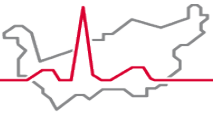




Hôpital du Valais
Spital Wallis

Cancer colo-rectal traitements systémiques

Le point en 2023



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Cancer colo-rectal

Importance du problème

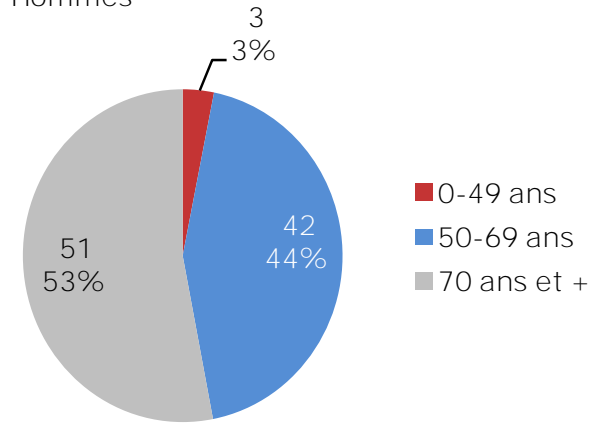
- 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et la femme

Intervalle libre

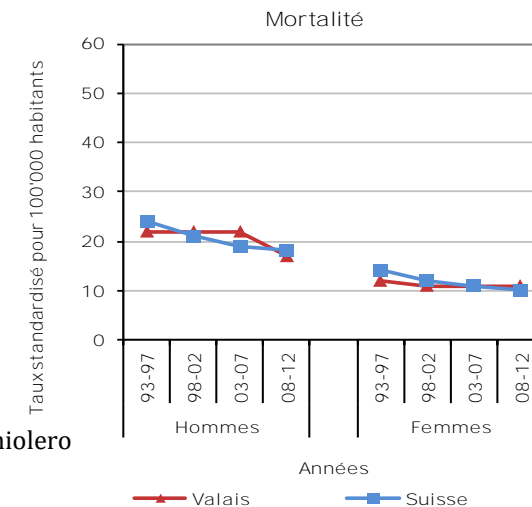
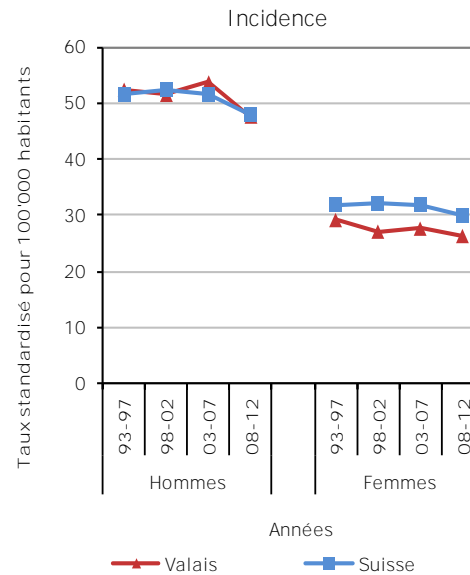
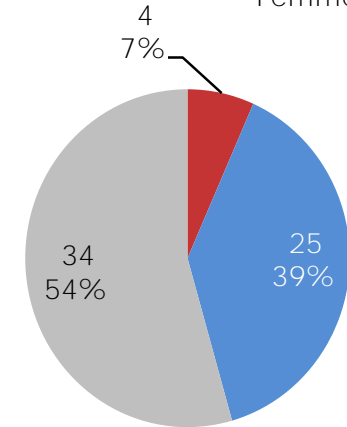
- Transition polype cancer invasif environ 10ans
- 70% des CCRs se développent sur un polype adénomateux et environ 25-30% sur une lésion sessile crênelée

Stade	Au diagnostic	5y OS
Local (→ T3)	40%	90%
Regional (T4 ou N+)	40%	70%
Metastatic (M+)	20%	12,5%

Hommes



Femmes



Le cancer en Valais
Rédaction, analyse : I. Konzelmann, A. Chiolero
In press 2016

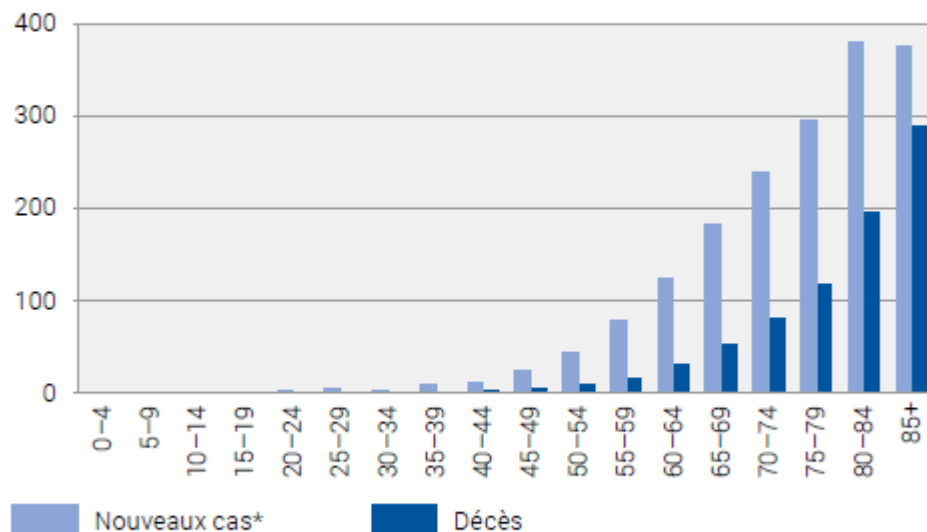
Incidence and mortality of colorectal cancer in Switzerland

Cancer colorectal selon l'âge, de 2013 à 2017

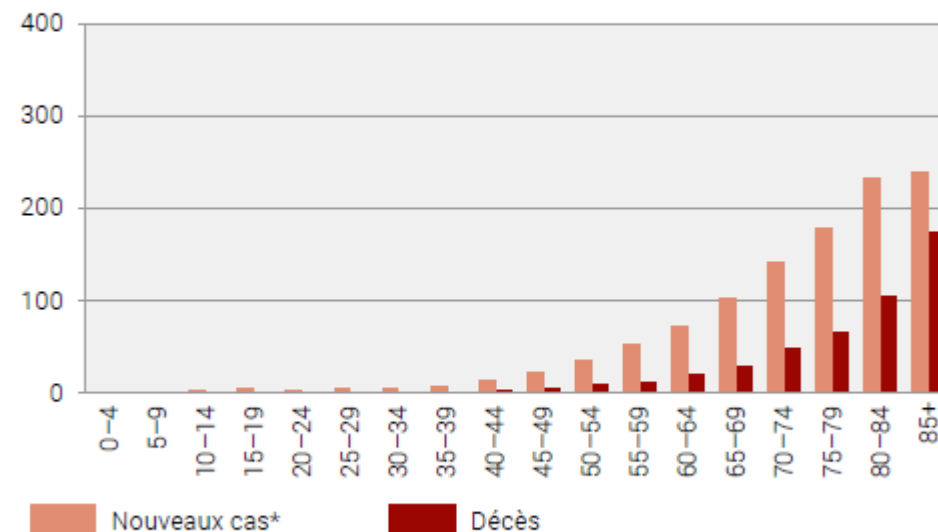
G4.4.1

Taux spécifique par âge, pour 100 000 habitants

Hommes



Femmes



* Nouveaux cas estimés sur la base des données des registres des tumeurs

Sources: ONEC – Nouveaux cas; OFS – Décès

© OFS 2021

New cases

≥70 years	1337Ho (53%)	1158F (58%)
≥75 years	930 (37%)	888 (45%)

Augmentation de l'incidence chez les moins de 50 ans

JAMA Surgery | Review

Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer

A Review JAMA Surg. 2021;156(9):865-874

REACCT Collaborative

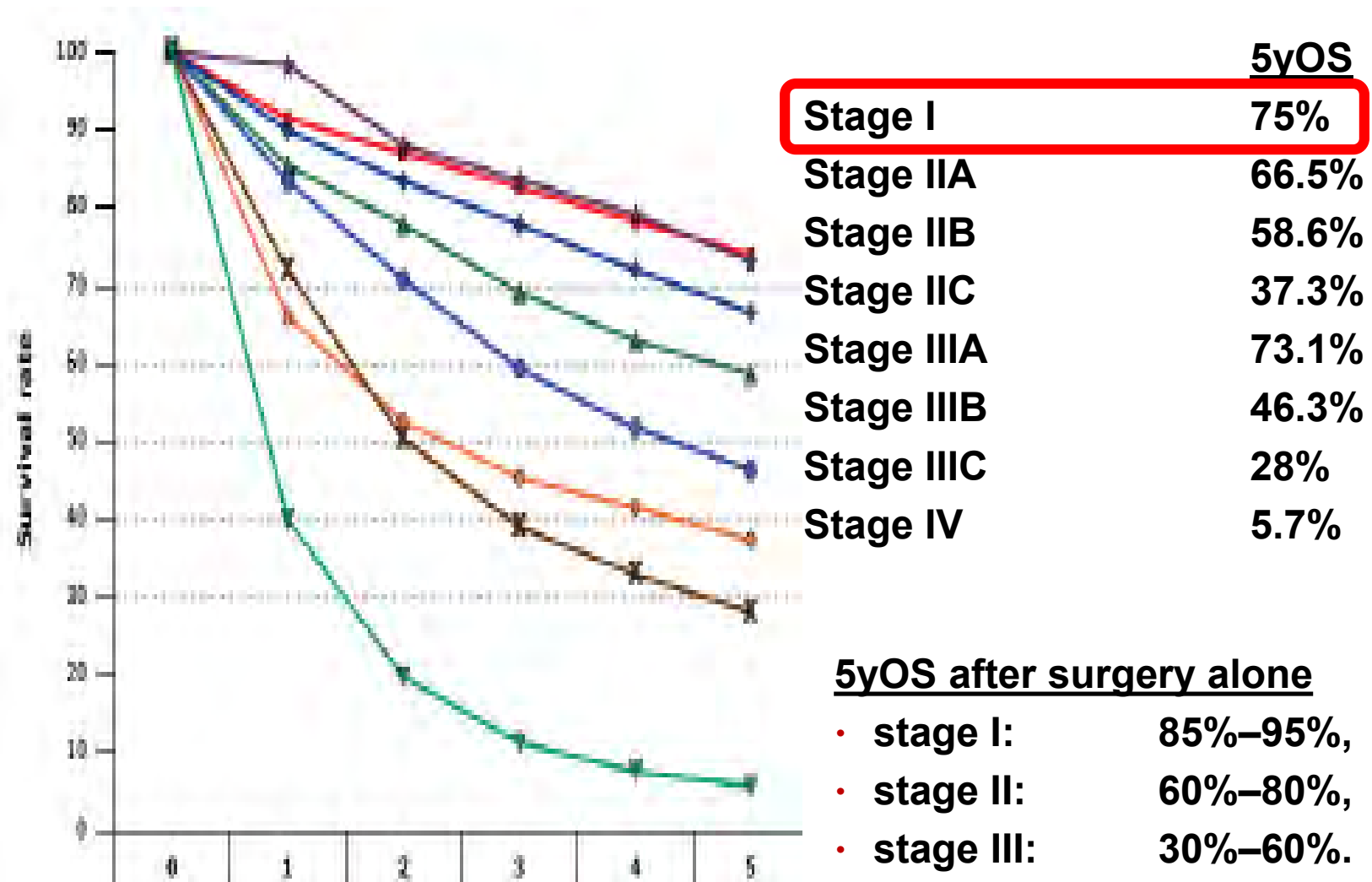
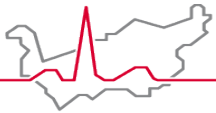
Table. Pathological Features and Molecular Profile of Early-Onset Colorectal Cancer

Pathological features	Molecular profile
Poor differentiation	Microsatellite stability
Mucinous tumors	More likely to exhibit LINE-1 hypomethylation and TP53 sequence variations
Signet-ring morphology	Less frequently harbor <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> V600E, and <i>APC</i> sequence variations
Perineural/venous invasion	Promoter methylation of CpG islands

Abbreviations: *APC*, adenomatous polyposis coli; *BRAF*, B-Raf; *KRAS*, K-Ras; LINE-1, long interspersed nuclear elements; TP53, tumor protein 53.

- The incidence of EO CRC is rising globally. Within the next decade, it is estimated that 1 in 10 colon cancers and 1 in 4 rectal cancers will be diagnosed in adults younger than 50 years.
- The reasons for this increase in incidence are unclear. Potential risk factors include a Westernized diet, obesity, antibiotics, and alterations in the gut microbiome.
- The clinicopathological landscape of EO CRC differs from that of late-onset disease. Younger patients tend to present with advanced disease stage and unfavorable histopathological features. The distal colon and rectum are the most common anatomical sites affected.
- Although genetic predisposition plays a role in EO CRC, most cases are sporadic. To our knowledge, the full spectrum of germline and somatic sequence variations implicated are unknown.
- Survival data are limited and conflicting. Despite accessing more neoadjuvant and adjuvant therapy, patients with EO CRC appear to have oncological outcomes equivalent to those of older counterparts.

Abbreviation: EO CRC, early-onset colorectal cancer.

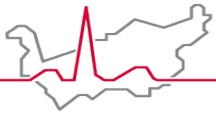




Hôpital du Valais
Spital Wallis

Stage I CRC

▶ No adjuvant chemotherapy



Y-a-t'il une place pour l'aspirine?

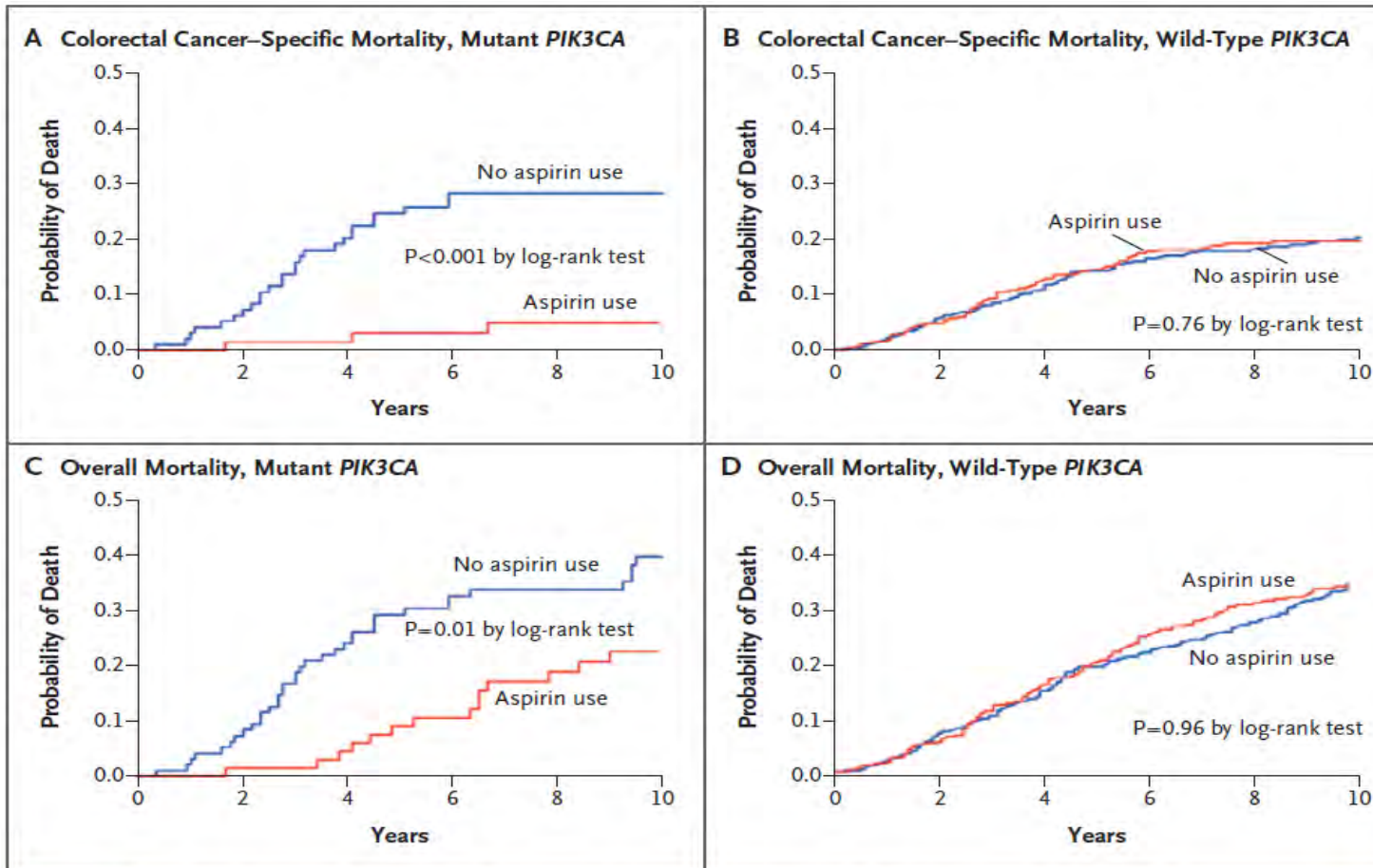


Figure 1. Mortality among Patients with Colorectal Cancer, According to Regular Use or Nonuse of Aspirin after Diagnosis and *PIK3CA* Mutation Status.

Panels A and B show colorectal cancer–specific mortality among patients with mutant-*PIK3CA* tumors and those with wild-type *PIK3CA* tumors, respectively, and Panels C and D show overall mortality in the respective subgroups of patients.

N Engl J Med 2012; 367:1596-1606

aspirine bloque l'enzyme prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) (cyclooxygenase-2) et diminue ainsi l'activité de signalisation de l'enzyme PI3K

À l'analyse de sous-groupe la survie globale à 5 ans lors de *PIK3CA* mute

avec aspirine : 97%
sans aspirine : 74%.

A 70 ans et plus, l'aspirine est associée à une augmentation de l'incidence du cancer à un stade avancé et de la mortalité liée au cancer



Table 1. Mortality According to the Underlying Cause of Death.*

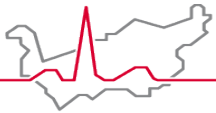
**Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE)
N Engl J Med 2018;379:1519-28**

Cause of Death	Overall (N = 19,114)	Aspirin (N = 9525)	Placebo (N = 9589)	Hazard Ratio (95% CI)
	<i>no. of deaths</i>	<i>no. of deaths (%)</i>		
Any	1052	558 (5.9)	494 (5.2)	1.14 (1.01–1.29)
Cancer†	522	295 (3.1)	227 (2.3)	1.31 (1.10–1.56)

Table 2. Number of individuals with incident cancer (n = 1933) and deaths from cancer (n = 495), by presentation of first cancer event, in the aspirin or placebo study arms (summarized as rates per 1000 person-years of follow-up)

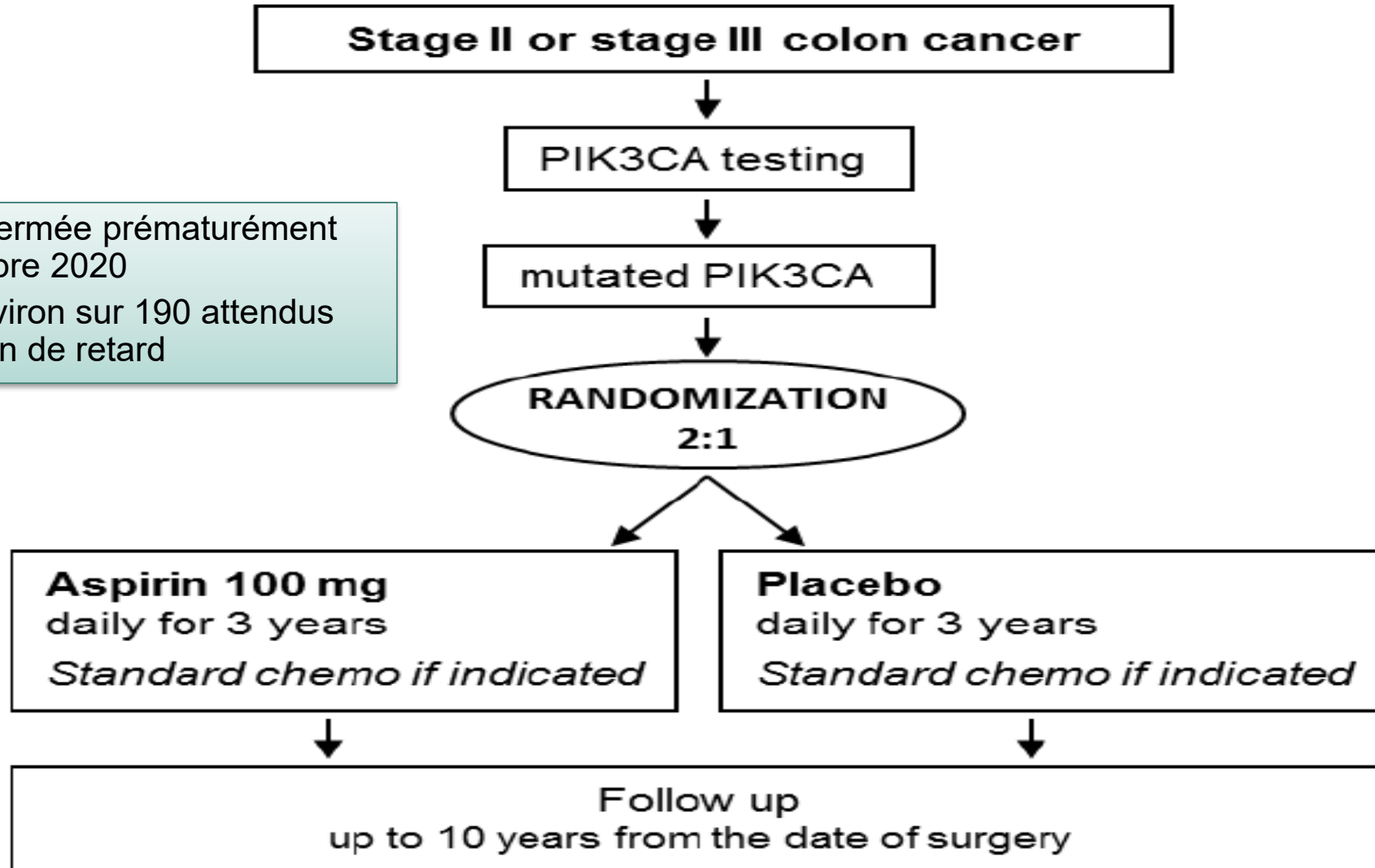
Cancer endpoint	Cancer incidence ^a			Cancer mortality ^{b,c}		
	No. individuals with cancer diagnosis (rate per 1000 person-years)		Aspirin vs placebo	No. individuals dying from cancer (rate per 1000 person-years)		Aspirin vs placebo
	Aspirin	Placebo	HR (95% CI)	Aspirin	Placebo	HR (95% CI)
First incident cancer	981 (23.9)	952 (23.0)	1.04 (0.95 to 1.14)	283 (6.4)	212 (4.8)	1.35 (1.13 to 1.61)
Incident localized cancer	631 (15.2)	639 (15.3)	0.99 (0.89 to 1.11)	93 (2.1)	64 (1.4)	1.47 (1.07 to 2.02)
Metastatic cancer	258 (6.1)	218 (5.1)	1.19 (1.00 to 1.43)	171 (3.9)	133 (3.0)	1.30 (1.03 to 1.63)

JNCI J Natl Cancer Inst (2021) 113(3): djaa114



Étude SAKK 41/13

Inclusion fermée prématurément
en novembre 2020
120pts environ sur 190 attendus
avec 1,5 an de retard

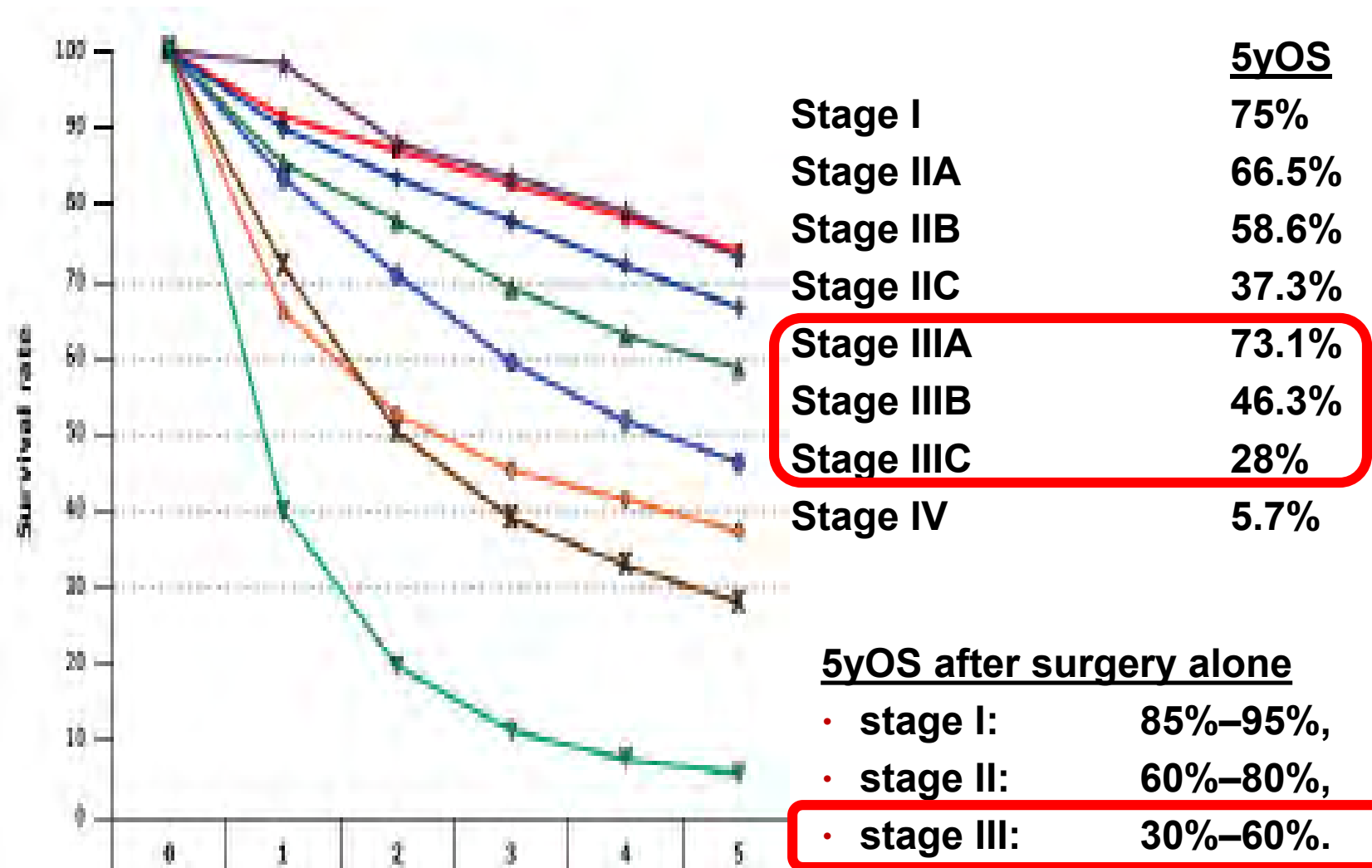
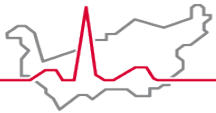


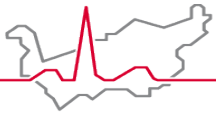


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Clarification des groupes de risque et des modalités de traitement

Chimiothérapie adjuvante





Poser l'indication à un traitement adjuvant

N positif = stade III

T4 ou N2 = très haut risque

N négatif = stade II

Facteurs pronostiques majeurs

pT4 et nombre de ganglions examinés < 12

Facteurs pronostiques mineurs

High grade tumour;

Invasion vasculaire, lymphatique ou perineurale

Ileus, taux CEA

High risk of
recurrence

Adjuvant
chemotherapy
indication

Low risk
of toxicity

Expected benefit
from adjuvant
chemotherapy

Comorbidités limitant
l'espérance de vie (âge?)

Risques de toxicité liés aux comorbidité (fonctions hépatiques, rénales, hématologiques...) Limitations (cardiaque, polyneuropathie..)

Métabolisme anormal du 5FU : déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)

IDEA : traitement 3 ou 6 mois ? CCR stade III avec atteinte ganglionnaire.

TOSCA (N = 2402)	SCOT (N = 3983)	IDEA France (N = 2010)	CALGB/SWOG 80702 (N = 2440)	HORG (N = 708)	ACHIEVE (N = 1291)	All Patients (N = 12,834)
Italy	U.K., Denmark, Spain, Australia, Sweden, New Zealand	France	U.S., Canada	Greece	Japan	
64 (20–83)	65 (20–84)	64 (18–85)	61 (19–88)	67 (20–75)	66 (28–85)	64 (18–88)

**N Engl J Med 2018;378:1177-88.
DOI: 10.1056/NEJMoa1713709**

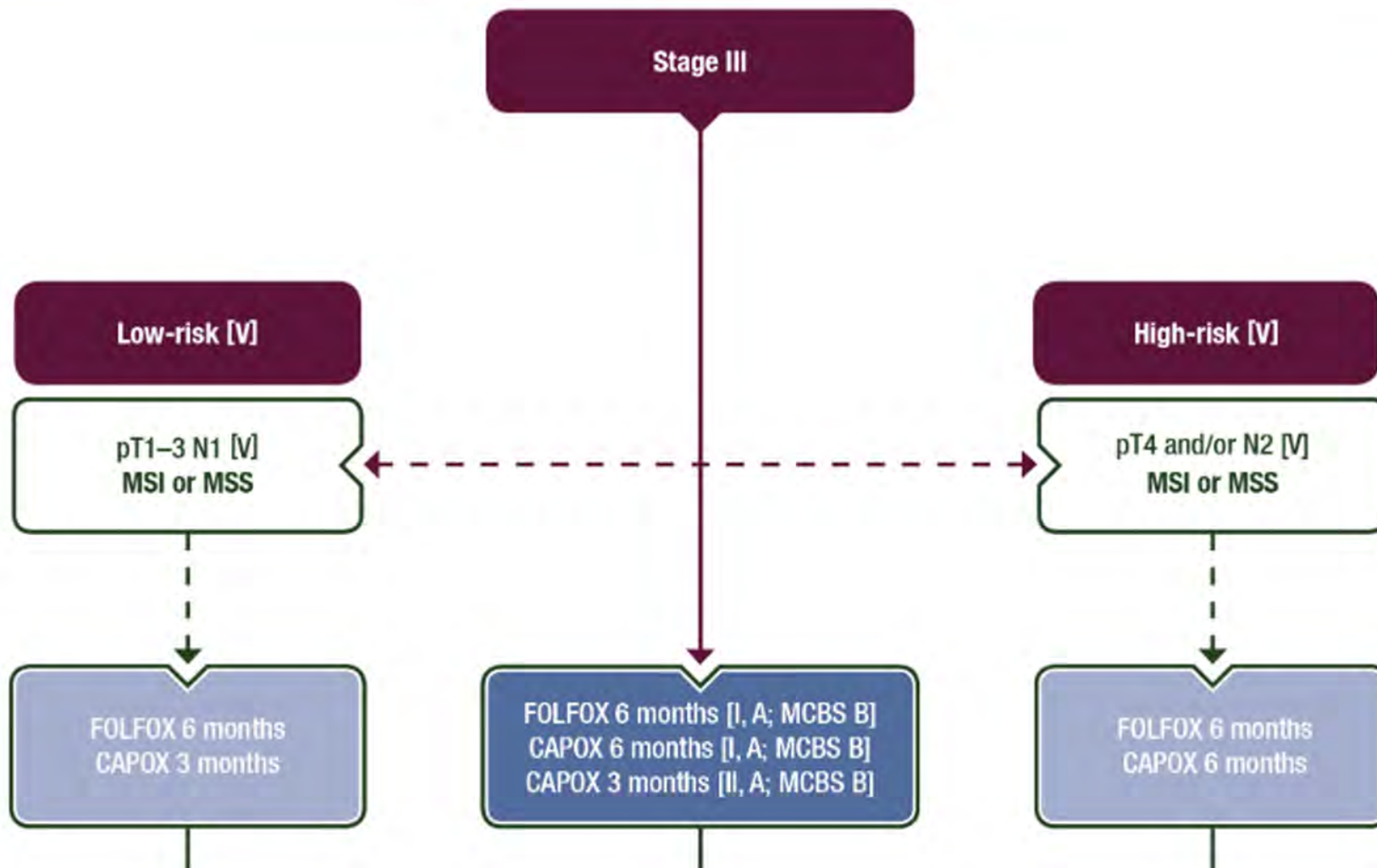
La durée du traitement 3 ou 6 mois dépend du risque de récurrence

	Disease-free survival with 5 years of follow-up			Overall survival		
	HR (95% CI)*	One-sided FDRadj p value† for non-inferiority of 3 months of therapy	Two-sided FDRadj p value‡ for superiority of 6 months of therapy	HR (95% CI)*	One-sided FDRadj p value† for non-inferiority of 3 months of therapy	Two-sided FDRadj p value‡ for superiority of 6 months of therapy
Overall	1.08 (1.02-1.15)	0.25	0.044	1.02 (0.95-1.11)	0.058	0.64
CAPOX	0.98 (0.88-1.08)	0.027	0.67	0.96 (0.85-1.08)	0.033	0.62
FOLFOX	1.16 (1.07-1.26)	0.80	0.0061	1.07 (0.97-1.18)	0.34	0.38
Low-risk group	1.04 (0.94-1.15)	0.16	0.58	0.95 (0.84-1.08)	0.033	0.58
High-risk group	1.13 (1.03-1.22)	0.63	0.031	1.08 (0.98-1.19)	0.39	0.29

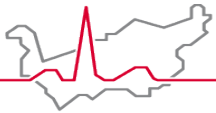
CAPOX=infusional oxaliplatin and oral capecitabine. FDRadj=false discovery rate adjusted. FOLFOX=infusional oxaliplatin and fluorouracil plus leucovorin. HR=hazard ratio.
*Two-sided 95% CI without adjustment for multiplicity; †If the observed one-sided FDRadj p value was less than 0.025, then 3 months of therapy was declared statistically non-inferior to 6 months of therapy after adjusting for multiplicity. ‡If the observed two-sided FDRadj p value was less than 0.05, then 6 months of therapy was declared statistically superior to 3 months of therapy after adjusting for multiplicity.

Table 2: Comparison of disease-free survival and overall survival between 3 months and 6 months of therapy with the 6-month group as a reference group

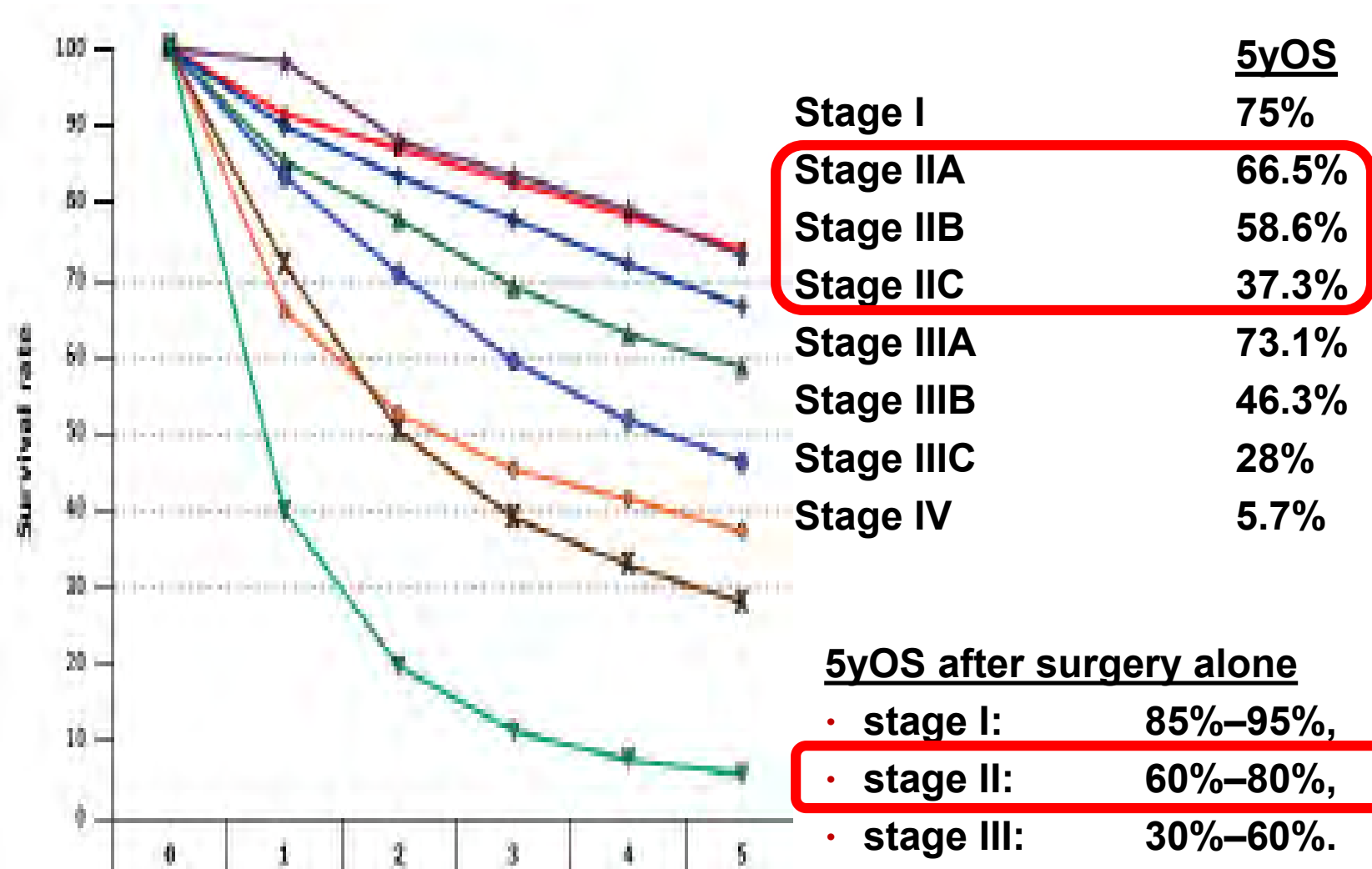
La durée du traitement 3 ou 6 mois dépend du risque de récurrence



ESMO guidelines <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>



Stade II



CCR stade II c.a.d sans atteinte ganglionnaire

Recommandations ESMO pour la chimiothérapie adjuvante

Taieb J et al. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100184>

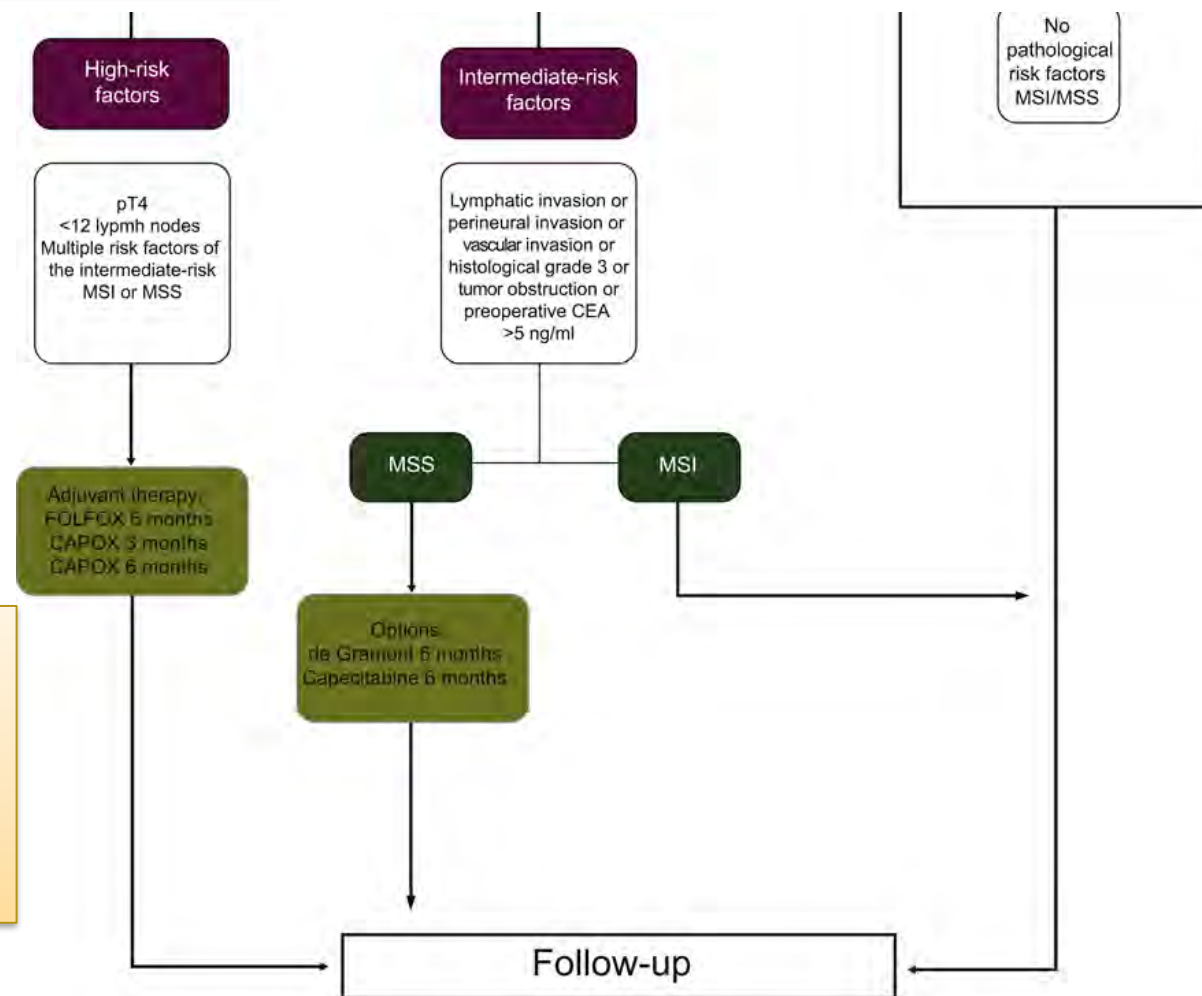
Major prognostic features associated with worse survival.

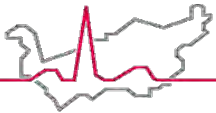
- **Lymph node sampling <12**
- **pT4**

Stage II high risk (Lymph node sampling <12 or pT4)

HR for CAPOX 3months was 1.02 vs 6 months (80% CI, 0.88 to 1.17)

Iveson T et al. J Clin Oncol 2021;39:631-641 – IDEA study





Stage II

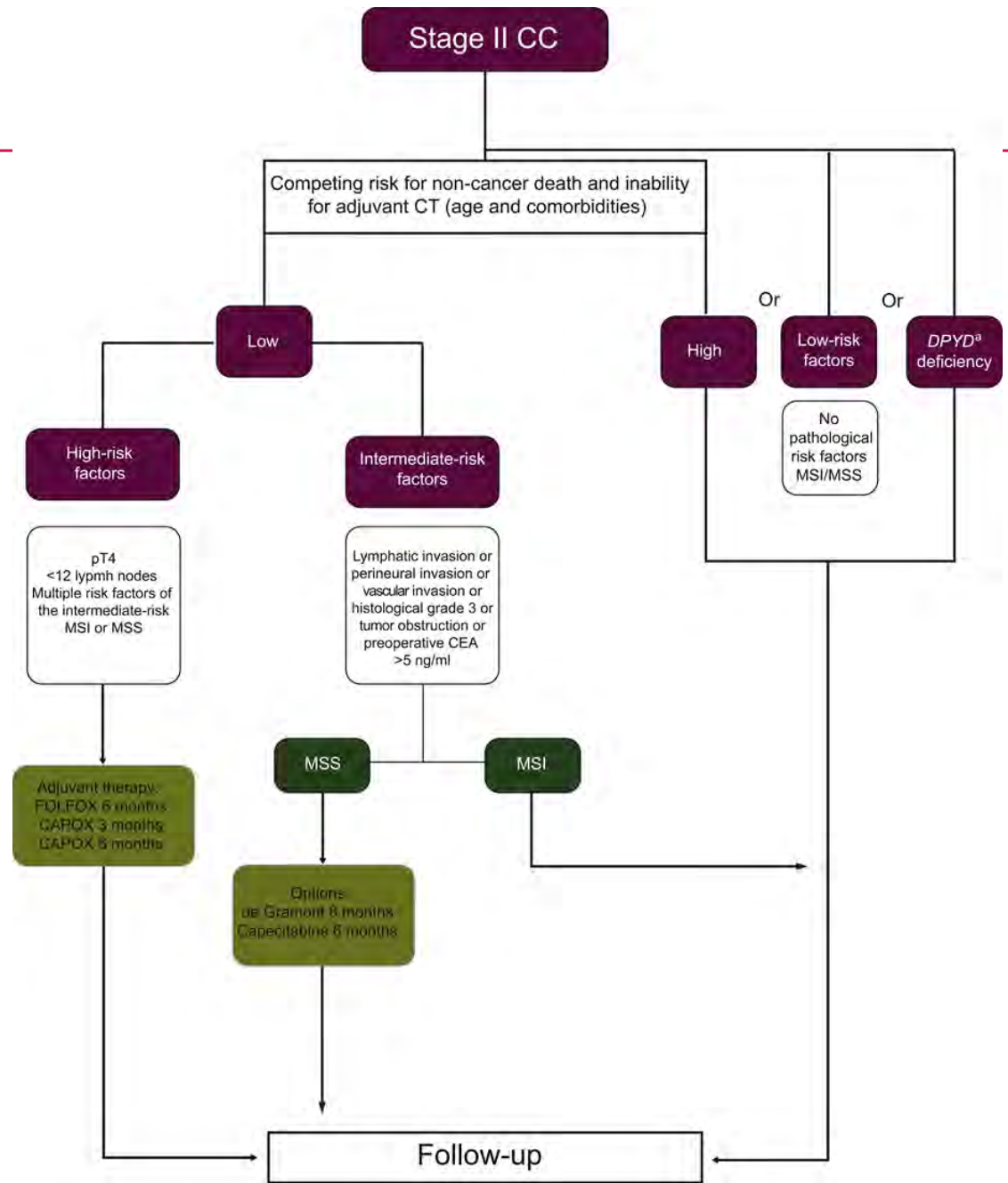
Taieb J et al. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100184>

Major prognostic features associated with worse survival.

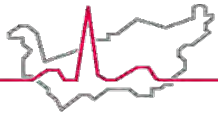
- **Lymph node sampling <12**
- **pT4**

Age et comorbidités 1ère étape décisionnelle

Risque de toxicité influence le choix



La place de l'oxaliplatine en adjuvant chez les patients âgés de ≥ 70 ans reste incertaine, elle n'est pas établie après 75 ans.

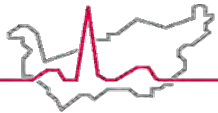


Hôpital du Valais
Spital Wallis

Study	Regimen	n =	age ≥ 70	Stage	DFS	OS	Elderly survival	Elderly toxicity
MOSAIC N Engl J Med 2004;350:2343u pdate J Clin Oncol 2009;27:3109	FOLFOX4 vs LV5FU2	2246	315 (14%) None >75yr	II 899 III 1347	5-yr 73,3 vs 67,4% HR 0,80 p=.003	6-yr stage III 72.9 vs 68.7%, HR 0.80 p = .023 Stage II not sign.	Poorer OS HR, 1.10 95% CI, 0.73-1.65 P =0,661	
NSABP C-07 J Clin Oncol 2007;25:2198 update J Clin Oncol 2011;29:3768	Weekly bolus 5FU/LV +- oxaliplatine (FLOX)	2409	396 (16,4%)	II 695 III 1712	5-yr 69,4 vs 64,2%	5-yr 80,2 vs 78,4% HR 0,88 NS p=0,08 pt<70-yr 81,8 vs 78,8% P=0,013	OS numerically poorer in FLOX arm HR 1.18 95% CI, 0.86-1.62	FLOX patients likely to experience grade 4 or 5 toxicity (odds ratio, 1.59; 95% CI, 0.93 to 2.73; FLOX/FULV).
NO16968 J Clin Oncol 2011;29:1465 update J Clin Oncol 2015;33:3733	CAPOX vs Bolus 5FU/LV (Mayo / R. Park)	1886	409 (21,6%)	III 1886	7-yr 63 vs 56% HR 0,86 p=0,004	7-yr 73 vs 67% HR 0,83 p=0,04	Survival gain less important but still significant OS HR 0,91	

Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies

ACCENT Database : For patients age ≥ 70 years no OS benefit



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Table 1. Adjuvant Colon Cancer Trials Included

Trial	Accrual Period	No. of Patients	Patients Age ≥ 70 Years (%)	Experimental Treatment Arm*	Stage III (%)†
Oxaliplatin					
MOSAIC	1998 to 2001	2,246	14	FOLFOX4	60
NSABP-C07	2000 to 2002	2,434	16	FLOX	71
XELOXA	2003 to 2004	1,862	22	XELOX	100
Irinotecan					
CALGB-89803	1999 to 2001	1,263	24	IFL	98
PETACC-3	2000 to 2002	3,186	13	FOLFIRI	71
Oral fluoropyrimidine					
NSABP-C06	1997 to 1999	1,557	23	Uracil/tegafur	53
X-ACT	1998 to 2001	1,983	20	Capecitabine	100

Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; FLOX, bolus intravenous fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FOLFIRI, infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; FOLFOX, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; IFL, bolus intravenous fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; MOSAIC, Multicenter International Study of Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer; NSABP, National Adjuvant Breast and Bowel Project; PETACC, Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer; X-ACT, Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy; XELOX, Xeloda and oxaliplatin; XELOXA, Xeloda and Oxaliplatin in Adjuvant Colon Cancer Treatment.
*Compared with control arm of intravenous fluorouracil and leucovorin.
†Remaining patients had stage II disease or unknown stage.

<70-yr (n = 11,953), 70 to 74 (n = 1,989), and ≥ 75 years (n = 586)

The lack of significant interaction effect by age for all three end points, suggest that older patients may experience a DFS benefit from oxaliplatin .

Limitation : the ACCENT analysis lacks toxicity or comorbidity data

McCleary N et al. J Clin Oncol 31:2600-2606. © 2013

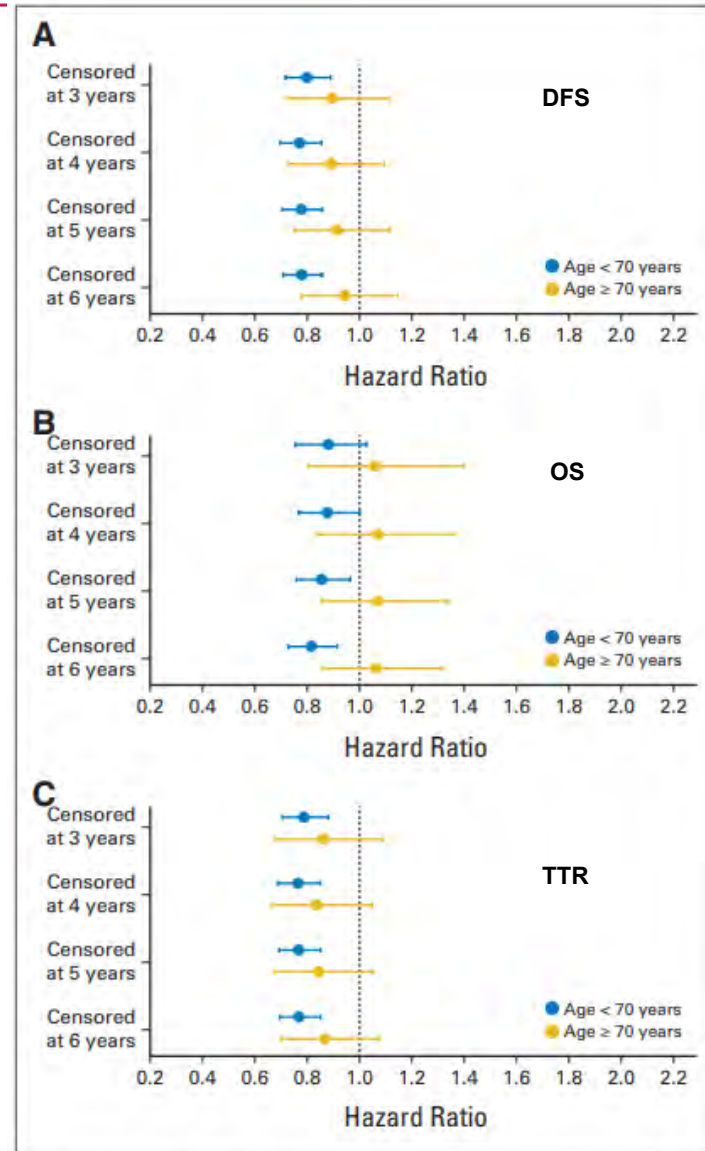
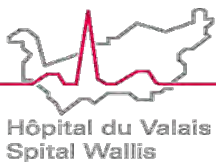
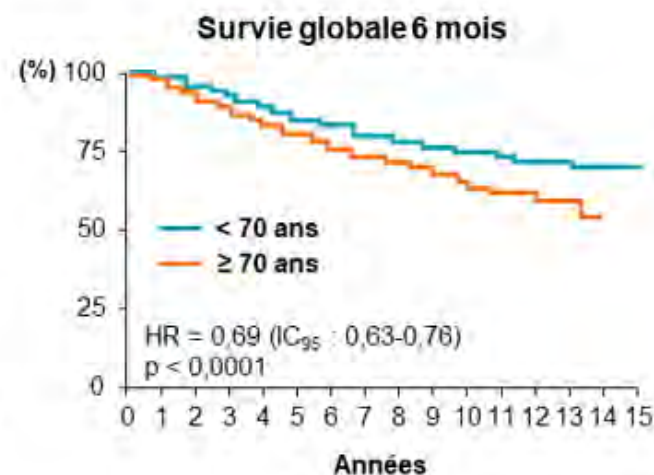
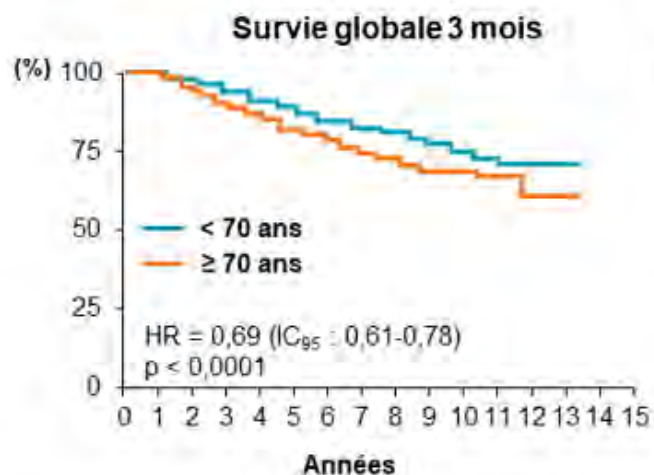


Fig 2. Oxaliplatin trials with censoring analyses of different time points. (A) Disease-free survival; (B) overall survival; (C) time to recurrence.

Tolérance et efficacité chimio adjuvante avec oxaliplatine 5FU/capecitabine chez les 70ans et plus



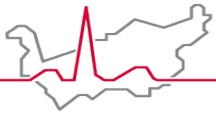
- Analyse poolée de 12 études des bases de données ACCENT et IDEA pour évaluer l'impact de l'âge chez les patients avec cancer colique de stade III ayant reçu 3 ou 6 mois de FOLFOX/CAPOX
- Parmi 17 608 patients inclus, 24 % > 70 ans (n = 4 278)
- Pour les sujets > 70 ans
 - Taux plus élevés d'arrêts précoces du traitement : 21,9 % versus 15,2 % (p < 0,001)
 - Toxicités grade ≥ 3 similaires sauf pour diarrhée plus fréquente chez les > 70 ans sous CAPOX (14,2 % versus 11,3 %, p = 0,02) et neutropénie (12,1 % versus 9,6 %, p = 0,03), respectivement
- Survie sans maladie et SG significativement plus courtes chez les > 70 ans mais différences absolues faibles



ESMO 2022 - D'après Gallois C et al., abstr. 317MO, actualisé

Proposal for the choice of adjuvant chemotherapy

- **70 – 75 years old fit for chemo**
 - CAPOX 3 months stage III low risk and II high risk (independent of MSI/MSS)
 - FOLFOX 6 months stage III high risk
 - LV5FU or capecitabine for intermediate risk stage II
- **≥ 75 years or unfit 70-75 yr**
 - LV5FU (less toxicity) or capecitabine (perhaps more efficacy) 6 months
- **To be put in perspective with the competing risk of mortality and toxicity (consider screening for DPD deficiency)**



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Métabolisme du 5FU et risques de toxicité

5FU a toxic drug

► In France with an estimated : ~ 80 000-100 000 pts /year treated with 5FU

Patients receiving a systemic CT

(Sources INCa 2012)

- 65 000 GI cancers
- 56 000 breast cancer
- 13 000 head and neck

Fluoropyrimidines estimate

(FUSAFE)

- 83%
- 50%
- 66%

► 500 deaths/ year

► 5000 major toxicities/ year

► can DPD deficiency testing help to avoid that?

Dr Julien TAIEB- HEGP

Paris, France



Hôpital européen Georges-Pompidou



TABLEAU IA

Activité enzymatique attribuée aux variants fonctionnels du gène *DPYD*

Activité (d'après [18,35])	Allèle <i>DPYD</i>	Fréquence allélique chez les Caucasiens	% de Caucasiens porteurs d'au moins un allèle muté
1 (référence)	*1 (allèle sauvage)	-	
0,5	Haplotype B3 comprenant : c.1129-5923C>G (rs75017182) ; c.1236G>A, p.E412E (rs56038477) ; c.483+18G>A (rs56276561) ; c.680+139G>A (rs6668296) ; c.959-51T>C (rs115349832)	0,022	4,3
0,5	c.2846A>T, p.D949V (rs67376798)	0,007	1,3
0 (activité nulle)	*2A, c.1905+1G>A (rs3918290)	0,006	1,2
0 (activité nulle)	*13, c.1679T>G, p.I560S (rs55886062)	0,001	0,2

TABLEAU IB

Phénotype DPD prédit sur la base d'un score correspondant à la somme des activités des 2 allèles présentant les plus faibles activités

Phénotype prédit	Score d'activité (d'après [18,35])
Normal	2
Intermédiaire (déficit partiel)	1,5 1
Déficitaire (déficit complet)	0,5 0

Bull Cancer 2018; 105: 397–407

Métabolisme du 5FU et risques de toxicité : dosage de l'uracile

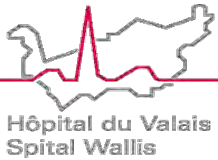
Recommandations de doses (5-FU, capécitabine) en fonction du phénotype DPD

Phénotype DPD	Dose recommandée
Normal Phénotype normal (Uracilémie < 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 2	100 % de la dose standard
Intermédiaire Phénotype partiellement déficitaire (Uracilémie ≥ 16 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 1,5 ou 1	Entre 50 % (score 1) et 75 % (score 1,5) de la dose standard à la première cure en fonction du contexte clinique. Dose adaptée en fonction de la profondeur du déficit si phénotypage. Dose ré-ajustée aux cures suivantes en fonction de la tolérance
Déficient Phénotype nul (Uracilémie > 100 ng/mL) et/ou Phénotype prédit ^a = score 0,5 ou 0	Fluoropyrimidines contre-indiquées

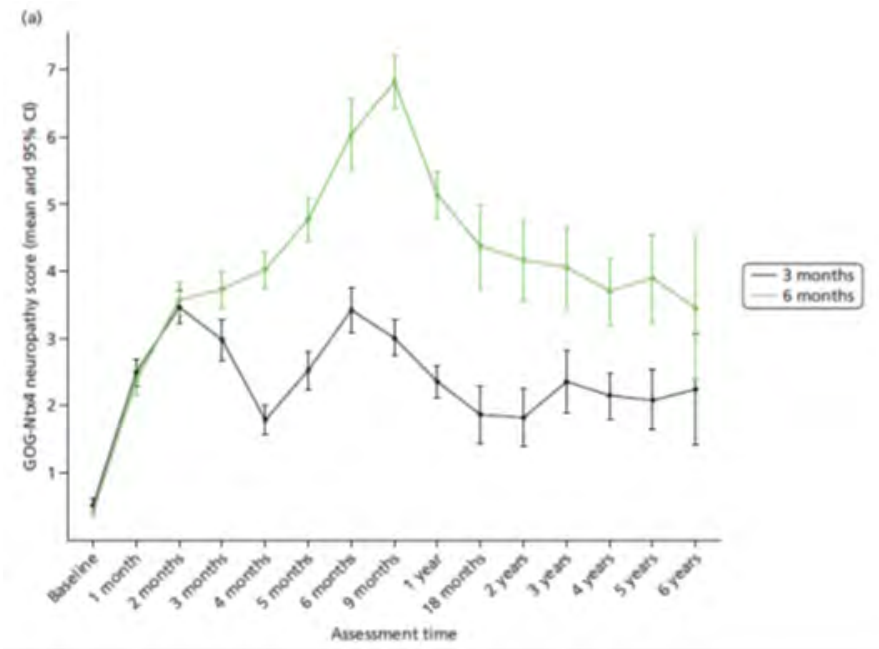
Bull Cancer 2018; 105: 397–407

Attention : **brivudine** inhibiteur irréversible de DPD et décès décrit

Diminuer la toxicité neurologique de l'eloxatine sans perdre le gain de survie

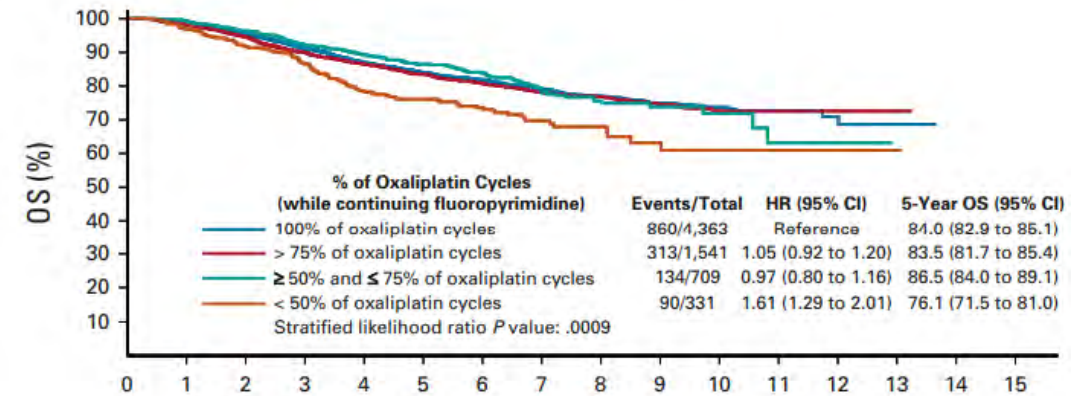


Durée du traitement adjuvant 3 mois versus 6 mois selon niveau de risque

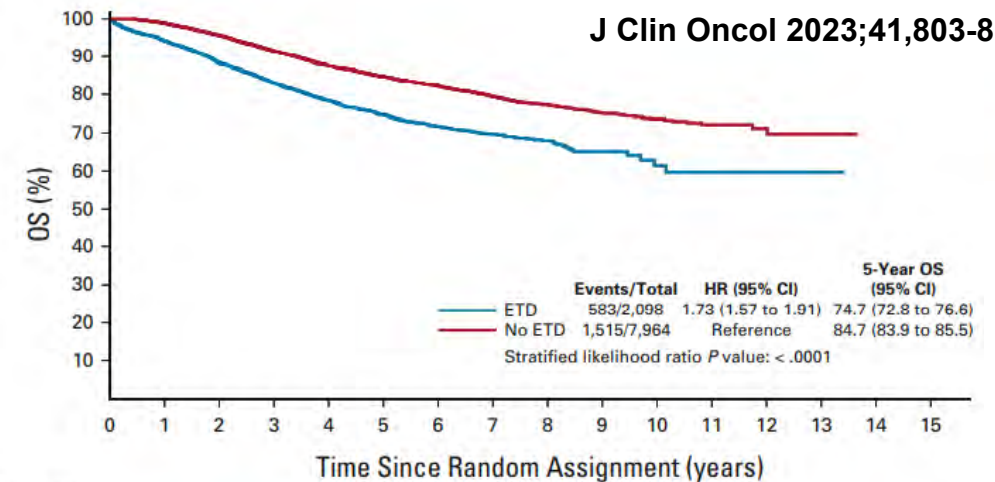


Iveson T et al. SCOT trial. Health Technol Assess 2019 Dec;23(64):1-88

Si neurotox implique de stopper oxaliplatine poursuivre la chimio par 5FU/cap jusqu'à 6 mois



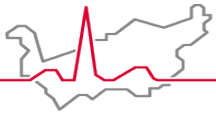
J Clin Oncol 2023;41,803-815.



No. at risk:

2,098	1,871	1,725	1,564	1,391	1,201	862	465	226	94	40	16	7	1	0
7,964	7,821	7,484	6,977	6,423	5,620	4,266	2,415	1,182	559	247	103	33	5	0

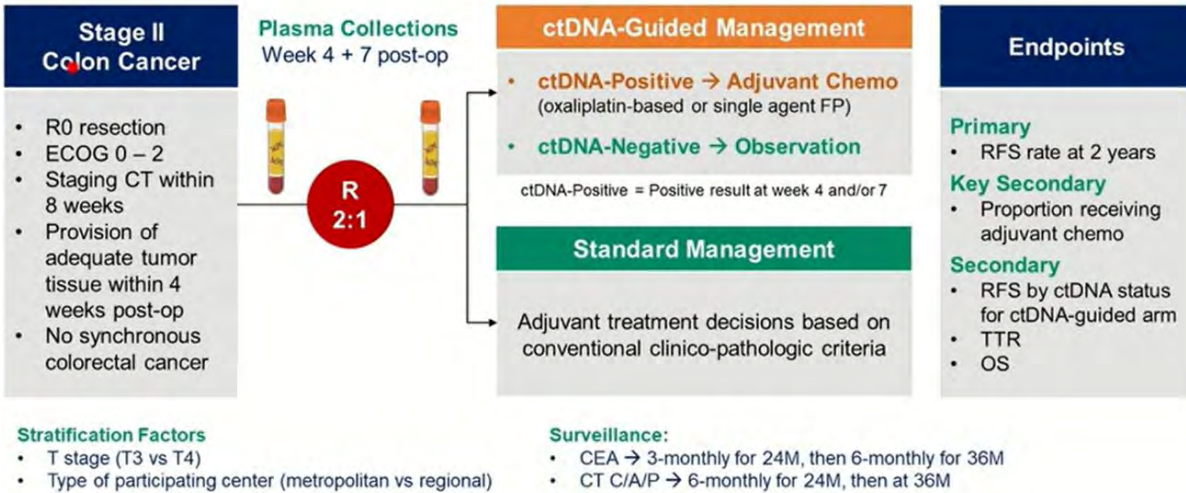
Détermination du pronostic en fonction de la présence ou non de ctDNA postop colon stade II (développement commercial en cours)



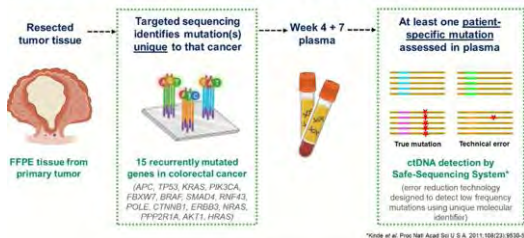
Hôpital du Valais
Spital Wallis

DYNAMIC Study Design

ACTRN12615000381583



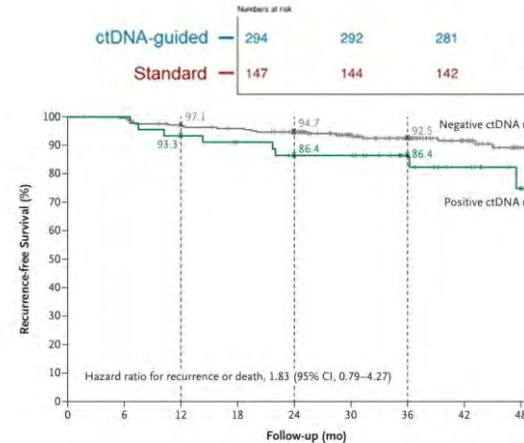
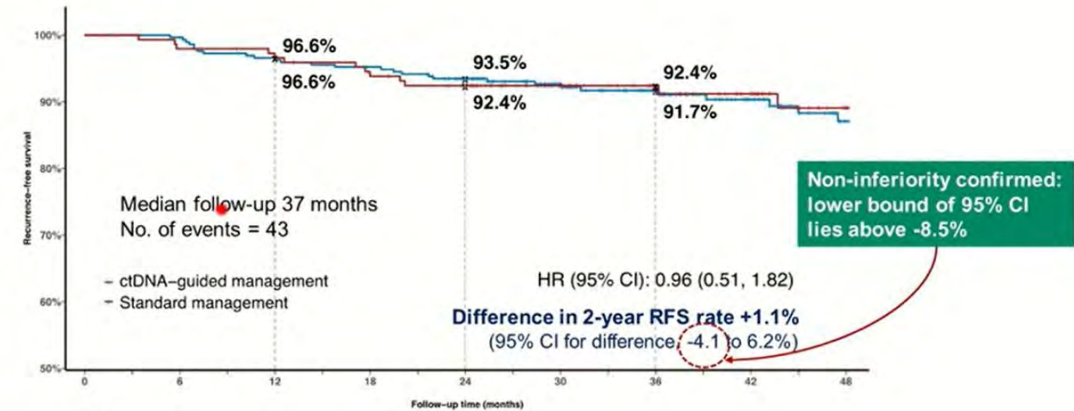
ctDNA Analysis: Tumor-Informed Personalized Approach



Adjuvant Treatment Delivery

Treatment Information	ctDNA-Guided N = 294	Standard Management N = 147	P-value
Adjuvant Chemotherapy received, n	45 (15%)	41 (28%)	0.0017

Recurrence-Free Survival



ASCO 4 juin 2022 et
N Engl J Med 2022;386:2261-72.

No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Negative ctDNA result	246	244	236	231	220	169	131	93	55
Positive ctDNA result	45	45	42	39	36	36	22	16	9



Hôpital du Valais
Spital Wallis

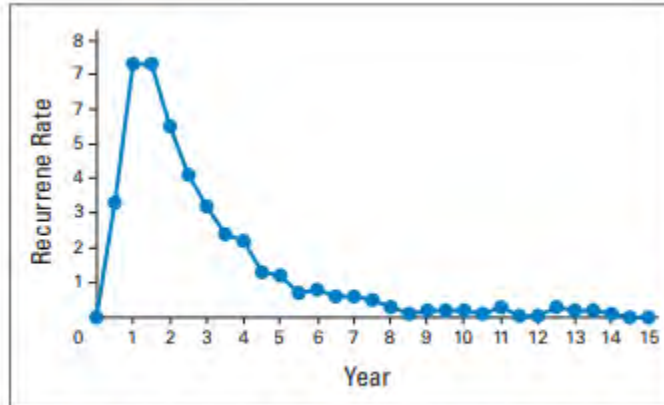


Fig 5. Risk of recurrence in each 6-month interval after random assignment among patients remaining recurrence free at the start of each interval, by time.

J Clin Oncol 27:872-877. © 2009

Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients

on 18 Randomized Trials : Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer

Un suivi différencié en fonction du risque et des possibilités de traitement en cas de récurrence

Suivi après traitement curatif d'un cancer colorectal

Le type de suivi influence la survie après traitement curatif du cancer colorectal

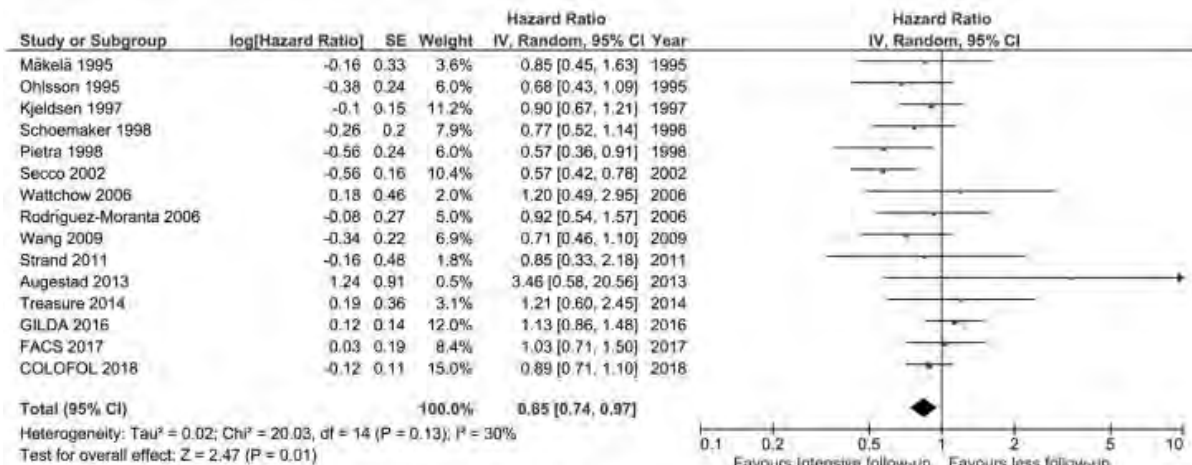
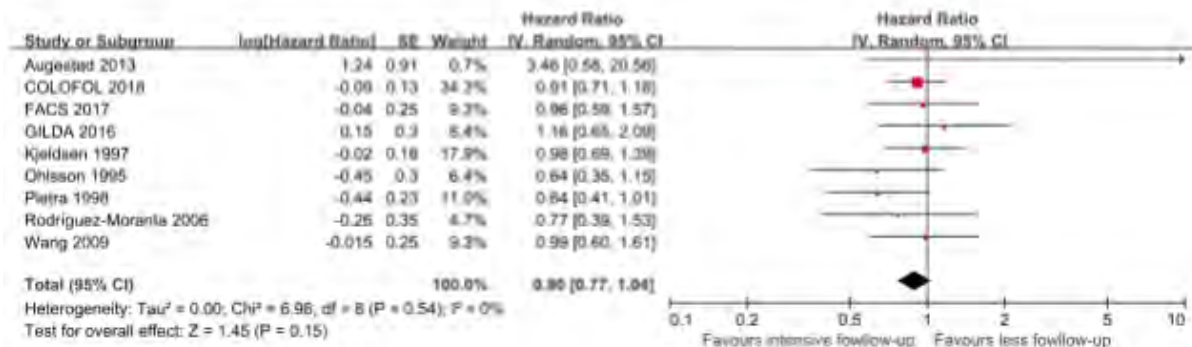


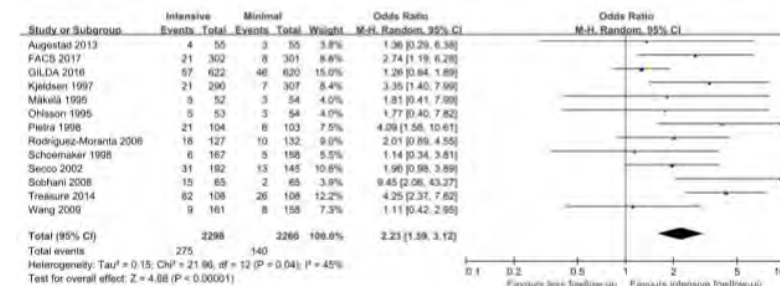
Fig 2. Forest plot of overall survival of all trials. df = degrees of freedom, M-H = Mantel-Haenszel.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220533.g002>

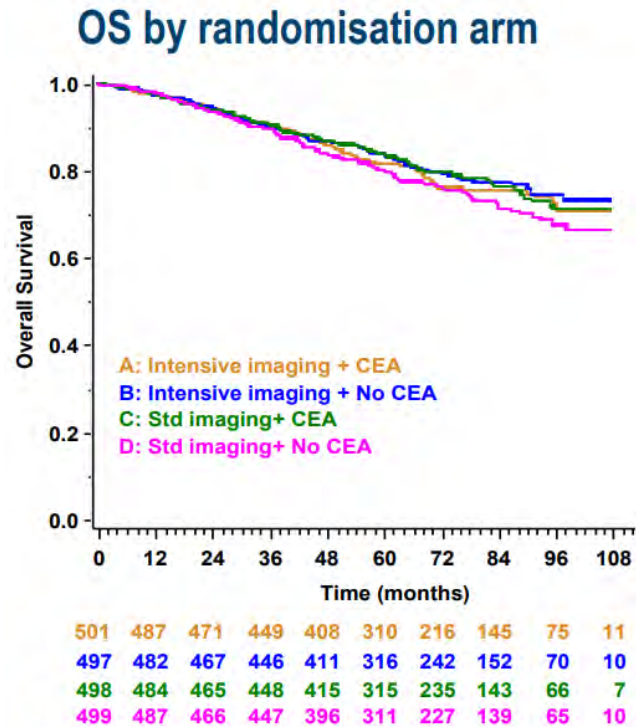
Supplement eFigure 3. Forest plot of cancer-specific survival. df = degrees of freedom, M-H = Mantel-Haenszel.



Supplement eFigure 4: Forest plot of salvage surgery. df = degrees of freedom, M-H = Mantel-Haenszel.

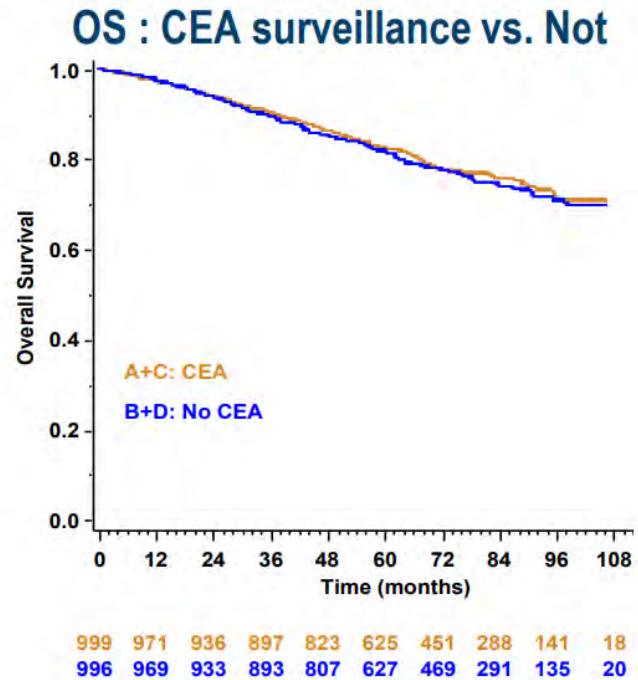


Prodige 13 : Primary end-point (Overall Survival (OS))

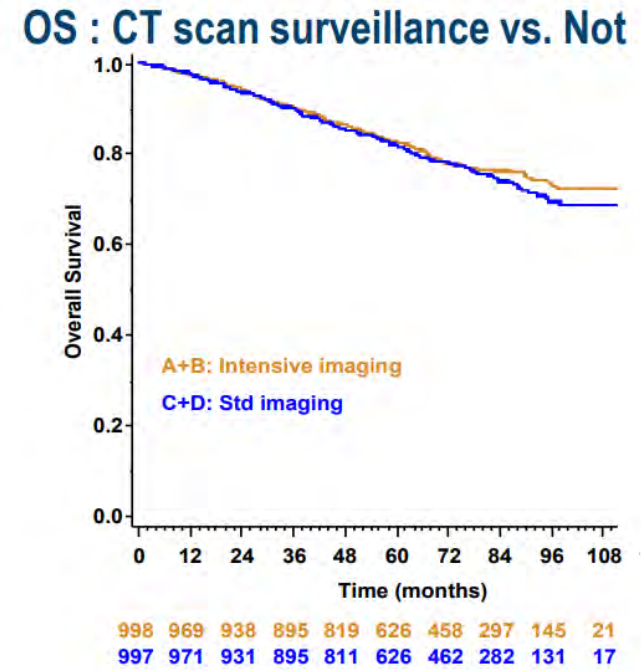


p (Logrank)=0.340

PARIS  congress



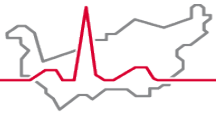
p (Logrank)=0.540



p (Logrank)=0.390

C lepage et al. Ann Oncol 398 O ESMO 2020

Un suivi radiologique intensif (scanner alterné US /3 mois 3 ans puis /6mois 2ans versus US seul avec radio thorax 2x/an) augmente le taux de chirurgie à visée curative de la récurrence (pas de bénéfice de la mesure du CEA en concomitant) mais pas la survie globale. Idem petscan vs scan



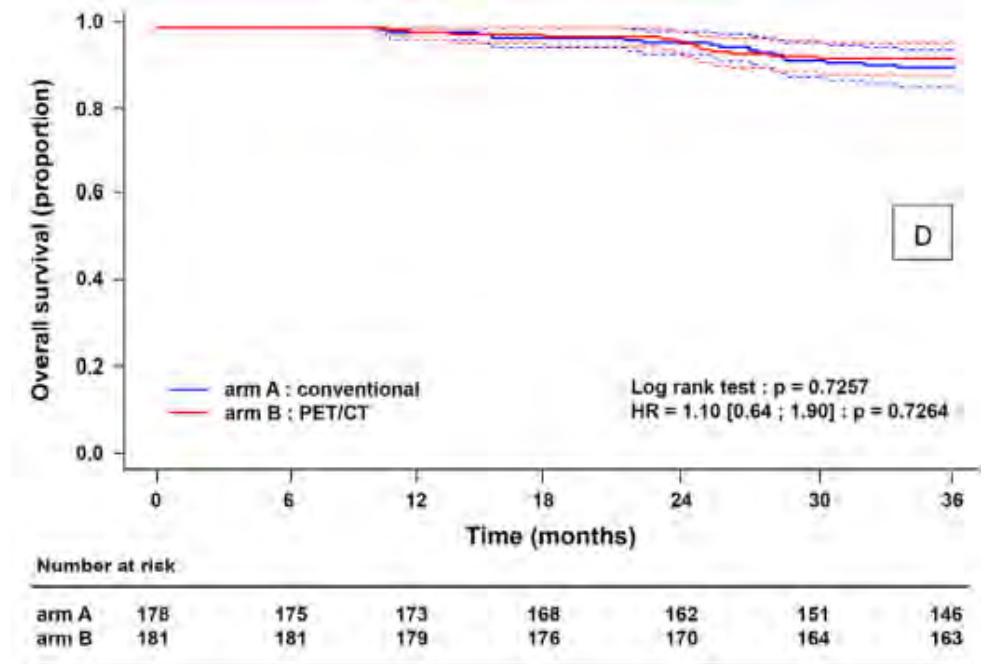
Pas de bénéfice au PETscan dans le suivi

PETscan à 9 et 15 mois après chirurgie curative (stades III et IV)

Surgery operation, N (% over recurrences)	17 (37)	17 (38.6)	
PET-18FDG	15 (60)	15 (65)	
Con	2 (9.5)	2 (9.5)	<0.0001
<i>RO curative, N (% over recurrences)</i>	12 (26)	12 (27.3)	
PET-18FDG	10 (40)	10 (43.8)	
Con	2 (9.5)	2 (9.5)	<0.01
Death, N (% over recurrences)		9 (20.5)	
FDG-PET	—	3 (13)	
Con	—	6 (28.5)	0.33

PETscan chaque 6 mois (stades III et II)

- Plus de récurrences détectées (NS)
- Plus de 2èmes cancers indolents détectés.
- Pas de bénéfice de survie

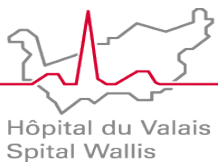


British Journal of Cancer (2008) 98, 875 – 880

Dig Liver Dis 2021;53:231-7. Monteil et al

Suivi après traitement curatif d'un cancer colorectal recommandations de la Société Suisse de Gastroentérologie

FORUM MÉDICAL SUISSE 2022;22(21-22):349-355



A) Cancer du côlon T1-2N0M0	Mois après l'opération							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnèse, examen clinique, titre d'ACE ¹			X		X	X		
Endoscopie: coloscopie			X				X ²	
En présence d'un facteur de risque de récurrence tumorale (par ex. histologie G3, invasion vasculaire, bourgeonnement >1), l'indication d'un examen d'imagerie complémentaire selon (B) doit être généreusement posée.								
B) Cancer du côlon T3N0M0 ou T1-3N1M0	Mois après l'opération							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnèse, examen clinique, titre d'ACE ¹		X	X	X	X	X	X	X
Endoscopie: coloscopie			X				X ²	
Imagerie: TDM thoraco-abdomino-pelvienne			X			X		
C) Cancer du côlon T4NXM0 ou TXN2M0	Mois après l'opération							
	3	6	12	18	24	36	48	60
Anamnèse, examen clinique, titre d'ACE ¹		X	X	X	X	X	X	X
Endoscopie: coloscopie			X				X ²	
Imagerie: TDM thoraco-abdomino-pelvienne		X ³	X		X	X	X	X
Cancer du rectum T1-4N0-2M0 (après opération avec exérèse partielle/totale du mésorectum)*	Mois après l'opération							
IRM pelvienne et/ou écho-endoscopie ⁴		X		X				







* Ne s'applique pas aux polypes avec carcinome pT1 à faible risque.

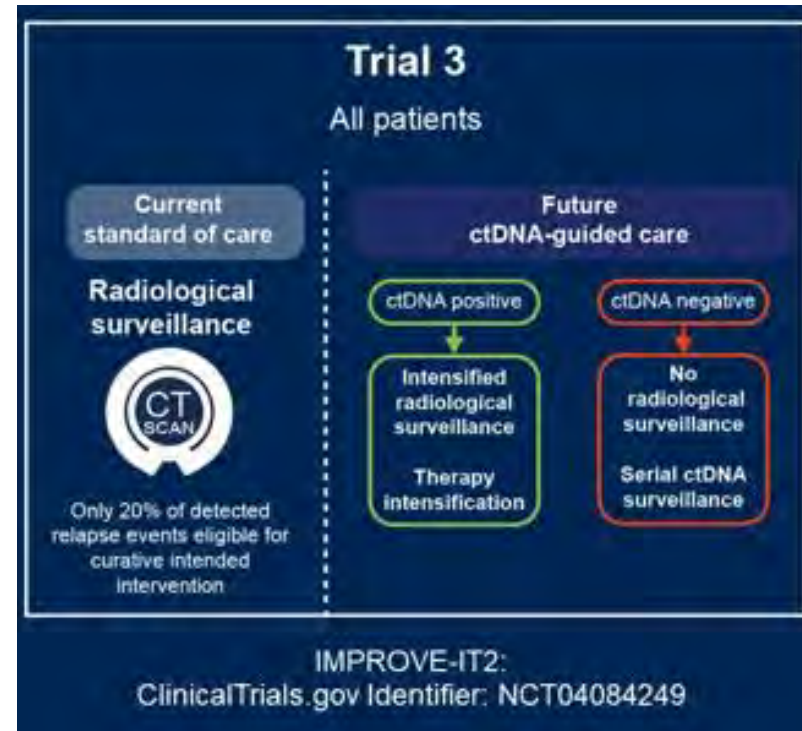
Un suivi tumoral est indiqué chez les patient-e-s **qui entrent en ligne de compte pour un traitement** des récurrences en raison de leur âge, de leur état général et de comorbidités pertinentes pour le pronostic.

Le futur proche détection du DNA tumoral circulant

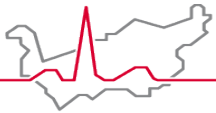
Taille et nombre de métastases influencent la capacité de chirurgie complète
Actuellement environ 15% des récurrences sont résectables à visée curative

La détection de **ctDNA** après une chimio adjuvante précède d'environ 9 mois la récurrence radiologique dans près de 100% des cas.

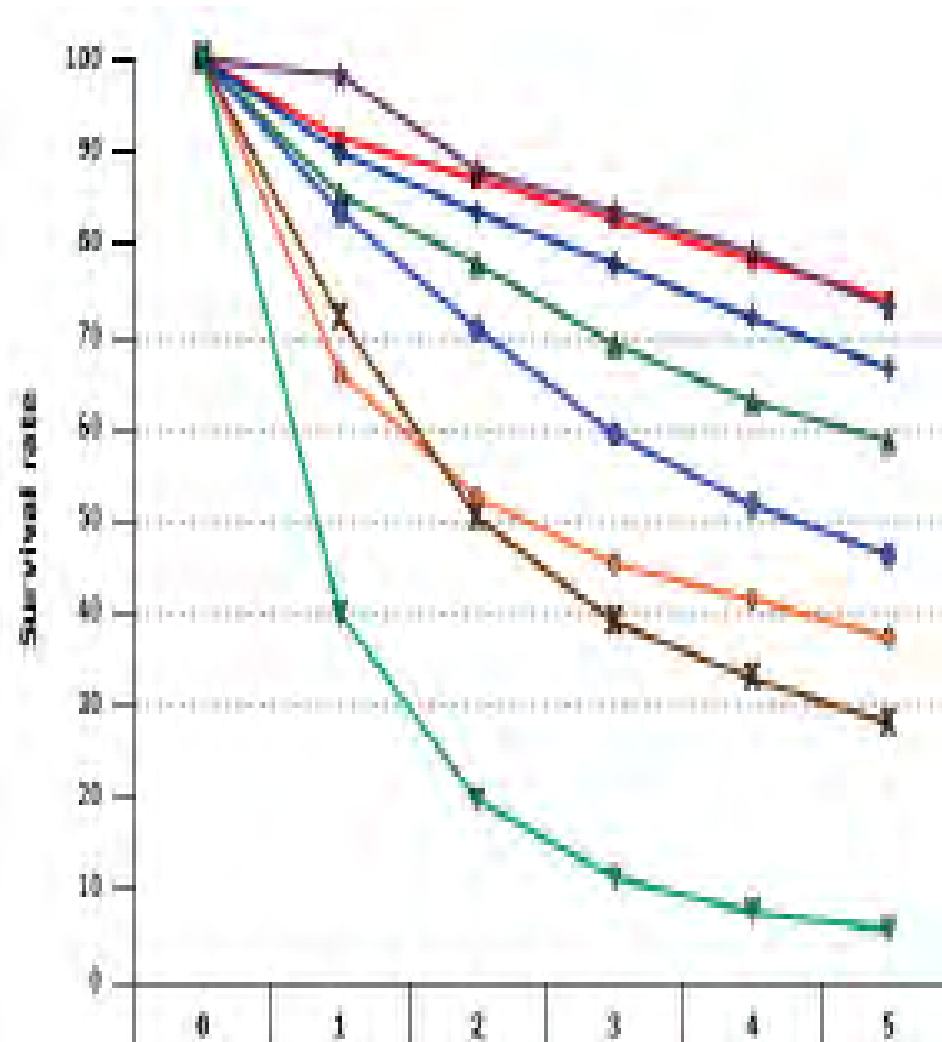
<p>CXR can detect 10^9 cancer cells</p>  	<p>CT Scan can detect 10^7 cancer cells</p>  	<p>ctDNA can detect 10^5 cancer cells?</p>  
--	--	---



ACTA ONCOLOGICA 2020, VOL. 59, NO. 3, 336–341



Cancer colorectal métastatique



	<u>5yOS</u>
Stage I	75%
Stage IIA	66.5%
Stage IIB	58.6%
Stage IIC	37.3%
Stage IIIA	73.1%
Stage IIIB	46.3%
Stage IIIC	28%
Stage IV	5.7%

5yOS after surgery alone

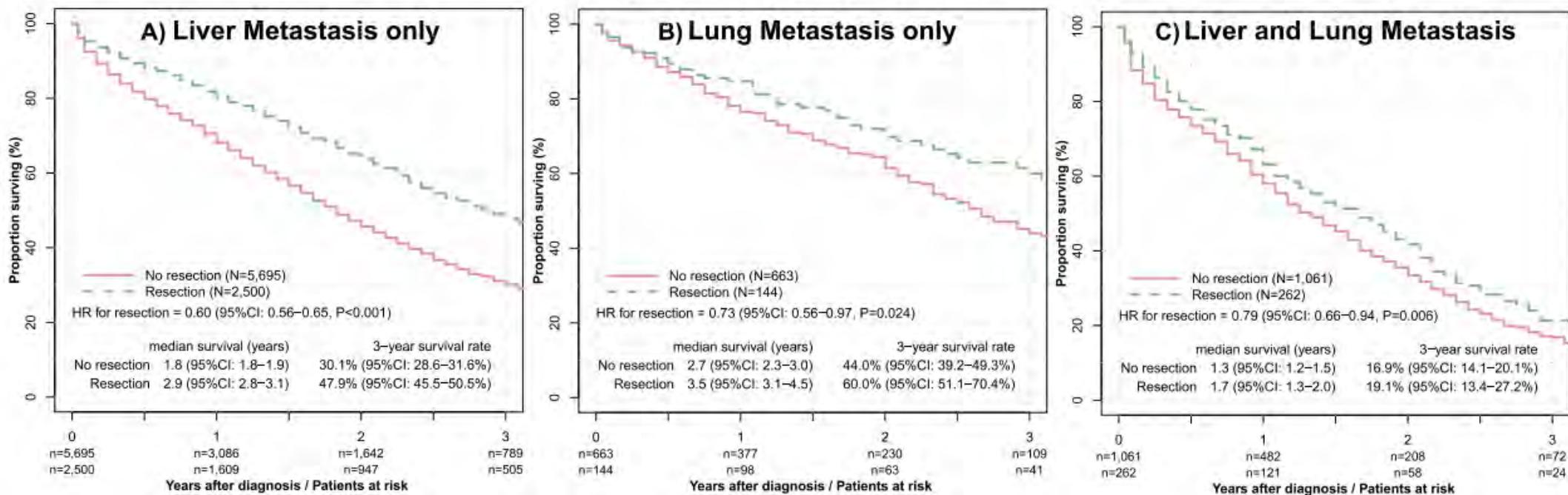
- stage I: 85%–95%,
- stage II: 60%–80%,
- stage III: 30%–60%.

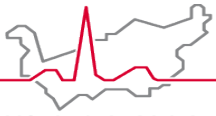
La chirurgie peut être curative lors de métastases hépatiques/pulmonaires

Table 1 Patient characteristics Surveillance epidemiology and end results database (SEER)

		Total N = 10,325	Resection			Metastasis			p ^a
			No Resection N = 7419	Resection N = 2906	p ^a	Liver N = 8195	Lung N = 807	Both N = 1323	
Resection	No	7419 (71.9%)	7419 (100%)	–	–	5695 (69.5%)	663 (82.2%)	1061 (80.2%)	< 0.001
	Yes	2906 (28.1%)	–	2906 (100%)	–	2500 (30.5%)	144 (17.8%)	262 (19.8%)	
Metastasis	Liver only	8195 (79.4%)	5695 (76.8%)	2500 (86.0%)	< 0.001	8195 (100%)	–	–	–
	Lung only	807 (7.8%)	663 (8.9%)	144 (5.0%)	–	–	807 (100%)	–	–
	Liver and Lung	1323 (12.8%)	1061 (14.3%)	262 (9.0%)	–	–	–	1323 (100%)	–

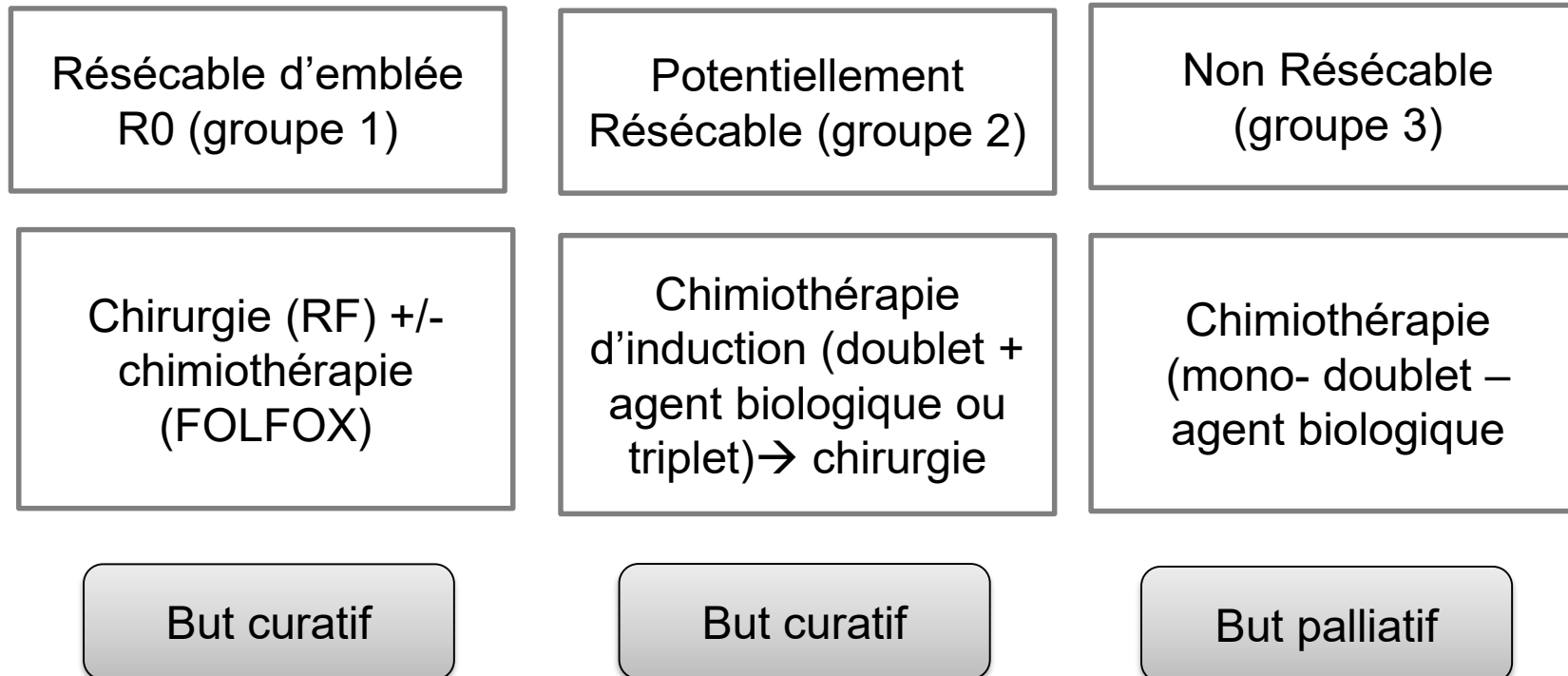
Cancer-specific survival in univariable Analysis Siebenhüner et al. BMC Cancer (2020) 20:246





Prise en charge des CCR métastatiques

- Les situations doivent être discutées dans un colloque multi-disciplinaire
- Bilan: CT thoraco-abdo +/- PET-CT +/- IRM hépatique
- Pathologie / biologie moléculaire



Cancer colorectal métastatique résecable d'emblée : chimio periopératoire?

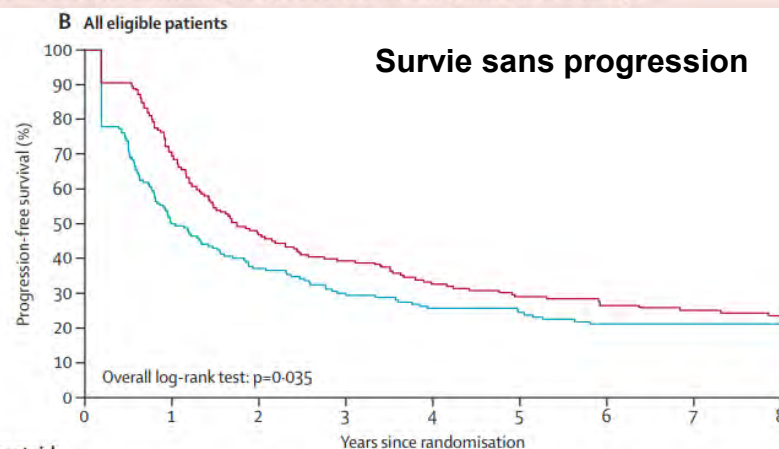
	Patients (N)	Deaths (n [%])	HR (95% CI)	Median overall survival (months [95% CI])	Estimated 5 year overall survival (% [95% CI])	p value (log-rank)*
Primary analysis in randomly assigned patients						
Perioperative chemotherapy	182	107 (59%)	0.88 (0.68–1.14)	61.3 (51.0–83.4)	51.2% (43.6–58.3)	0.34
Surgery only	182	114 (63%)	1.00	54.3 (41.9–79.4)	47.8% (40.3–55.0)	
Sensitivity analyses						
Eligible patients						
Perioperative chemotherapy	171	101 (59%)	0.87 (0.66–1.14)	63.7 (52.7–87.3)	52.4% (44.6–59.7)	0.30
Surgery only	171	109 (64%)	1.00	55.0 (41.9–79.4)	48.3% (40.6–55.6)	
Resected patients						
Perioperative chemotherapy	152	84 (55%)	0.87 (0.64–1.17)	77.5 (59.4–94.6)	57.3% (49.0–64.8)	0.35
Surgery only	152	90 (59%)	1.00	73.3 (53.7–95.5)	54.4% (46.1–62.0)	

HR=hazard ratio. *p value comparing overall survival between groups over the whole period of the study.

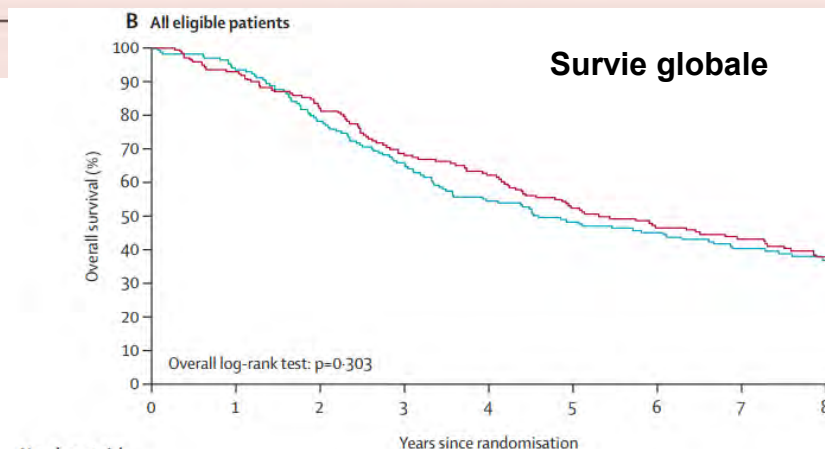
Table 3: Overall survival

Meta synchrone 1/3
3/4 <2ans depuis diagnostic primaire

EORTC 40983
Periop FOLFOX vs no chemo
Lancet Oncol 2013; 14: 1208–15



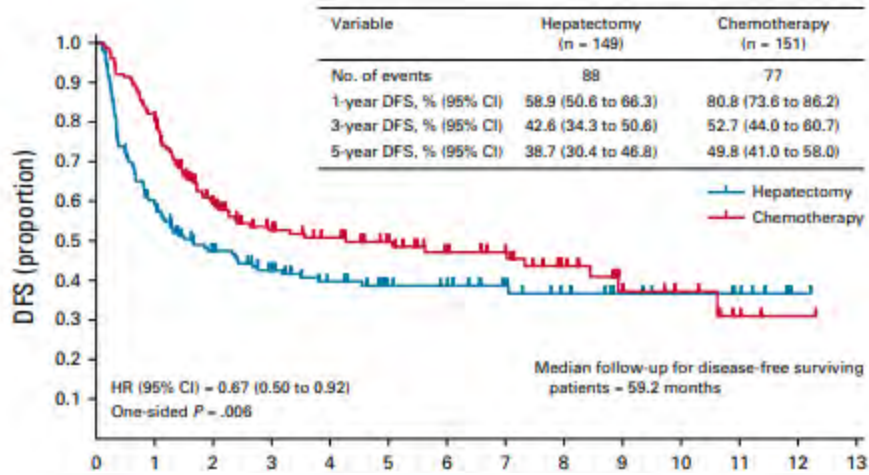
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Surgery only	171	85	63	50	42	39	32	28		
Perioperative chemotherapy	171	120	79	65	54	48	40	37		



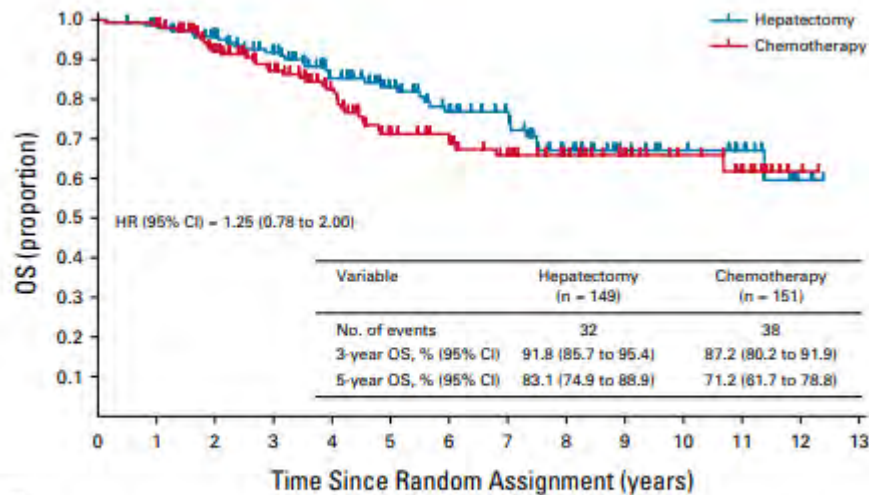
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Surgery only	171	159	133	111	91	76	69	56		
Perioperative chemotherapy	171	158	139	114	103	86	70	64		

Cancer colorectal métastatique résecable d'emblée : chimio adjuvante?

B



C



No. at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Hepatectomy (censored)	149(0)	144(3)	124(16)	108(11)	86(15)	71(13)	59(7)	50(9)	33(11)	23(10)	19(4)	13(6)	2(9)	0(3)
Chemotherapy (censored)	151(0)	148(1)	121(18)	102(13)	84(13)	61(12)	55(5)	45(7)	35(10)	24(11)	18(6)	12(5)	2(10)	0(2)

B

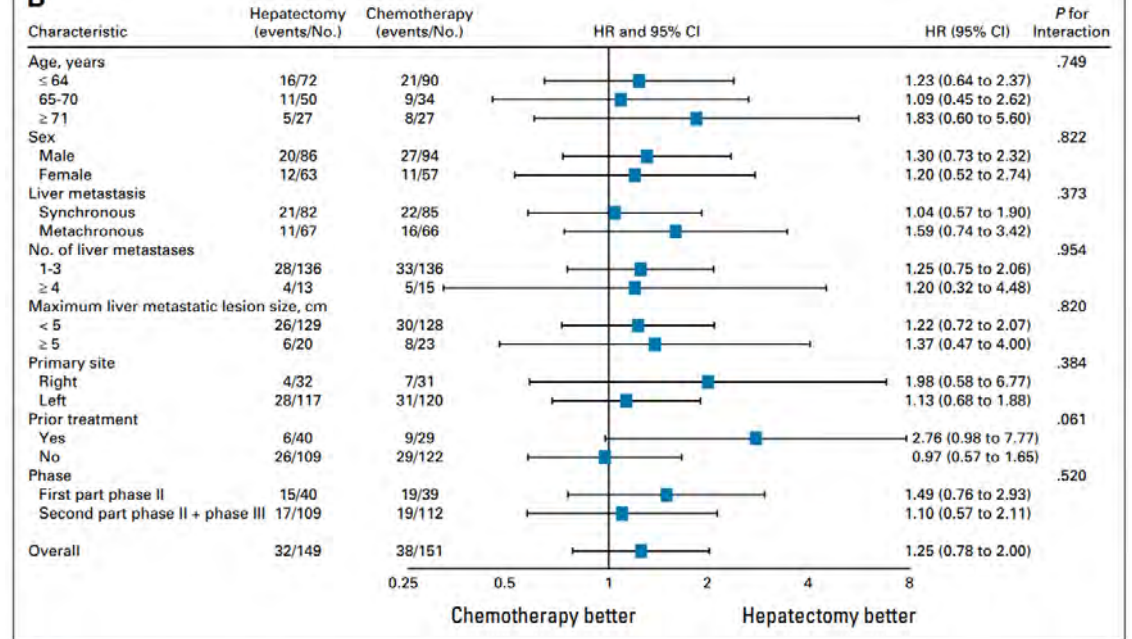
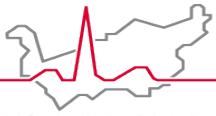


FIG 3. Subgroup analyses of (A) DFS (data cutoff date, November 26, 2019) and (B) OS (data cutoff date, November 26, 2019). DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

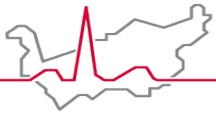
10% de neurotoxicité grade 3

JCOGO603 FOLFOX adjuvant
J Clin Oncol 00. © 2021



Pas de chimio en standard si méta résécable d'emblée

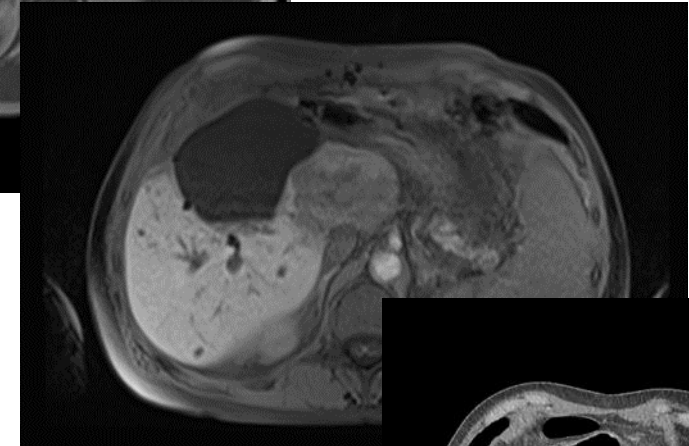
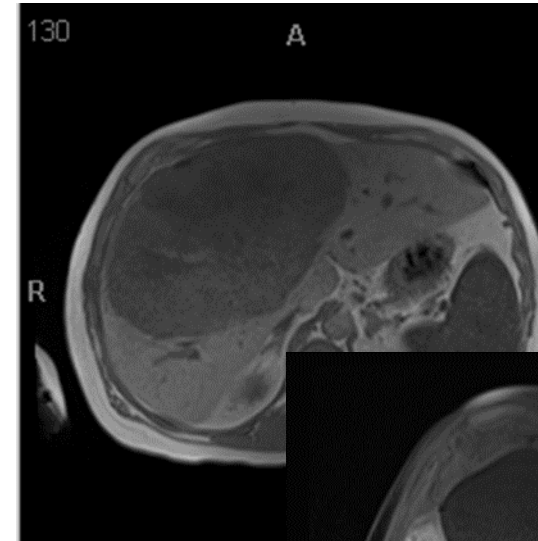
- **Arguments pour**
 - PFS et DFS meilleur
- **Arguments contre**
 - OS idem
 - Toxicité aigue et neuropathie résiduelle
- **Meilleure chimio?**
 - antiEGFR résultat moins bon pour PFS et OS
 - Irinotecan pas de bénéfice
 - Intensification FOLFOXIRI Bevacizumab métaanalyse OS meilleure y compris chez les patients opérés. Mais sélection ++++
- **La détermination de DNA circulant postop pourrait probablement mieux nous aider**



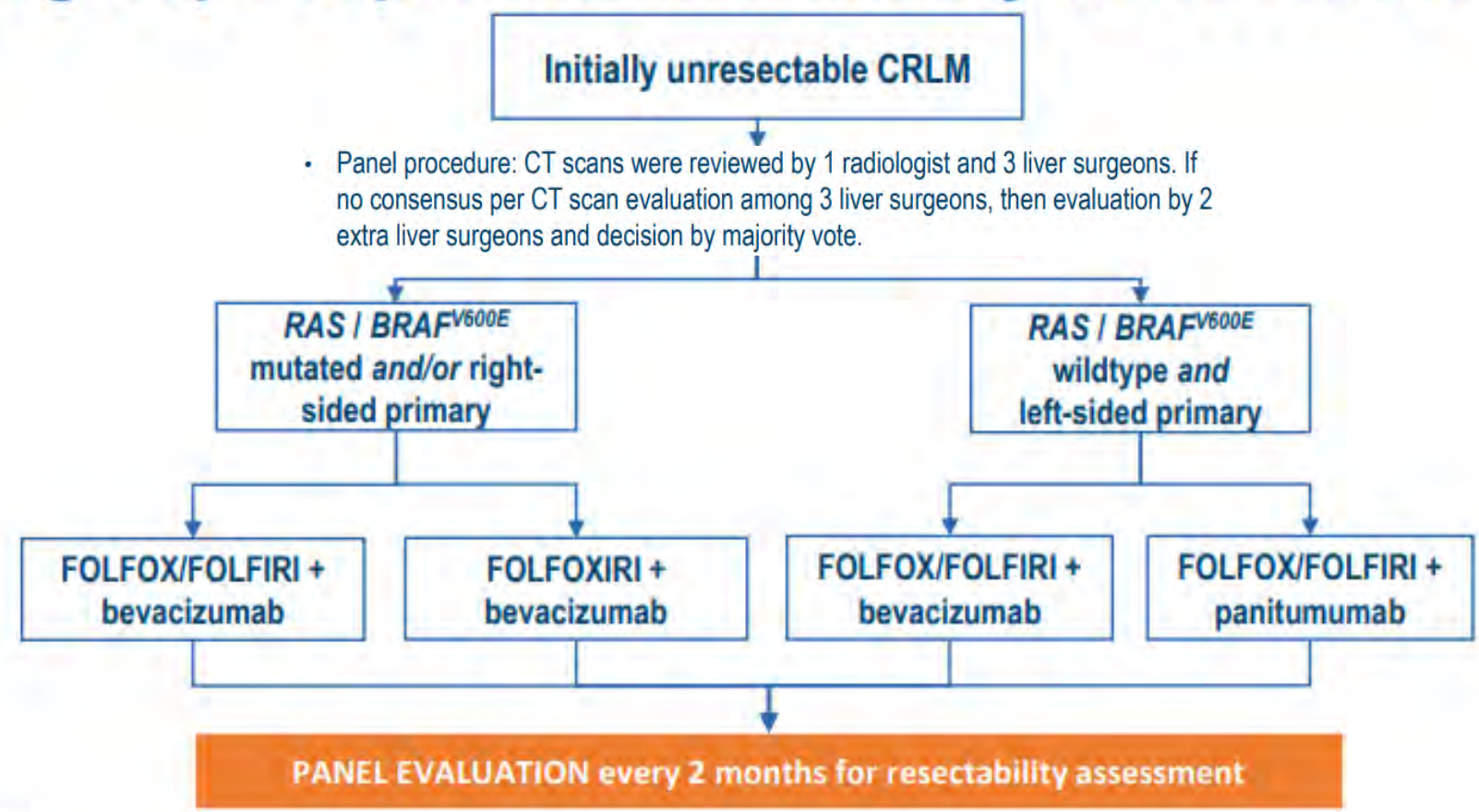
Hôpital du Valais
Spital Wallis

CCR métastatique potentiellement résecable

- AdénoCa colon D, KRAS muté, dx juillet 2014
- Chimiothérapie néo-adjuvante
- Embolisation porte gauche janvier 2015
- Hépatectomie gauche des segments II-III-IV élargie aux segments V et VIII, en bloc avec vésicule biliaire le 16.01.2015.
- Hémicolectomie D en avril 2015
- Suivi absence d'évidence de maladie



CAIRO5: prospective randomised comparison of currently most active systemic regimens in defined subgroups of patients with initially unresectable CRLM

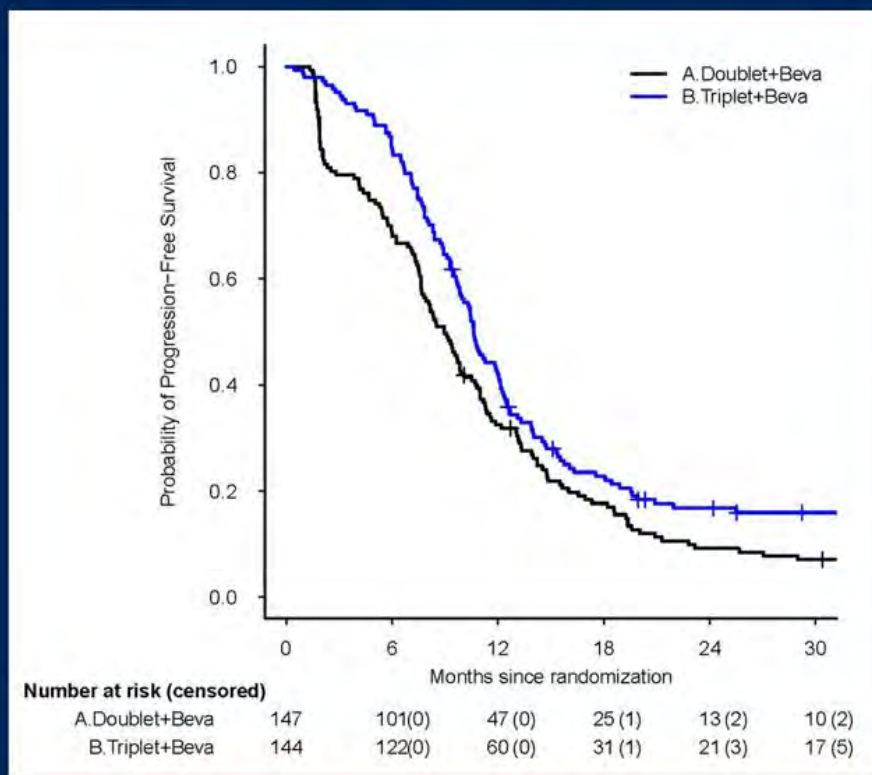


FOLFOXIRI + bevacizumab vs FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases and right-sided and/or RAS/BRAFV600E mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group



CAIRO5 – progression-free survival

14



Median follow up 41 months

FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 9.0 months
FOLFOXIRI + bevacizumab 10.6 months

HR 0.77, 95% CI 0.60-0.99, p=0.038

Data on overall survival not yet mature

Objective response rates were 53.5% in the FOLFOXIRI arm vs 33.3% in the FOLFOX/FOLFIRI arm (P < .001). R0 or R1 resection with or without ablation, is significantly higher in the triplet chemotherapy arm, 51% vs 37% (P = .02)

2022 ASCO ANNUAL MEETING

#ASC022

PRESENTED BY:
Prof. Cornelis J.A. Punt, MD, PhD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse.

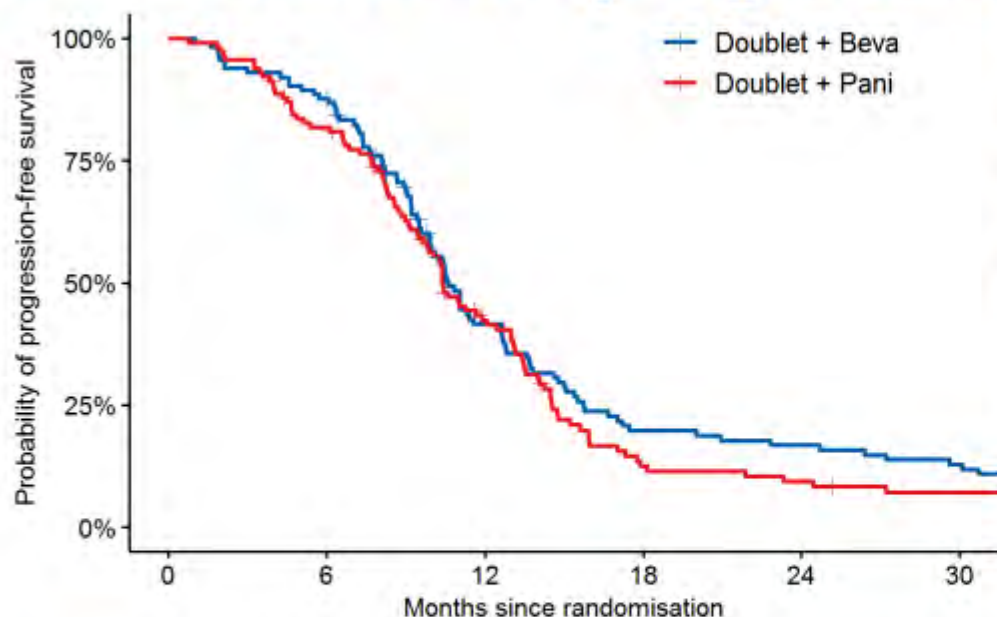
ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Abstract LBA3506.

FOLFOX/FOLFIRI plus either bevacizumab or panitumumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases and left-sided and RAS/BRAFV600E wild-type tumour



CAIRO5 – progression free survival



Median follow-up 44 months, 197 events

Median PFS:

FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab 10.6 months

FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab 10.3 months

HR 1.12, 95% CI 0.84 - 1.50, p = 0.44

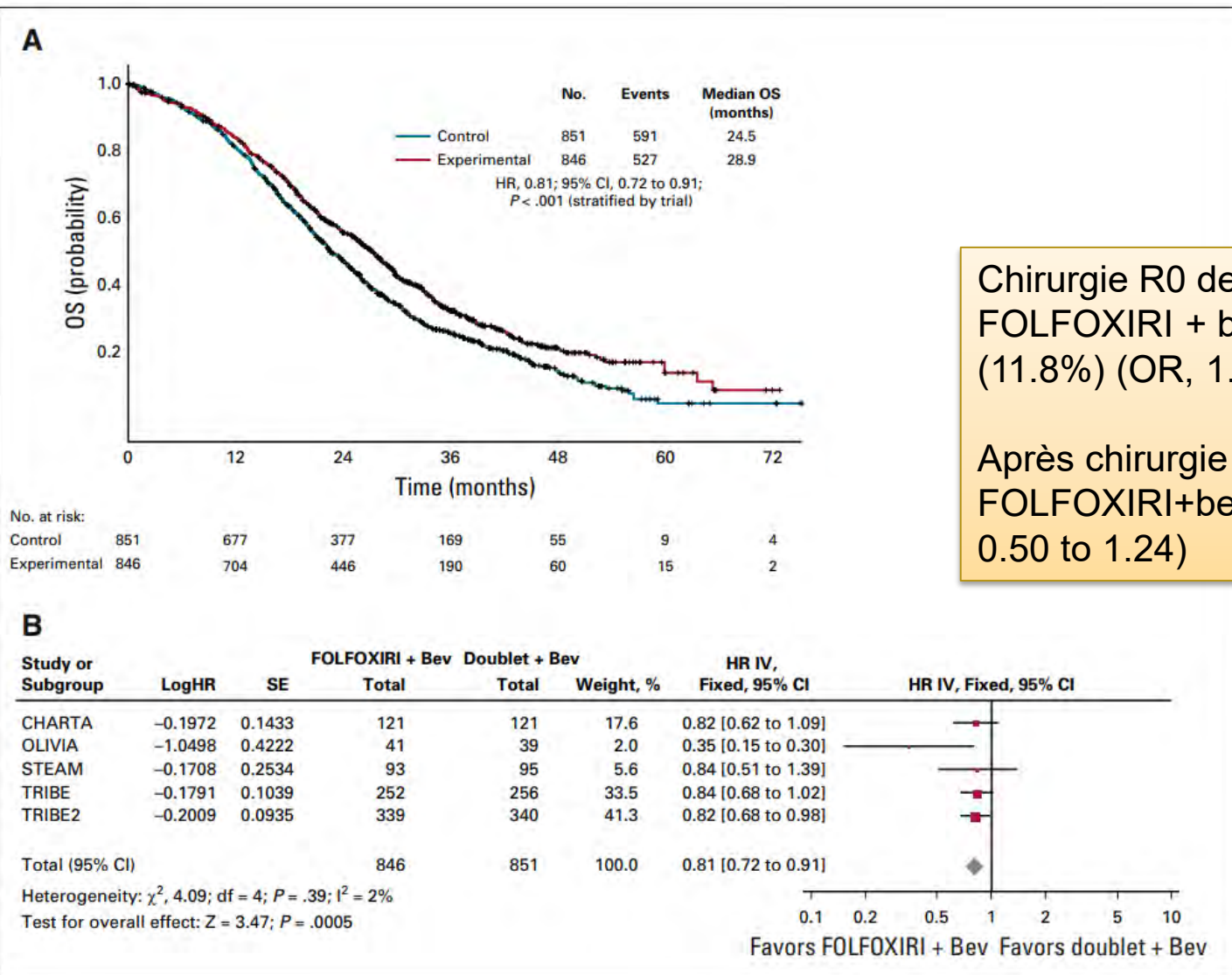
Data on overall survival not yet mature.

	Doublet + Beva	Doublet + Pani	p-value
Overall response rate	52%	76%	p<0.001
Median depth of response ²	33%	49%	p<0.001
Grade ≥ 3 adverse events	52%	69%	p=0.01
skin toxicity	1%	25%	p<0.001
hypertension	18%	7%	p=0.02
diarrhoea	4%	16%	p=0.01
death ³	0%	1.7% (n=2)	

	FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab	p-value
n	114	116	
Resection +/- ablation rate	68%	67%	p=1
postoperative complications	42%	41%	p=1
Clavien Dindo grade ≥3	21%	14%	p=0.30
grade 5 (death) ¹	0.9% (n=1)	0.9% (n=1)	
Number of induction cycles (median, IQR)	6 (5-8)	6 (5-9)	
Adjuvant chemotherapy	36%	42%	
R0/1 resection +/- ablation rate	58%	56%	p=0.79

¹ Cause of death: arm C multi-organ failure, arm D abdominal sepsis.

Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer



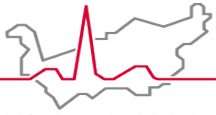
Chirurgie R0 des métastases 139 patients (16.4%)
FOLFOXIRI + bevacizumab vs 100 patients (11.8%) (OR, 1.48; 95% CI, 1.12 to 1.95; P = .007)

Après chirurgie R0 survie médiane 64.0 mois FOLFOXIRI+beva vs 52.6 mois (HR, 0.79; 95% CI, 0.50 to 1.24)

CAVE seulement 20% des patients avec colon gauche RASw BRAFw

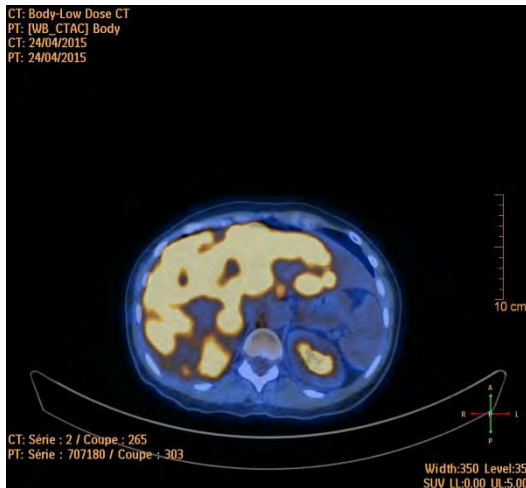
J Clin Oncol 38:3314-3324. © 2020

CCR définitivement non résecable



Hôpital du Valais
Spital Wallis

- F 1957
- Adénocarcinome rectal avec multiples métastases hépatiques, KRAS muté (p.G12S), BRAF wt.
- Colostomie latérale en fosse iliaque gauche.
- Triplet de Chimiothérapie de FOLFOXIRI



CEA 1247



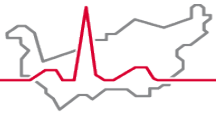
CEA 1,2



Hôpital du Valais
Spital Wallis

CCR métastatique non résécable

1^{ère} question : instabilité des microsatellites



Hôpital du Valais
Spital Wallis

Instabilité des microsatellites : immunothérapie une révolution

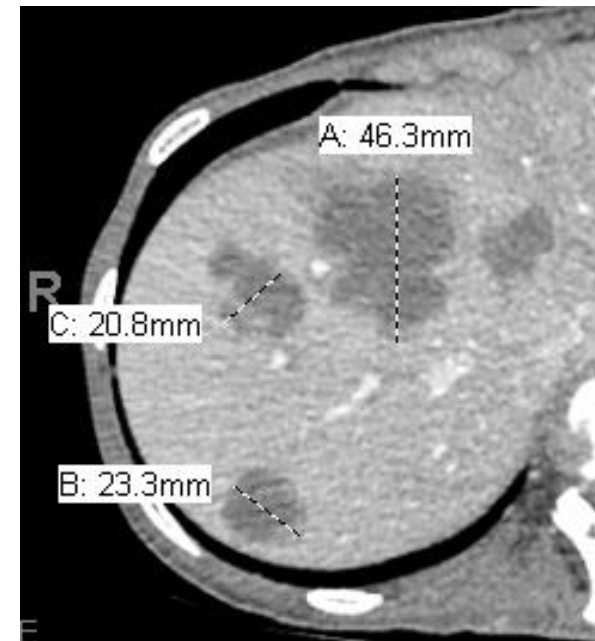
35 ans, mère de famille

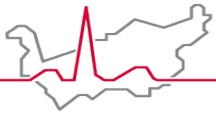
10.2015 : Adénocarcinome colique T4 N+ M1, avec métastases hépatiques, ganglionnaires rétropéritonéales, cœliaques et carcinose péritonéale, KRAS muté Exon 2, perte de l'expression immunochimique de MSH2

s/angor sous 5FU, irinotecan et eloxatine

En progression sous tomudex eloxatine puis irinotecan

20.2016 Hospitalisée soins palliatifs, index performance 3, alimentation par sonde, antalgie par péridurale

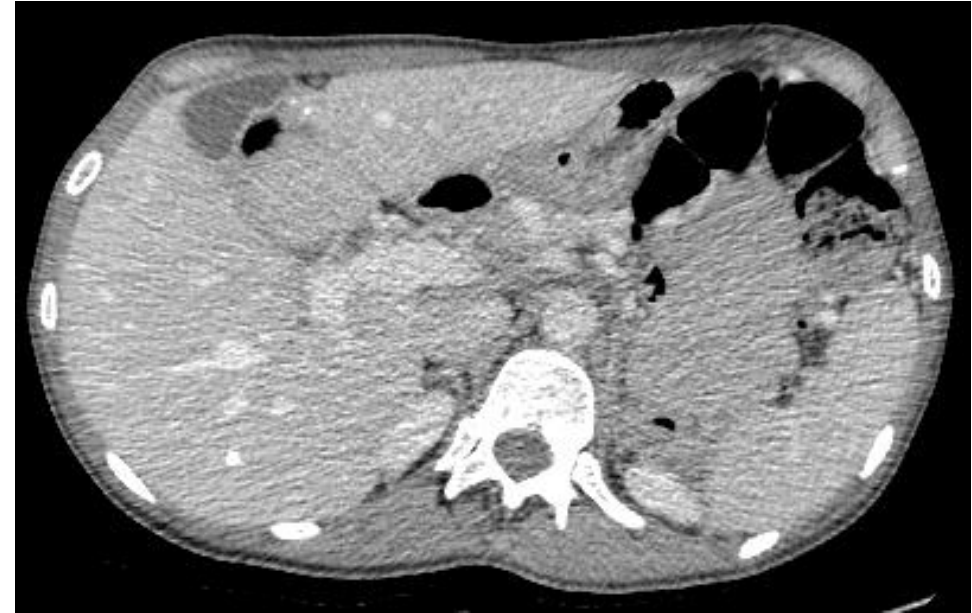
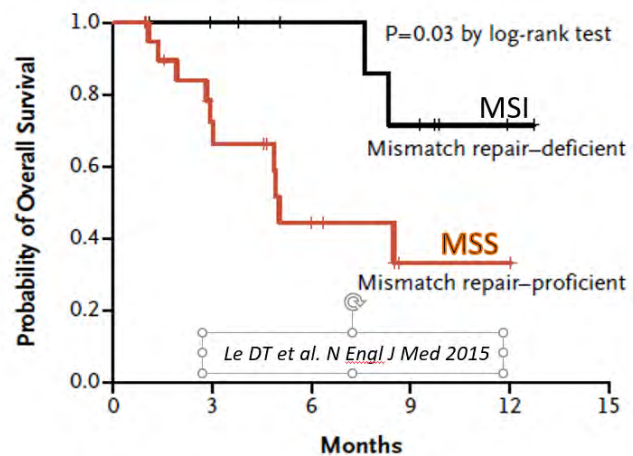




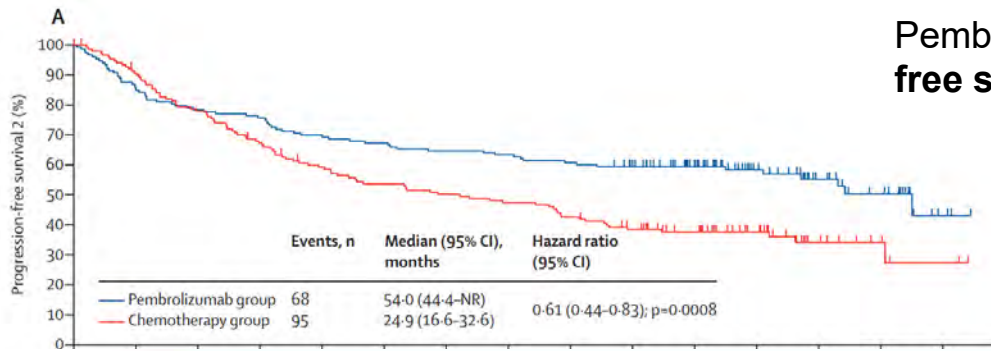
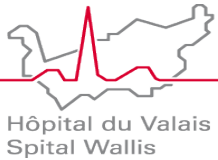
Instabilité des microsatellites : immunothérapie une révolution

- **Pembrolizumab avril 2016 à octobre 2021**
- **Rapide et excellente réponse**
- **Index performance 0**
- **A domicile, Plus d'antalgie**
- **Travail à nouveau**
- **03.2023 : OGD et colonoscopie SP, pas de tumeur identifiable.**

PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency
4–5% of all metastatic colorectal cancers.

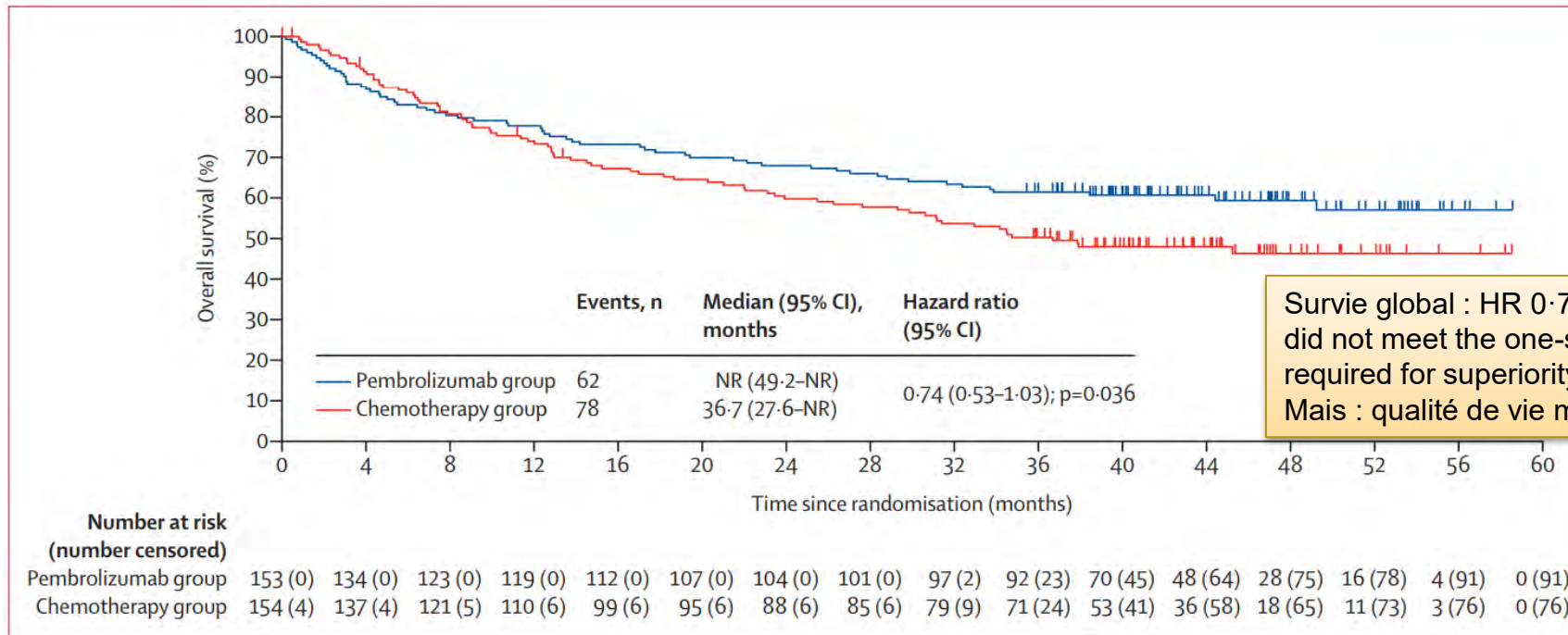


Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177)



Pembrolizumab met the criteria for **superiority** for **progression-free survival** at second interim analysis

56 (36%) of 154 patients had **crossed over to pembrolizumab** from the chemotherapy group following progression, and an additional 37 (24%) had received anti-PD-1 or anti-PD-L1 therapies outside of the study, for a total of **93 (60%) in the ITT population**



Survie globale : HR 0.74 did not meet the one-sided α boundary of 0.025 required for superiority
Mais : qualité de vie meilleur et moins de toxicité

Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival
Tick marks represent censored patients. NR=not reached.

Lancet Oncol 2022; 23: 659–70



Hôpital du Valais
Spital Wallis

CCR métastatique non résécable sans instabilité des microsatellites

2^{ème} question status RAS/BRAF et latéralité

Traitements systémiques au stade métastatique : rien de très nouveau sous le soleil depuis plus de 10 ans

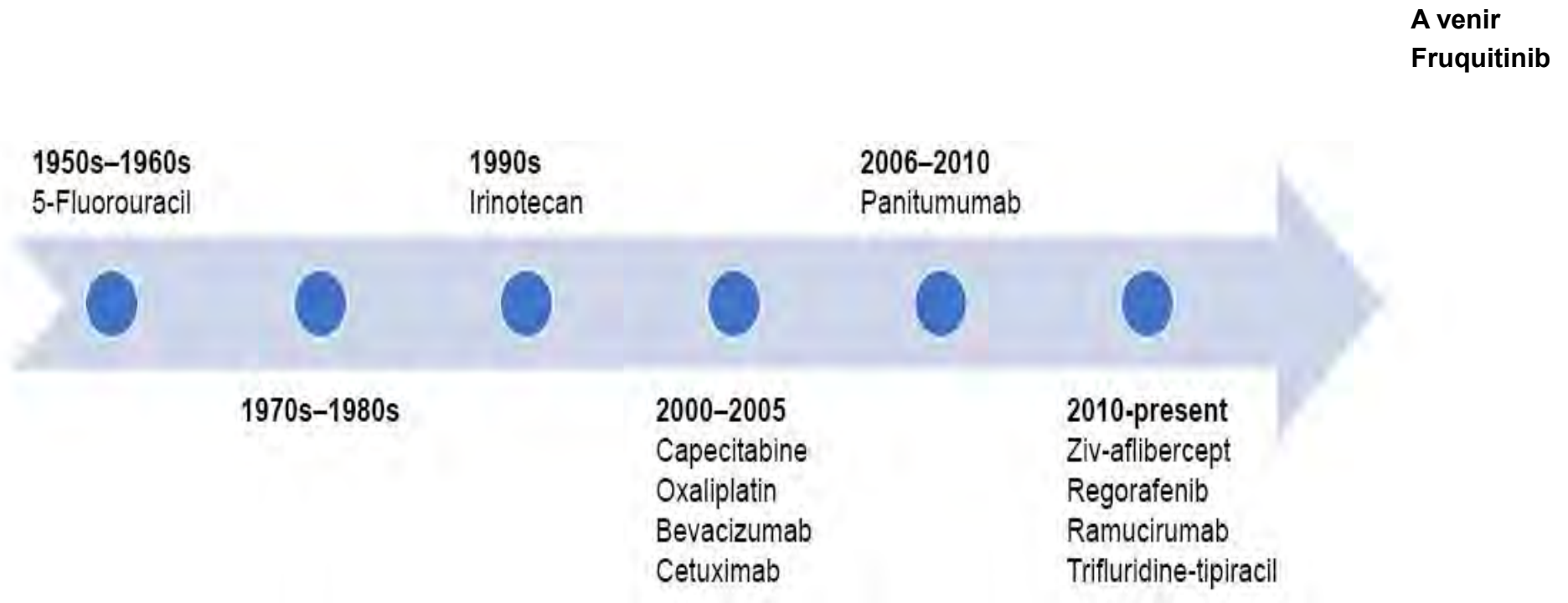


Figure 1 Timeline mCRC FDA antineoplastic approval.

Abbreviations: mCRC, metastatic colorectal cancer; FDA, United States Food and Drug Administration.

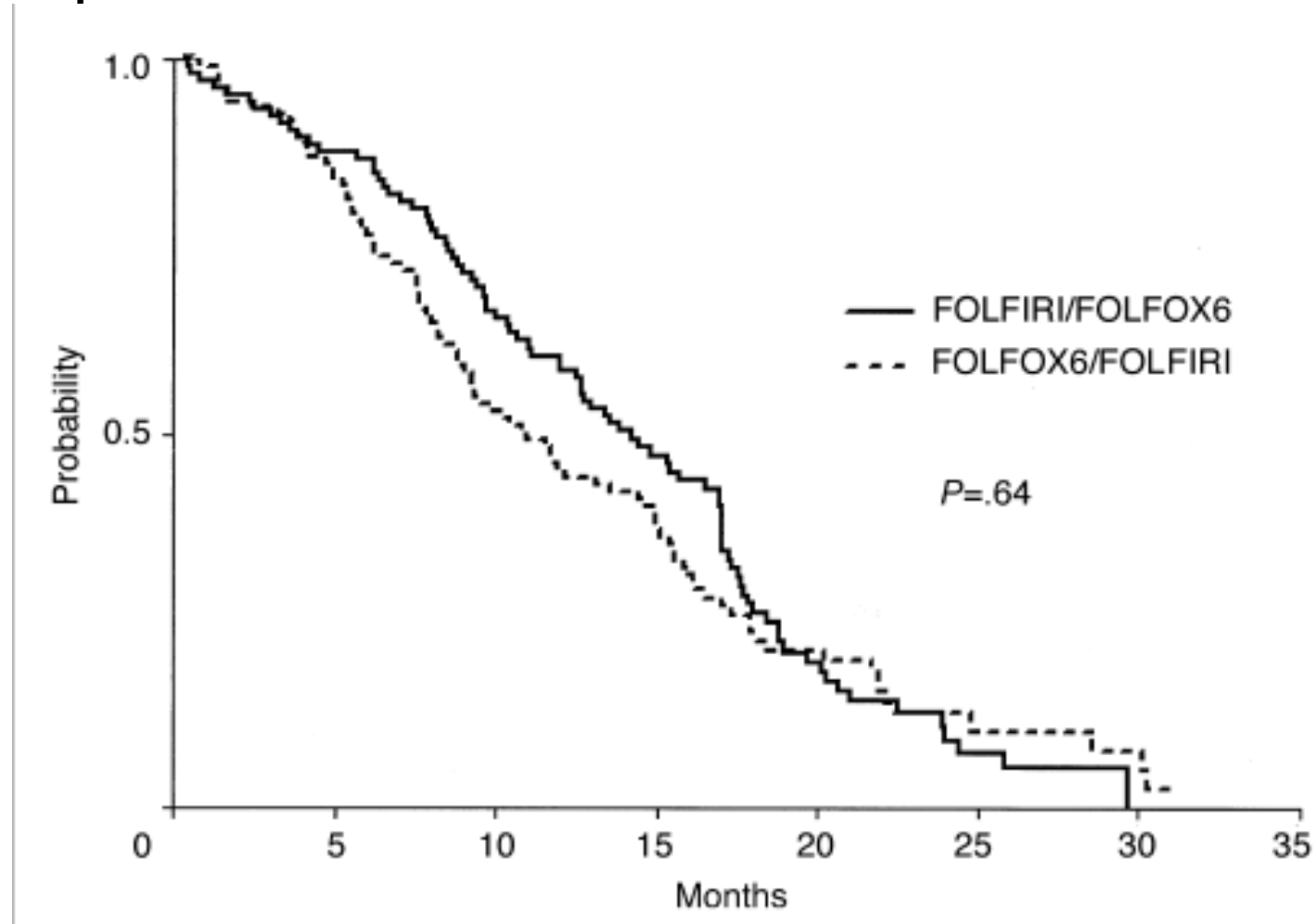
OncoTargets and Therapy 2017:10 2033–2044

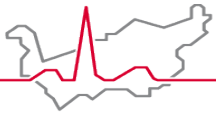
Doublets fluoropyrimidine + Oxaliplatin vs Irinotecan : efficacité similaire choisir en fonction des effets secondaires et contraindications



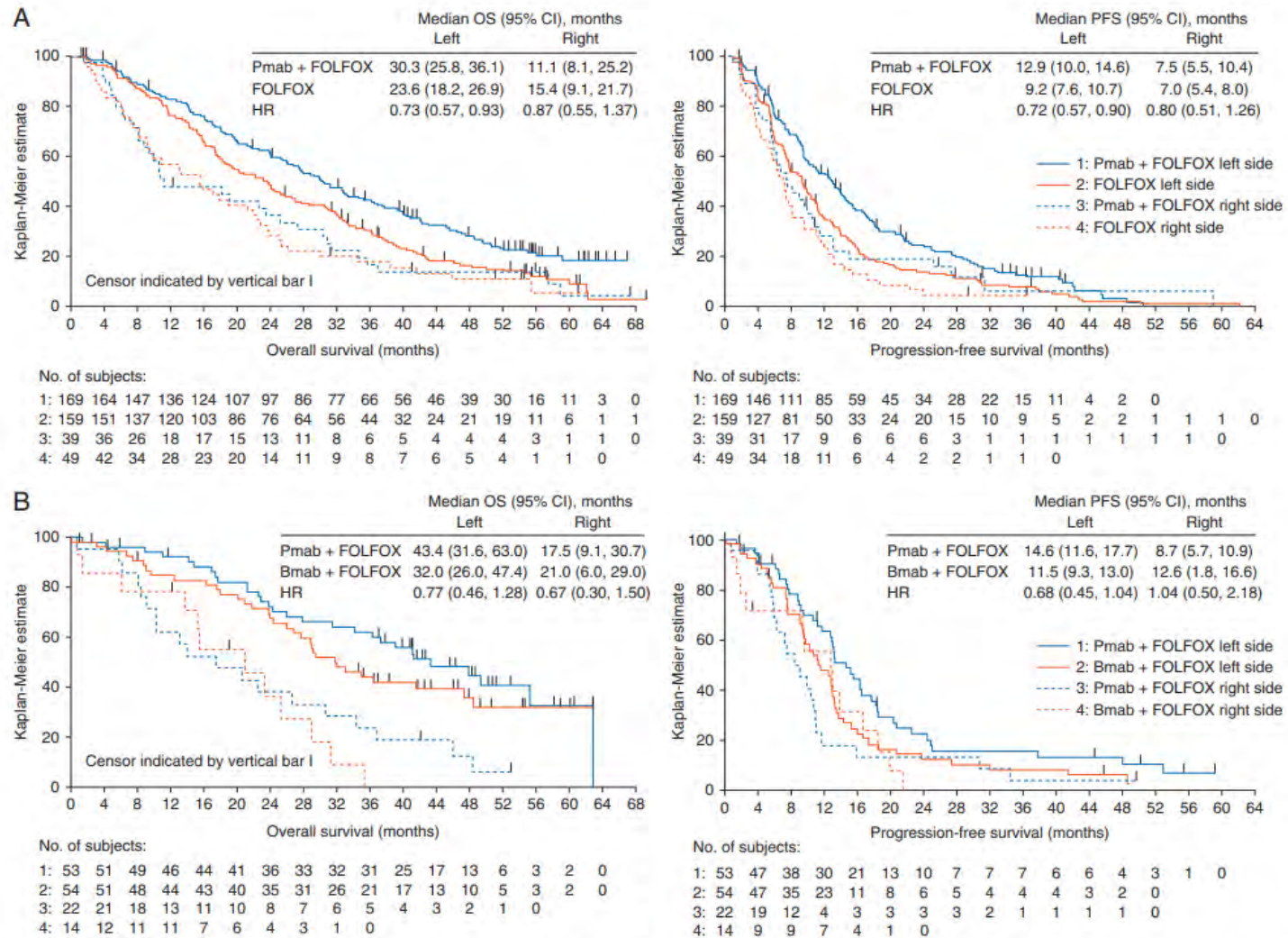
Hôpital du Valais
Spital Wallis

GERCOR Study: FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer





CCR métastatique différentier la gauche de la droite



Analyse rétrospective

Colon gauche
Anti-EGFR > anti-angiogénèse

Colon droit
pas de bénéfice de anti-EGFR

Survie globale
Gauche > droit

Annals of Oncology 28: 1862–1868, 2017

Figure 1. Overall survival and progression-free survival in the RAS WT populations for (A) PRIME and (B) PEAK. Bmab, bevacizumab; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Pmab, panitumumab.

CCR gauche métastatique non résecable RAS non muté

Paradigm trial FOLFOX + panitumumab mieux que + bevacizumab

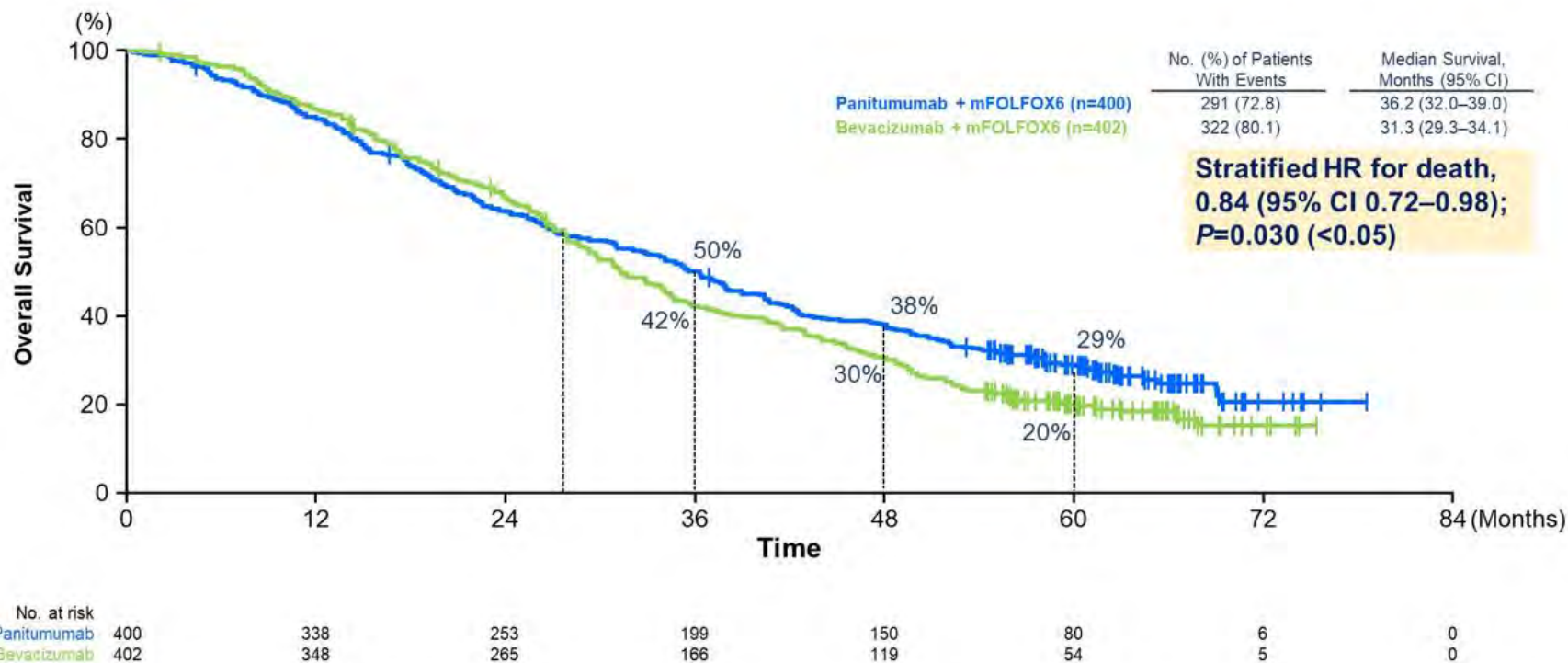
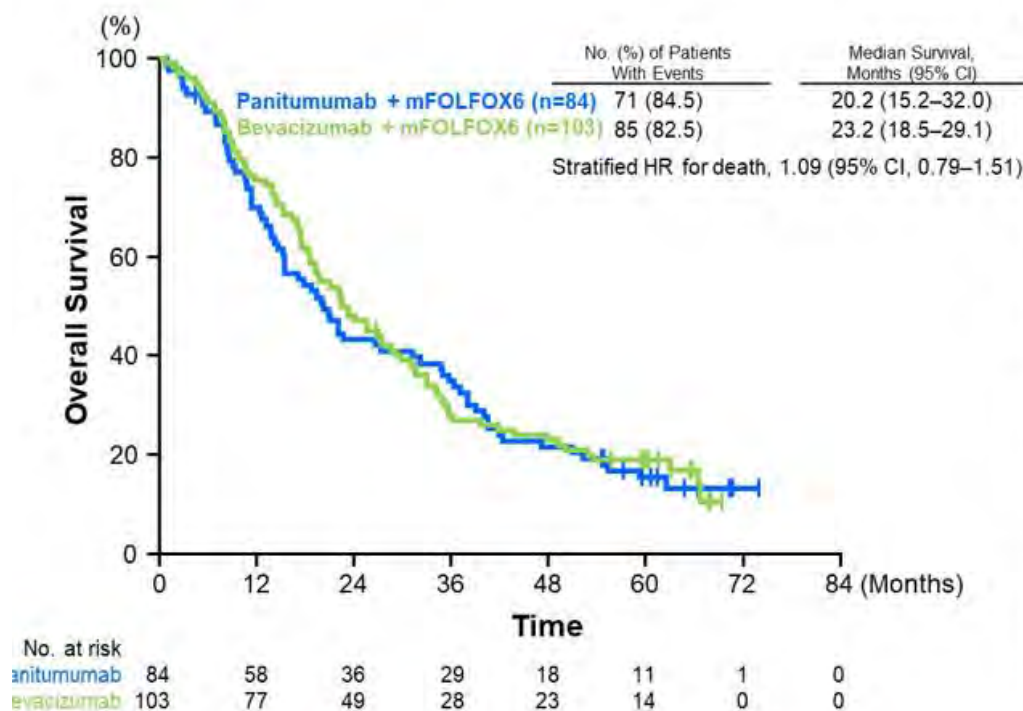


TABLE 1: Panitumumab/Chemotherapy vs Bevacizumab/Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer

Outcome	Panitumumab + mFOLFOX6	Bevacizumab + mFOLFOX6	HR (CI) ^a	P Value
Left-Sided Tumor Population	N = 312	N = 292		
Median OS	37.9 mo	34.3 mo	0.82 (0.68–0.99)	.031
Median PFS	13.7 mo	13.2 mo	0.98 (0.82–1.17)	
Response rate	80.2%	68.6%	—	—
R0 resection	18.3%	11.6%	—	—

J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA1)

OS and Subgroup Analysis in Right-sided Population

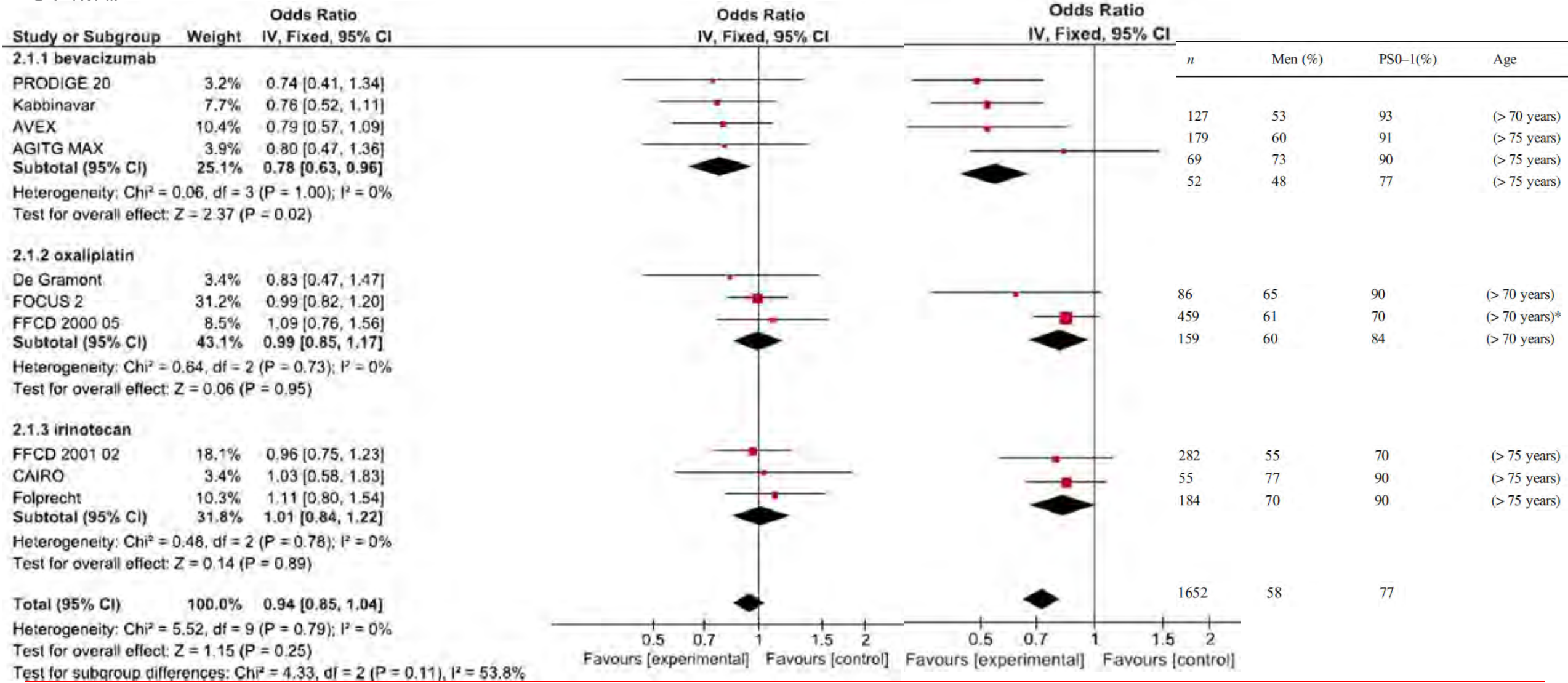


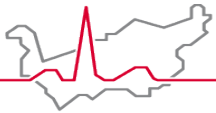
Subgroup	Events/Patients		Hazard Ratio (95% CI)
	Panitumumab + mFOLFOX6	Bevacizumab + mFOLFOX6	
Overall*	71/84	85/103	1.09 (0.79-1.51)
Age	20-64 yr	22/26	1.26 (0.73-2.17)
	65-79 yr	49/58	0.97 (0.66-1.44)
Sex	Male	37/41	1.04 (0.68-1.60)
	Female	34/43	1.08 (0.67-1.74)
ECOG PS	0	54/65	0.96 (0.67-1.37)
	1	16/18	1.33 (0.66-2.67)
No. of organs with metastasis	0-1	31/40	1.27 (0.77-2.10)
	≥2	40/44	0.94 (0.63-1.42)
Liver metastasis	No	26/35	0.87 (0.51-1.49)
	Yes	45/49	1.23 (0.83-1.83)
Organs with metastasis	Liver only	13/14	1.66 (0.79-3.50)
	Other	58/70	0.93 (0.66-1.32)
Primary tumor resection	No	30/33	0.87 (0.51-1.45)
	Yes	41/51	1.09 (0.73-1.63)

*Stratified Hazard Ratio is shown with 95% CI.

0 1 2
Panitumumab Better Bevacizumab Better

Chez les patients de 70 ans et plus : quel doublet avec 5FU ?





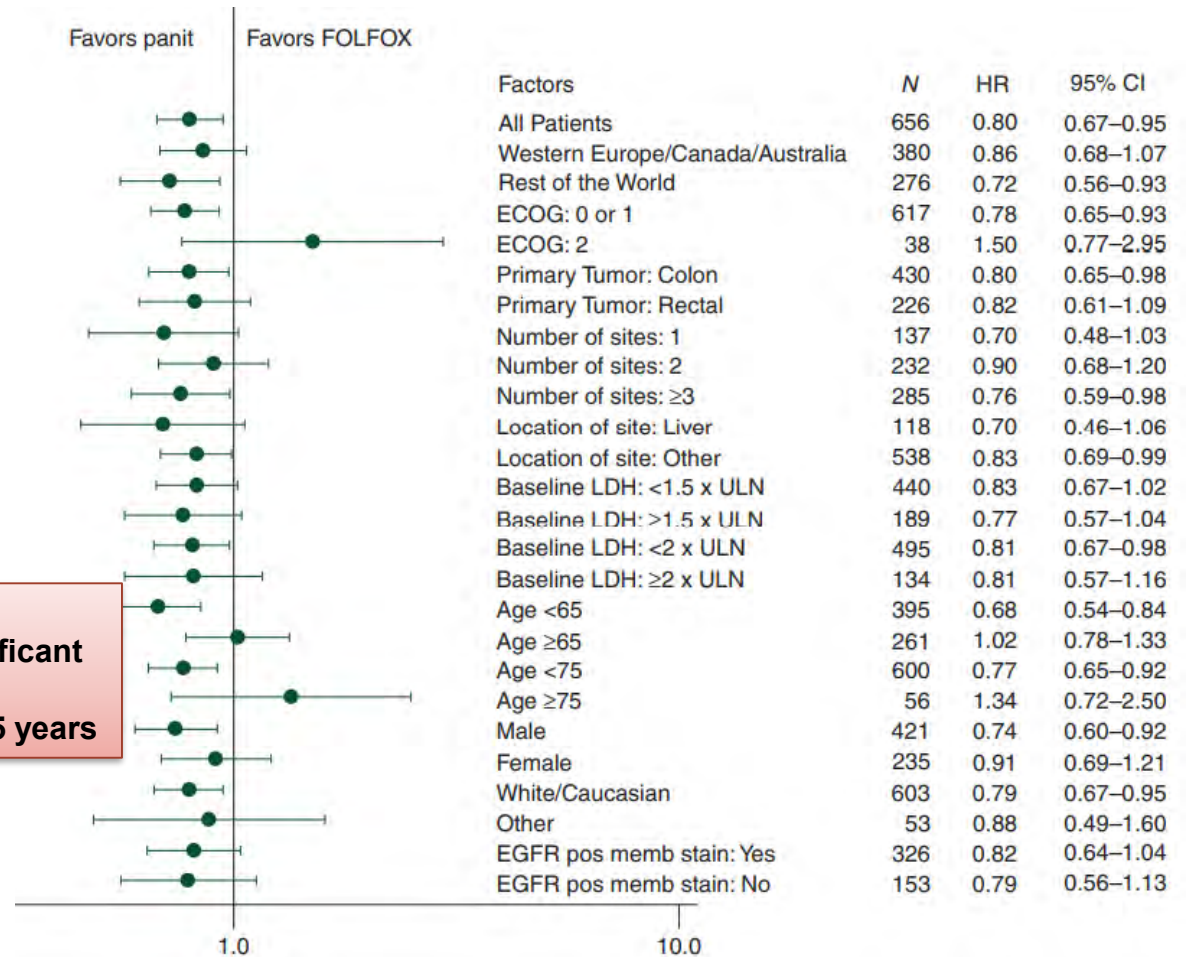
AntiEGFR treatment, panitumumab et patients âgés

Hôpital du Valais
Spital Wallis

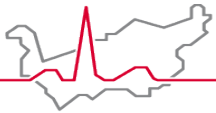
PRIME updated OS analysis – FOLFOX4 ± panitumumab
Douillard JY et al. Annals of Oncology 25: 1346–1355, 2014

In patients with WT KRAS mCRC
median OS of 23.8 months (95% CI 20.0–27.7 months)
versus 19.4 months (95% CI 17.4–22.6 months)
HR was 0.83 (95% CI 0.70–0.98; P = 0.03)

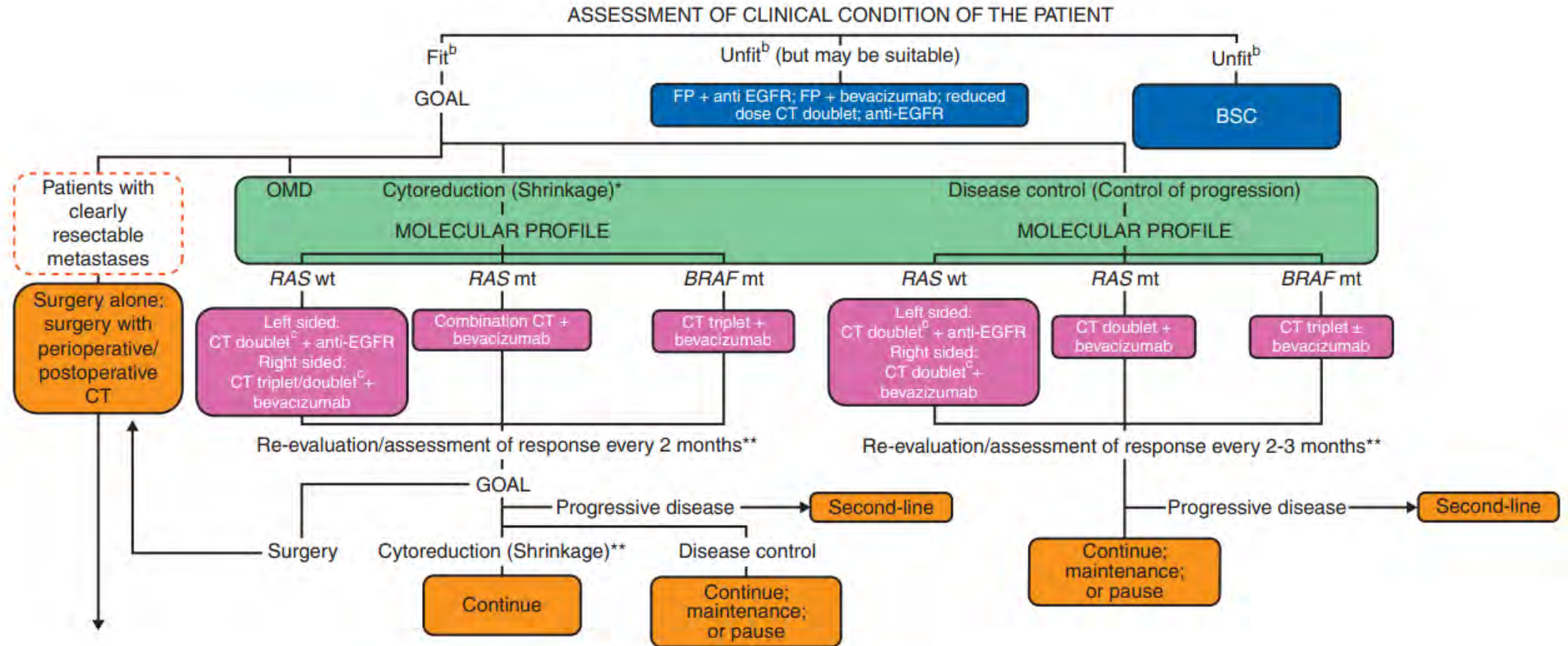
But
Age > 65yr OS not significant
and
NB only 56 patients > 75 years



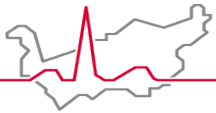
Peeters M et al. FOLFIRI + panitumumab second line wtKRAS, 236 pts > 65 yr. **PFS and OS not significantly better** (trend)
JCO 2010;28:4706-13



Guidelines ESMO 2018 : CCR métastatique



Annals of Oncology 29: 44–70, 2018



Dernières chances?

Hôpital du Valais
Spital Wallis

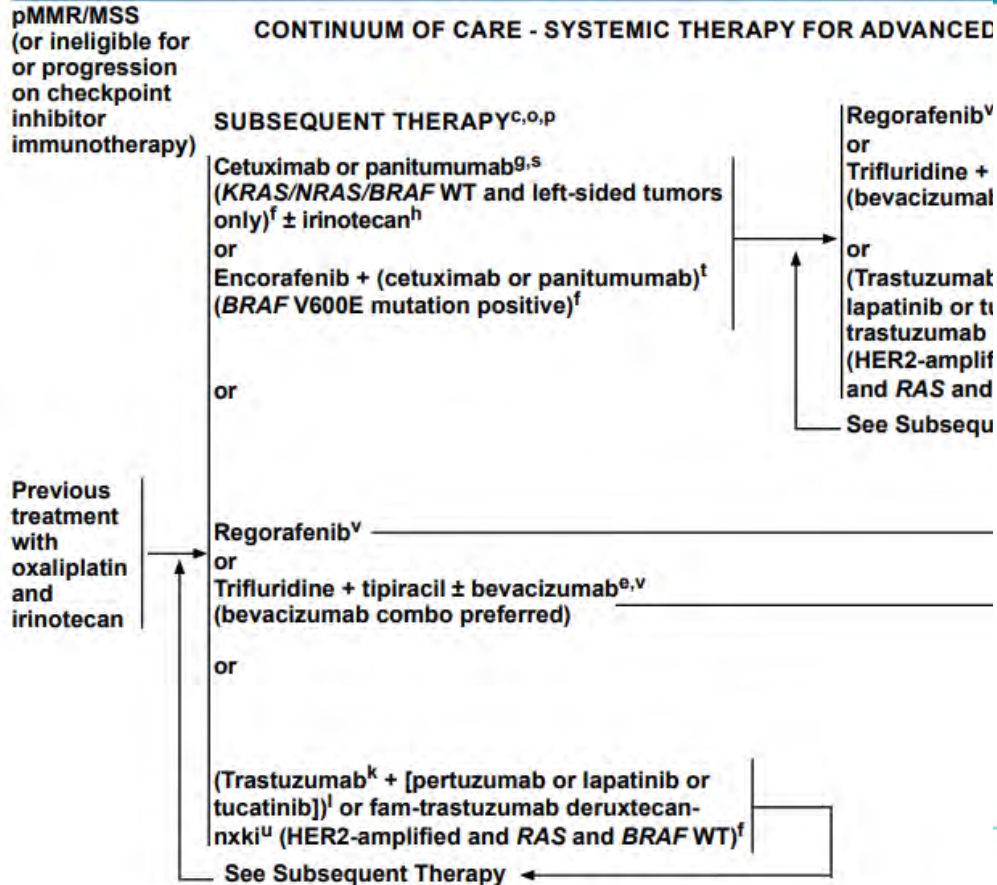


NCCN Guidelines Version 1.2023 Colon Cancer

ESMO 2022
ACTUALITÉS EN ONCO-DIGESTIF

Cancer colorectal

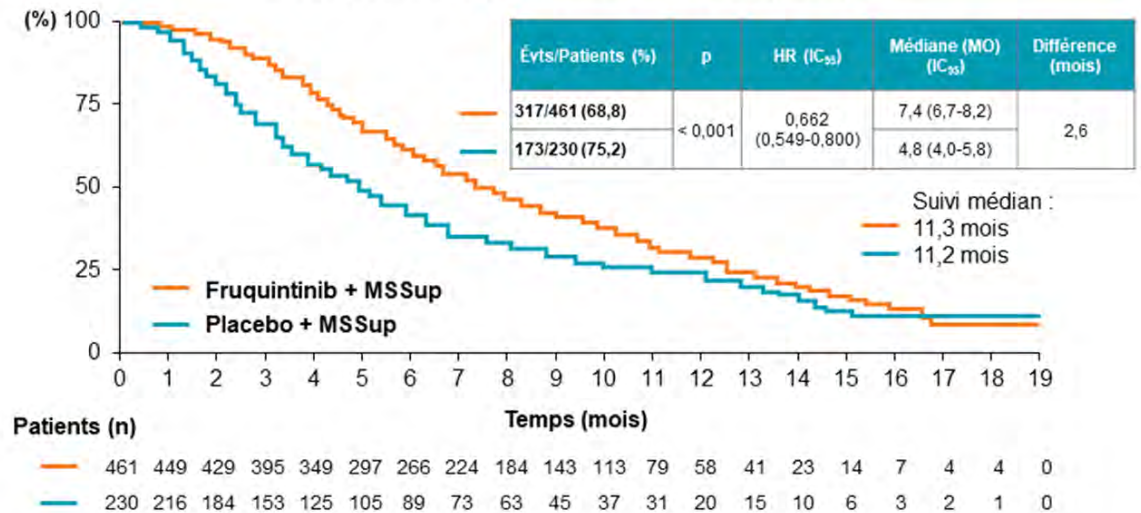
46



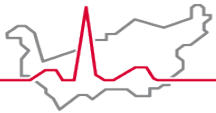
Étude FRESCO-2 (2)

Résultats

Survie globale, population en ITT (critère principal)



- Bénéfices similaires dans tous les sous-groupes d'intérêt
- Traitement ultérieur : 29,4 % des patients bras fruquintinib et 34,3 % bras contrôle



Dernière chance ?non épisodes à suivre....

- CCRm
- Traitement préalable par FOLFIRINOX, anti-VEGF et anti-EGFR si RAS WT
- Progression sous ou intolérance à trifluridine/tipiracil et/ou régorafénib
- Traitement préalable par ICI* ou inhibiteur de BRAF si indiqué

ESMO 2022

ACTUALITÉS EN ONCO-DIGESTIF

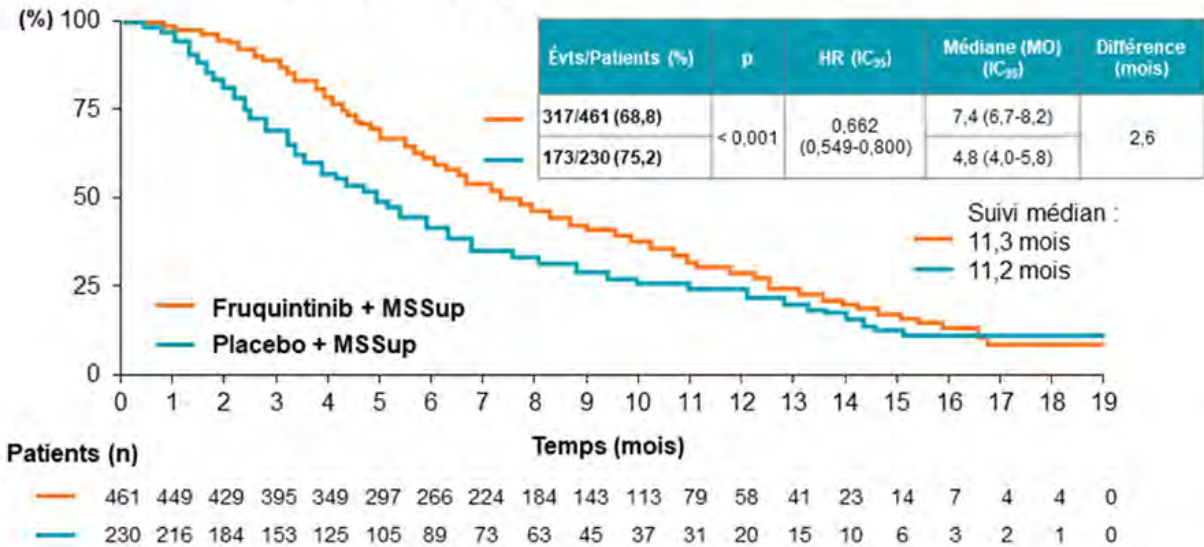
Cancer colorectal

46

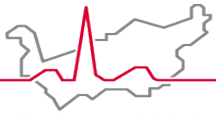
Étude FRESCO-2 (2)

Résultats

Survie globale, population en ITT (critère principal)



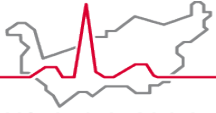
- Bénéfices similaires dans tous les sous-groupes d'intérêt
- Traitement ultérieur : 29,4 % des patients bras fruquintinib et 34,3 % bras contrôle



Conclusion 1 : désescalade en situation curative

- **Pour les situations à risque de récurrence intermédiaire (stade II ou stade III (non-T4 et non-N2))**
 - 3 mois de chimiothérapie adjuvante avec oxaliplatine et capecitabine suffisent
 - Un suivi simplifié est proposé (scanner à 12 et 36 mois)
- **Un espoir une meilleure sélection des risques de récurrence par la recherche de DNA circulant**
- **Une prise en charge qui doit être adaptée au patient (âge, comorbidités) et aux risques de complications (uracile // DPD)**

Conclusion 2 des perspectives de survie prolongée voir de guérison lors des stades métastatiques



Hôpital du Valais
Spital Wallis

- **Importance de la chirurgie d'exérèse des métastases (avec ou sans chimiothérapie)**
- **Sélection des thérapies ciblées**
 - Immunothérapie lors d'instabilité des microsatellites
 - Anti-EGFR (panitumumab) lors des cancer colique gauche RAS BRAF non mutés
- **Rôle positif de l'angiogenèse dans toutes les lignes**
- **Adaptation de l'intensité du traitement au but recherché et aux comorbidités**

Merci pour votre attention



Hôpital du Valais
Spital Wallis