



**4^{èmes} Journées internationales
d'Oncologie Médicales du CHU
d'Oran**

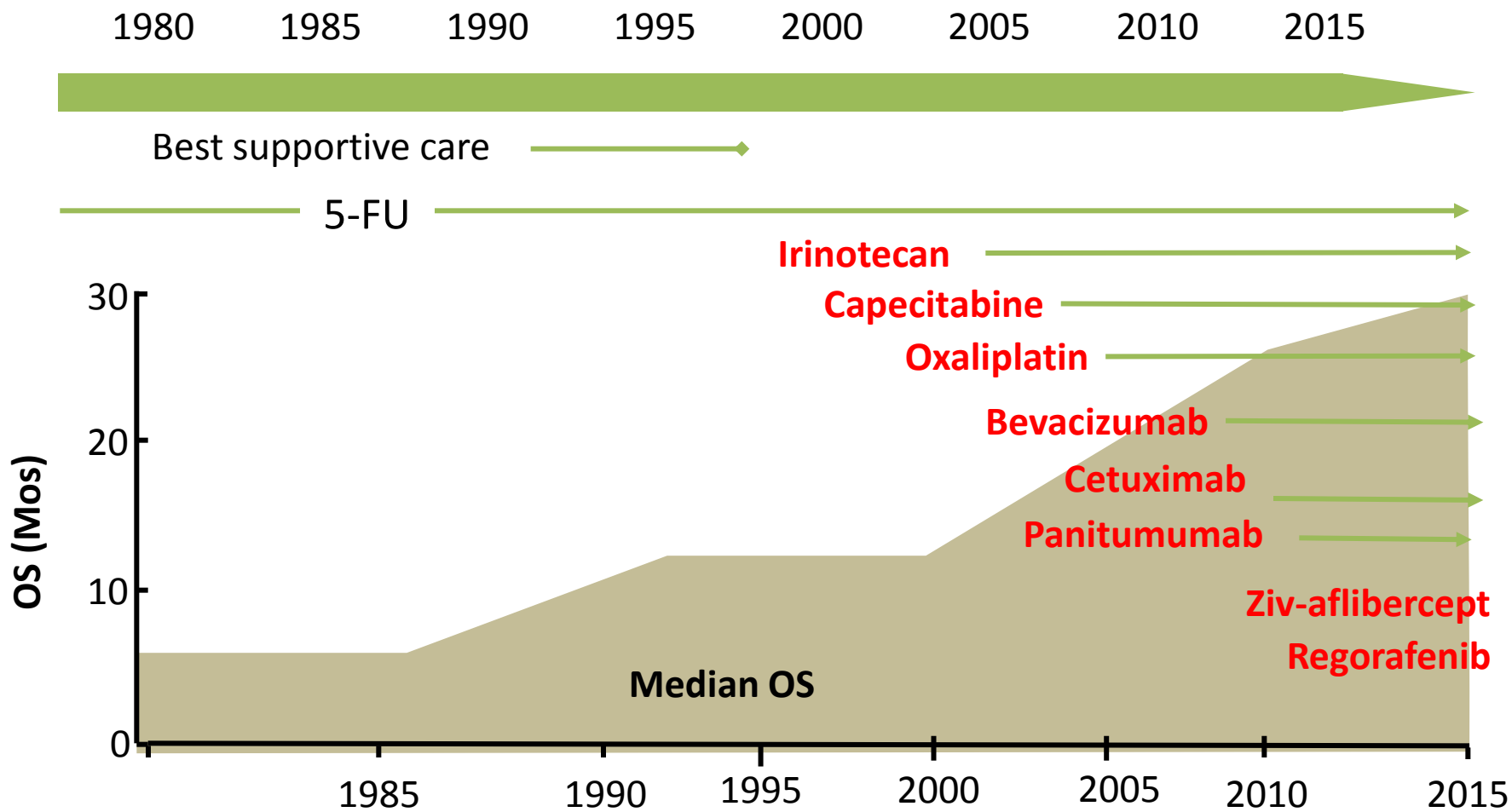
6,7 et 8 Décembre 2018



**Association Capécitabine-Irinotécan-Bévacizumab en
première ligne de traitement des cancers colorectaux
métastatiques**

Z.Behourah, A.Bousahba
Service d'Oncologie médicale CHU Oran

Traitement médical du cancer colorectal métastatique



Etude **prospective observationnelle monocentrique**
menée au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU
d'Oran entre Mars 2012 et Mai 2015

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal**
 - Survie sans progression (**SSP**)
- **Objectifs secondaires**
 - Taux de réponse objective (**RO**)
 - Tolérance au traitement
 - Survie globale (**SG**)

Patients & Méthodes

Sélection des patients

Critères d'inclusion

- **Adénocarcinome** colorectal métastatique **histologiquement** prouvé
- Age ≥ 18 ans
- Etat général OMS ≤ 2
- Espérance de vie ≥ 3 mois
- Au moins **une cible tumorale** mesurable selon les critères **RECIST v1.1**
- Bilan biologique correct (NFS, Bilan Hépatique, Bilan Rénal)
- Consentement éclairé, daté et signé

Patients & Méthodes

Sélection des patients

Critères de non inclusion

- Métastases résécables d'emblée.
- Localisation secondaire cérébrale.
- Carcinose péritonéale symptomatique entraînant un risque d'occlusion ou de sub-occlusion intestinale.
- Femme enceinte ou allaitante, patients en âge de procréer sans moyens de contraception efficace.
- Autre cancer dans les 5 dernières années
- Voie orale impossible ou troubles gastro-intestinaux interférant avec l'absorption de la Capécitabine.
- Suivi clinique impossible pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques

Patients & Méthodes

Bilans à l'admission

Bilan clinique: antécédents, traitements concomitants, examen physique (Etat général, T°, poids, taille, TA)

Bilan biologique: NFS, BH, BR, LDH, albuminémie, Sérologie virale, marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9).

Bilan Morphologique: scanner thoraco-abdomino-pelvien

Bilan cardiovasculaire (ECG, FEVG)

Patients & Méthodes

Classification TNM/ UICC 2009 (7^{ème} édition)

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a
IVB	Tout T	Tout N	M1b

Patients & Méthodes

Protocole d'étude

Centre hospitalo- universitaire d'Oran

Service D'Oncologie Médicale
Professeur A. BOUSAHBA

Date :

Nom : Prénom : Age :ans Poids :Kg SC :m2 Groupage :Rh.

Protocole colorectaux CAPIRI-Bévacizumab Cure N° : (Intervalle J1-J1 : 22jours)

Jour	N°	Séquence	Médicament	Posologie	H	Soluté	Vol(ml)	Voie	Durée
J1	1	Prémédication	Dexamethasone <u>Zophren</u> <u>Ranitidine</u>	10 mg 8 mg 50 mg	00 :00 00 :00 00 :00	SG 5 % /	100 ml /	Perf (dans la même poche) IVD	00 :15
	2	Cytotoxique	<u>Irinotecan</u> 240mg/m2mg	00 :30	SG5%	250 ml	perf	02 :00
J1→J14	3	Cytotoxique	Capécitabine 2000mg/m2/J J2 à J15mg				Per os	
J1	4	Anti VEGF	Bévacizumab 7,5 mg/kgmg	00 :15	SS 0.9%,	100 ml	perf	01:30

NB Pas de traitement de J16 à J21.

Capécitabine : Recommandations d'utilisation :

- Respecter un intervalle de 12h entre les prises -

Prendre au cours d'un repas ou dans les 30min suivant la prise alimentaire

Médecin :

Infirmier(e) :

Patients & Méthodes

Protocole d'étude

Traitements symptomatiques

- **Traitements des effets secondaires:** antiémétiques, antidiarrhéiques, anti-hypertenseurs, facteurs de croissance (G-CSF, Erythropoïétine.....)
- **Traitement de la douleur**

Soutien psychologique

Patients & Méthodes

Protocole d'étude

Métastases synchrones

Chirurgie de la tumeur primitive discutée en **RCP** avant le début du traitement.

Patients & Méthodes

Durée de traitement

- Le traitement est administré jusqu'à progression tumorale, toxicité inacceptable ou refus du patient de poursuivre le traitement.
- En cas de **réponse objective**, une résection complète des métastases est discutée en **réunion de concertation pluridisciplinaire**.
- Une **maintenance** par Capécitabine-Bévacizumab ou une **pause thérapeutique** en cas de réponse ou de stabilité tumorale après 6 mois de traitement notamment en présence de facteurs prédictifs de faible évolutivité

Patients & Méthodes

Durée de traitement

- En cas de **progression**, avec un état général conservé (IP ≤ 2), un traitement par **Capécitabine-Oxaliplatine-Bévacizumab** est proposé en 2^{ème} ligne .

Patients & Méthodes

Analyse statistique

- Saisie des données dans un tableur **Excel**.
- Analyse par Logiciel d'analyses statistiques **IBM SPSS Statistics 20** avec le concours du service d'Epidémiologie du Centre Hospitalier et Universitaire d'Oran

RESULTATS

Résultats

De Mars 2012 à Mai 2015, 52 patients ont été inclus dans l'étude.

Résultats

Caractéristiques des patients

	n	Patients	%
Age médian (extrêmes)			
> 65 ans	17	59 (32-75)	32,7
Sexe			
Masculin	35		67,3
Féminin	17		32,7
IP (OMS)			
0-1	44		84,6
2	8		15,4

Résultats

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients	
	n	%
Stade au diagnostic du CCR		
I	2	3,8
II	5	9,6
III	5	9,6
IV	37	71,2
Indéterminé	3	5,8
Type de métastases :		
Synchrones	37	71,2
Métachrones	15	28,8
Délai moyen de récurrence	18,47 mois (IC : 95% 13,3-24,8)	

Résultats

Caractéristiques des patients

	Patients	
	n	%
Nombre de sites métastatiques		
1	16	30,8
2	18	34,6
≥ 3	18	34,6
		69,2
Siège		
Foie	35	67,3
Foie site unique	7	13,5
Ganglions	34	65,4
Poumon	23	44,2
Péritoine	9	17,3
Os	5	9,6
Ovaires	4	7,7
Surrénales	1	1,9

Résultats

Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients	
	n	%
Traitements antérieurs :		
Chirurgie de la tumeur primitive	28	53,8
Chimiothérapie (néo) adjuvante	13	25
Radiothérapie	7	13,4
Tumeur primitive non réséquée	24	46,1
Groupes pronostiques selon Köhne		
Bon	4	7,7
Intermédiaire	24	46,1
Mauvais	24	46,1
Statut RAS :		
Muté	21	40,4
Sauvage	17	32,7
Inconnu	14	26,9

Résultats

Administrations du traitement

Nombre de cycles de CAPIRI-Bévacizumab

- Nombre total **395** cycles
- Nombre médian de **8** cycles par patient (3-16)

Résultats

Les doses-intensités

Les doses	Capécitabine	Irinotécan	Bévacizumab**
Dose intensité théorique* (mg/m ²)	9333,33	80	2,5
Dose intensité moyenne* délivrée (mg/m ²)	8130,7	71,1	2,3
Dose intensité médiane* délivrée (mg/m ²)	8615,3	73,8	2,3
Dose intensité relative moyenne %	87,6	88,8	93,9
Réductions de doses Nbre patients (%)	19 (36,5%)	15 (28,8%)	-

* Par semaine

** mg/kg

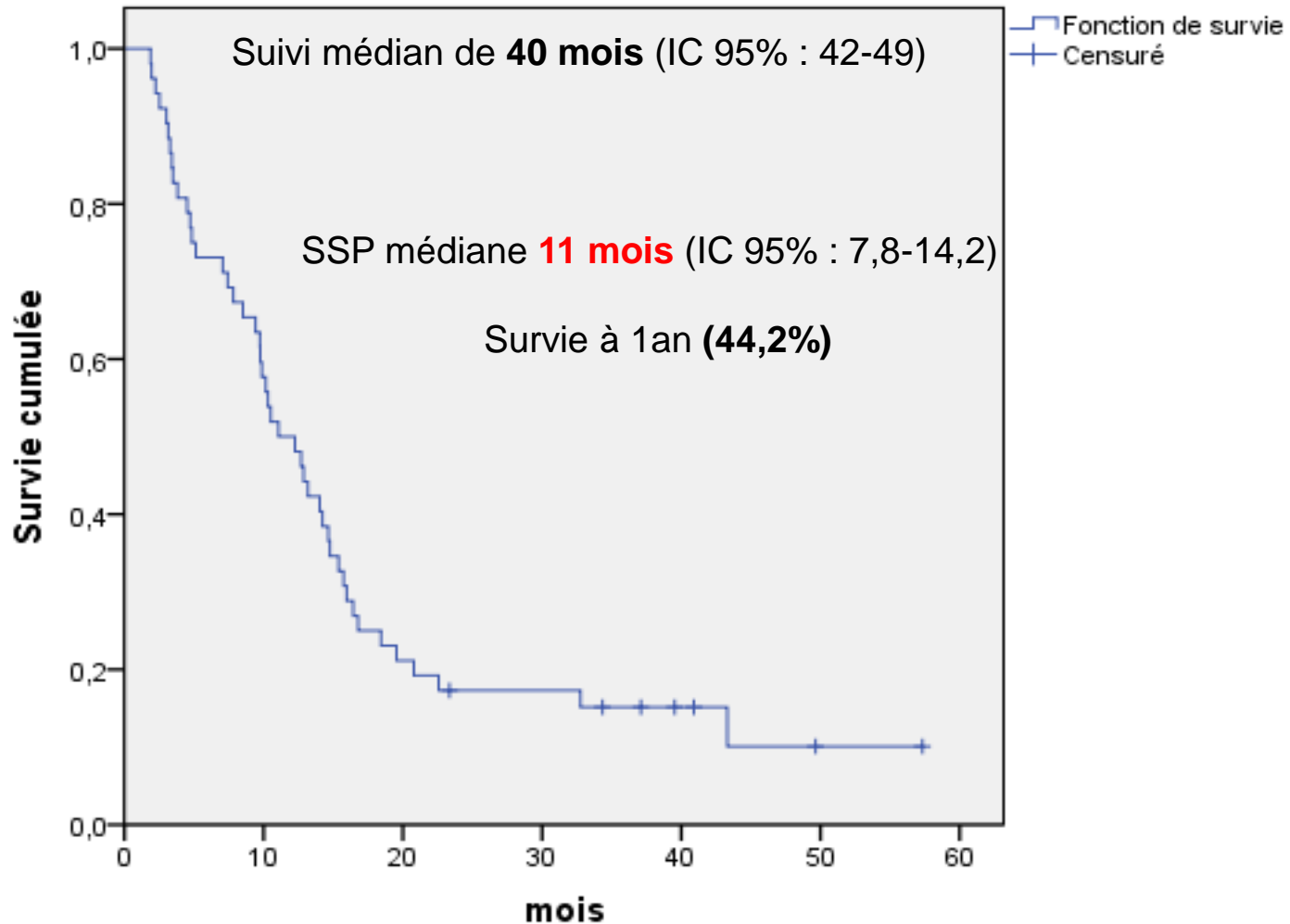
Résultats

Traitement de maintenance

- Capécitabine-Bévacizumab: 44,2%
- Nombre médian de cycles : 10 cycles (3-41)

Résultats

Survie sans progression en ITT (SSP)



Résultats

Analyse *multivariée* des facteurs associés à la survie sans progression

Variables	HR	IC 95%	Valeur de P
Sexe			
M vs F	2,5	[1,1-5,2]	0,015
IP			
2 vs 0-1	2,05	[0,87-4,85]	NS
Nbre de sites			
> 1 sites vs 1 site	1,3	[0,85-2,03]	NS
Hyper leucocytose	1,95	[1,0-3,7]	0,05
PA	1,47	[0,63-3,4]	NS

Résultats

Réponses thérapeutiques

Types de réponses	Patients		
	n	%*	%**
Réponse complète	4	7,8	7,6
Réponse partielle	16	31,4	30,7
Réponse objective	20	39,2	38,3
Stabilité lésionnelle	22	43,1	42,3
Contrôle de la maladie	42	82,3	80,7
Progression lésionnelle	9	17,6	17,3
Non évaluables	1	1,9	1,9

%* par rapport aux patients évaluables (n=51)

%** par rapport à l'ensemble de la population

Durée moyenne de RO: 18,4 mois (IC : 95%, 13-24,4)

Résultats

Toxicité digestive

Toxicités	Grades 1-2 N (%)	Grades 3-4 N (%)
Diarrhées	31 (59,6)	14 (26,9)
Nausées	49 (94,2)	2 (3,9)
Constipation	10 (19,2)	1 (1,9)
Vomissements	46 (88,5)	4 (7,7)
Stomatite	31 (59,6)	2 (3,8)

Résultats

Toxicité hématologique

Toxicités	Grades 1-2 n (%)	Grades 3-4 n (%)
Leucopénie	20 (38,5)	2 (3,8)
Neutropénie	25 (48)	7 (13,4)
Neutropénie fébrile	-	1 (1,9)
Anémie	25 (48)	3 (5,8)
Thrombopénie	5 (9,6)	0 (0)

Résultats

Autres toxicités

Toxicités	Grades 1-2 N (%)	Grades 3-4 N (%)
SMP	29 (55,7)	3 (5,8)
Alopécie	47 (90,4)	-
Anorexie	34 (65,4)	0 (0)
Fièvre	5 (9,6)	0 (0)
Fatigue	36 (69,2)	4 (7,7)
Infection	3 (5,8)	1 (1,9)
Hyper-bilirubinémie	7 (13,4)	0 (0)
Augmentation des transaminases	4 (7,7)	0 (0)
Hypo-albuminémie	5 (9,6)	0 (0)
Créatininémie augmentée	3 (5,8)	0 (0)

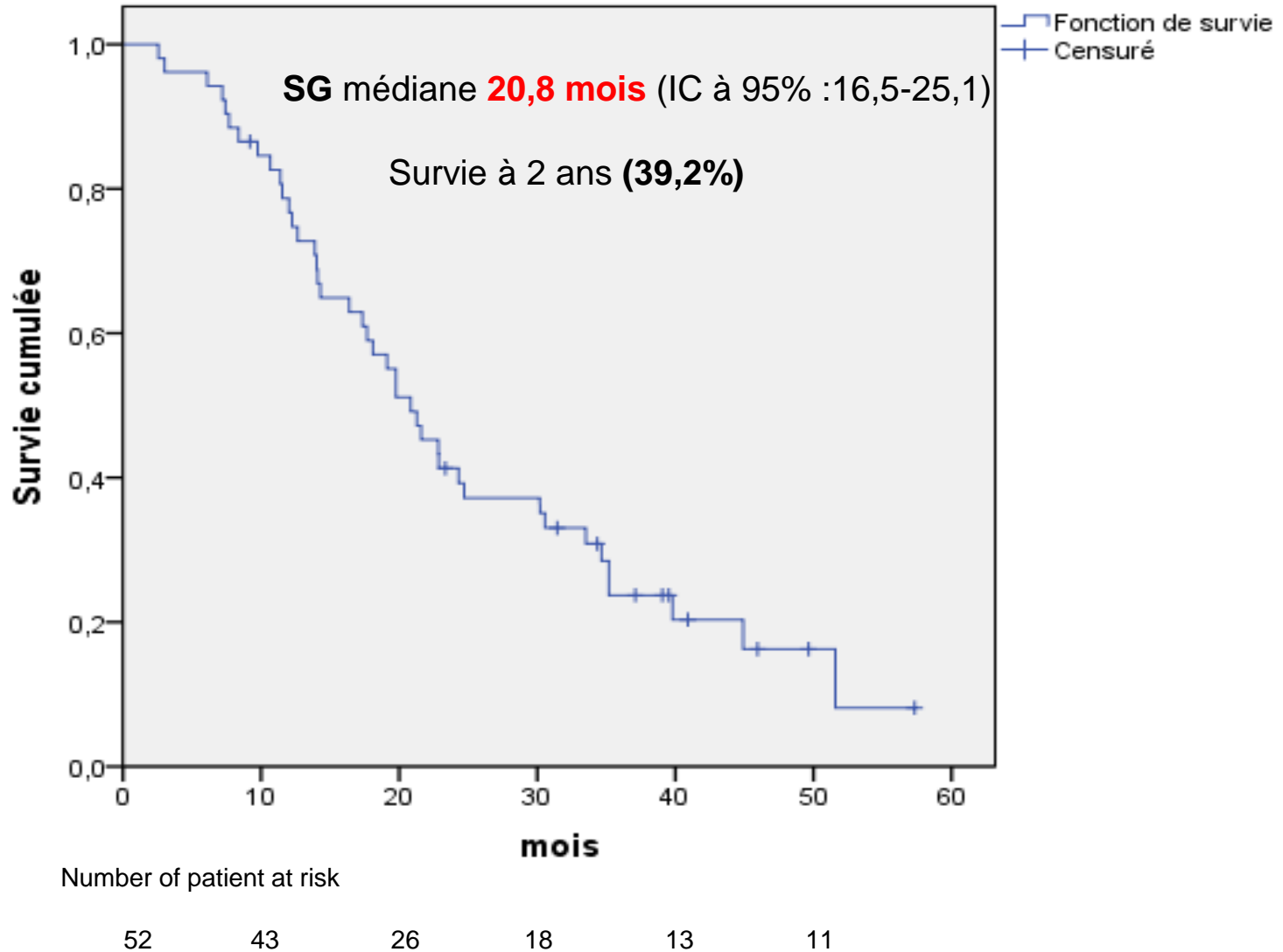
Résultats

Toxicités liées au Bévacicizumab

Toxicités	Grades 1-2 N (%)	Grades 3-4 N (%)
HTA	16 (30,8)	1 (1,9)
Protéinurie	5 (9,6)	0 (0)
Accidents thromboemboliques	3 (5,7)	1 (1,9)
Embolie pulmonaire	-	1 (1,9)
Hémorragie	16 (30,8)	1 (1,9)
Fistule	1 (1,9)	0 (0)
Retard de cicatrisation	1 (1,9)	0 (0)

Résultats

Survie globale en ITT (SG)



Résultats

Analyse *multivariée* des facteurs associés à la survie globale

Variables	HR	IC 95%	Valeur de P
Sexe M vs F	3,23	[1,18-8,8]	0,022
IP 2 vs 0-1	2,67	[1,02-6,9]	0,045
Nombre de sites > 1 vs 1	1,8	[1,01-3,25]	0,044
Hyperleucocytose	2,09	[0,8-5,4]	NS
PA	2,3	[0,8-6,3]	NS
ACE	1,4	[0,59-3,28]	NS
Synchrones vs métachrones	1,49	[0,54-4,1]	NS
Métastases pulmonaires	1,47	[0,6-3,5]	NS
Métastases péritonéales	1,19	[0,34-4,1]	NS
Primitif réséqué	0,57	[0,23-1,4]	NS

Résultats

Chirurgie des métastases

- **Chirurgie des métastases hépatiques: 2 (3,8%) patients**
 - Segmentectomie, métastasectomie
- **Radiofréquence: 1 (1,9%)**
- **Métastases manquantes: 1 (1,9%)**

Résultats

Traitements ultérieurs

- CAPOX-Bévacizumab en 2^{ème} ligne : 27 **(52%)** patients
- Anti-EGFR en 3^{ème} ligne: 10 **(19,2%)** patients
- Régorafénib en 3^{ème} ligne et 4^{ème} ligne: 2 **(3,8%)** patients

DISCUSSION

Discussion

Caractéristiques des patients (1)

n (%)	Pectasides Phase III ¹ n=143*	Souglakos Phase II n=166*	G-Alfonso Phase II n=77	Ducreux Phase II n=72*	Sedkaoui n=52	Notre étude N=52
Age médian (extrêmes)	66 (28-84)	67 (26-80)	65 (41-81)	61 (38-74)	54 (22-72)	59 (32-75)
> 65 ans	103 (72)**	91 (55)	-	25 (35)	13 (25)**	17 (32,7)
Sexe						
Masculin	79 (55)	109 (66)	51 (66,2)	46 (64)	30 (57,2)	35 (67,3)
Féminin	64(45)	57 (34)	26 (33,8)	26 (36)	22 (42,3)	17 (32,7)
IP (OMS)						
0-1	129 (90)	162 (98)	74 (96,1)	66 (92)	37 (71,2)	44 (84,6)
2	12 (8)	4 (2)	3 (3,9)	6 (8)	15 (28,8)	8 (15,4)

*CAPIRI-Bévacizumab vs FOLFIRI-Bévacizumab

**> 60ans

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327./ 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5. Sedkaoui et al; thèse 2015

Discussion

Caractéristiques des patients (2)

n (%)	Pectasides n=143	Souglakos n=166	G-Alfonso n=77	Ducreux n=72	Sedkaoui n=52	Notre étude n=52
Métastases						
Synchrones	107 (75)	54 (33)	-	-	44 (84,6)	37 (71,2)
Métachrones	30 (21)	112 (67)	-	-	8(15,5)	15 (28,8)
Nombre de sites						
1 site	84 (59)	82 (49)	31 (40,2)	33 (46)	23 (44)	16 (30,8)
≥ 2 sites	58 (40)	84 (51)	46 (59,8)	39 (54)	29 (56)	36 (69,2)

Discussion

Survie sans progression

Auteurs	Pectasides n=143	G-Alfonso n=77	Ducreux n=72	Souglakos n=166	Sedkaoui n=52	Notre étude n=52
SSP (mois)	10,2	11,9	9	8.9	9	11
(IC 95%)	(9-11,5)	(10,8-13,1)	(8-10)	(7.3–10.2)	(7,2-10,8)	(7,8-14,2)

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327./ 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5. Sedkaoui et al; thèse 2015

Discussion

Réponses thérapeutiques

Auteurs	Pectasides n = 143	G. Alfonso n = 77	Ducreux n = 72	Souglakos n = 166	Sedkaoui n = 52	Notre étude n = 52
Patients évaluable	-	70	-	162	47	51
RO (%)	38,5	50,7	62	39,8	59,6	39,2
(IC : 95%)	-	(39,1-62,0)	(51-74)	(32,3–47,2)	-	(27,5-52,2)
RC/RP (%)	3,5/35	5,2/45,5	10/53	6.5/31.9	11/49	7,8/31,4
MS	21	33,8	21	31,3	17	43,1
CM	-	84.4	-	71.2	76,6	82,3
PG	10,5	6,5	-	28,8	23,4	17,6

RO : réponse objective – MS : maladie stable – CM : contrôle de la maladie – PG : progression de la maladie

Discussion

Toxicité digestive G3-4

	Pectasides N=133(%)		Ducreux N=72(%)		G-Alfonso N=77 (%)		Vieitez N=120(%)	Souglakos N=166(%)	Notre étude N=52(%)	
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3/G4	G3/G4	G3	G4
Diarrhées	(18)	(1)	(11)	(1)	(16,9)	(1,3)	(16,7)	(15,8)	14 (26,9)	(0)
Nausées	(1)	(0)	(3)	(0)	(3,9)	(0)	(6,9)	(5,4)	2 (3,9)	(0)
Vomissements	(5)	(0)	(7)	(0)	(5,2)	(0)	(1,7)	-	4 (7,7)	(0)
Stomatite	(1)	(0)	-	(0)	-	-	(0)	(1,2)	2 (3,8)	(0)

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327. / 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5.Vieitez et al. ICancer and Clinical Oncology; Vol. 1, No. 2; 2012.

Discussion

Toxicité hématologique G3-4

	Pectasides N=133(%)		Ducreux N=72(%)		G Alfonso N=77 (%)		Vieitez N=120(%)	Souglakos N=166(%)	Notre étude N=52(%)	
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3/G4	G3/G4	G3	G4
Leucopénie	(6)	(1)	(6)	(0)	-	-	-	-	2 (3,8)	(0)
Neutropénie	(8)	(5)	(15)	(3)	(6,5)	(3,9)	(6,7)	(17,9)	6 (11,5)	1 (1,9)
N. fébrile	(2)	(2)	(3)	(0)	(3,9)	(2,6)	(2,5)	(4,8)	1 (1,9)	(0)
Anémie	(0)	(0)	(3)	(0)	-	-	(0)	(1,2)	3 (5,8)	(0)
Thrombopénie	(0)	(1)	-	-	-	-	(0)	(0,6)	0(0)	(0)

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327. / 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5.Vieitez et al. J Cancer and Clinical Oncology; Vol. 1, No. 2; 2012.

Discussion

Autres toxicités G3-4

	Pectasides n=133 (%)		Ducreux n=72 (%)		G-Alfonso n=77 (%)		Vieitez n=120(%)	Souglakos n=166 (%)	Notre étude n=52 (%)	
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3/G4	G3/G4	G3	G4
SMP	(1)	(0)	(6)	(0)	(5,2)	(0)	(1,7)	(4,2)	3 (5,8)	(0)
Anorexie	(0)	(0)	(7)	(0)	-	-	(3,4)	-	0 (0)	(0)
Fièvre	(2)	(0)	-	-	-	-	(0)	-	0 (0)	(0)
Fatigue	(2)	(0)	(14)	(0)	(15,6)	(1,3)	-	(3,8)	4 (7,7)	(0)
Infection	(0)	(0)	(3)	(0)	-	-	-	-	1 (1,9)	(0)
Transaminases augmentées	(2)	(0)	(1)	(0)	-	-	-	-	0 (0)	0(0)

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327. / 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5.Vieitez et al. ICancer and Clinical Oncology; Vol. 1, No. 2; 2012.

Discussion

Toxicités G3-4 relatives au Bévacizumab

	Pectasides n=133(%)		Ducreux n=72(%)		G-Alfonso n=77(%)		Vieitez n=120(%)	Souglakos n=166 (%)	Notre étude n=52 (%)	
	G3	G4	G3	G4	G3	G4	G3/4	G3/4	G3	G4
HTA	(5)	(1)	(1)	(0)	(2,6)	(0)	(1,7)	(4,2)	(1,9)	(0)
Protéinurie	(0)	(0)	(2)	(0)	(1,3)	(0)	(0)	-	(0)	(0)
Thrombose veineuse	(3)	(0)	(7)	(1)	(1,3)	(1,3)	(1,7)	-	(0)	(0)
Embolie pulmonaire	(0)	(0)	(1)	(1)	(2,6)	(10,4)	(1,7)	-	(0)	(1,9)
Hémorragies	(0)	(0)	(1)	(0)	-	-	(3,3)	(0)	(1,9)	(0)
Fistule	(0)	(0)	(0)	(0)	-	-	-	-	(0)	(0)
Toxicité cardiaque	(1)	(0)	-	-	-	-	-	-	(0)	(0)
Perforation digestive	(0)	(0)	(1)	(0)	(1,3)	(1,3)	-	(0,6)	(0)	(0)

Discussion

Survie globale

Auteurs	Pectasides n=143	G-Alfonso n=77	Ducreux n=72	Souglakos n=166	Sedkaoui n=52	Notre étude n=52
SG (mois)	20,0	24,8	23	27,5	16	20,8
(IC 95%)	(15,4-24,6)	(19,9-29,7)	(21-27)	(22,6–32.3)	(14,5-17,6)	(16,5-25,1)

1.Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271. / 2.Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9. / 3.Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327. / 4.Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45./ 5.Vieitez et al. ICancer and Clinical Oncology; Vol. 1, No. 2; 2012.

CONCLUSIONS

Conclusions (1)

- **Caractéristiques des patients:**
 - Age jeune: **57,4 ± 1,7** ans
 - Stades métastatiques au diagnostic, le nombre de sites métastatiques
- **Résultats thérapeutiques satisfaisants**
 - **Efficacité:** SSP de **11 mois**, RO **39,2%**, SG de **20,8 mois**
 - **Toxicité acceptable**
 - Toxicité du Bévacicumab comparable aux études de phase II et III
 - Diarrhées gérables par l'éducation des patients aux mesures préventives et les réductions de doses
 - **Confort au quotidien du patient/suppression des contraintes et des risques liés aux perfusions continues du 5FU**

Conclusions (2)

- **Valeur pronostique**
 - **Etat général** (selon l'OMS)
 - **Nombres de sites** métastatiques
 - Sexe masculin ?
- **Bénéfice de l'approche multidisciplinaire**
 - **Résécabilité** secondaire des métastases hépatiques chez trois (5,8%) patients
- **Difficultés rencontrées**
 - Comparaison de nos résultats aux données de la littérature (≠caractéristiques des patients, schémas différents)

Merci

- Pectasides D, et al BMC Cancer. 2012 Jun 29;12:271.
- Souglakos J, et al J Cancer. 2012 Jan 31;106(3):453-9.
- Garcia-Alfonso P, et al BMC Cancer. 2015 Apr 29;15:327.
- Ducreux M, Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1236-45.