

Cancer du côlon adjuvant

Dre Marie-Pierre Bernard

Hémato-oncologue

25 octobre 2019

Objectifs

- Définition des stades II, II à haut risque et III
- Quels sont les examens de biologie moléculaire sur la pièce opératoire nécessaires pour le choix d'un traitement adjuvant ?
- Connaître les modalités de chimiothérapie adjuvante (type, durée) pour les stades III
- Connaître les indications d'un traitement adjuvant pour les stades II
- L'aspirine, une biothérapie ciblée ?

Plan

- Introduction
- Anatomopathologie et biologie moléculaire
- Protocoles de chimiothérapie adjuvante
- Patients avec un cancer du côlon de stade II
- Patients avec un cancer du côlon de stade III
- Biologie moléculaire – intérêt pour la prise en charge thérapeutique
- Autre mesure « adjuvante »
- Conclusion

Introduction

Taux d'incidence du cancer colorectal

Tableau 9 : Taux bruts d'incidence du cancer (pour 100 000) selon certains sièges choisis et selon le sexe, 2008-2010

Type de cancer	Bas-Saint-Laurent			Gaspésie			Québec		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Sein		182,4+			175,3+			140,1	
Poumon (Incluant trachée, bronches, poumons)	127,6+	84,3	105,8+	187,1+	127,6+	157,1+	104,7	83,7	94,1
Prostate	129,6+			154,1+			113,5		
Colorectal (Excluant les cancers non précisés)	106,6+	85,9+	96,2+	89,8	75,9	82,8+	79,1	65,3	72,1
Tous les cancers excluant ceux de la peau autres que les mélanomes	672,5+	631,8+	652,0+	814,3+	698,7+	755,9+	570,5	543,2	556,8

+ Valeur significativement plus élevée que celle du reste du Québec, au seuil de 5 %.

Source : MSSS, Fichier des tumeurs, version juin 2013, Rapport de l'Infocentre de santé publique de l'Institut national de santé publique du Québec, mise à jour de l'indicateur le 9 mai 2017.

La mortalité par cancer colorectal

Tableau 13 : Données comparatives sur la mortalité par cancer et proportions de décès par siège de cancer par région de 2013 à 2015

Données sur les décès	Bas-Saint-Laurent			Gaspésie			Québec		
	H	F	T	H	F	T	H	F	T
Nombre de personnes mortes du cancer			1 791			952			61 792
Taux brut de mortalité par 100 000 habitants			297,0+			394,2+			250,5
Proportion de décès Cancer du Sein		14,3 %	6,6 %		10,8 %	4,7 %		13,7 %	6,6 %
Proportion de décès Cancer du poumon	32,1 %	23,7 %	28,3 %	38,2 %	30,9 %	35,0 %	31,6 %	28,7 %	30,2 %
Proportion de décès Cancer de la prostate	8,9 %		4,9 %	8,6 %		4,8 %	8,2 %		4,3 %
Proportion de décès Cancer colorectal	11,8 %	14,1 %	12,8 %	9,0 %	8,9 %	8,9 %	12,1 %	11,7 %	11,9 %
Proportion de décès autres sièges	47,2 %	47,8 %	47,4 %	44,2 %	49,5 %	46,5 %	48,1 %	45,9 %	47,0 %

Source : MSSS, Fichier des décès, 2017. Données extraites de l'infocentre de santé publique de l'Institut national de santé publique du Québec par les Directions de santé publique GÎM et BSL.

La mortalité par cancer colorectal

Tableau 14 : Probabilité de survie relative à cinq ans, 15 à 99 ans au moment du diagnostic, selon le sexe, Québec, de 1984 à 2006, en % et toujours vivants en 2010

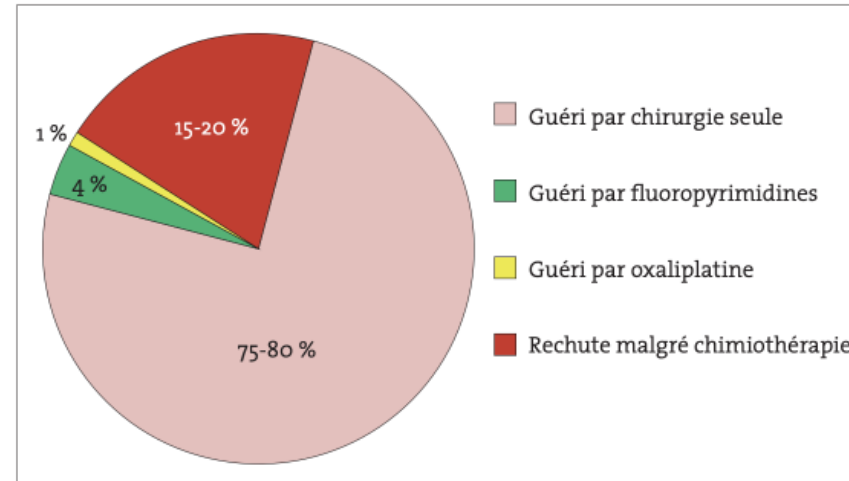
Du taux de survie le plus élevé au plus faible

Sexe Type de cancer	Homme		Femme	
	1984 (Toujours vivant en 1988)	2006 (Toujours vivant en 2010)	1984 (Toujours vivante en 1988)	2006 (Toujours vivante en 2010)
1. Thyroïde	74,9 %	95 %	87 %	97,5 %
2. Testicule	81,4 %	94 %		
3. Sein			70,5 %	87,1 %
4. Corps de l'utérus			77,3 %	86,8 %
5. Prostate	63,9 %	86,5 %		
6. Lymphome hodgkinien	75 %	83,4 %	70,7 %	82,7 %
7. Peau- mélanome	54,7 %	72,9 %	66,7 %	80 %
8. Col de l'utérus			70,1 %	78,5 %
9. Vessie	77,1 %	79,2 %	72,1 %	74,2 %
10. Rein	52,3 %	66,2 %	52,3 %	68,4 %
11. Lymphome non hodgkinien	44,4 %	63,4 %	47 %	63 %
12. Colorectal	49,4 %	59 %	49 %	62 %
13. Ovaire			40,3 %	48 %
14. Leucémie	27,3 %	46 %	30,5 %	40,8 %
15. Encéphale	17,7 %	25,8 %	26,9 %	26,2 %
16. Estomac	20,6 %	21,3 %	25,6 %	19,9 %
17. Poumon	15,7 %	14,5 %	18,5 %	18,9 %
18. Œsophage	9,1 %	11,3 %	4,5 %	20,5 %
19. Foie	7,2 %	14,7 %	3,2 %	15,6 %
20. Pancréas	6,2 %	5,4 %	7,4 %	7,3 %

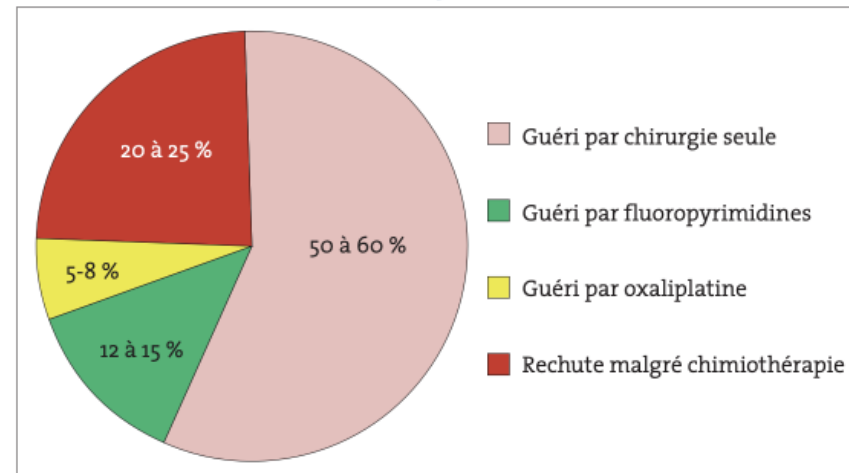
Source : MSSS, Fichier des décès, 2007.

Efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du côlon stades II et III

A. Cancers coliques de stade II



B. Cancers coliques de stade III



Anatomopathologie et biologie moléculaire

Compte-rendu anatomo-pathologique d'un cancer du côlon opéré

- Type histologique
- Grade histo-pronostique
- Extension tumorale
- Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs
- Critères permettant de déterminer le pT/pN

Colorectal cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)

T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres [¶] to adjacent organ or structure
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor directly invades* or adheres [¶] to adjacent organs or structures

* Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

¶ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.

Regional lymph nodes (N)

N category	N criteria
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
N1a	One regional lymph node is positive
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the: <ul style="list-style-type: none"> • Subserosa • Mesentery • Nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues
N2	Four or more regional nodes are positive
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive

Distant metastasis (M)

M category	M criteria
M0	No distant metastasis by imaging, etc; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

Prognostic stage groups

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

TNM: tumor, node, metastasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. Corrected at 4th printing, 2018.

Le statut du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR)

- ~ 20 % des cancers colorectaux de stade II ont un statut MSI/dMMR (MicroSatellites Instables/déficiences du système MisMatch Repair)
- ~ 12 % des cancers colorectaux de stade III ont un statut MSI/dMMR
- > 20 % des cancers colorectaux après 75 ans ont un statut MSI/dMMR
- > 30 % des cancers colorectaux après 85 ans ont un statut MSI/dMMR

MSI

- Microsatellites: séquences répétées de nucléotides
- dMMR: défaut de réparation de l'ADN → accumulation d'erreurs (insertions, délétions)
- 15 % des cancers colorectaux
 - 15 % des stades précoces
 - 4-5 % des stades métastatiques

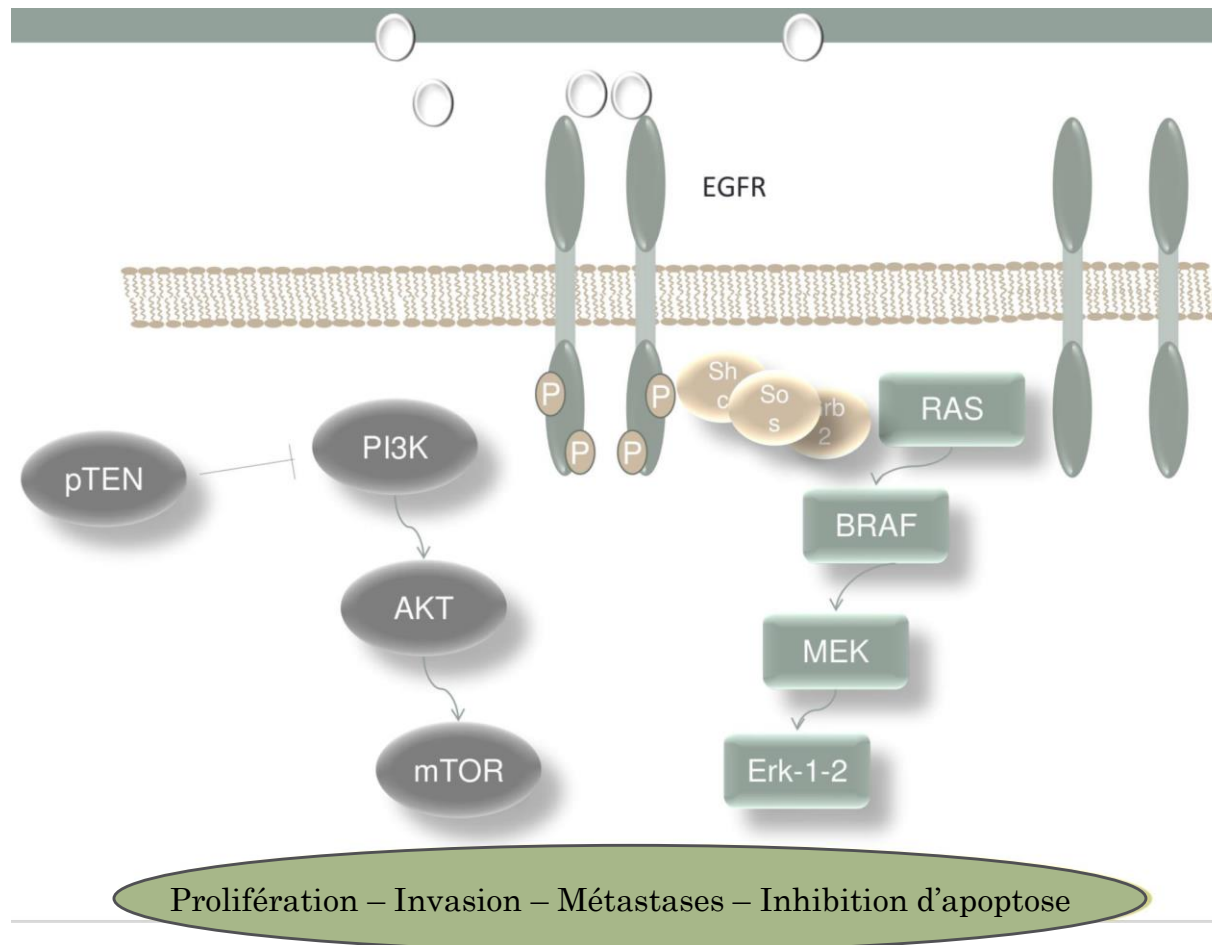
MSI

- MSI
 - Constitutionnelle (germinale): Lynch (HNPCC)
 - Sporadique (somatique): inactivation du gène hMLH1 (méthylation)
- 4 protéines impliquées: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Perte de MLH1 et BRAF muté: MSI sporadique (pas de consultation en oncogénétique)
- Perte de MSH2, MSH6, PMS2 et BRAF non muté: évoque Lynch

Caractéristiques cliniques:

- Côlon proximal
- Âge jeune
- Stade précoce
- Tumeur peu différenciée
- Infiltrat lymphocytaire (TIL): CD8, lymphocytes mémoire

La voie de l'EGFR – RAS et BRAF



Protocoles de chimiothérapie adjuvante

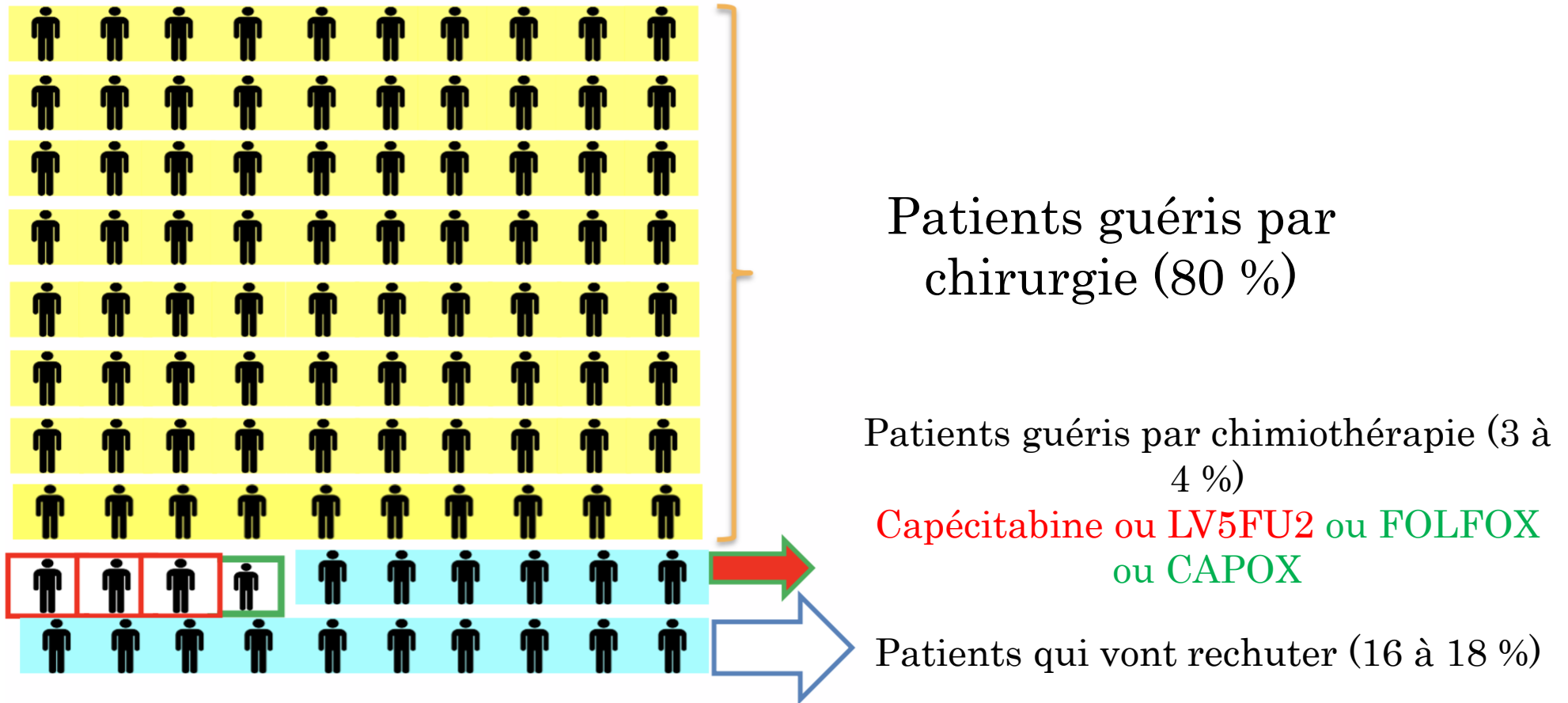
Principaux protocoles de chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon

Capecitabine
J1 à J14 : capecitabine 1 250 mg/m ² , 2 fois par jour toutes les 3 semaines
LV5FU2 simplifié
J1 : AF 400 mg/m ² ; 5-FU _b 400 mg/m ² ; 5-FU _c 2 400 mg/m ² sur 46 h toutes les 2 semaines
CAPOX
J1 : oxaliplatine 130 mg/m ² J1 à J14 : capecitabine 1 000 mg/m ² , 2 fois par jour toutes les 3 semaines
FOLFOX4
J1 : oxaliplatine 85 mg/m ² ; AF 400 mg/m ² ; 5-FU _b 400 mg/m ² ; 5-FU _c 600 mg/m ² J2 : AF 400 mg/m ² ; 5-FU _b 400 mg/m ² ; 5-FU _c 600 mg/m ² toutes les 2 semaines
FOLFOX6m
J1 : oxaliplatine 85 mg/m ² ; AF 400 mg/m ² ; 5-FU _b 400 mg/m ² ; 5-FU _c 2 400 mg/m ² sur 46 h toutes les 2 semaines

AF : acide folinique ; 5-FU_b : bolus de 5-fluorouracile ; 5-FU_c : 5-fluorouracile en continu

Patients avec un
cancer du côlon de
stade II

Cancer du côlon de stade II



Stade II à bas vs haut (ou à) risque: pas de consensus

- En analyse multivariée
 - MSI/dMMR (bon pronostic)
 - T4a et T4b (envahissement d'organe)
 - Perforation
 - Nombre de ganglions examinés < 10-12
 - Oncotype DX®, ColoPrint...
- En analyse univariée
 - Différenciation (pas de standardisation)
 - Embole lymphatique ou veineux ou invasion périneurale
 - Obstruction
- Non validé car rare
 - Cellules tumorales isolées (ITC)¹ dans un ganglion = T3N0(i+)

Définition du cancer du côlon de stade II à bas vs haut (ou à) risque

Cancer colique de stade II (T3 ou T4 N0)	
Bas risque	Cancer MSI ou MSS avec facteurs de bon pronostic : tumeur T3, >12 ganglions analysés, tumeur moyennement à bien différenciée, pas d'EV ni d'EPN, pas de tumor budding, pas de perforation tumorale
(Haut) A risque	Cancer MSS avec facteur(s) de mauvais pronostic : Consensuels : tumeur T4 et en particulier T4b, ou perforée, < 10 ou 12 ganglions analysés Discutés : tumeur peu différenciée (MSS), présence d'EV ou d'EPN, tumor budding, N0(i+)

EPN: engainements périnerveux; EV: embolies vasculaires; MSI: microsatellites instables; MSS: microsatellites stables; N0(i+): cellules tumorales isolées

Stade II: traitement et dogme de la chimiothérapie pour les patients à (haut) risque à reconsidérer en 2019

- Phénomène de Will Rogers: « migration de stade »
- Méta-analyse ACCENT (21 études) avec chimiothérapie à base de 5-FU (sans oxaliplatine), de patients traités entre 1978-1995 vs 1995-2007
 - Stade II: taux de récurrences plus faibles : 80,5% vs 84,7% (HR 0,76) au niveau des essais de la période la plus récente (1978-1995 vs 1996-2007)
 - Cela reflète la « migration de stade » progressive au cours du temps (meilleure stadification ganglionnaire)
 - Remise en question des données historiques relatives au bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU dans le stade II en 2019: bénéfice ≤ 4 %?

Shi Q *et al.* JCO 2013; Pahlman LA JCO 2016; Sargent D *et al.* JCO 2016

Phénomène de Will Rogers



“When the Okies left Oklahoma and moved to California, they raised the average intelligence level in both states.”

Will Rogers

Phénomène de Will Rogers

- Migration de stades

Recent trials vs. MOSAIC in Stage III

	MOSAIC 2004		XELOXA 2011	N0147 2012	AVANT 2012
Regimen	LV5FU2	FOLFOX4	XELOX	mFOLFOX6	FOLFOX4
3yr OS	81.3%	84.3%	86.0%*	87.9%	90.0%

* from curves

FOLFOX4 MOSAIC vs. FOLFOX4 AVANT

	3-yr DFS	5-yr OS	3-yr DFS <4LN	3-yr DFS ≥4LN
MOSAIC	73%	76%	72%	56%
AVANT	77%	85%	85%	66%

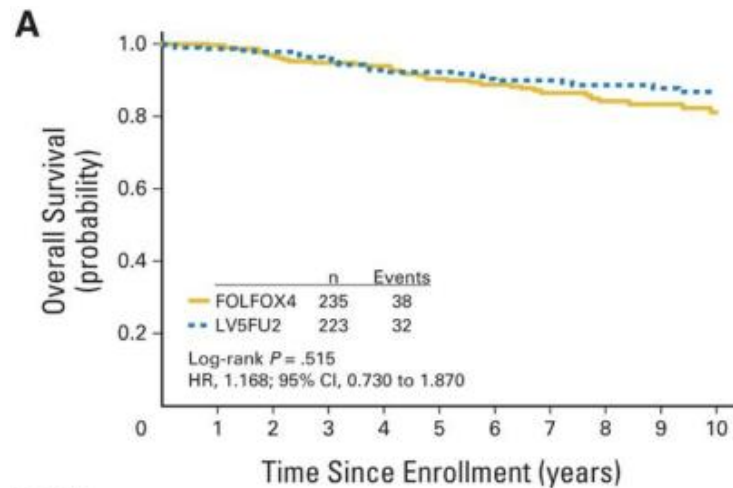
+4%

+9%

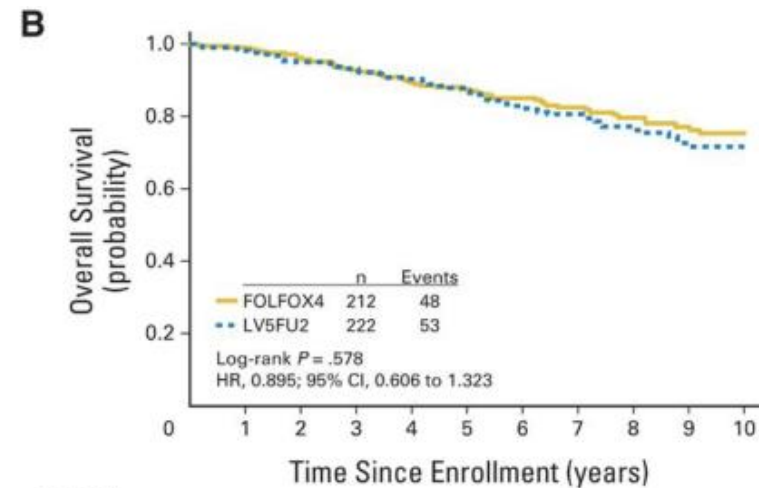
+13%

+10%

Oxaliplatine & stades II: MOSAIC avec 10 ans de suivi – survie globale



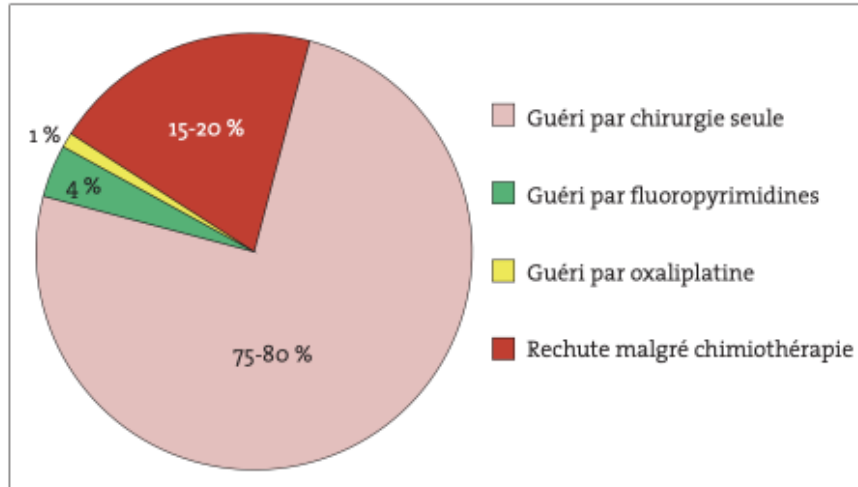
FOLFOX4		235	232	226	219	215	205	188	149	101	94	68
No. at risk		235	232	226	219	215	205	188	149	101	94	68
Events		0	2	8	13	15	22	26	30	33	34	36
LV5FU2		223	220	216	211	203	202	190	142	104	94	77
No. at risk		223	220	216	211	203	202	190	142	104	94	77
Events		0	4	5	10	17	18	22	22	24	25	27



FOLFOX4		212	209	203	196	186	182	168	131	98	88	75
No. at risk		212	209	203	196	186	182	168	131	98	88	75
Events		0	3	9	16	23	27	31	36	40	44	45
LV5FU2		222	216	206	202	193	187	171	126	87	78	59
No. at risk		222	216	206	202	193	187	171	126	87	78	59
Events		0	4	12	16	22	28	38	41	46	51	52

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE en stade II

A. Cancers coliques de stade II



Facteurs pronostiques dont MMR

Chimiothérapie



Pas de chimiothérapie



Avantage/risques

Stade II: conclusion

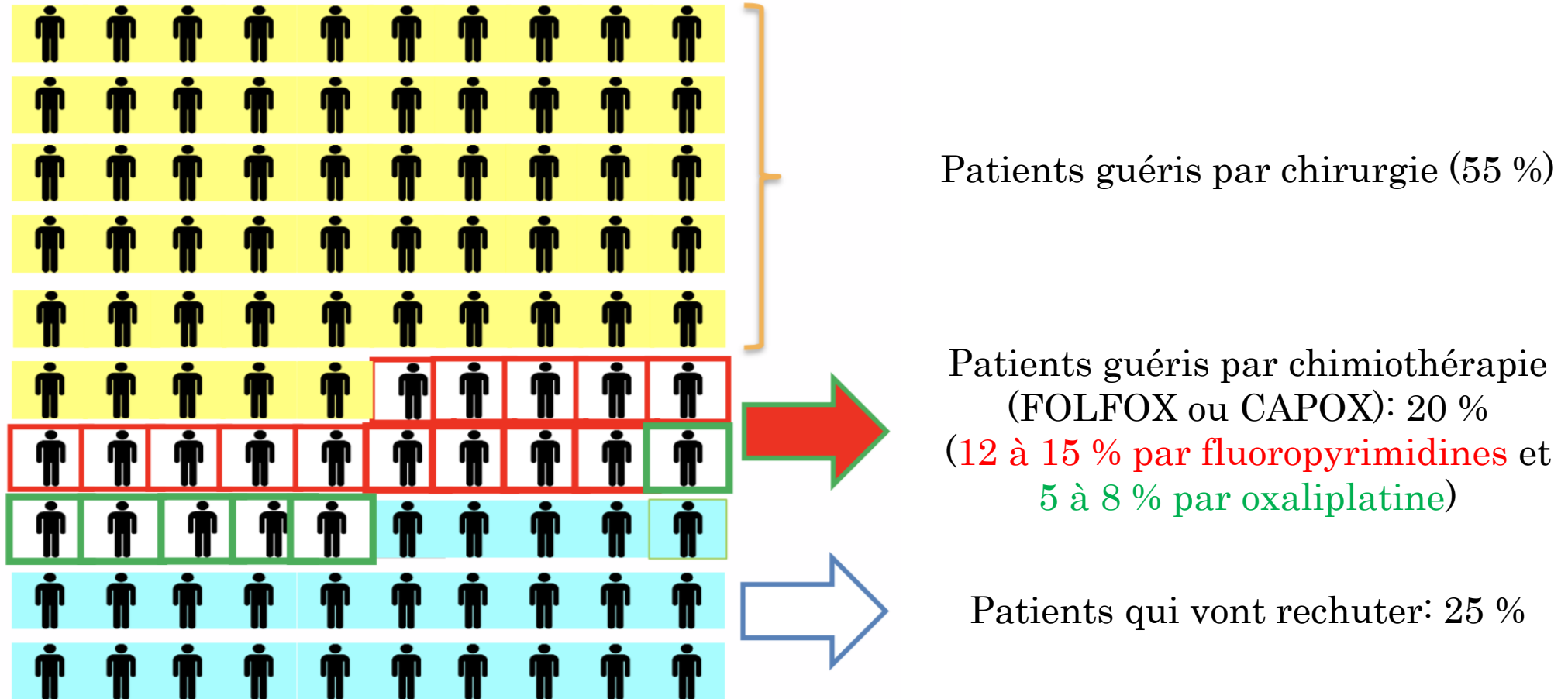
- Pas de chimiothérapie si stade II avec dMMR/MSI (sauf T4b: avis d'experts)
- Intérêt des fluoropyrimidines en 2019 à $\leq 4\%$ pour stade II¹: phénomène de Will Rogers
- Si chimiothérapie pour stade II à (haut) risque: capécitabine est une option (T4, perforation, nb de gg ≤ 10 , peu différencié, chirurgie en urgence pour occlusion, cellules tumorales isolées dans un gg)
- Place limitée et discutable de l'oxaliplatine (pas d'« evidence based medicine »): T4, tumeur perforée, nb de gg $< 10 - 12$
- Pour éviter/diminuer la toxicité: dosage de la DPD avant le traitement
- Si chimiothérapie, la durée est de 6 mois (TOSCA, T4)²; si oxaliplatine, arrêt de l'oxaliplatine si neuropathie $>$ grade 1

1 Sargent D *et al.* JCO 2016

2 Sobrero A, JCO 2018

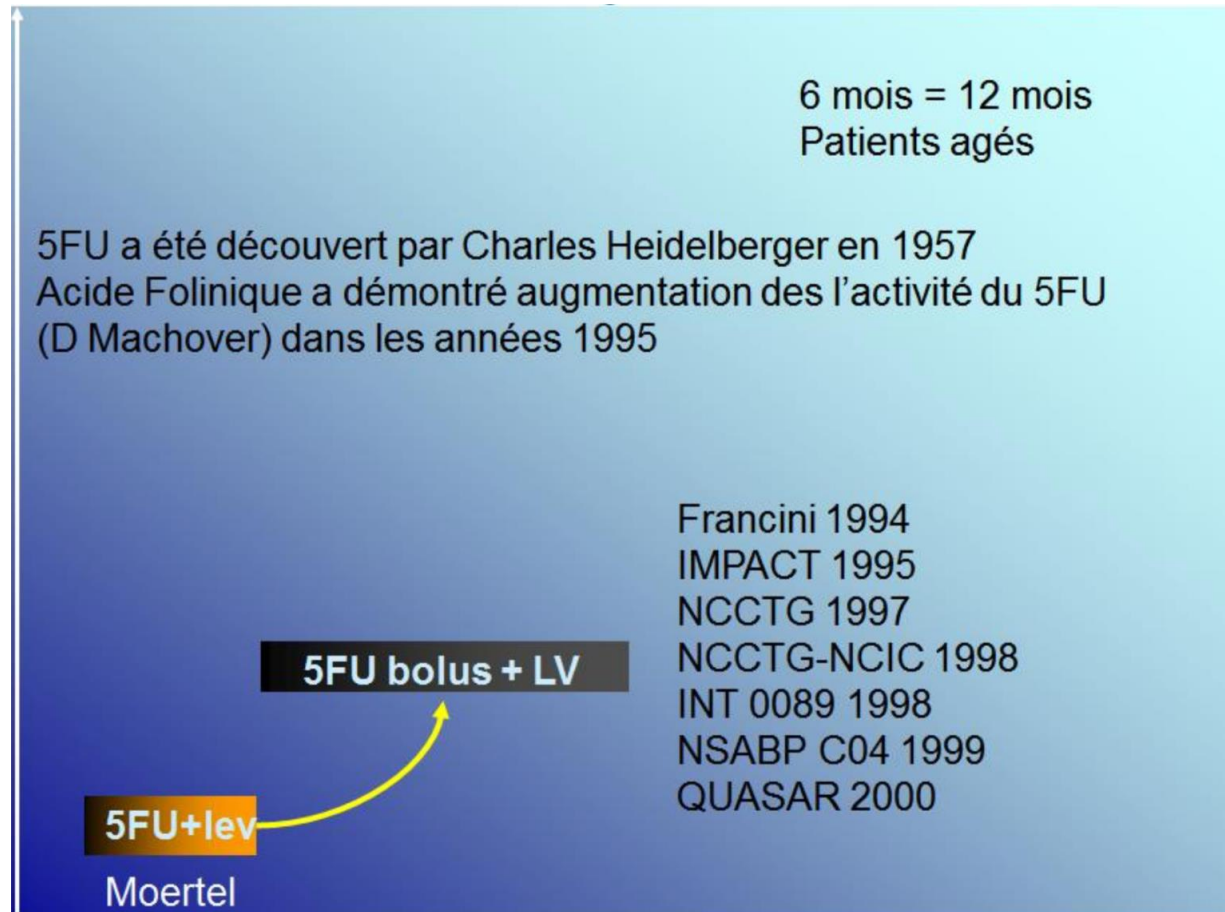
Patients avec un
cancer du côlon de
stade III

Cancer du côlon de stade III



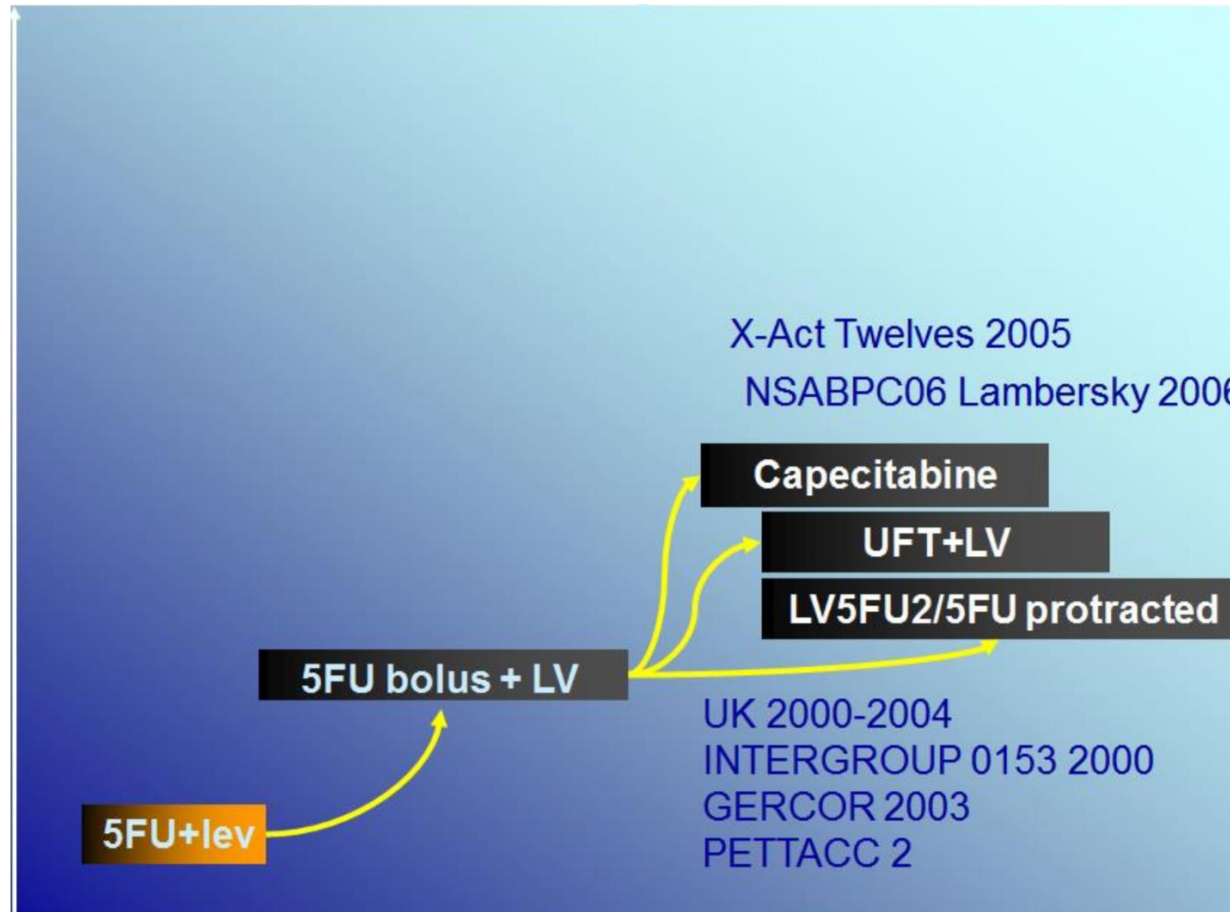
Traitement adjuvant en stade III

DFS



Traitement adjuvant en stade III

DFS



Meilleure tolérance

DFS et OS en stade III – MOSAIC/NSABP C07 et XELOXA

	HR pour DFS	P value	DFS Delta (%)	HR pour OS	P value	OS Delta (%)
MOSAIC (1)	0.76 CI, 0.62-0.92 at 3 years	0.005	7.9% 65.3% vs 72.2% at 3 years	0.80 CI, 0.65-0.97 à 10 ans	0.015	8.1% 59% vs 67.1% at 10 years
NSABP C-07 (2)	0.78 CI, 0.68-0.90 at 5 years*	0.0007	6.6 % 57.8% vs 64.4% at 5 years	0.85 CI, 0.72-1.00 at 5 years	0.052	2.7% 73.8% vs 76.5% at 5 years
XELOXA (3)	0.80 CI, 0.69-0.93 at 3 years	0.0045	4.4% 66.5% vs 70.9% at 3 years	0.83 CI, 0.70-0.99 at 7 years	0.0367	6 % 74 vs 80% at 7 years

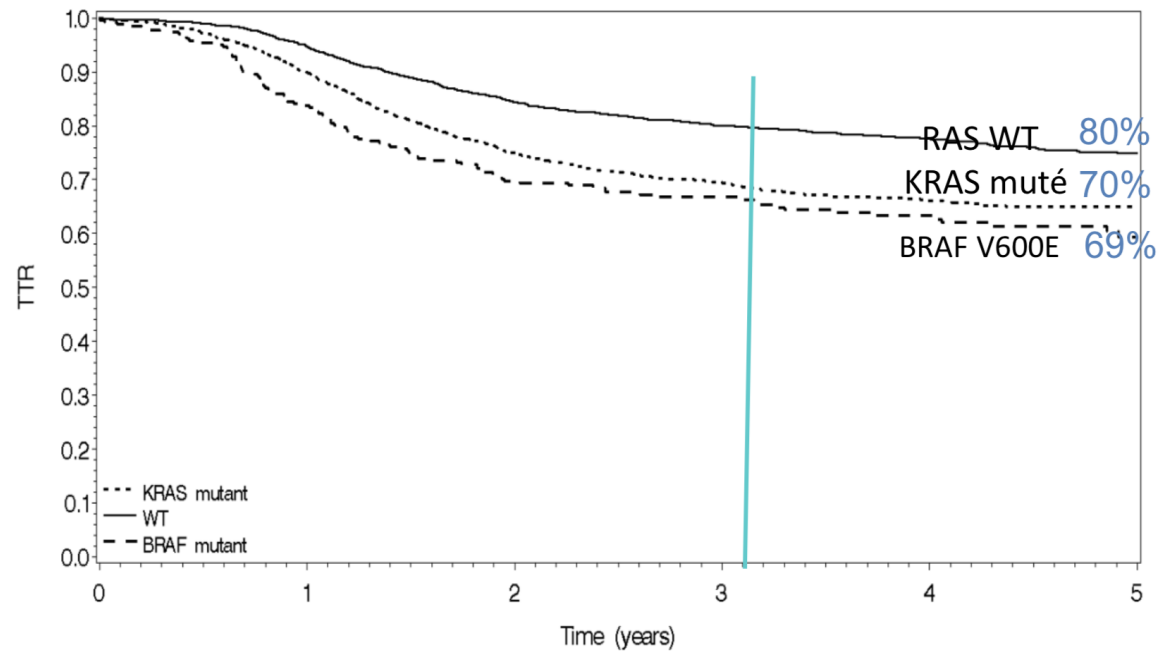
1 André *et al.* NEJM 2004, 350; 2343-2351 et André T, *et al.* JCO 2015; 2 Yothers G, J Clin Oncol 2011; 3 Haller D, J Clin Oncol 2011 et Schmoll HJ, J Clin Oncol 2011

Combinaisons en adjuvant: les échecs

	Hazard ratio (survie sans récidive)	P
5FU/AF +/- irinotecan		
CALGB 89803 ¹	–	0,80
PETACC-3 ²	0,90	0,11
ACCORD2 ³	1,11	0,42
Oxaliplatine et fluoropyrimidine +/- bevacizumab		
NSABP C08 ⁴	0,93	0,34
AVANT (FOLFOX bevacizumab) ⁵	1,17	0,08
AVANT (Capeox bevacizumab) ⁵	1,07	0,44
QUASAR 2 ⁸	1,06	0,54
Oxaliplatine et fluoropyrimidine +/- cetuximab (KRAS sauvage)		
US Intergroup 0147 ⁶	1,21	0,08
PETACC 8 ⁷	1,092	0,56

1 Saltz, *et al.* JCO 2007; 2 Van Cutsem E *et al.* JCO 2009; 3 Ychou M *et al.* Ann Oncol 2009; 4 Allegra CJ *et al.* JCO 2010; 5 de Gramont *et al.* Lancet Oncol 2013; 6 Alberts SR *et al.* JAMA 2012; 7 Taieb J *et al.* Lancet Oncol 2013; 8 Kerr R *et al.* Lancet Oncol 2016

PETACC 8: DFS – exon 2 du KRAS et *BRAF*



	HR for DFS [95% CI] p-value (adjusted)
<i>BRAF</i>	1.49 [1.19; 1.87] 0.0005
<i>KRAS exon 2</i>	1.60 [1.60; 1.83] <0.0001

KRAS mutant	1450	1241	1004	840	479	226
WT	2205	2012	1640	1331	847	358
BRAF mutant	279	231	179	146	100	55

Taieb *et al.* JNCI
2017

RAS, BRAF, MSI pour stade III et recherche d'un déficit en DPD

- Facteurs de stratification pour les essais futurs
- Pas d'intérêt pour la pratique quotidienne, pour décider d'un traitement adjuvant
 - Mais intéressant de l'avoir dans dossier car 25 % des patients vont rechuter
 - Aidera en cas de rechute pour orienter le traitement
- Intérêt de MSI/dMMR chez le sujet âgé car, si on décide une chimiothérapie, indication d'une association de fluoropyrimidines et d'**oxaliplatine**
- Recherche d'un déficit en DPD

Cas particulier #1: patient âgé (≥ 70 ans)

- Preuve de concept par méta-analyse¹: chimiothérapie à base de 5-FU vs chirurgie seule
 - Bénéfice observé avec le 5-FU similaire ≥ 70 ans et < 70 ans, sans augmentation des effets secondaires
- Concernant l'oxaliplatine si ≥ 70 ans, méta-analyse des essais MOSAIC, NSABP C-07 et XELOXA²: pas d'amélioration statistiquement significative de la DFS ni de l'OS
 - N = 1119; HR = 0,94, IC95% 0,78-0,13 et HR = 1,04, IC95% 0,85-1,27, respectivement
 - Mais tests d'interaction entre âge et efficacité de la chimiothérapie non significatifs

1 Sargent D *et al.* N Engl J Med 2001

2 McCleary NJ *et al.* J Clin Oncol 2013

Cas particulier #1: patient âgé (≥ 70 ans)

- Les patients de ≥ 70 ans semblent tirer un moindre bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine: **ne pas fermer la porte de l'oxaliplatine** surtout si T4 et/ou N2 (tenir compte de l'état général et des comorbidités)
- **L'étude PRODIGE 34 – ADAGE est en cours d'inclusion**
- FOLFOX donne plus de neutropénie chez les patients de ≥ 70 ans³

Cas particulier #2: patient à haut risque cardiaque

- ECG doit être effectué avant fluoropyrimidines, selon certains experts
- Consultation avec cardiologue nécessaire en cas d'ATCD cardiovasculaire, selon certains experts
- En cas de risque cardiaque élevé ou en cas de cardiotoxicité avérée des fluoropyrimidines: remplacement du 5-FU ou de la capécitabine par le raltitrexed peut être discuté¹, en cas de stade III, d'autant plus que le risque de rechute est important (T4 et/ou N2)

Cas particulier #2: patient à haut risque cardiaque

- L'association du raltitrexed à l'oxaliplatine (TOMOX) en situation métastatique: résultats comparables par rapport au FOLFOX²
- Si à haut risque cardiaque ou avec toxicité cardiaque aux fluoropyrimidines : chimiothérapie adjuvante par TOMOX³ pour stade III peut se discuter
- Pour stade II, préférable de ne pas faire ou d'arrêter la chimiothérapie en cas de toxicité cardiaque des fluoropyrimidines (risque > bénéfices)

² Ransom D, Ann Oncol 2014

³ Gravalos C, Clin Transl Oncol 2012

International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) Collaboration



- Collaboration académique prospective de 6 essais de phase III (12 pays)
 - **SCOT** (UK, Danemark, Espagne, Australie, Suède, Nouvelle-Zélande), **TOSCA** (Italie), **Alliance/SWOG 80702** (EU, Canada), **IDEA France** (France), **ACHIEVE** (Japon), **HORG** (Grèce)
- Réunions régulières du groupe (médecins et statisticiens) pour obtenir un consensus sur le design, la stratégie, la méthodologie et l'interprétation des résultats
- Mayo Clinic: centre indépendant de statistique de IDEA

Grothey A *et al.* NEJM 2018

André T *et al.* JCO 2018

Sobrero A *et al.* JCO 2018

Ivenson T *et al.* Lancet Oncol 2018



Raisonnement d'IDEA

- Standard de traitement pour les cancers du côlon de stade III : six mois de chimiothérapie – FOLFOX6m ou CAPOX
- Neurotoxicité cumulative de l'oxaliplatine (dépendante de la dose)
 - 12,5 % de neuropathies de grade 3 avec 6 mois de FOLFOX4
 - À 4 ans de la fin du traitement, les neuropathies de grades 1, 2, et 3 sont respectivement : 11,9 %, 2,8 % et 0,7 %
- Durée de traitement plus courte sans perte d'efficacité serait un bénéfice pour les patients et les systèmes de santé



Plan de l'étude IDEA

- Objectif
 - Évaluer la non-infériorité (NI) de 3 m. vs 6 m.
- Méthode
 - Étude prospective, regroupée avec une analyse individuelle des données de patients provenant de six études de phase III



Schéma de l'étude IDEA

Plan d'inclusion $\geq 1\ 500$

Patients
avec un
cancer
du côlon
de stade
III

R

1:1

3 mois

Choix de l'investigateur
FOLFOX or CAPOX

6 mois

FOLFOX: 5FU/LV + oxaliplatine

CAPOX: capécitabine + oxaliplatine

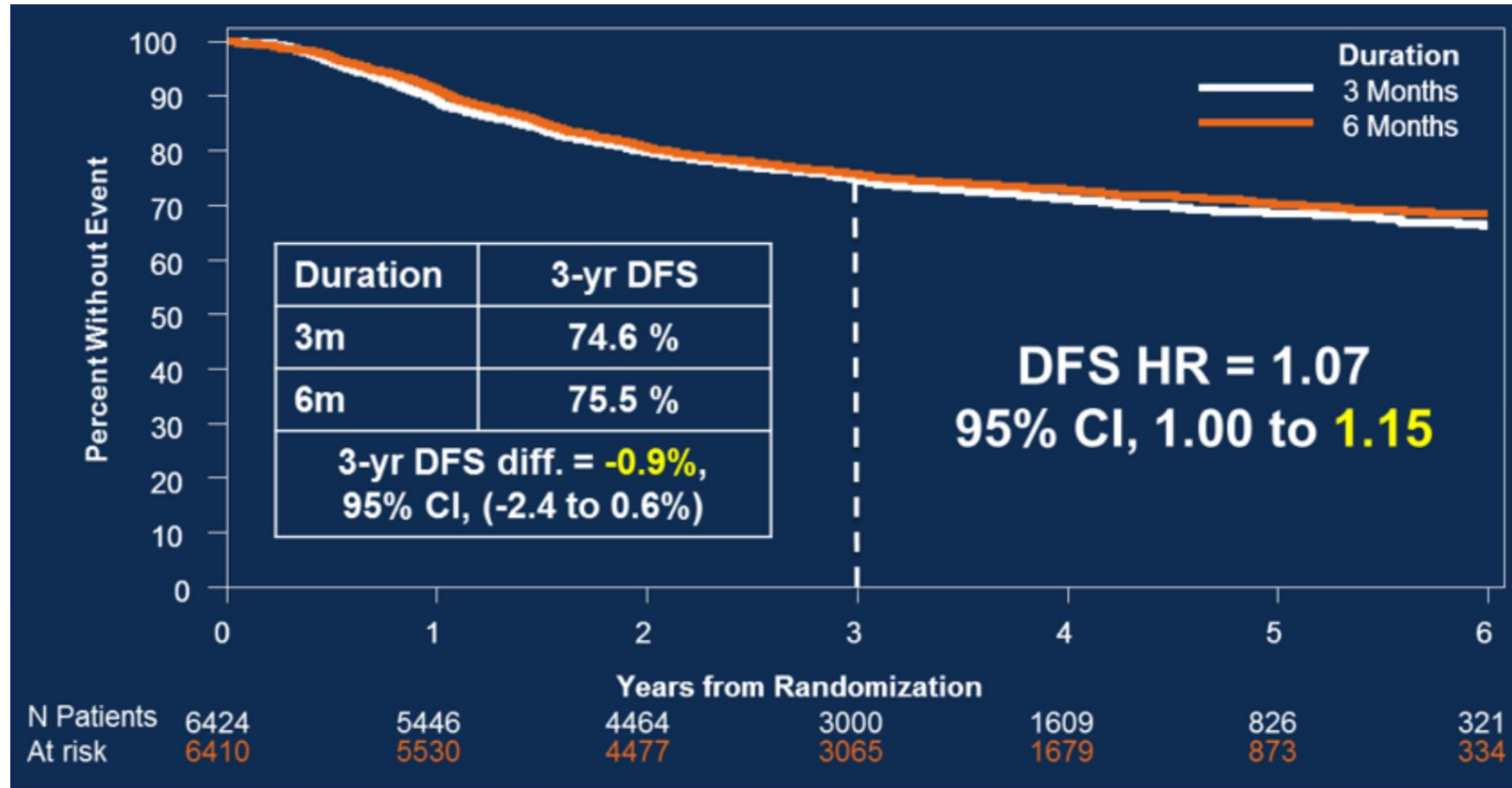


Toxicités dans l'étude IDEA

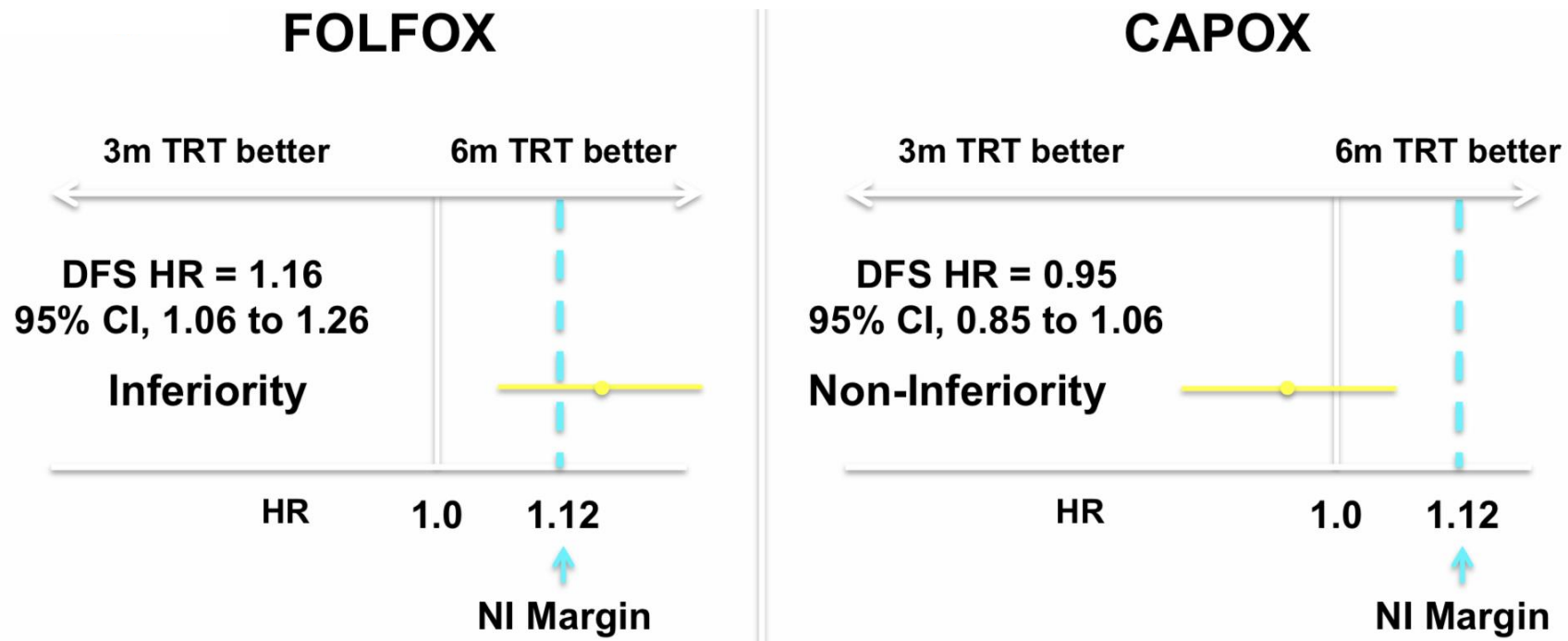
	FOLFOX			CAPOX		
	Bras de 3 m.	Bras de 6 m.	Valeur <i>p</i>	Bras de 3 m.	Bras de 6 m.	Valeur <i>p</i>
Toutes						
G2	32 %	32 %	< 0,0001	41 %	48 %	< 0,0001
G3-4	38 %	57 %		24 %	37 %	
Neurotoxicité						
G2	14 %	32 %	< 0,0001	12 %	36 %	< 0,0001
G3-4	3 %	16 %		3 %	9 %	
Diarrhée						
G2	11 %	13 %	< 0,0001	10 %	13 %	0,0117
G3-4	5 %	7 %		7 %	9 %	

Dans IDEA France: après un suivi médian de 3,6 ans (IQR: 2,6-4,8) de la randomisation, les neuropathies de grades 2 et 3-4 étaient de 2 % et de 0,5 % à 3 mois vs 6 % et 2 % à 6 mois, respectivement ($p < 0,0001$)

Étude IDEA: analyse de l'objectif principal, la DFS à 3 ans



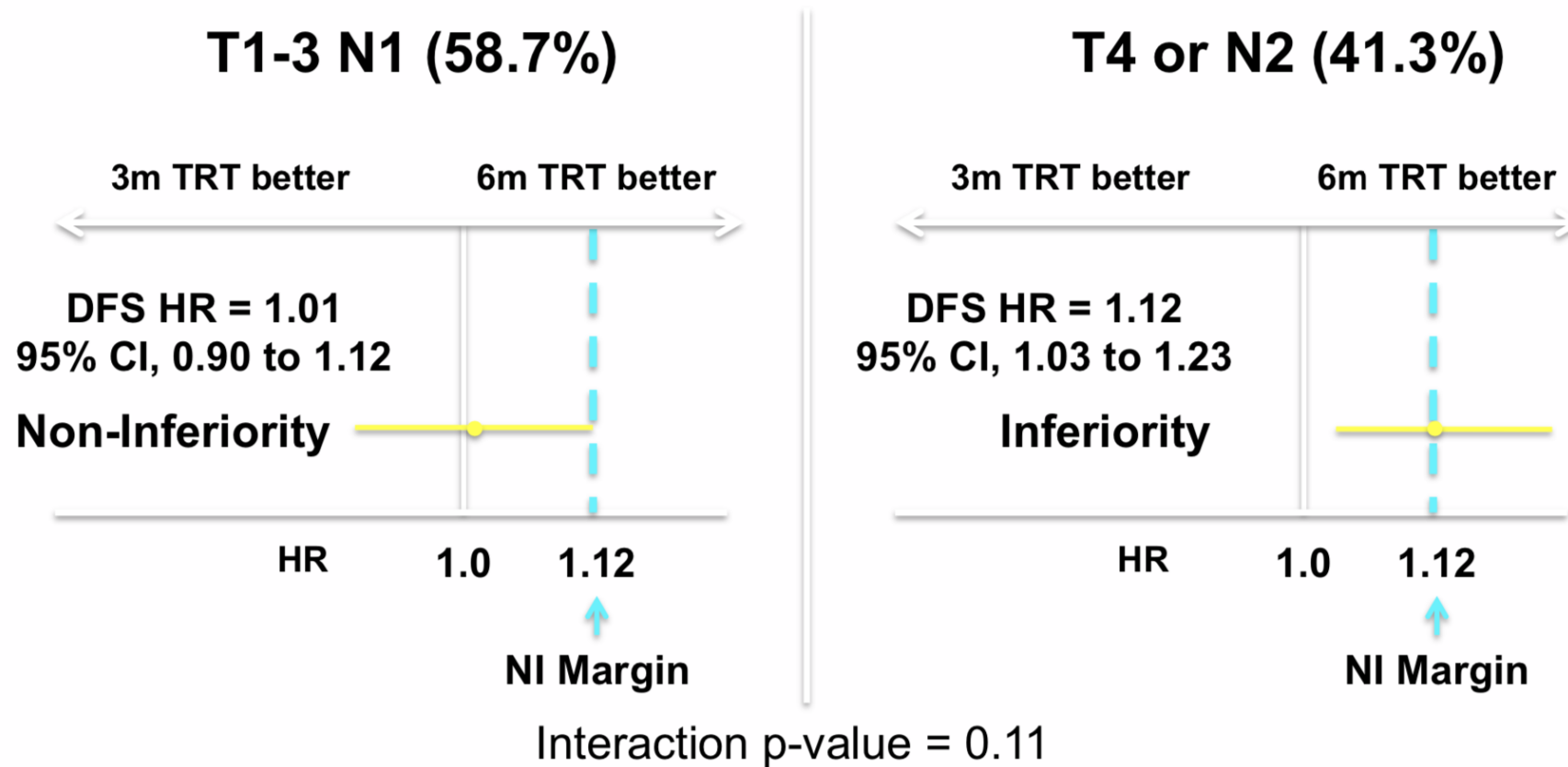
Étude IDEA: comparaison de la DFS par protocole de chimiothérapie



TRT: treatment

Interaction p-value = 0.0051

Étude IDEA: comparaison de la DFS par groupe à risque



TRT: treatment

Recommandations d'IDEA

		Régime	
		CAPOX	FOLFOX
Groupe à risque	Faible risque (T1-3N1) ~ 60 %	3 mois	(3-)6 mois
	Risque élevé (T4 et/ou N2) ~ 40 %	3(-6) mois	6 mois

Cancer du côlon non métastatique 2019

- **Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX6m** (en remplacement du schéma FOLFOX4 - accord d'experts) ou FOLFOX4 ou CAPOX commencée si possible avant le 42ème jour post-opératoire (*niveau de la recommandation : grade A*)

Cancer du côlon non métastatique 2019

- **La durée d'administration de la chimiothérapie dépend du niveau de risque de récurrence et du choix du schéma de chimiothérapie:**
 - Si stade III à bas risque (T1-3N1M0) : CAPOX administré pendant 3 mois ou FOLFOX administré pendant 6 mois. L'alternative « non démontrée statistiquement » est FOLFOX administré pendant 3 mois.
 - Si stade III à haut risque (T4N1-2M0 et T1-3N2M0) : FOLFOX ou CAPOX administré pendant 6 mois. L'alternative « non démontrée statistiquement » est CAPOX administré pendant 3 mois.
- **L'arrêt de l'oxaliplatine est recommandé**, par certains experts, dès l'apparition d'une neuropathie de grade 2

Biologie moléculaire –
intérêt pour la prise
en charge
thérapeutique

Pronostic des patients avec stades II et III et dMMR/MSI: qui faut-il traiter?

- Pour stade II, MSI/dMMR = facteur pronostic très fort
 - DFS à 3 ans = 90 % après chirurgie sans chimiothérapie¹⁻⁴
 - MSI/dMMR = facteur de résistance au 5FU seul
 - **Pas d'indication de traitement adjuvant sauf T4b (avis d'experts)**
- Pour stade III, MSI/dMMR = facteur pronostic plus modéré
 - DFS à 3 ans = 47-61 % sans chimiothérapie³
 - MSI/dMMR = facteur de résistance au 5FU seul
 - Efficacité d'une association de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine⁵⁻⁷
 - **Indication de 3 à 6 mois de fluoropyrimidines/oxaliplatine (idem à stade III MSS/pMMR)**

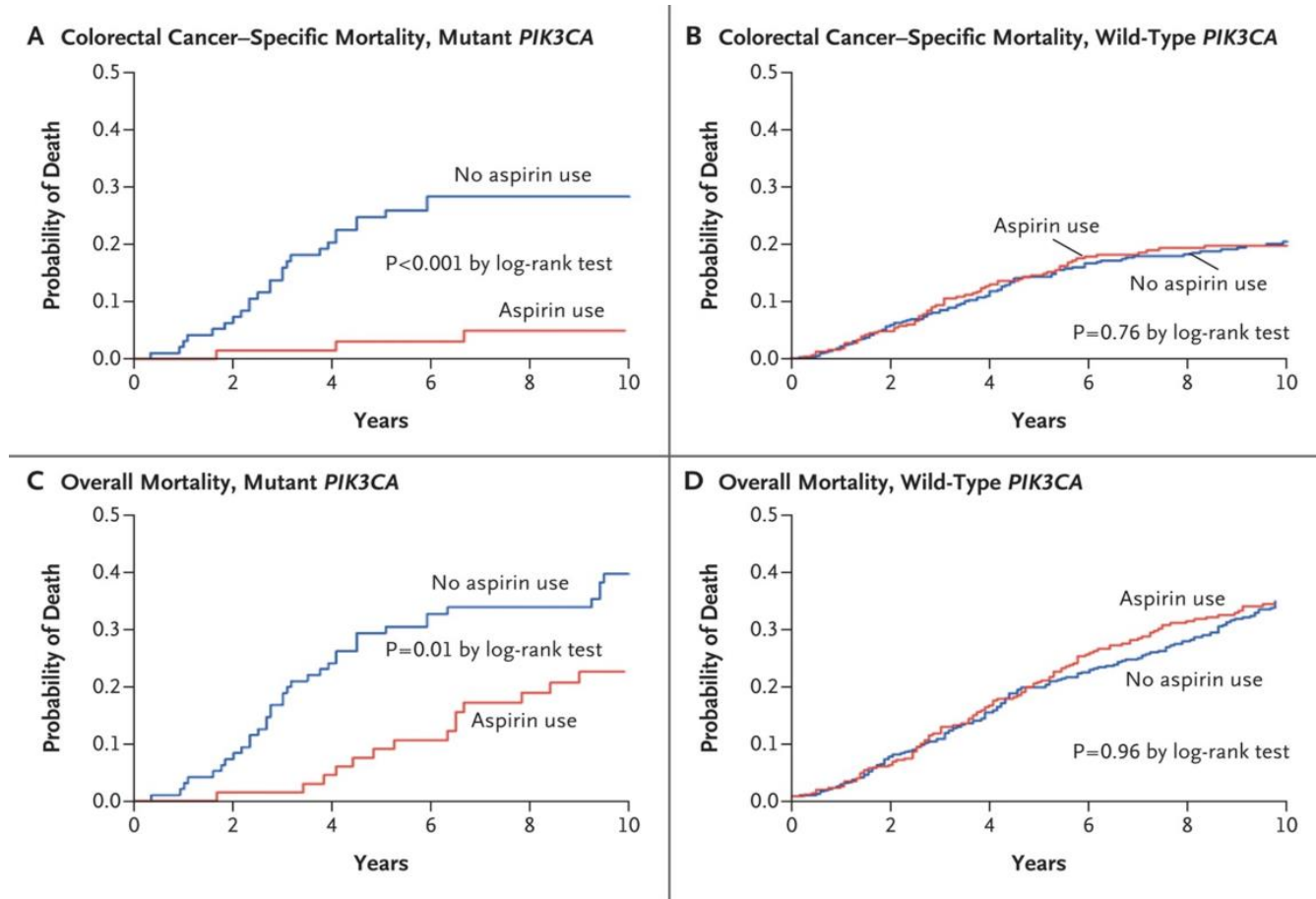
1 Ribic CM, N Engl J Med. 2003; 2 Sargent D, J Clin Oncol. 2010; 3 Sargent D, J Clin Oncol 2014; 4 Hutchins G, J Clin Oncol 2011; 5 André T, J Clin Oncol 2015; 6 Tougeron D, JNCI 2016; 7 Zaanan A, JAMA Oncol 2017

Autre mesure
« adjuvante »

Chimio-prévention par l'aspirine

- Des données épidémiologiques montrent que l'aspirine diminue la mortalité par cancer colorectal
- Quelques études, mais pas toutes, suggèrent que l'aspirine est plus efficace dans le cas de tumeurs avec une mutation du *PI3KCA*

Chimio-prévention par l'aspirine



Conclusion

Points forts à retenir

- Pour les stades II, le principal facteur de risque de rechute qui doit faire discuter d'une chimiothérapie adjuvante est **le stade T4**
- Pour les stades III, une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine et d'oxaliplatine augmente de **17 à 20 %** la survie sans rechute à 3 ans (DFS)
- Pour les stades III, T1-3N1:
 - nouveau standard en l'absence de contre-indication: CAPOX durant 3 mois (4 cycles)
- En cas de stade III, T4 et/ou N2
 - 6 mois de FOLFOX6m (12 cycles) ou de CAPOX (8 cycles)
- Arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie de grade ≥ 2



Merci!

Question #1

- Laquelle des caractéristiques suivantes est associée au pire pronostic?
 1. Une perforation
 2. Un taux d'antigène carcinoembryonnaire préopératoire diminué
 3. La suppression du gène EGFR
 4. La déficience du système mismatch repair (dMMR)

Question #1

- Laquelle des caractéristiques suivantes est associée au pire pronostic?
 1. Une perforation
 2. Un taux d'antigène carcinoembryonnaire préopératoire diminué
 3. La suppression du gène EGFR
 4. La déficience du système mismatch repair (dMMR)

Question #2

- Une chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracil est recommandée pour des patients sélectionnés atteints d'un cancer du côlon opérable parce qu'elle
 1. Diminue le risque de rechute du cancer mais ne change pas la survie globale
 2. N'a pas d'effet sur le risque de rechute du cancer mais prolonge la survie globale
 3. Diminue le risque de rechute du cancer et prolonge la survie globale
 4. Ne change pas les taux de rechute du cancer ni la survie mais améliore la qualité de vie

Question #2

- Une chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracil est recommandée pour des patients sélectionnés atteints d'un cancer du côlon opérable parce qu'elle
 1. Diminue le risque de rechute du cancer mais ne change pas la survie globale
 2. N'a pas d'effet sur le risque de rechute du cancer mais prolonge la survie globale
 3. Diminue le risque de rechute du cancer et prolonge la survie globale
 4. Ne change pas les taux de rechute du cancer ni la survie mais améliore la qualité de vie

Question #3

- Une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine diminue le risque absolu de rechute à 3 ans d'un patient opéré d'un cancer du côlon de stade III de
 1. 2 à 5 %
 2. 5 à 10 %
 3. 15 à 20 %
 4. 20 à 25 %
 5. 25 à 30 %

Question #3

- Une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine diminue le risque absolu de rechute à 3 ans d'un patient opéré d'un cancer du côlon de stade III de
 1. 2 à 5 %
 2. 5 à 10 %
 3. 15 à 20 %
 4. 20 à 25 %
 5. 25 à 30 %