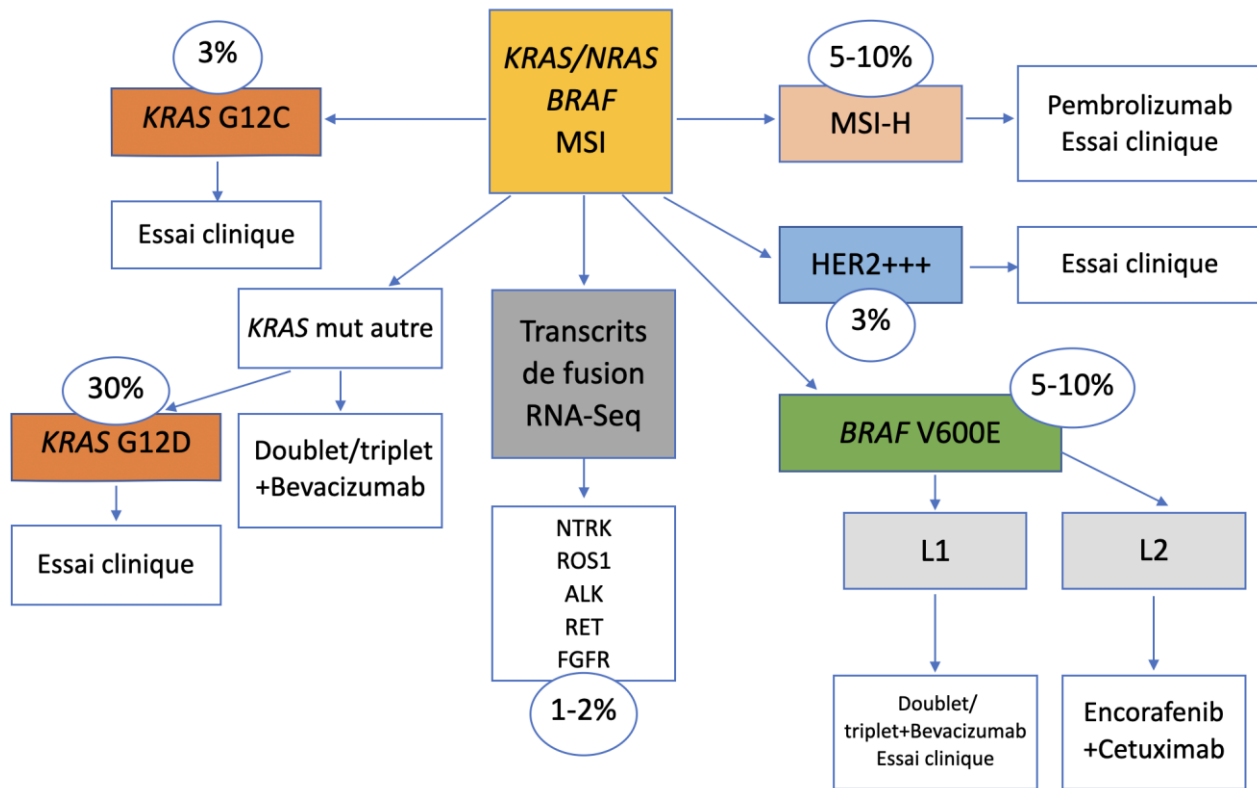


Les sous-groupes moléculaires en 1ère ligne (et plus)



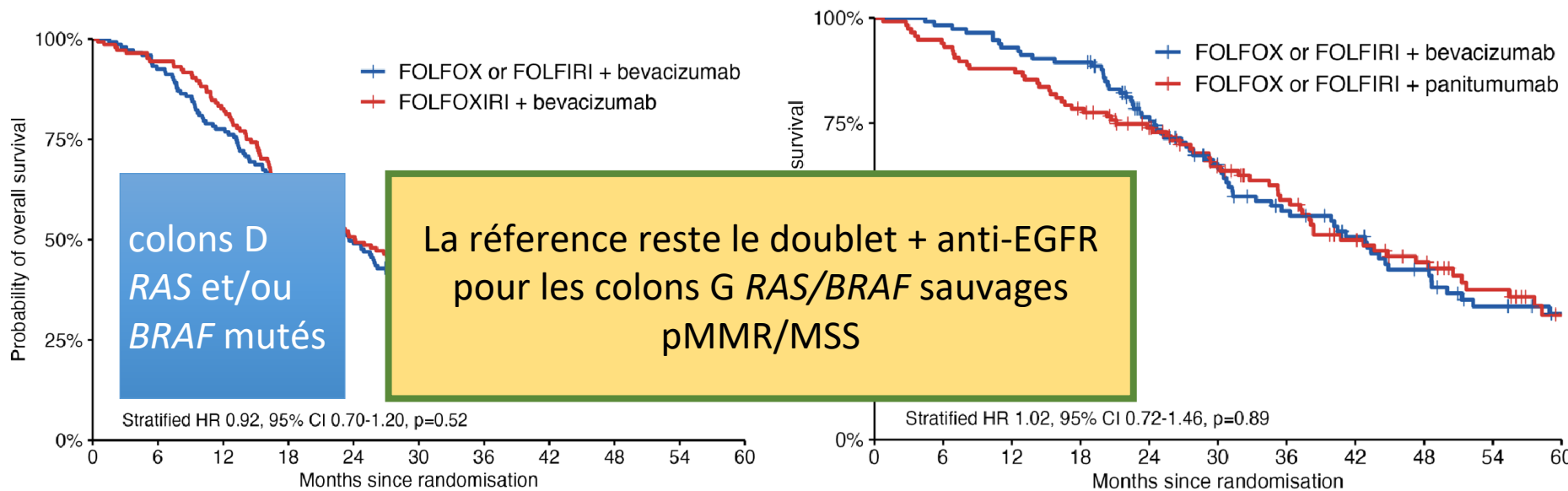
Di Nicolantonio F et al., Nature Reviews Clinical Oncology 2021.

Les sous-groupes moléculaires en 1ère ligne (et plus)



D'après Cervantes A et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32 ; Phelip JM et al. Cancer colorectal métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, septembre 2023

CAIRO-5 : le retour à la latéralité

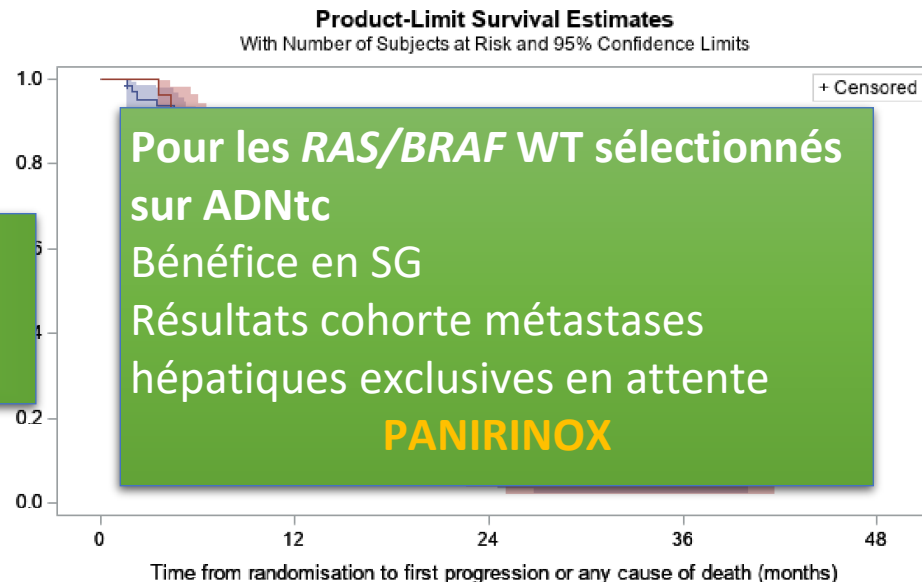
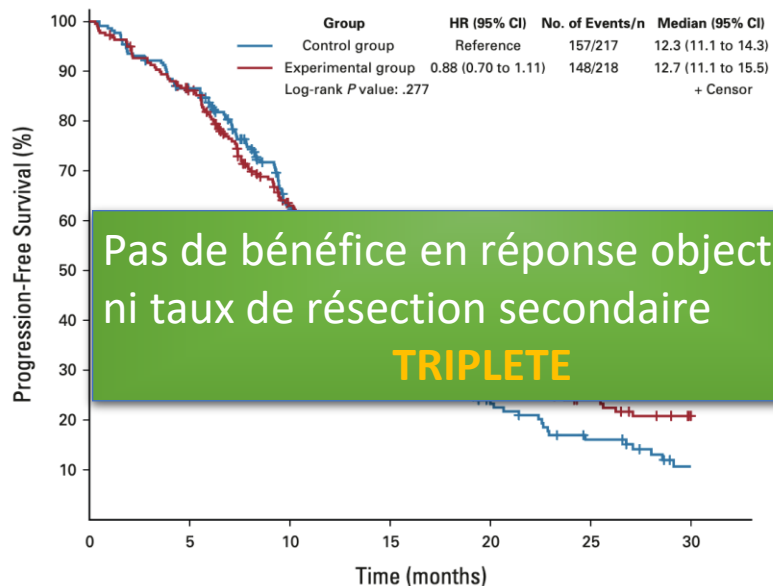


Malgré un bénéfice en SSP, RO et
taux de résection secondaire, pas de
bénéfice du triplet en SG

Malgré un bénéfice en RO, pas de
bénéfice des anti-EGFR en SG, SSP et
taux de résection secondaire

Le triplet anti-EGFR n'a plus de place en 1ère ligne pour les *RAS/BRAF* sauvages

Pas de bénéfice en SSP de la trichimiothérapie-anti-EGFR



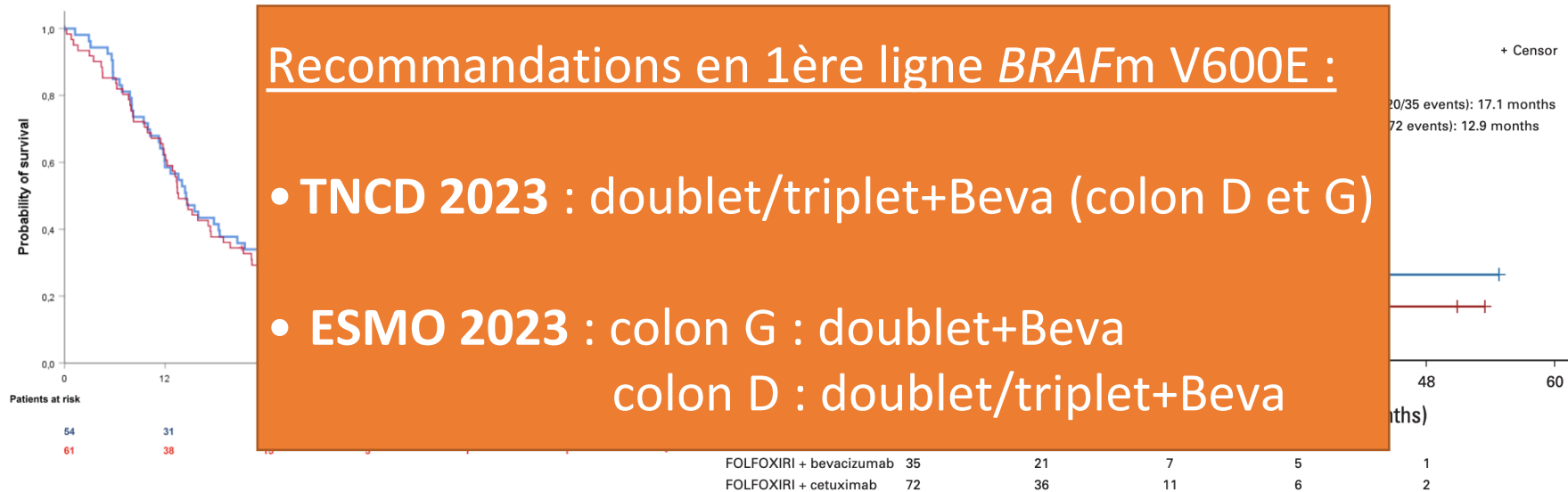
No. at risk (No. of cumulative censors):

	0	5	10	15	20	25	30
Control group	217 (0)	183 (5)	117 (24)	67 (34)	31 (45)	18 (48)	8 (53)
Experimental group	218 (0)	181 (7)	114 (28)	73 (38)	43 (43)	30 (49)	20 (55)

Description of planned Arm (N)
 — 1: ARM A: FOLFIRINOX — 2: ARM B: mFOLFOX6

1ère ligne *BRAF* mutés V600E

- **Méta-analyse doublet/triplet +Bevacizumab**
- sous-groupe *BRAF*m V600E
- **FIRE 4.5** : FOLFOXIRI+Beva versus FOLFOXIRI+Cetuximab en 1ère ligne *BRAF*m V600E

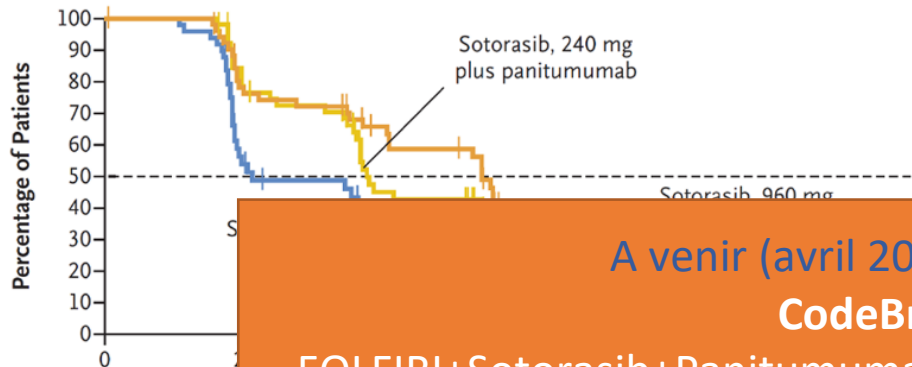


Ciblage HER2

	Essai	Design	Population	Exposition préalable Anti HER2	ORR	PFS
<i>ERBB2</i> amplifié	TRIUMPH Nakamura Y, 2019	PII Pertuzumab + Trastuzumab	RAS WT pré-traités	Non	ORR 35%	4 mois
HER2 IHC/FISH	HERACLES-A Sartore-Bianchi A, 2016	<p style="text-align: center;">En cours</p> <p style="text-align: center;">MOUNTAINEER-03</p> <p style="text-align: center;">FOLFOX-Tucatinib-Trastuzumab</p> <p style="text-align: center;">En 1ère ligne</p>				4,7 mois
	DESTINY CRC 01 Siena S, 2021					6,9 mois
	MOUNTAINEER Wu C, 2022					8,2 mois
	DESTINY CRC 02 Raghav KPS, 2023					5,8 mois (5,4 mg/kg) 5,5 mois (6,4 mg/kg)

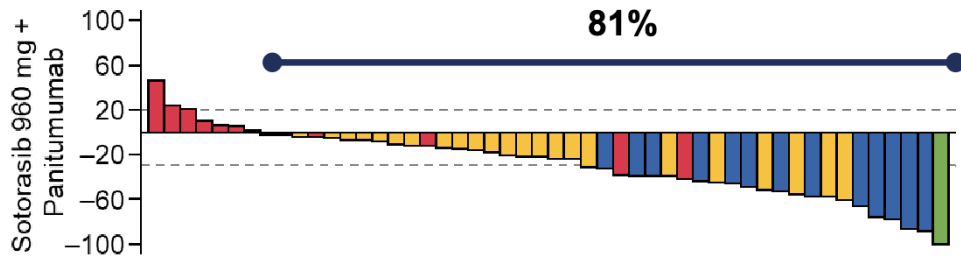
Ciblage *KRAS* G12C - Sotorasib+Panitumumab

CodeBreak 300



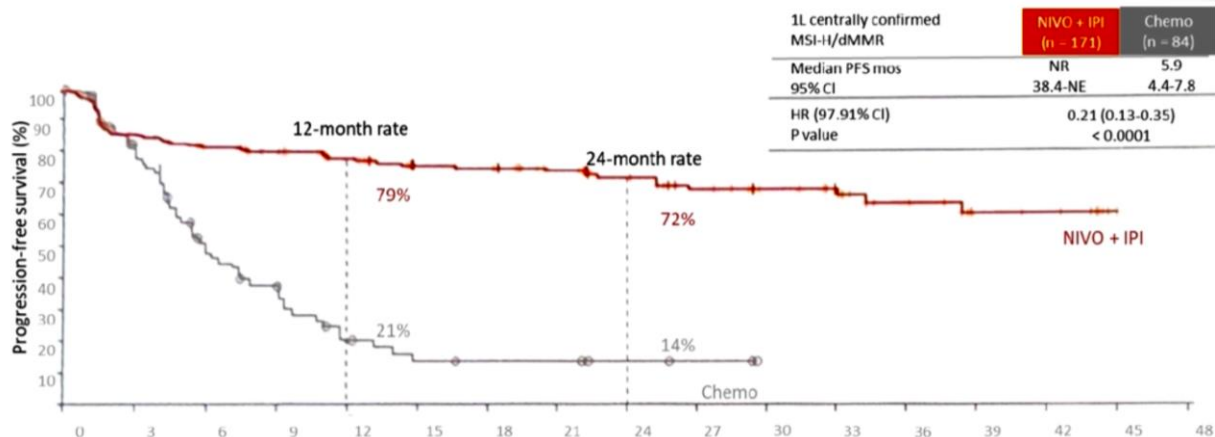
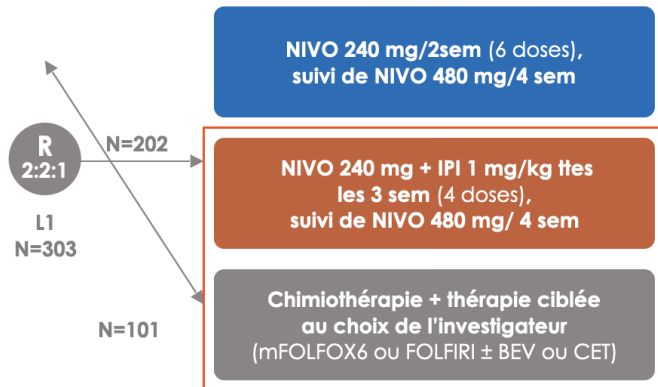
- Phase III R en 3ème ligne versus FOLFIRI+Bevacizumab (2,2 mg)

A venir (avril 2024) en 1ère ligne
CodeBreak 301
FOLFIRI+Sotorasib+Panitumumab versus FOLFIRI+/-Bevacizumab (2,2 mg)



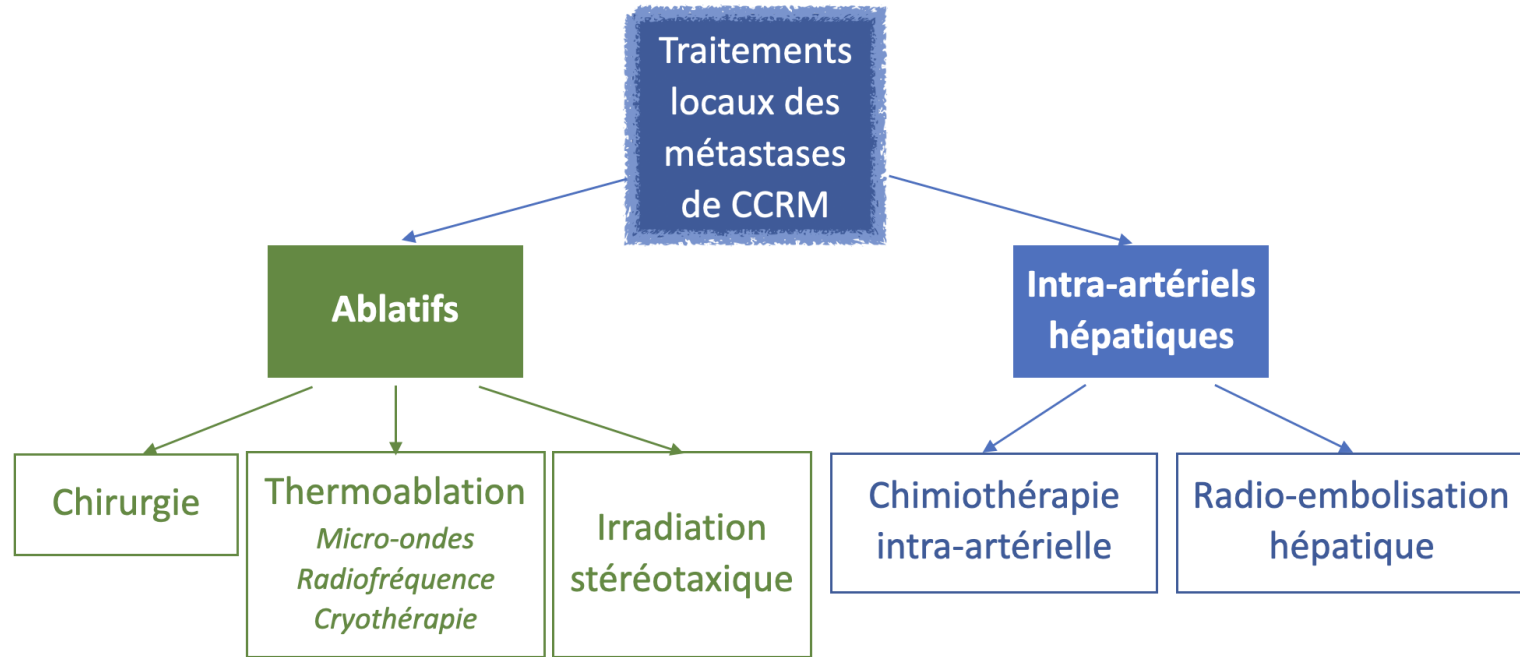
- HR 0,49 ; p=0,006
- Bénéfice en réponse objective
- Pas de bénéfice en SG (non mature)

CCRM dMMR/MSI en 1ère ligne : Checkmate 8HW

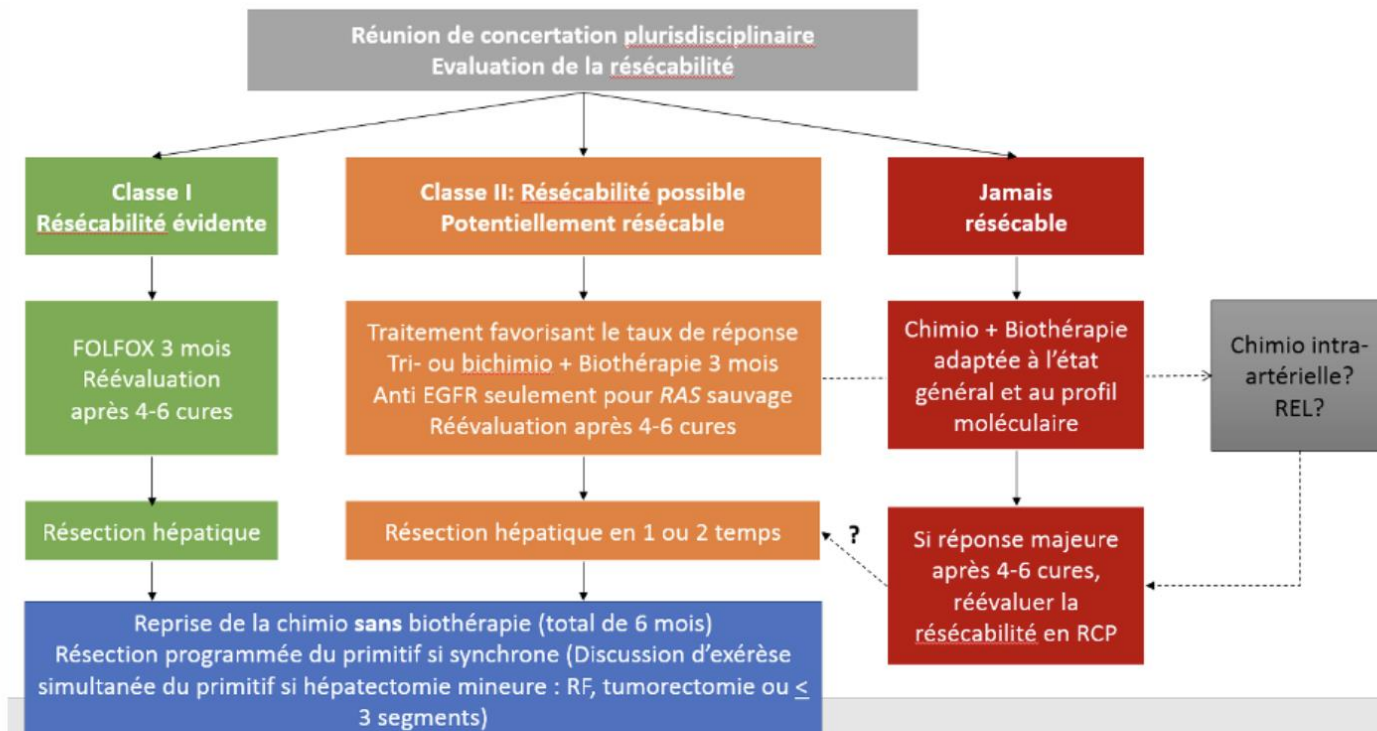


- Etude positive sur son objectif principal (SSP)
- Données de survie globale non matures
- **Le standard reste le Pembrolizumab en 1ère ligne des CCRM MSI-H**
- Données Nivo-Ipi versus Nivo en attente...

Traitements locaux des métastases

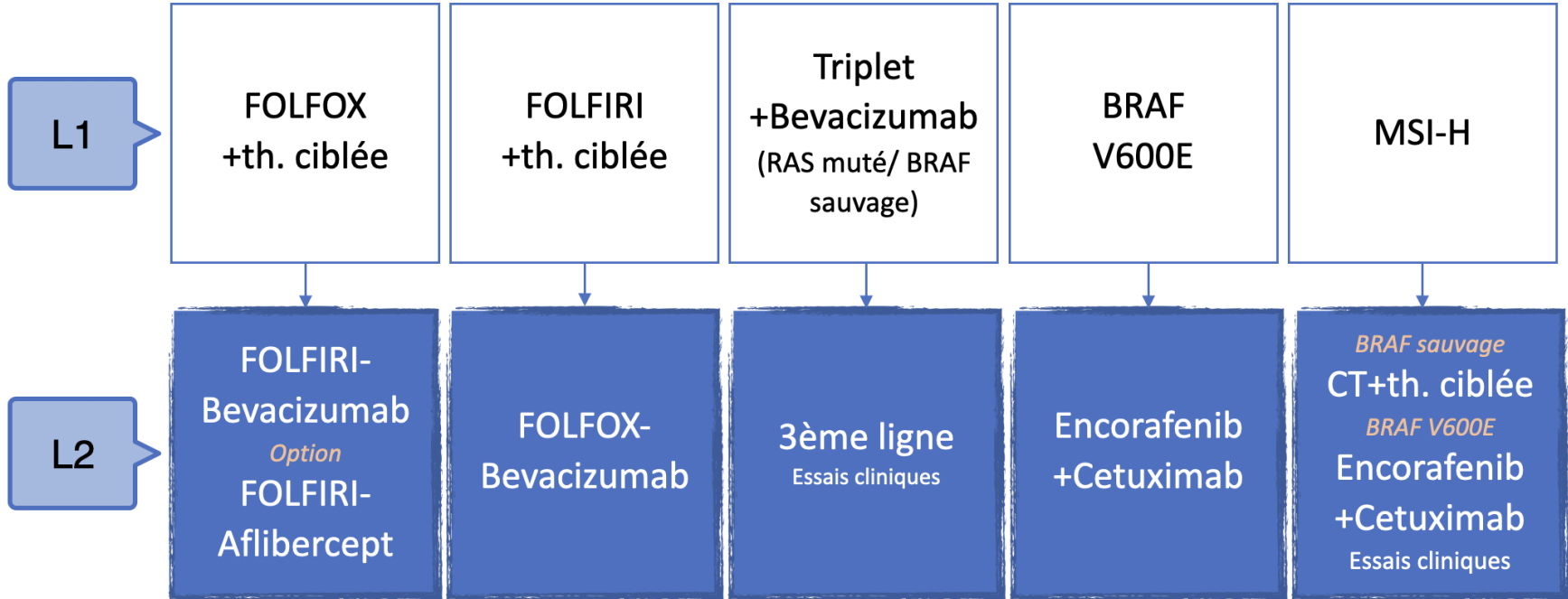


Traitements locaux des métastases - Indications



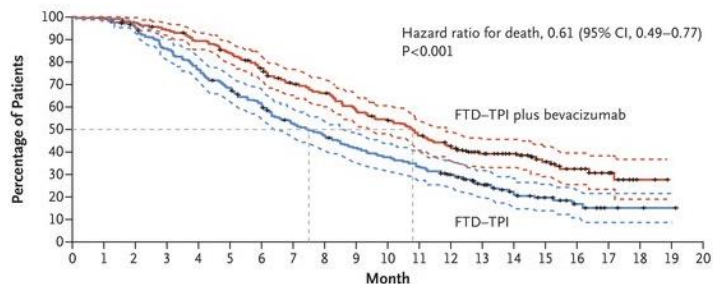
RF : radiofréquence, REL : radio-embolisation

Options en 2ème ligne



Nouvelles options en 3ème ligne et plus

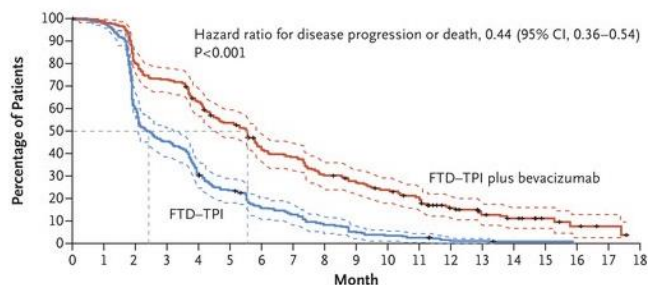
Overall Survival



No. at Risk

FTD-TPI plus bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
FTD-TPI	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

Progression-free Survival



No. at Risk

FTD-TPI plus bevacizumab	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0	0
FTD-TPI	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0	0

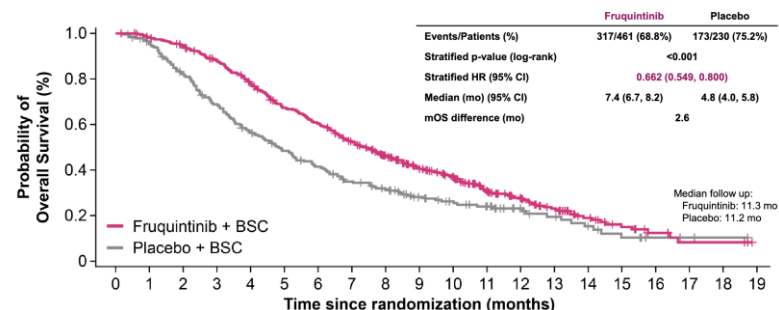
- **Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab** = nouvelle option en 3ème ligne **SUNLIGHT**

- **Fruquintinib** inhibiteur sélectif VEGFR 1-2-3 = nouvelle option en 4ème ligne?

FRESCO-2

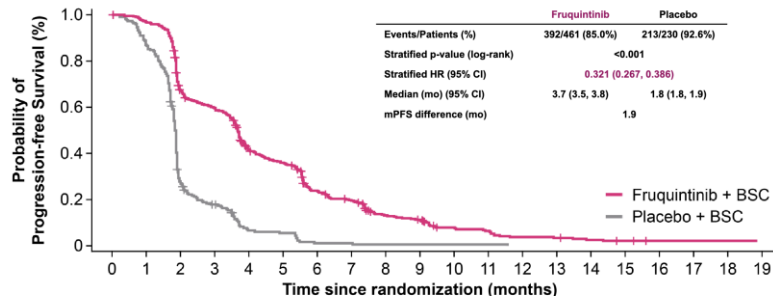
AMM EMA et FDA pour l'instant

Nouvelles options en 3ème ligne et plus



Patients at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Fruquintinib	461	449	429	395	349	297	266	224	184	143	113	79	58	41	23	14	7	4	4	0
Placebo	230	216	184	153	125	105	89	73	63	45	37	31	20	15	10	6	3	2	1	0



Patients at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Fruquintinib	461	430	291	256	170	146	89	71	43	36	21	17	10	9	6	4	2	2	2	2
Placebo	230	194	60	36	12	10	2	2	1	1	1	1	1	0						

- Trifluridine-Tipiracil + Bevacizumab = nouvelle option en 3ème ligne
SUNLIGHT

- **Fruquintinib** inhibiteur sélectif VEGFR 1-2-3 = nouvelle option en 4ème ligne?

FRESCO-2

AMM EMA et FDA pour l'instant

POINTS FORTS

1. Le choix de la 1re ligne repose sur des critères liés au patient, aux localisations tumorales primitives et secondaires, et sur les caractéristiques moléculaires (instabilité micro-satellitaire, statut *RAS/BRAF*).
2. Référence en 1re ligne pour les cancers du côlon gauche pMMR/ MSS, *RAS/BRAF* sauvages = bi-chimiothérapie associée à un anti-EGFR.
3. Les dossiers des patients avec métastases doivent être régulièrement représentés en RCP afin de discuter une possibilité de traitement loco-régional.
4. De nouveaux standards ont émergé dans certains sous-groupes moléculaires, en 1re ligne des CCRM dMMR/MSI, en 2e ligne des *BRAF* mutés V600E, et en 3e et 4e ligne pour tous les CCRM.
5. Certaines altérations ciblables (surexpression HER2, mutation *KRAS* G12C, ...) doivent être recherchées dès le diagnostic pour orienter les patients vers les essais cliniques dédiés.