

Chimiothérapie adjuvante du cancer du colon

**consensus (thésaurus)
2005**

Cours INSERM 7 mars 2006
Géraldine PERKINS, Ph ROUGIER

Les facteurs pronostiques

- STADE TNM +++
- Taille de la tumeur
- Qualité de la chirurgie
- Qualité de l'histopathologie: nb gg
- Potentiel prolifératif (Ki 67)
- Ploïdie
- mutations (nombre et type)
- Micrométastases (gg, os, foie...) ?

Classification TNM

T

TIS In Situ

T1 Muqueuse ou sous muqueuse

T2 Musculaire

T3 Sous séreuse ou séreuse

T4 Envahissement d'un organe de
voisinage ou perforation du
péritoine viscéral

M

M0 Pas de métastase viscérale

M1 Métastase(s) viscérale(s)

N

N0 pas de ganglion métastatique

N1 1 à 3 ganglion(s) métastatique(s)

N2 \geq 4 ganglions métastatiques

R

R0 Pas de tumeur résiduel

R1 Tumeur résiduelle
microscopique

R2 Tumeur résiduelle
macroscopique

Stade TNM et survie à 5 ans

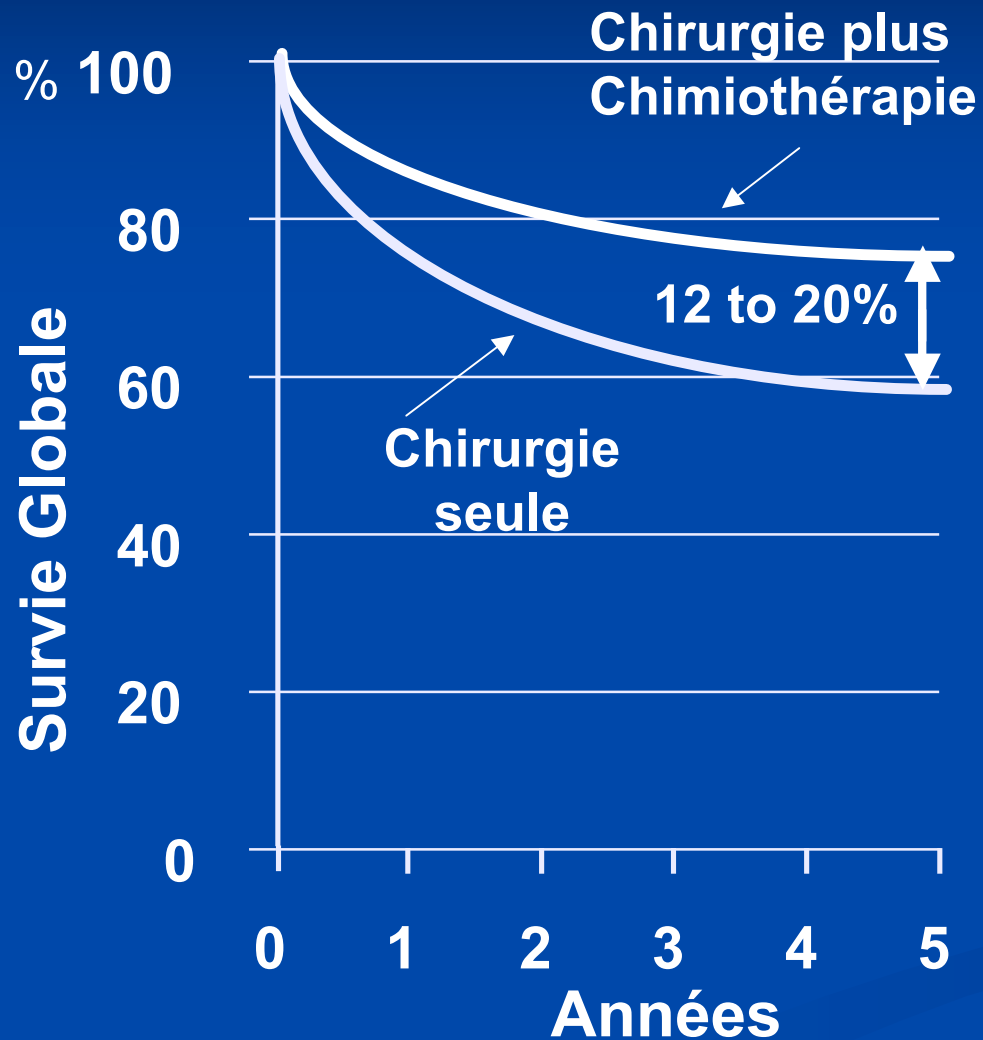
Stade TNM	T	N	M	survie
Stade II	T3 T4	N0	M0	82,5%
IIA	T3	N0	M0	84,7%
IIB	T4	N0	M0	72,2%
Stade III	Tx	N1 N2	M0	59,4%
IIIA	T1 T2	N1	M0	83,4%
IIIB	T3 T4	N1	M0	64,1%
IIIC	T3 T4	N2	M0	44,3%

STADE III

Stade TNM et survie à 5 ans

Stade TNM	T	N	M	survie
Stade II	T3 T4	N0	M0	82,5%
IIA	T3	N0	M0	84,7%
IIB	T4	N0	M0	72,2%
Stade III	Tx	N1 N2	M0	59,4%
IIIA	T1 T2	N1	M0	83,4%
IIIB	T3 T4	N1	M0	64,1%
IIIC	T3 T4	N2	M0	44,3%

Chimiothérapie Adjuvante Cancer du Colon Stade III



Pas de bénéfice
de la chimio

Guéri par la
chirurgie et la
chimiothérapie

Guéri par la
chirurgie

100% exposé à la toxicité

Chimiothérapie avec 5FU

Table 1. Adjuvant therapy in colon cancer: randomized treatment* compared with control†

	% Survival at 3 or 5 years		
	Treatment	Control	<i>P</i>
Intergroup 0035	71	55	0.006
IMPACT	83	78	0.027
C-O ₃	84	77	0.003
NCCTG	75	71	0.04
Francini	79	65	0.004
NACCP	79	65	0.004

*Levamisole or leucovorin.

†Control is no treatment except in C-O₃ using MOF as control.

IMPACT, International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials; MOF, semustine vincristine 5-fluorouracil; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; NACCP, Netherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project.

FUFOL vs LV5FU2

- Stade II et III, 905 patients
- Randomisation
 - LV5FU2
 - FUFOL
- Même DFS et OS
- LV5FU2 : moins toxicité

FUFOL vs LV5FU2

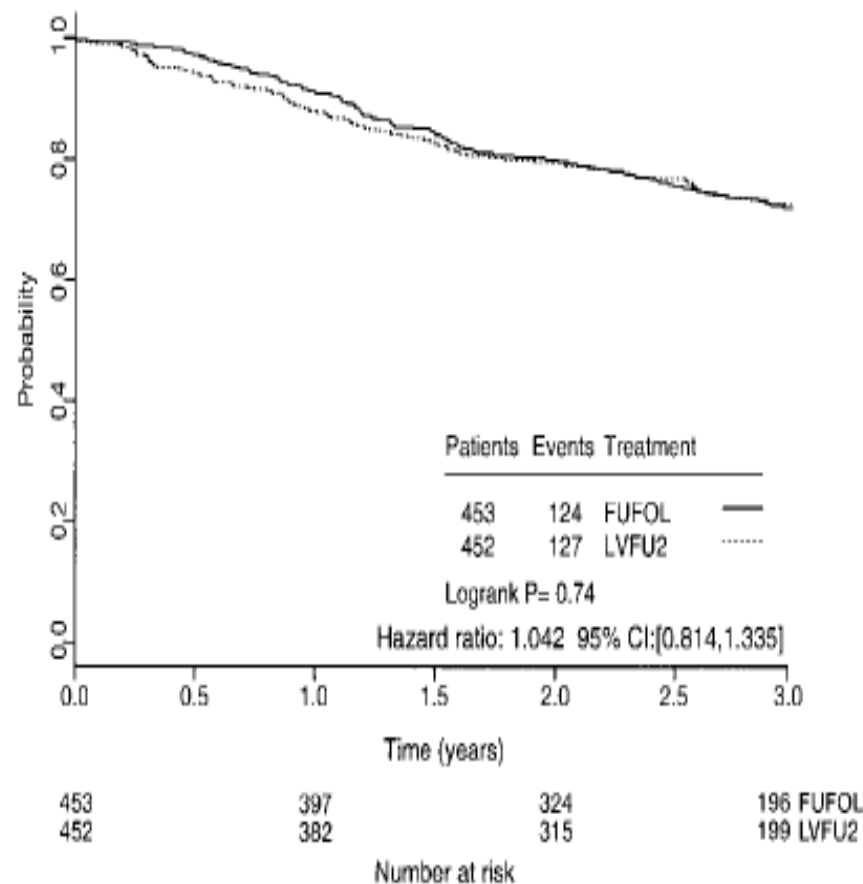


Fig 1. Disease-free survival according to treatment (FUFOL/LVFU2). CI, confidence interval; FUFOL, fluorouracil and leucovorin monthly; LVFU2, fluorouracil and leucovorin semimonthly.

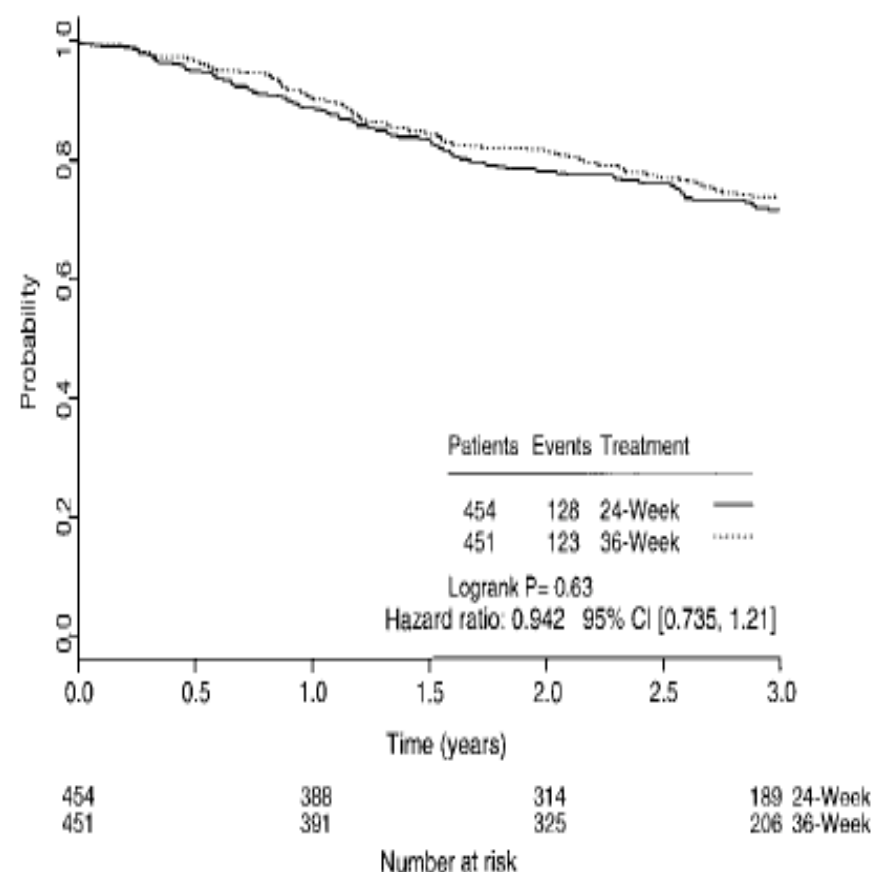


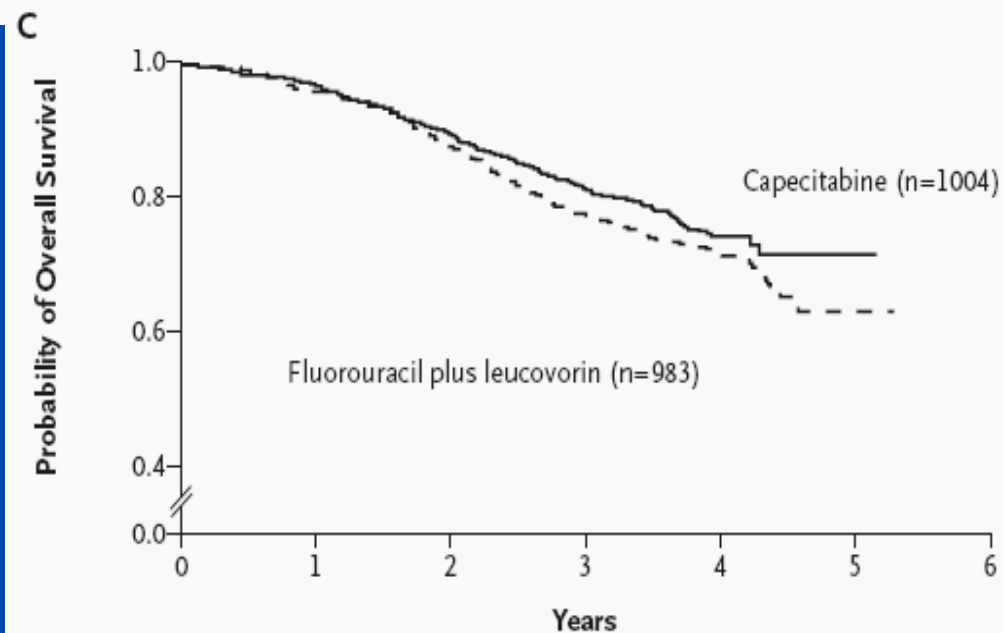
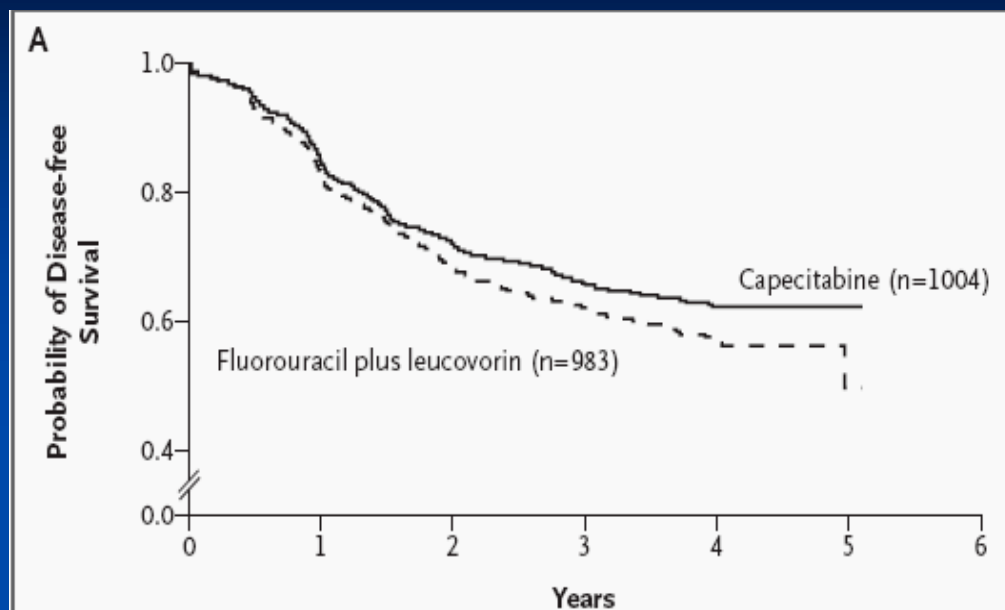
Fig 2. Disease-free survival according to treatment duration. CI, confidence interval.

CT ORALE CAPECITABINE

- Stade III, étude équivalence, 1587 patients
- Randomisation
 - 8 cycles capecitabine 1250mg/m² X2/j J1 à J28, J1 = J21
 - 6 cycles 5FU/LV (Mayo clinic) J1 à J5, J1 = J28
- Objectif primaire : équivalence DFS
- Objectif secondaire : RFS, OS, toxicité

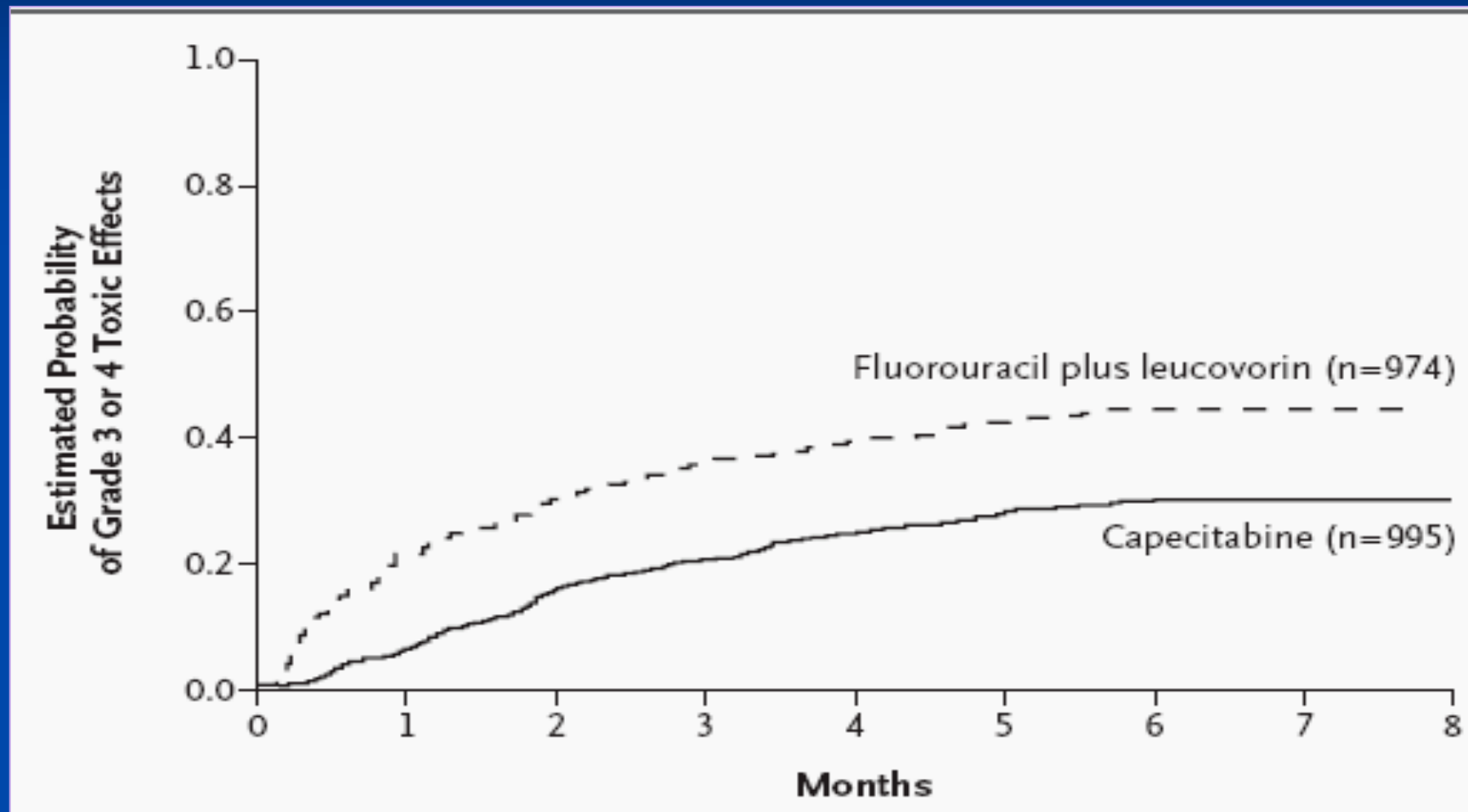
Twelves NEJM 2005

CT ORALE CAPECITABINE



Twelves NEJM 2005

CAPECITABINE : Toxicité



Twelves NEJM 2005

Nouvel objectif en adjuvant

- Remplacement survie 5 ans par **DFS 3 ans** comme objectif principal
- Meta-analyse 18 études randomisées

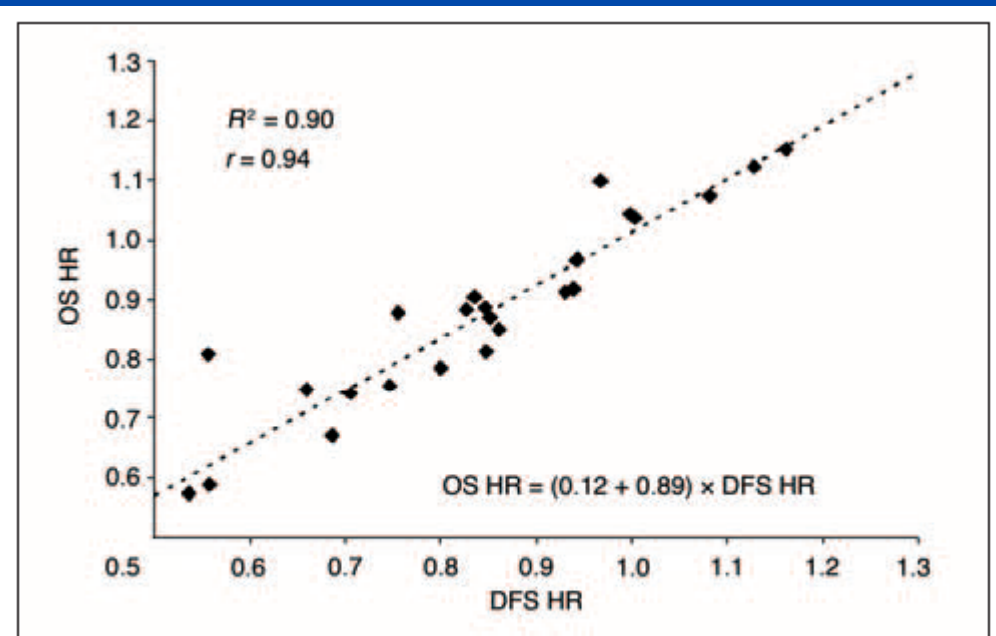


Fig 2. Disease-free survival (DFS) versus overall survival (OS) hazard ratios (HR) by trial.

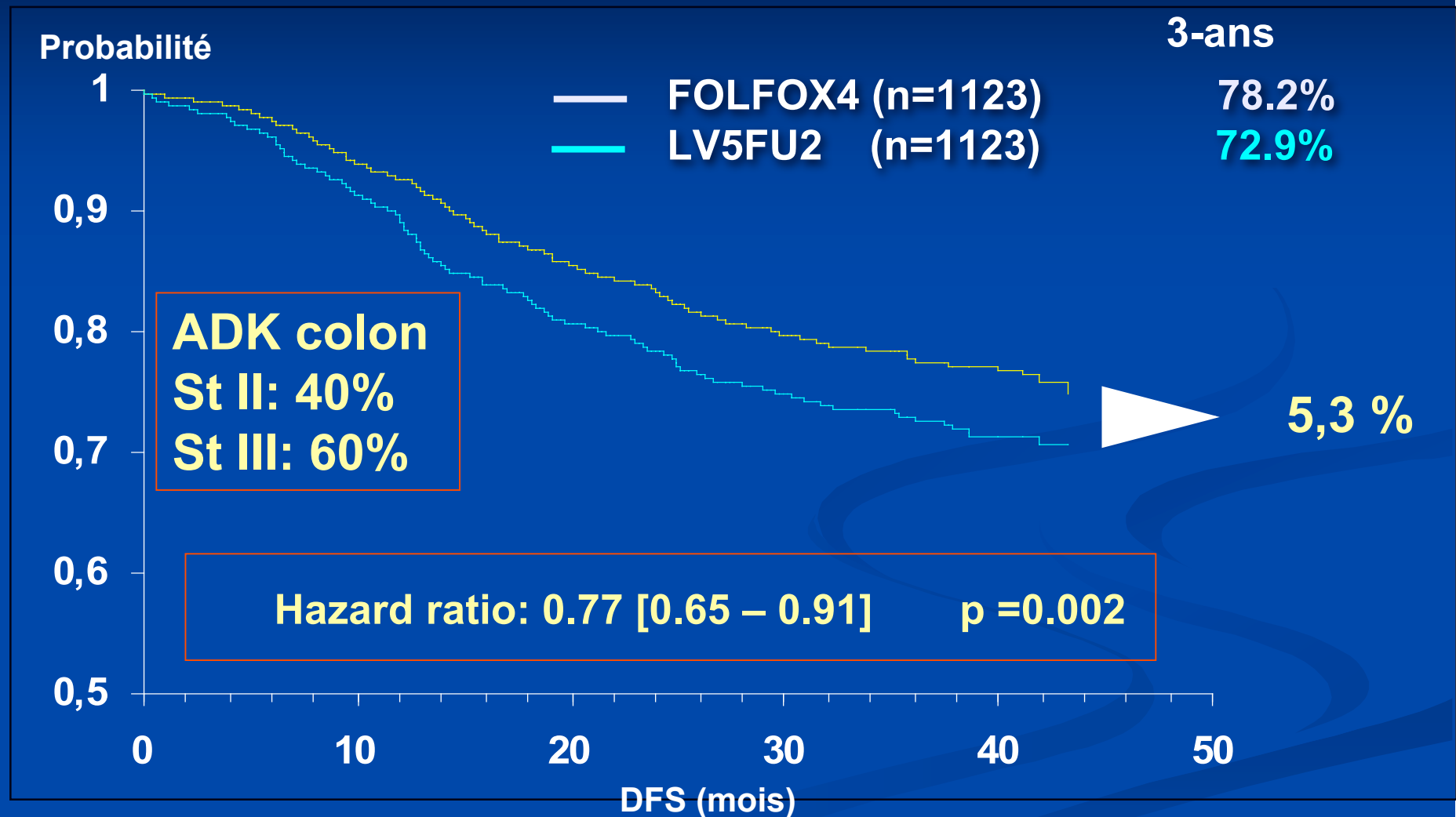
Sargent, JCO 2005

MOSAIC

- Phase 3, stades II (40%) et III (60%), 2246 patients
- Randomisation
 - LV5FU2
 - FOLFOX4 } 12 cycles
- Obj primaire : DFS à 3 ans
- Obj secondaire : OS, toxicité

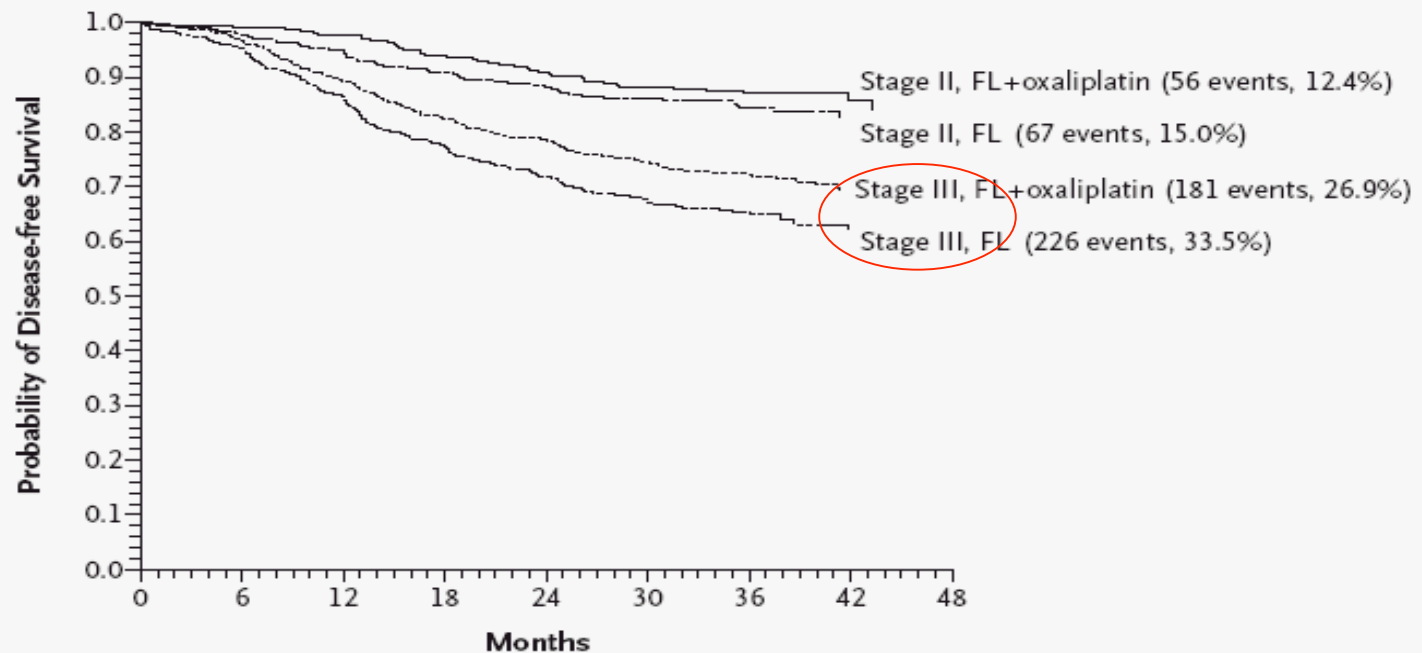
André, NEJM, 2004

MOSAIC : DFS par Bras de Traitement (ITT)



Diminution de 23 % du risque de récurrence dans le bras FOLFOX4

MOSAIC / selon stade



No. at Risk

Stage II, FL+oxaliplatin	451	445	435	417	387	295	170
Stage II, FL	448	435	418	400	369	274	162
Stage III, FL+oxaliplatin	672	641	588	542	501	368	225
Stage III, FL	675	631	563	503	448	345	194

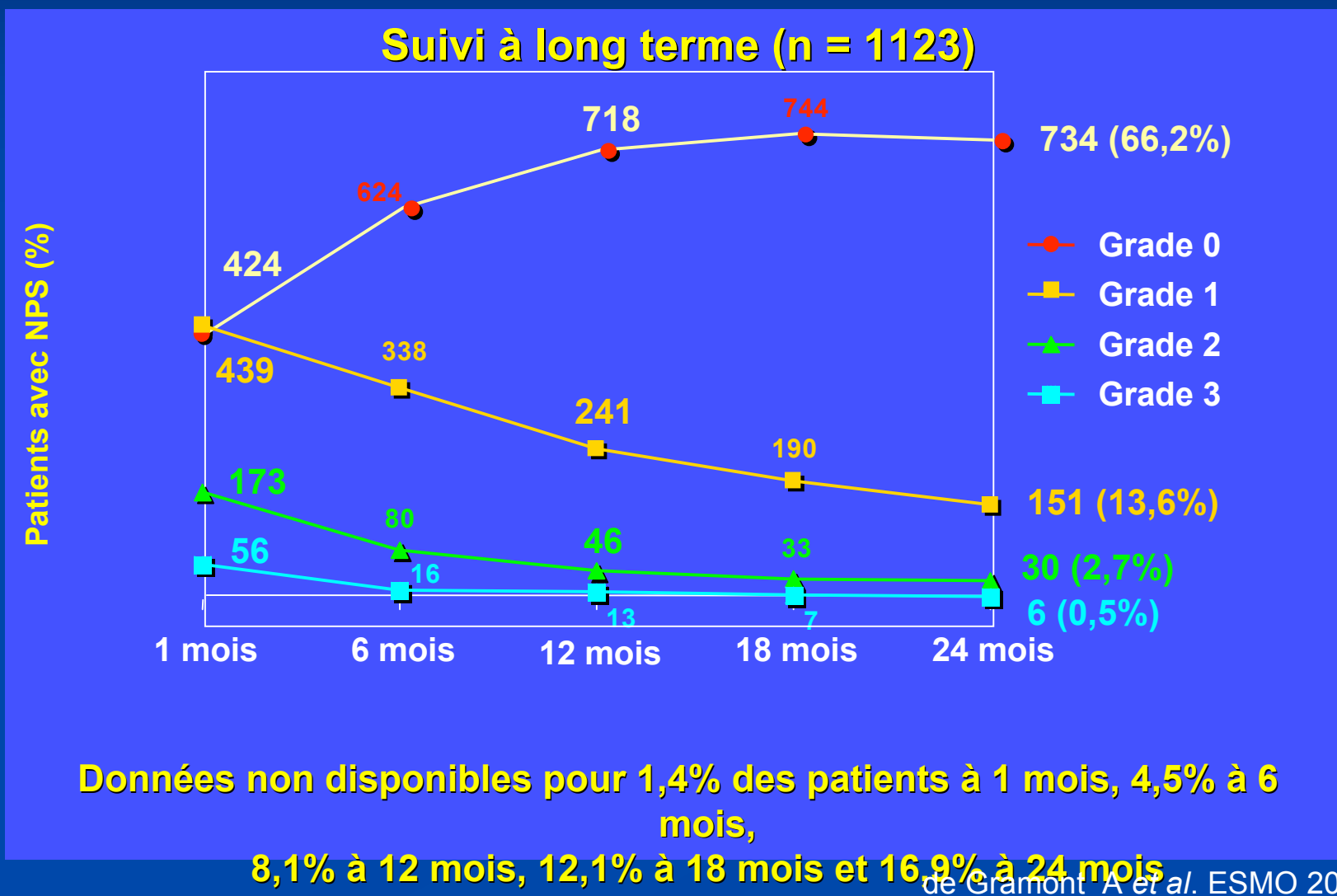
Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Disease-free Survival in the Group Given Fluorouracil and Leucovorin (FL) and the Group Given FL plus Oxaliplatin, According to the Stage of Disease and the Intention to Treat.

MOSAIC : EFFETS SECONDAIRES

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
	<i>percent</i>							
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

MOSAIC : évolution des neuropathies périphériques sensibles après la fin du traitement



Recommandations Stade III

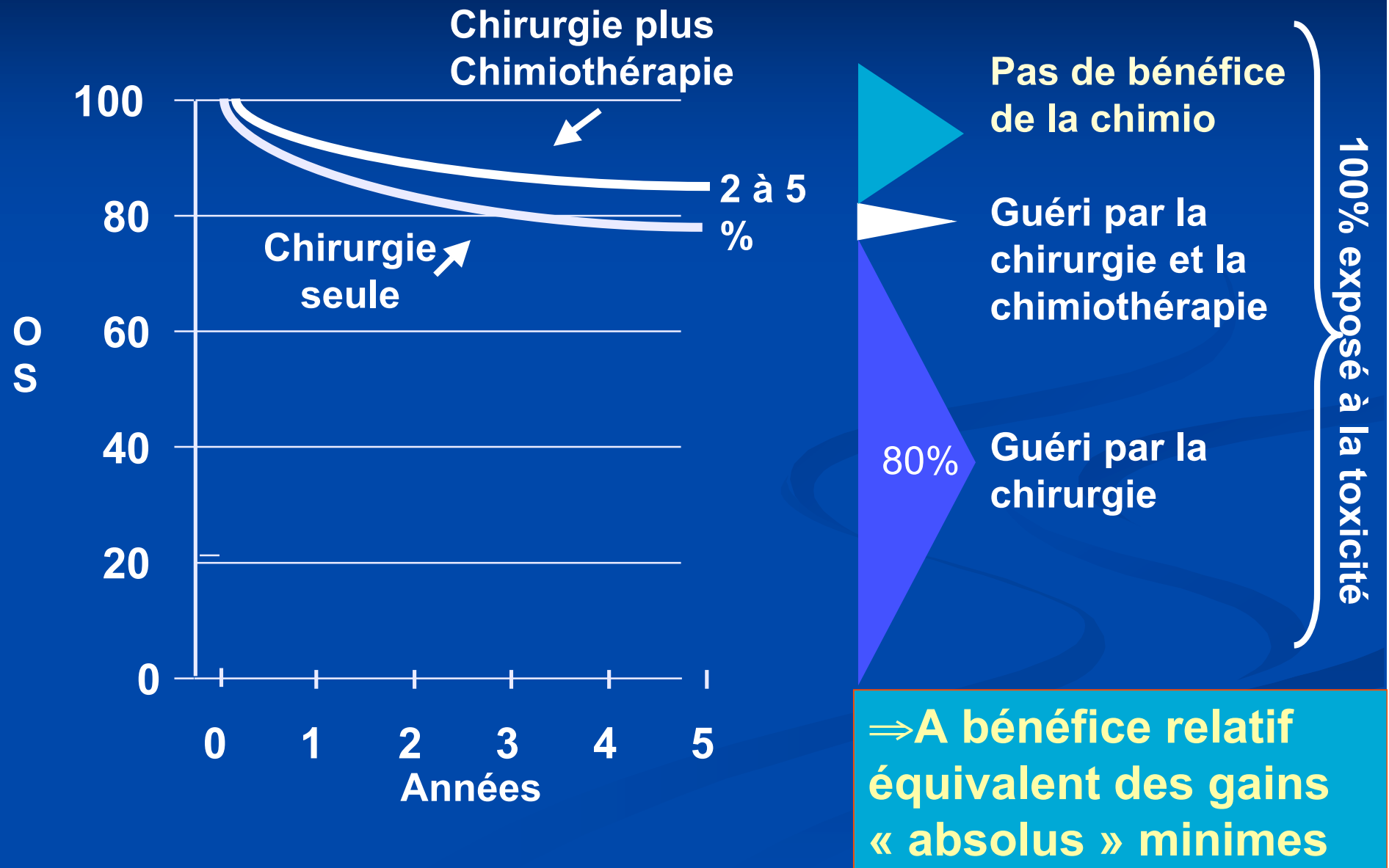
- **FOLFOX4 pendant 6 mois**
- Alternatives
 - 5FU acide folinique, LV5FU2, FUFOL
 - capecitabine

STADE II

Stade TNM et survie à 5 ans

Stade TNM	T	N	M	survie
Stade II	T3 T4	N0	M0	82,5%
IIA	T3	N0	M0	84,7%
IIB	T4	N0	M0	72,2%
Stade III	Tx	N1 N2	M0	59,4%
IIIA	T1 T2	N1	M0	83,4%
IIIB	T3 T4	N1	M0	64,1%
IIIC	T3 T4	N2	M0	44,3%

Colon Cancer Stage II: des risques évolutifs faibles



METAANALYSES

- CONTRE

- IMPACT B2

- JCO

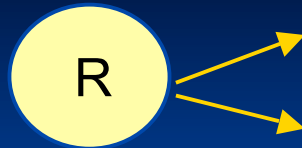
- MAYOCLINIC

- EN FAVEUR

- NSABP

- Métaanalyses japon

L'étude QUASAR 2



5-FU + AF (Mayo or Roswell Park 6 mois) \pm lévamisole (n = 1 622)
Observation (n = 1 617)

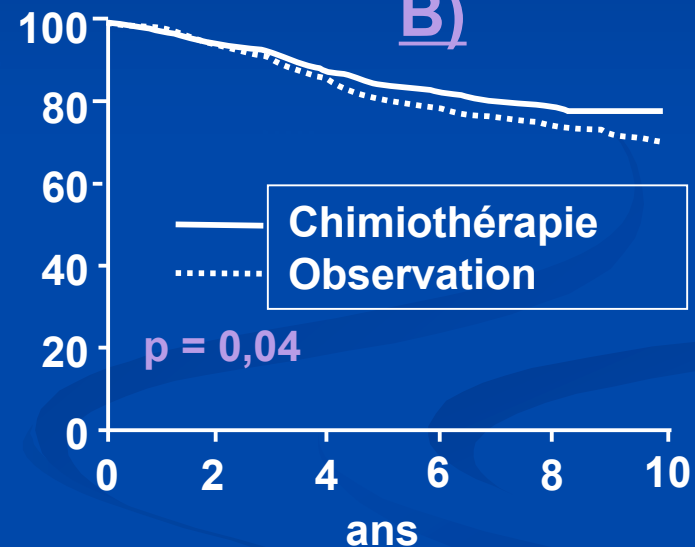
Caractéristiques des patients

	Chimio	Observation
Stade II (Dukes B2)	92 %	92 %
Colon	71 %	71 %
Rectum	29 %	29 %
FUFOL hebdo	49 %	49 %
Médian FU	4,6 Y	4,6 Y

	Chimiothérapie	Observation
OS à 5 ans	80,3 %	77,4 %

Risque Relatif : 0,83 (IC₉₅ : 0,71-0,97)

Survie stade II (Dukes B)



**Un argument en faveur
de la chimiothérapie
adjuvante des stades II**

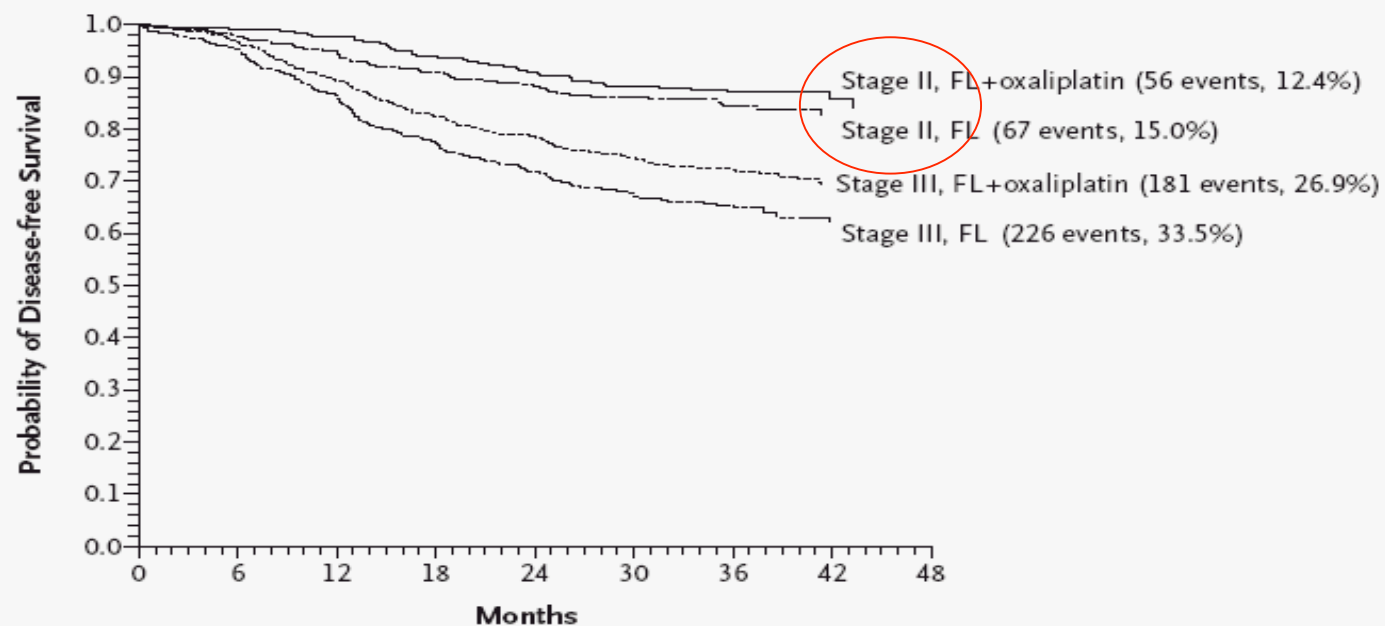
Stade II à haut risque de récurrence: l'exemple des critères retenus dans l'étude MOSAIC

Au moins un des critères suivants :

- **T4**
- **Obstruction intestinale**
- **Perforation tumorale**
- **Tumeur faiblement différenciée**
- **Invasion veineuse**
- **Nombre de ganglions examinés < 10**

64% de patients de stade II (26% de la population globale) dans le sous-groupe de l'étude Mosaïc

MOSAIC



No. at Risk

Stage II, FL+oxaliplatin	451	445	435	417	387	295	170
Stage II, FL	448	435	418	400	369	274	162
Stage III, FL+oxaliplatin	672	641	588	542	501	368	225
Stage III, FL	675	631	563	503	448	345	194

Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Disease-free Survival in the Group Given Fluorouracil and Leucovorin (FL) and the Group Given FL plus Oxaliplatin, According to the Stage of Disease and the Intention to Treat.

Recommandations Stade II

- Absence facteurs mauvais pronostic
 - Pas CT
- Présence facteurs mauvais pronostic :
pas de standard mais CT si bon EG
 - LV5FU2, XELODA ou FOLFOX4

PERSPECTIVES

Sujets âgés

Nouvelles molécules

Nouveaux facteurs pronostiques

Sujets âgés

- Étude Sargent 2001
 - observation vs 5FU/LV vs 5FU/lev
 - OS : 64%(pas ttt) vs 71% (ttt)
 - Pas toxicité accrue
- Étude Sargent 2005
 - FOLFOX4
 - Pas différence survie ou mortalité
 - Pas toxicité accrue

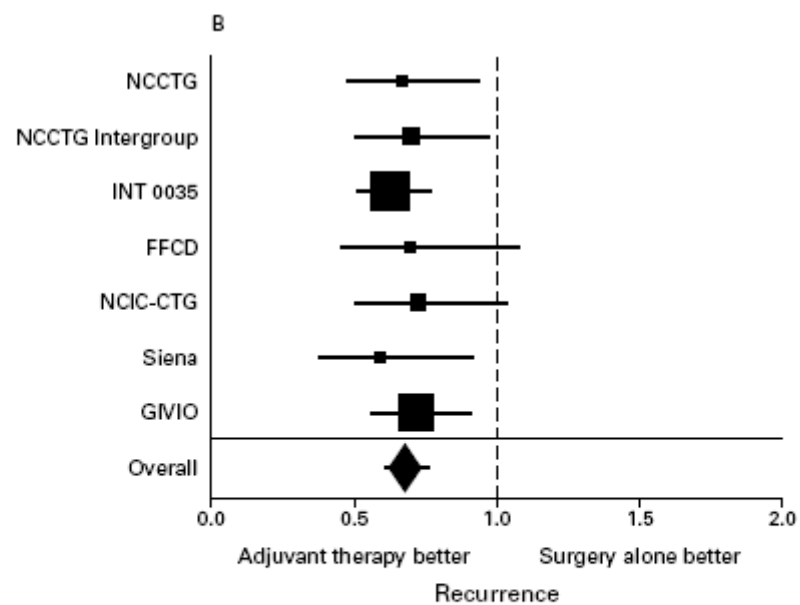
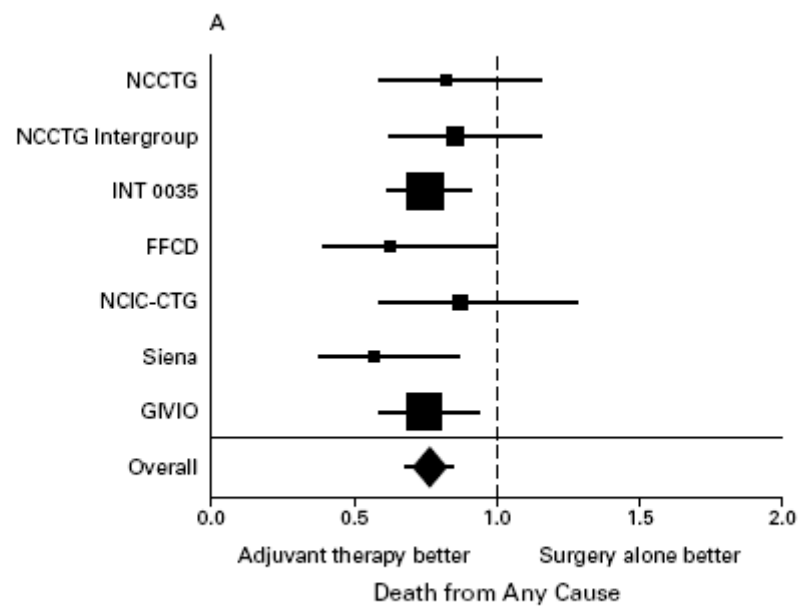


Figure 1. Hazard Ratios (and 95 Percent Confidence Intervals) for Death from Any Cause (Panel A) and Recurrence (Panel B) in the Adjuvant-Therapy and Surgery-Only Groups, According to Study. The size of the square is proportional to the sample size. NCCTG denotes North Central Cancer Treatment Group, INT U.S. Gastrointestinal Intergroup, FFCD Fondation Française de Cancérologie Digestive, NCIC-CTG National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group, Siena University of Siena, and GIVIO Gruppo Interdisciplinare di Valutazione Interventi in Oncologia.

Sargent, NEJM,
2001

Nouvelles molécules

- Cetuximab
- Bevacizumab
- Association avec 5FU et oxaliplatine

Essai PETACC 8

Stades III

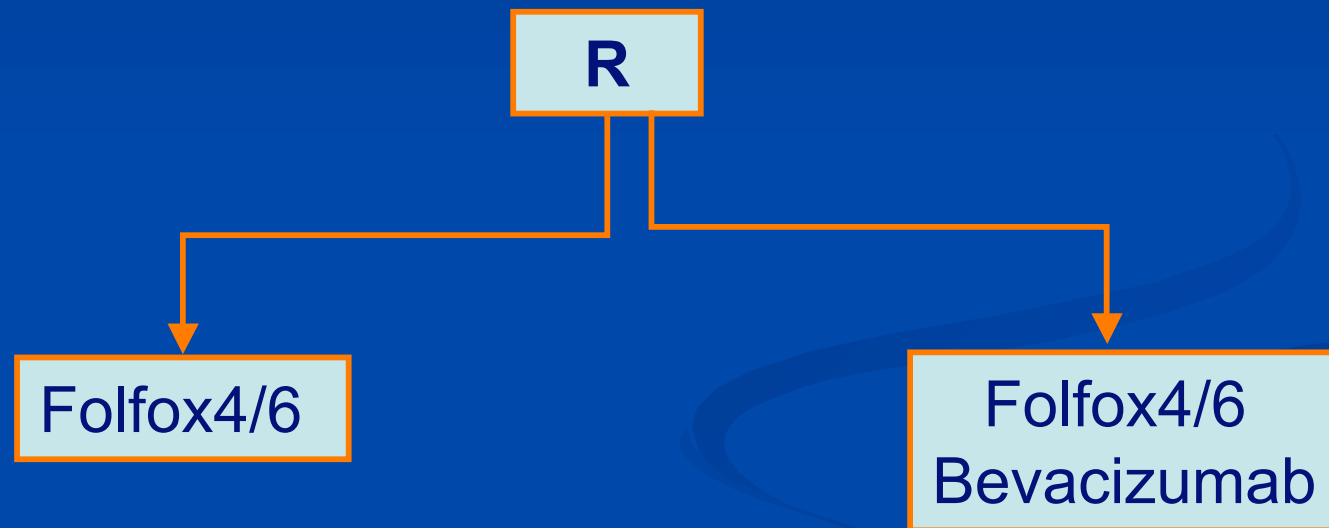


50 patients inclus le 1 02 2006

N = 2 000

Essai NSABP C-08

Stades II et III

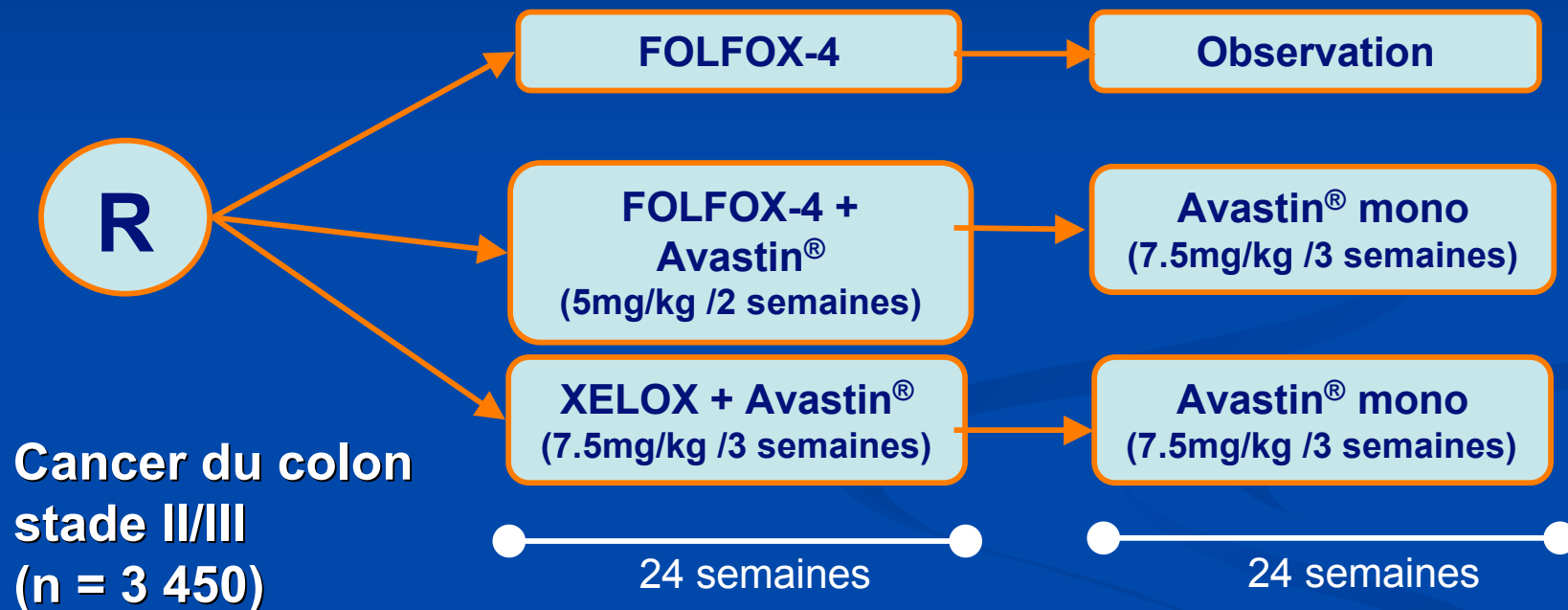


30 patients inclus le 1 12 2004

N = 4 500

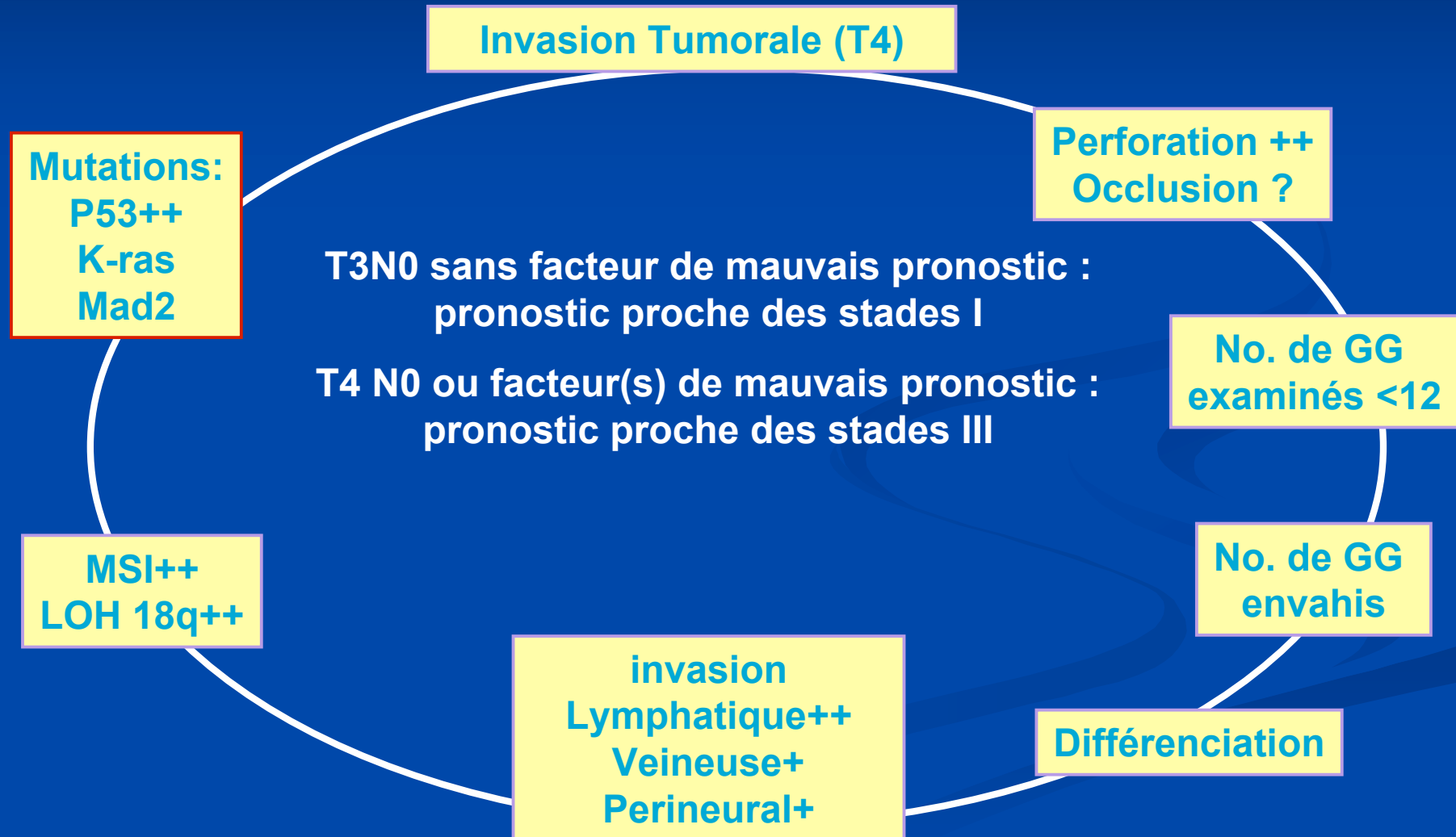
AVANT: étude BO17920

- Étude randomisée, ouverte

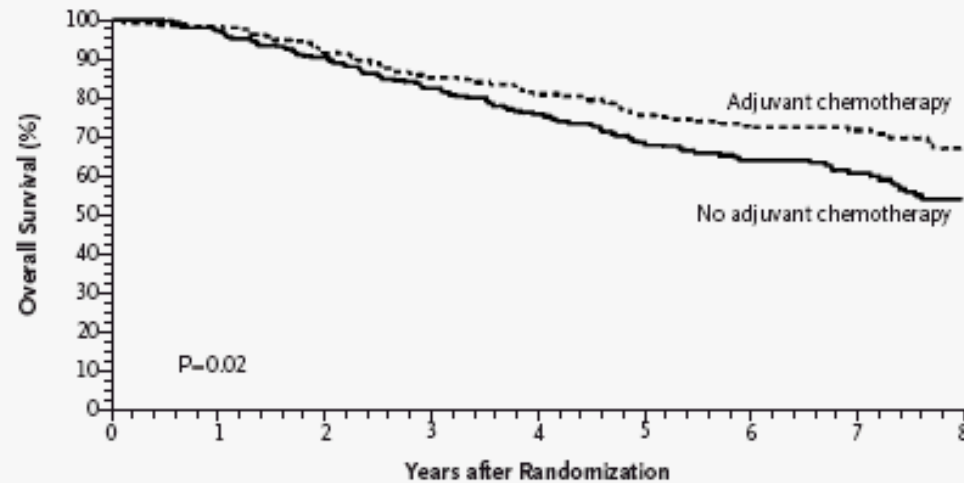


- Critère primaire d'évaluation : survie ss maladie (DFS à 3 ans)

Comment améliorer la sélection des patients? Facteurs influençant le pronostic des stades II

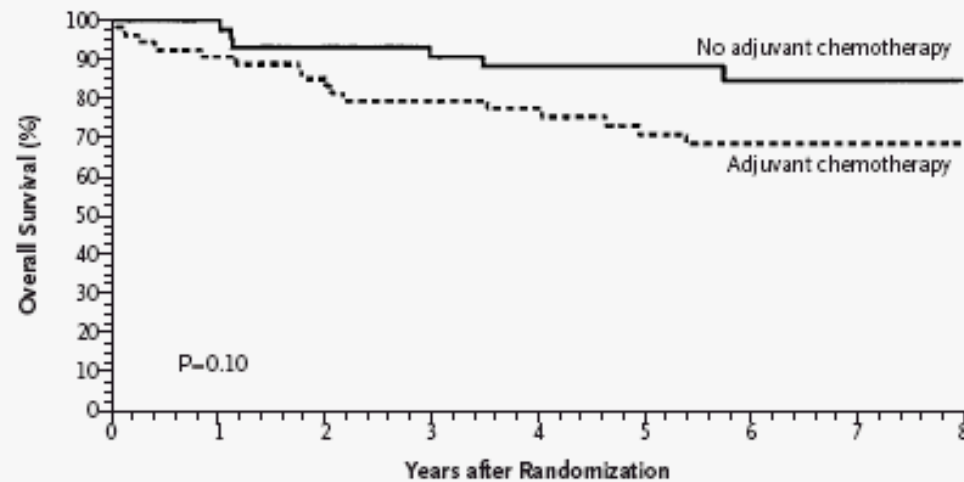


A Patients with Tumors Exhibiting Microsatellite Stability or Low-Frequency Microsatellite Instability



No. at Risk									
No adjuvant chemotherapy	245	238	220	200	176	137	105	82	53
Adjuvant chemotherapy	230	226	209	194	181	147	123	92	59

B Patients with Tumors Exhibiting High-Frequency Microsatellite Instability

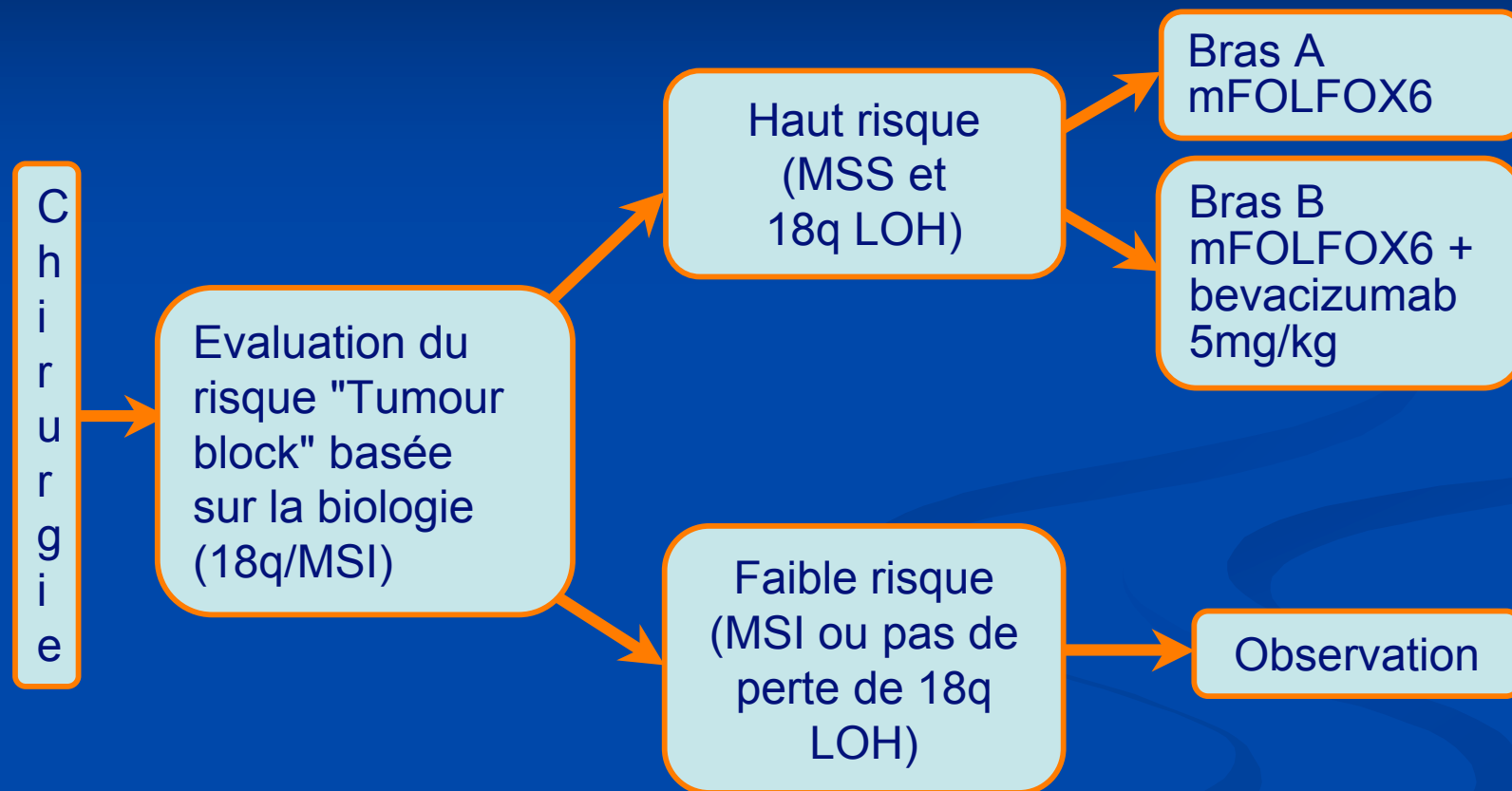


No. at Risk									
No adjuvant chemotherapy	42	42	39	38	35	29	23	22	14
Adjuvant chemotherapy	53	48	45	41	38	31	24	19	14

MSI et CCR

Ribic, NEJM, 2003

E5202: cancer du colon stade II



Objectif d'inclusion = 3 125 patients

Recommandations

■ STADE III

- FOLFOX4 pendant 6 mois
- Alternatives
 - 5FU acide folinique, LV5FU2, FUFOL
 - Capecitabine

■ STADE II

- Absence facteurs mauvais pronostic
 - Pas CT
- Présence facteurs : pas de standard mais CT si bon EG
 - LV5FU2, XELODA ou FOLFOX4