

**Chimiothérapie adjuvante pour les
cancers coliques stade II ?**

CONTRE

Cancer colo-rectal: 2^{ème} cause de mortalité par cancers

USA , en 2004: **106000** nouveaux cas

-1/3: stade III

-1/4: stade II (*American Cancer Society, 2004*)

==> Enjeu majeur

Pour les **stades III**, survie spontanée à 5 ans

- stade **IIIa** (T1N1, T2N1): **60%**
- stade **IIIb** (T3N1, T4N1): **42%**
- stade **IIIc** (tout T et N2 : 4N et +): **27%** (*Greene et al 2002*)

Efficacité prouvée de la chimiothérapie adjuvante :
réduction **de 33%** de la mortalité (*Moertel CG et al, N Engl J Med 1990; 322: 352-8*)

Pour les stades II, survie spontanée à 5 ans :

- IIa = T3N0M0 = 85%

- IIb = T4N0M0 = 72% (*O'Connell JB et al, J Natl Cancer Inst 2004;96: 1420-5*)

Arguments pour chimiothérapie adjuvante pour tous les stades II?

*Recommandations de la conférence de consensus
française (01/1998):*

« **Pas d 'indication à prescrire de chimiothérapie
adjuvante dans le stade II UICC (Dukes B) hors
essai thérapeutique** »

Méta-analyses

NSABP:

- 4 essais (C01, C02, C03, C04)
- 3820 patients inclus /1565 stades II (41%)
- intérêt d 'une chimiothérapie pour les stades II?
- Mais **traitements non homogènes** (5FU portal dans le C02 ou M0F dans le C01)
- dans C03 et C04 2 traitements comparés entre eux (*Mammounas et al, J Clin Oncol.1999 May; 17(5): 1356-63*)

IMPACT B2

(*International Multicenter Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials J Clin Oncol. 1999 May; 17:1356-63*)

Table 1. Trial Characteristics

	GMO	NCIC-CTG	FFCD	NCCTG	Intergroup	Siena
Recruitment						
Date of first randomization	January 1989	May 1987	October 1982	February 1988	January 1985	
Total randomized	888	370	268*	317		239
B2s randomized	449	221	168	57		121
Eligibility criteria						
Tumor site	Colon	Colon	Colon	Colon	Colon	Colon
Age limit, years	None	None	≤ 75	None	None	None
Tumor stage	B2 and C	B2 and C	B2 and C	B2 and C	B2 and C	B2 and C
ECOG PS	≤ 2	≤ 2	≤ 2	NS	NS	NS
Chemotherapy start by day	35	56	35	35		21
Treatment						
FU, mg/m ²	370	370	400	425	400	
IV, mg/m ²	200	200	200	20	200	
Duration of therapy, months	6	6	6	6	12	
Median FU dose administered, g/m ²	11.1	9.45	12.0	10.5	24	
Median duration of follow-up, years	5.29	5.89	5.17	6.41	8.54	

Abbreviations: NS, not stated; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

*Three hundred sixty-one patients were randomized by FFCD, including those with cancers of the colon and rectum, 268 of whom had colon cancers.

IMPACT B2

Table 2. Patient Characteristics

	Control		FU + IV	
	No.	%	No.	%
Total	509		507	
Age, years				
Median	62		61	
Range	26-86		22-79	
Sex				
Male	287	56	272	54
Female	222	44	235	46
Performance score				
0	288	57	281	55
1	119	23	127	25
2	12	2	8	2
Missing	90	18	91	18
Site of primary				
Right	220	43	236	47
Left	280	55	256	50
Multiple	3	1	6	1
Missing	6	1	9	2
Tumor stage				
T3	437	86	429	85
T4	6	1	9	2
Missing	66	13	69	14
Tumor differentiation				
Well	148	29	144	28
Moderate	273	54	288	57
Poor	63	12	51	10
Other	10	2	8	2
Missing	15	3	16	3

IMPACT B2 : résultats (1)

Table 3. Event-Free Survival

	Control	FU + IV	
5-year EFS	0.73	0.76	
SE	0.02	0.02	
	Hazards Ratio	90% CI	P, One-Sided
Overall unadjusted	0.83	0.68-1.01	.061
Overall adjusted for age and grade	0.88	0.72-1.07	.137
GIMO	0.74	0.54-1.00	
NCIC-CTG	1.29	0.85-1.95	
FFCD	0.90	0.55-1.47	
NOCTG	0.27	0.09-0.82	
Siena	0.75	0.44-1.30	

Abbreviation: CI, confidence interval.

IMPACT B2 :résultats (2)

Table 4. Overall Survival

	Control	FU + LV	
5-year EFS	0.80	0.82	
SE	0.02	0.02	
	Hazards Ratio	90% CI	P, One-Sided
Overall unadjusted	0.81	0.64-1.01	.057
Overall adjusted for age and grade	0.86	0.68-1.07	.130
GIMO	0.78	0.56-1.09	
NCIC-CTG	1.28	0.72-2.27	
FFCD	0.78	0.45-1.35	
NCCTG	0.33	0.11-1.01	
Siena	0.76	0.44-1.30	

QUASAR:chimiothérapie adjuvante versus chirurgie

*(Gray A3501, ASCO
2004) ABSTRACT*

Juin 1994-déc 2003: **3239 patients**, 150 centres, 17 pays

Age médian: 63 ans

Cancers du colon = 71%; stades II=92%

Survie sans récidive 5 ans: 77,8%vs 73,8% (p=0.001)

Survie globale 5 ans : 80, 3% vs 77,4%(p=0,02)

Pour les stades II:gain de **survie globale de 3%** (p= 0,04)

==> résultat très modeste

==> tolérance du traitement ? Qualité de vie ?

Tolérance du traitement:étude MOSAIC:Lv5Fu2 vs Folfox 4 (*T Andre et al, N Engl J Med 2004;350:2343-51*)

Table 2. Adverse Events in the Group Given Fluorouracil and Leucovorin (FL) plus Oxaliplatin and the FL Group.*

Adverse Event	FL plus Oxaliplatin (N=1108)			FL (N=1111)			P Value	
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grades 3 and 4
	percent							
Paresthesia†	92.0	12.4	NA	15.6	0.2	NA	<0.001	0.001
Neutropenia	78.9	28.8	12.3	39.9	3.7	1.0	<0.001	<0.001
Thrombocytopenia	77.4	1.5	0.2	19.0	0.2	0.2	<0.001	0.001
Anemia	75.6	0.7	0.1	66.9	0.3	0.0	<0.001	0.09
Nausea	73.7	4.8	0.3	61.1	1.5	0.3	<0.001	<0.001
Diarrhea	56.3	8.3	2.5	48.4	5.1	1.5	<0.001	<0.001
Vomiting	47.2	5.3	0.5	24.0	0.9	0.5	<0.001	<0.001
Stomatitis	41.6	2.7	0.0	39.6	2.0	0.2	0.34	0.41
Skin‡	31.5	1.4	0.6	35.5	1.7	0.7	0.05	0.67
Alopecia§	30.2	NA	NA	28.1	NA	NA	0.28	NA
Allergic reaction	10.3	2.3	0.6	1.9	0.1	0.1	<0.001	<0.001
Thrombosis or phlebitis	5.7	1.0	0.2	6.5	1.7	0.1	0.48	0.29
Neutropenia with fever or infection	1.8	1.4	0.4	0.2	0.1	0.1	<0.001	<0.001

Tolérance du traitement: étude MOSAIC (2)

Mortalité: 0,5% dans les 2 bras

Toxicité: neutropénie grade 3-4: 41%
(Folfox 4) vs 4,7% (LV2FU2)

Neuropathie sensitive grade 3: 12.4%
(Folfox 4)

A comparer aux 1 à 5% de gains de survie attendus avec la **chimiothérapie adjuvante**

Pas d 'avantage clairement démontré de la chimio adjuvante vs surveillance

Toxicité de la chimiothérapie : 1% de mortalité (*Rothenberg et al . J Clin Oncol 19:3801-3807, 2001*)

Sélection des patients : stades II « à haut risque » (plus grand risque de récidive) / meilleure probabilité de réponse au traitement (MSI)

Stades II à « haut risque »

Moins de 13 ganglions analysés

Stade T4

Occlusion

Perforation

Carcinome peu différencié

**Envahissement péri-tumoral lymphatique ou
vasculaire**

Série de 35787 cas stade II(National Cancer Data Base)

Survie à 5 ans: 64% (1 à 2 ganglions examinés)

86% (+ de 25 ganglions examinés)

Stades II à « haut risque »

Faible nombre de patients --> **pas de preuve directe** (essais contrôlés randomisés)

Discussion avec le patient

Rapport **bénéfices/risques** (*ASCO Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer, J Clin Oncol 22:3408-3419*)

Intérêt d ’inclure ces patients dans des essais randomisés

Bon pronostic spontané des stades II ($>75\%$)

Amélioration de la survie globale à 5 ans: de
1 à 5% = **impact faible**

Risque **toxicité** > efficacité (co-morbidités/sujet âgé)

Mieux **sélectionner** patients à risque
/répondeurs au traitement (**statut MSI**)

Nécessité **nouvelles études** prospectives:

- essai PETACC4 : Folfiri vs surveillance sur stade II (n= 1976)
- essai E5202 : Folfox+/- Cetuximab vs surveillance chez stades II à haut risque et bas risque (MSI)