

CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE DANS LE CANCER COLIQUE DE STADE II

ALEXANDRE GIRAUD

I - CANCER COLIQUE

- Le colon : en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie.
- Adénocarcinome dans 95% .
- Critères de classification anatomo-pathologique définitive :
sur pièce opératoire
12 ganglions au moins.
(*Conférence de consensus française 1998*)
- Exérèse chirurgicale en limites saines.
marge proximale et distale de 5 cm au moins
exérèse en bloc du méso colon.

Classification TNM

- ° Tis : intra-épithéliale ou chorion
 - T1 : sous muqueuse
 - T2 : musculuse
 - T3 : sous-séreuse
 - T4 : séreuse ou organe de voisinage
- ° Nx : ganglions(gg) non évalués
 - N0 : pas de métastase ggaire
 - N1 : 1 à 3 gg métastatiques régionaux
 - N2 : 4 gg métastatiques régionaux ou plus
- ° M0 : pas de métastase
 - M1 : métastases à distance (dont gg sus claviculaires)

Classification par stades

Stade I : pT1-T2 N0 M0 = sous séreuse intacte sans métastase ggaire.

Stade II :

- IIA : pT3 N0 M0 = sous séreuse atteinte sans métastase

ggaire - IIB : pT4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou envahissement
d'organes voisins , sans métastase ggaire

Stade III :

- IIIA : pT1-T2 N1 M0 = envahissement ggaire
- IIIB : pT3-T4 N1 M0 = -----
- IIIC : tous les T, N2, M0 = -----

Stade IV : tous les T, tous les N , M1 = métastase à distance

Pronostic des cancers coliques

Stade	Dukes	TNM			survie à 5 ans
0-I	A	Tis-T1-T2	N0	M0	93,2%
IIA	B1	T3	N0	M0	84,7 %
IIB	B2	T4	N0	M0	72,2%
IIIA	C	T1-T2	N1	M0	83,4%
IIIB	C	T3-T4	N1	M0	64,1 %
IIIC	C	T3-T4	N2	M0	44,3 %
IV	C	Tout T	Tout N	M1	8,1 %

d' après O'Connel et al ,J Nat Cancer Inst 2004

25% des stades II récidivent

II – Hypothèse des études actuelles

-> Chimiothérapie adjuvante: complément d'une chirurgie complète selon anatomopathologie

-> but : réduire risque de récidence
diminution risque métastatique

-> éradiquer les foyers microscopiques tumoraux à distance de la tumeur primitive

-> Traitements: ceux utilisés dans le cancer colorectal métastatique.

MAIS - nécessité de preuve d'efficacité en métastatique.
Donc toujours une étape de retard.

- effets indésirables et toxicité sont d'un autre niveau d'acceptation qu'en métastatique. Bénéfice patient différent.

III - Les Etudes

L'intérêt d'un traitement adjuvant est proportionnel au risque de récurrence de la maladie.

- INT-0035
- IMPACT B2
- Etude hollandaise
- Méta-analyse japonaise
- NASBP
- QUASAR
- MOSAÏC

Études	<i>INT-0035</i>	<i>IMPACT-B2</i>	<i>M. Mayo clinic</i>	<i>Étude Hollandaise</i>	<i>M. Japonaise</i>
Réf.	<i>Moertel et al, J Clin Oncol 1995</i>	<i>Erlichman et al, J Clin Oncol 1999</i>	<i>Gill et al, Prog Proc Am Soc Clin oncol 2003</i>	<i>Taal BG et al, Br J Cancer 2001</i>	<i>J Clin Oncol 2004</i>
Objectif	Chir vs chir + 5FU-LEV Stade II	Chir vs chir + FUFOL Stade II/III	Méta-analyse 5 études Stade II/III Chir +/- chimio	Chir vs chir + 5FU-LEV Dukes B2/C	Méta-analyse Chir vs chir + fluorpyrimidine Stade II/III
patients	318	~ 1000	3300	1000	
Résultats	À 7 ans Diminution de 31% du risque de récurrence (p=0,1)	À 5 ans Différence de survie de 2% (p=0,06)	Stade II bénéfice moitié de stade III Pour même résultat 2 fois plus de patients	B2 Amélioration de survie de 8%	Avantage survie II > III p non significatif

NSABP colon cancer trials 1

Mamounas et al, J Clin Oncol, 1999

- Méta-analyse de 4 études incluant des stades II et III, et comparant différentes chimiothérapies. (41% de stade II)

Operation (C-01)	MOF (C-01)
Operation (C-02)	5-FU PVI (C-02)
MOF (C-03)	5-FU + LV (C-03)
5-FU + LEV (C-04)	5-FU + LV (C-04)

Treatment 1
(N = 1924)

Treatment 2
(N = 1896)

Fig 2. Combined-analysis treatment arms.

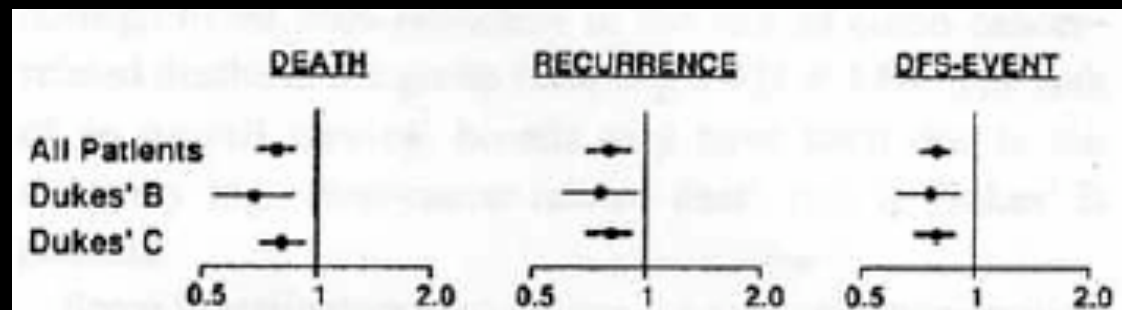


Fig 3. Reduction in cumulative odds (treatment 2 v treatment 1) of death, recurrence, and DFS event according to Dukes' stage in the combined analysis (with 95% CIs).

À 5 ans diminution du taux de mortalité de 31% dans le groupe 2

QUASAR (ASCO 2004)

Gray RJ, Proc Am Soc Clin Oncol 2004

Étude randomisée, anglaise, 3200 patients
92% de stade II

Chirurgie seule vs chir + FUFOL

Survie globale à 5 ans: 80,3% dans groupe
chir + chimio vs 77,4% ($p=0,02$)

Amélioration survie globale 3% ($p=0,04$)

MOSAIC (1)

Andre t et al, N Engl J Med, 2004

- Étude randomisée, 2300 patients, phase III
- Cancer colon stade II et III
- Traitement standard actuel (5FU-LV) vs ttt métastatique (FOLFOX)
- 1^{er} résultats à 3 ans
- Survie sans récive: 78,2% vs 72,9%
diminution 23% risque de récive (p=0.002)
- Stade III risque relatif 0,76 (0,62 - 0,92)
- Stade II risque relatif 0,80 (0,56 – 1,15)

MOSAIC (2)

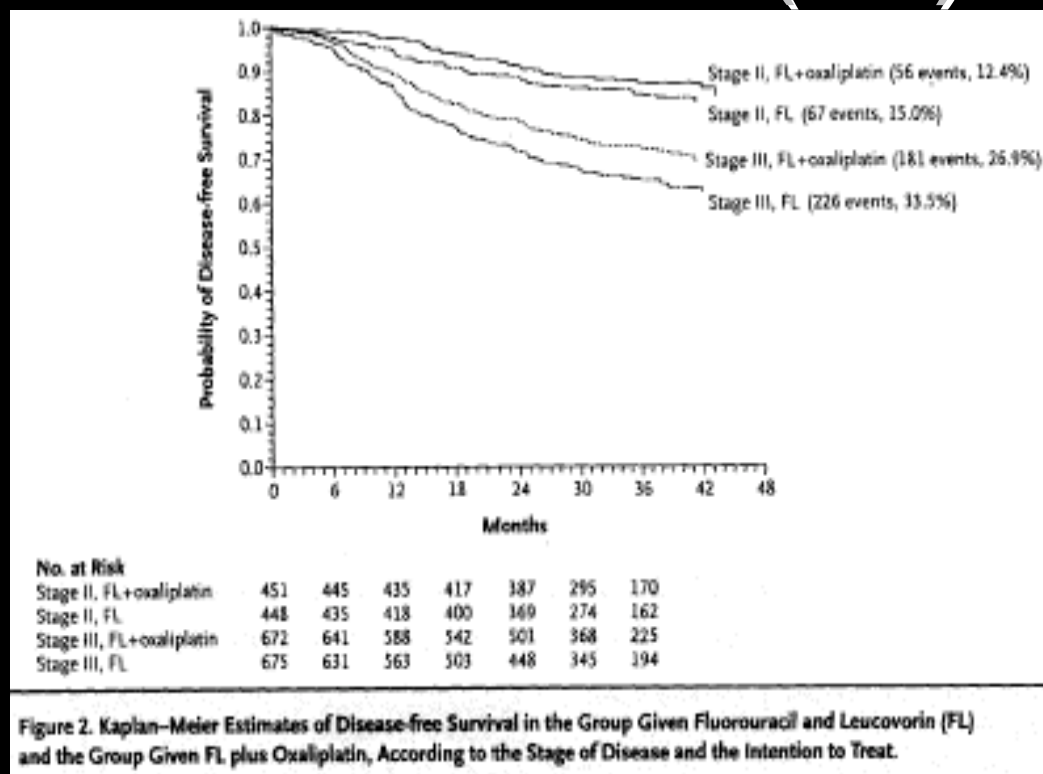


Tableau 2. Survie sans maladie à 3 ans selon le stade et le traitement dans l'étude MOSAIC [18]

	Stade II (population totale) n = 899	Stade II (haut risque ^a) n = 576	Stade III n = 1347
Folfox4	87 %	84,9 %	72,2 %
LV5FU2	84,3 %	79,8 %	65,3 %
Réduction du risque relatif	20 %	28 %	24 %

^a Les patients de stade II à « haut risque » de rechute sont définis par au moins un des facteurs suivants : T4 ou obstruction intestinale ou perforation ou tumeur peu différenciée ou invasion veineuse ou moins de 10 ganglions examinés.

IV - Facteurs pronostics à prendre en compte: dans le stade II

-> Nombre de ganglions lymphatiques explorés:
survie globale à 8 ans

gg > 20	----->	79%
11 < gg < 20	----->	73%
1 < gg < 10	----->	59%

Le Voyer TE et al. 2004 ◀

-> T4 : pronostic grave avec taux de survie plus faible que
le stade IIIA ($p < 0,01$) *O'Connel JB , J Natl Cancer Inst 2004*

-> Atteinte colon droit

-> Complications au moment du diagnostic: occlusion,
perforation

-> Histochimie, Biologie moléculaire...

Biologie moléculaire (1)

Facteur de mauvais pronostic :

- Aneuploïdie (60%), indépendant du stade
- Perte allèle 18q : dans stade II, survie à 5 ans
93% si présence
54% si perte *Jen et al, N Eng J 1994*
- Thymidilate synthase :
survie inférieure quand surexpression
Popat et al, J Clin Oncol 2004
diminution de réponse 5FU et autres
Salonga D et al, Clin Cancer Res 2000 et Leichman et al, J Clin Oncol 1997

Biologie moléculaire (2)

Facteur de bon pronostic :

Gène DCC :

gène sur allèle 18q

stade II, survie à 5 ans

DCC + 94,3% vs 61,6% DCC -

Shibata et al, N engl J 1996

MSI : présence = diminution mortalité et risque
récidive tumorale 20-70%

à 3 ans 90% survie globale

Hemminki et al , Gastroenterology 2000

V - Recommandations: prise en charge actuelle (I)

Recommandation hors essai : gercor 2005

La stratégie thérapeutique:

Sont traités ici le cancer du côlon et du haut-rectum.

Stade	TNM	Chirurgie	Chimiothérapie
0-I	Tis-T1-T2 N0 M0	+	0
IIA	T3 N0 M0	+	±
II B	T4 N0 M0	+	+
IIIA	T1-2 N1 M0	+	+
IIIB	T3-4 N1 M0	+	+
IIIC	Tx N2M0	+	+
III	T3-T4 N>3 M0	+	+
IV	Tout T Tout N M1	±	+

V - Recommandations: prise en charge actuelle (II)

Recommandation hors essai: gercor 2005

- **Stades II de bon pronostic (pas de facteur de risque):**
 - Recommandation : chirurgie seule
 - Option: capécitabine (oral) ou **LV5FU2 x 6 mois** En cas d'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus, cette chimiothérapie ne sera proposée qu'en l'absence de comorbidité (notamment d'ordre cardio-vasculaire), chez des patients d'âge inférieur à 76 ans, en bon état général et "demandeurs".
- **Stades II avec facteur de risque** (T4, occlusion, perforation, aneuploïdie, nombre de ganglions analysés insuffisants, embols lymphatiques) :
 - Recommandation: **FOLFOX4 x 6 mois**
 - Option: capécitabine (oral) x 6 mois si contre-indication à l'oxaliplatine ou à la pose d'un site implantable.

V – Conclusion

- Concerne 25 % des patients stade II
- Amélioration de la survie sans récive
- Discussion au cas par cas avec patient
- Stade OMS meilleur avant récive : tolérance et efficacité
- Nouveaux critères de sélection (bio mol)

=> Nécessité d'études

spécifiques stade II
sur période plus longue
évaluation survie globale

ETUDE A VENIR

- Thérapeutiques ciblées : bevacizumab, cetuximab
- AVANT : essai phase III, chimio adjuvante, AVASTIN + capecitabine + oxaloplatine (XELOX) vs AVASTIN + FOLFOX4