JFHOD 2018 PARIS
Thématique LA DOULEUR
Invitée : LA ROUMANIE
SNFGE
22/25 MARS

# Côlon adjuvant : qui traiter, comment, pour combien de temps ?

**Thierry André**

**Service d'Oncologie Médicale**
**Et unité INSERM** UMRS 938
'Microsatellite Instability and Cancer'
***Sorbonne université***
**Hôpital Saint Antoine**
**Et GERCOR**

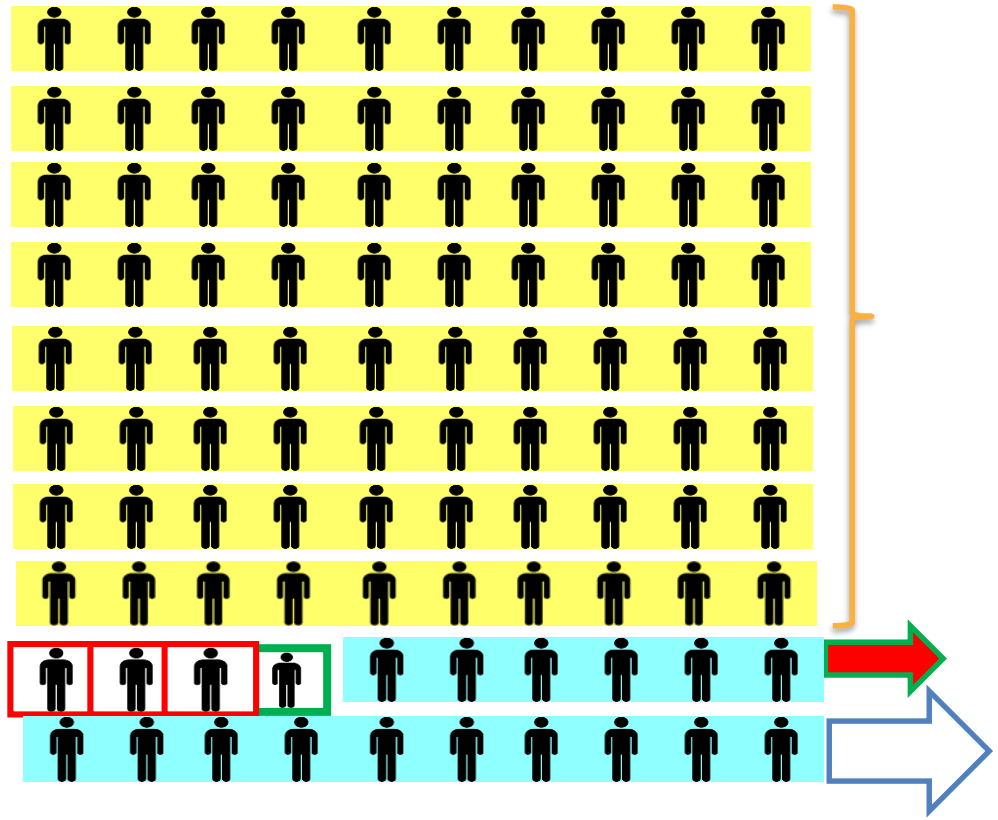
MÉDECINE SORBONNE UNIVERSITÉ

# Liens d'intérêts

- Consultant et/ou participation à un board: Amgen, BMS, MSD Oncology, HalioDx, Roche, Sevier

- Honoraires: Amgen, Bayer, BMS, MSD Oncology, Sanofi Aventis, Roche/Genentech, Xbiotech

# Cancer du Côlon stade II



Patients guéris par chirurgie (80%)

Patients guéris par chimio (3 à 4%)
Capecitabine ou LV5FU2 ou FOLFOX ou CAPOX

Patients qui vont rechuter (16 à 18%)

# QUASAR : les principaux facteurs indépendants de récidive des cancers du côlon de stade II (analyse multi-variée)

| Variable | Categories | HR | 95% CI | P value |
|---|---|---|---|---|
| Recurrence Score® | Continuous per 25 units | 1.61 | (1.13, 2.29) | 0.008 |
| Mismatch Repair | 13% deficient *vs*. 87% proficient | 0.32 | (0.15, 0.69) | <0.001 |
| **T stage** | **15% T4 *vs*. 85% T3** | **1.83** | **(1.23, 2.75)** | **0.005** |
| Tumor grade | 29% high *vs*. 71% low | 0.62 | (0.40, 0.96) | 0.026 |
| # of nodes examined | 62% <12 *vs*. 38% ≥ 12 | 1.47 | (1.01, 2.14) | 0.040 |
| LVI | 13% present *vs*. 87% absent | 1.40 | (0.88, 2.23) | 0.175 |

*D. Kerr et al., J Clin Oncol 2012*

# Comment améliorer la sélection des patients? Stades II bas vs (haut ou à) risque: pas de consensus

- En Analyse multi-variée
  - MSI dMMR (bon pronostique)
  - **T4a et T4b ( envahissement organe)**
  - Perforation
  - Nombre de ganglions examinés < 10-12
  - Oncotype DX®, Coloprint…
- En Analyse Uni-variée
  - Différenciation (pas de standardisation)
  - Embole Lymphatique ou Veineux ou invasion péri-neural
  - Obstruction
- Non validé car rare
  - Isolated Tumor Cells [1] dans ganglion (Isolated Tumor Cells: ICT) = T3N0(i+)

**1**. Mescoli C, *et al. J Clin Oncol.*

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

| Cancer colique de stade II (T3 ou T4 N0) | |
|---|---|
| **Bas risque** | Cancer MSI ou MSS avec facteurs de bon pronostic :<br>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 :<br>Consensuels : **tumeur T4 et en particulier T4b, ou perforée, < 10 ou 12 ganglions analysés**<br>Discutés : tumeur peu différenciée (MSS), présence d'EV ou d'EPN, tumor budding, N0(i+) |

EPN : engainements périnerveux ; EV : emboles 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 est a reconsidéré en 2018:

# The Will Rogers'phenomena « migration de stage »

- Méta-analyse ACCENT (21 études) avec chimio à base de 5-FU (sans oxaliplatine), de patients traités entre 1978 – 1995 vs 1996 - 2007

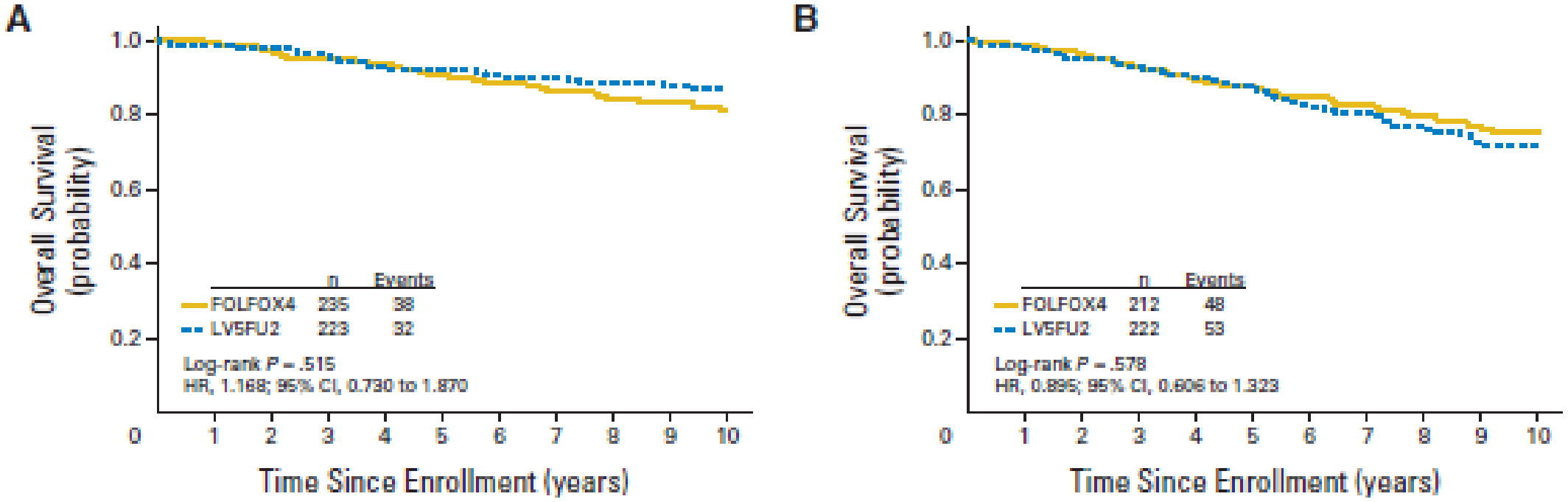
  - Stade II: taux de récidive plus faibles : 80,5% vs 84,7% (HR 0,76) sur des essais période la plus récente (1978-1995 vs 1996-2007 )

  - Cela reflètent la migration de stage progressive au cours du temps (meilleur staging ganglionnaire)

  - Remise en question les données historiques relatives au bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU dans stade II en 2017: bénéfice ≤ 4%?

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

# Oxaliplatine & stades II: MOSAIC avec 10 ans de suivi: Survie Globale

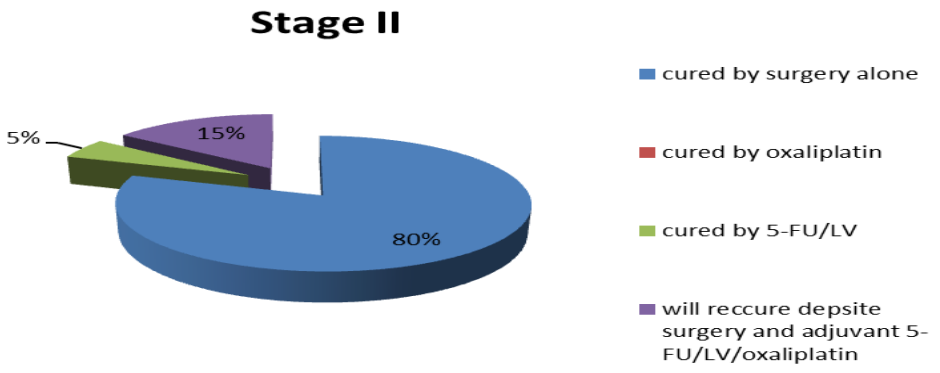



| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FOLFOX4 | | | | | | | | | | | |
| No. at risk | 235 | 232 | 226 | 219 | 215 | 205 | 188 | 149 | 101 | 94 | 68 |
| Events | 0 | 2 | 8 | 13 | 15 | 22 | 26 | 30 | 33 | 34 | 36 |
| LV5FU2 | | | | | | | | | | | |
| No. at risk |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

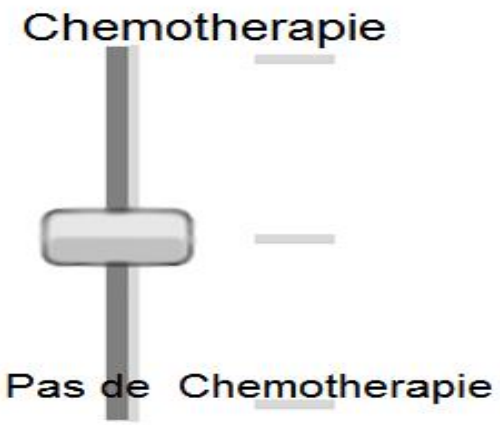
| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FOLFOX4 | | | | | | | | | | | |
| No. at risk | 212 | 209 | 203 | 196 | 186 | 182 | 168 | 131 | 98 | 88 | 75 |
| Events | 0 | 3 | 9 | 16 | 23 | 27 | 31 | 36 | 40 | 44 | 45 |
| LV5FU2 | | | | | | | | | | | |
| No. at risk |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

Andre T et al. J Clin Oncol 2009

# CHIMIO ADJUVANTE stade II



Facteurs pronostiques:
et MMR



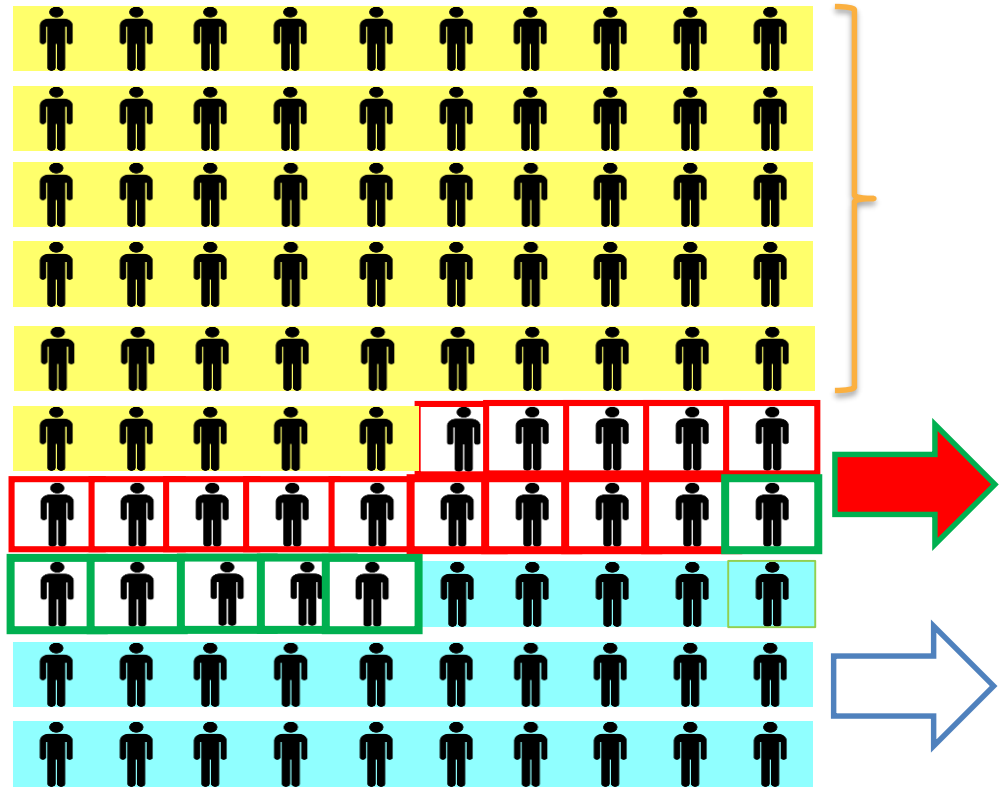
Avantage / Risque

# Stade II : Conclusion

- Pas de chimio si stade II dMMR/MSI (sauf T4b: avis d'expert)
- Intérêt des Fluoropyrimidines en 2018 ≤ à 4% pour stade II[1]: (phénomène de Bill 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, cellule tumorale isolée dans gg)
- Place limitée et discutable de l'oxaliplatine (pas d'évidence based medecine): T4, tumeur perforé, nb gg ≤ 10/12
- Pour éviter/diminuer toxicité: dosage DPD avant traitement
- Si chimio la durée est de 6 mois (TOSCA, T4) [2]; si oxali, arrêt de oxali si neuropathie > grade 1

1 Sargent D et al JCO 2016
2 Sobrero A, JCO 2018 sous presse

# Cancer du Côlon stade III



Patients guéris par chirurgie (55%)

Patients guéris par chimio (FOLFOX ou CAPOX): 20%
(12 à 15% par fluoropyrimidines et 5 à 8% par oxaliplatine)

Patients qui vont rechuter: 25 %

# Traitement Adjuvant stade III

DFS

6 mois = 12 mois
Patients agés

5FU a été découvert par Charles Heidelberger en 1957
Acide Folinique a démontré augmentation des l'activité du 5FU (D Machover) dans les années 1995

Francini 1994
IMPACT 1995
NCCTG 1997
NCCTG-NCIC 1998
INT 0089 1998
NSABP C04 1999
QUASAR 2000

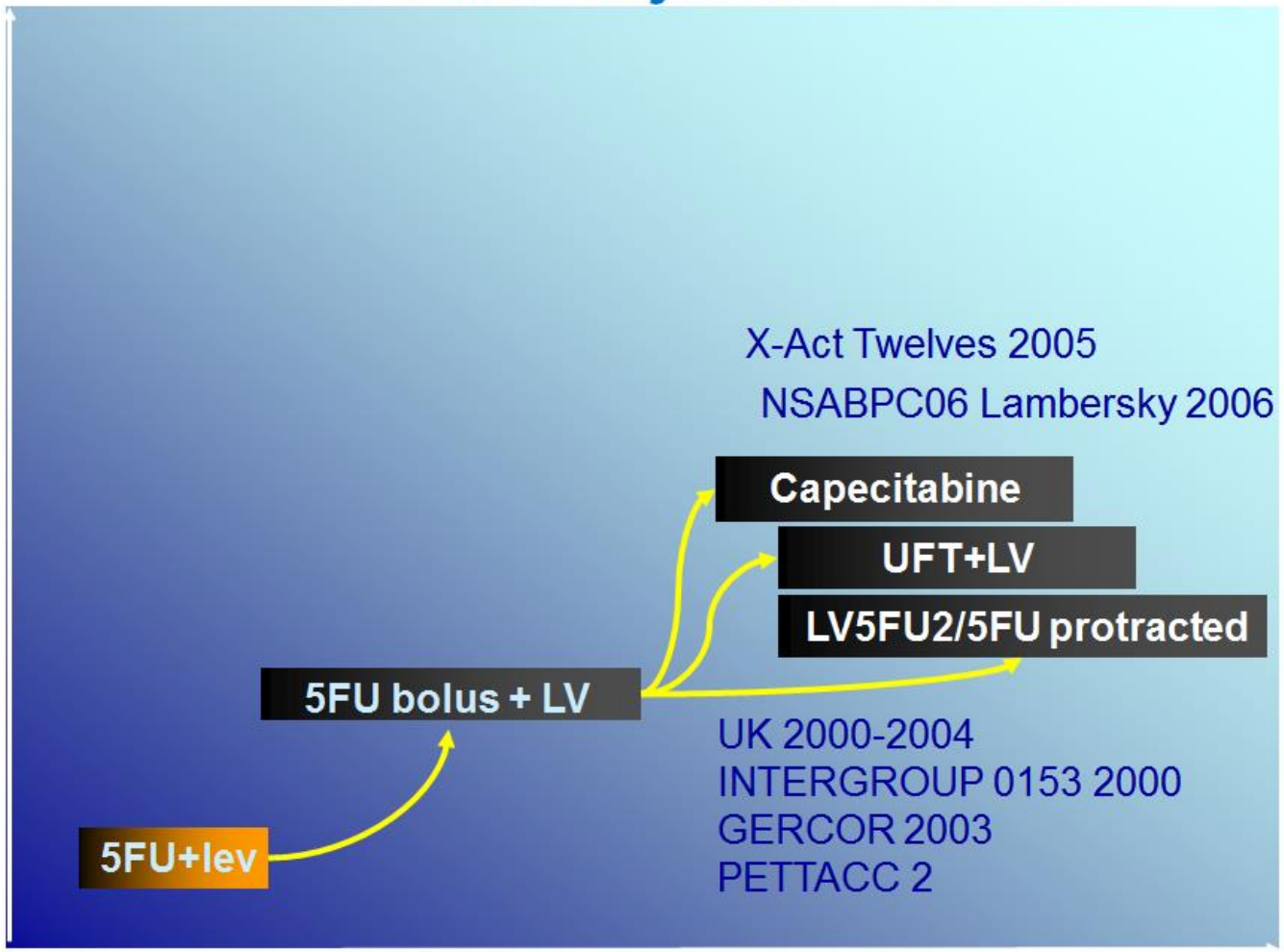
5FU bolus + LV

5FU+lev

Moertel

DFS

# Traitement Adjuvant stade III




Meilleure tolérance

# DFS et OS stade III: Evidence Based Medecine MOSAIC/NSABP C07 and XELOXA

| | HR pour DFS | P value | DFS Delta (%) | HR pour OS | P value | OS Delta (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **MOSAIC (1)** | 0.76<br>CI, 0.62-0.92<br>at 3 years | 0.005 | 7.9%<br>65.3% vs 72.2%<br>at 3 years | 0.80<br>CI, 0.65-0.97<br>à 10 ans | 0.015 | 8.1%<br>59% vs 67.1%<br>at 10 years |
| **NSABP C-07 (2)** | 0.78<br>CI, 0.68-0.90<br>at 5 years* | 0.0007 | 6.6 %<br>57.8% vs 64.4%<br>at 5 years | 0.85<br>CI, 0.72-1.00<br>at 5 years | 0.052 | 2.7%<br>73.8% vs 76.5%<br>at 5 years |
| **XELOXA (3)** | 0.80<br>CI, 0.69-0.93<br>at 3 years | 0.0045 | 4.4%<br>66.5% vs 70.9%<br>at 3 years | 0.83<br>CI, 0.70-0.99<br>at 7 years | 0. 0367 | 6 %<br>74 vs 80%<br>at 7 years |

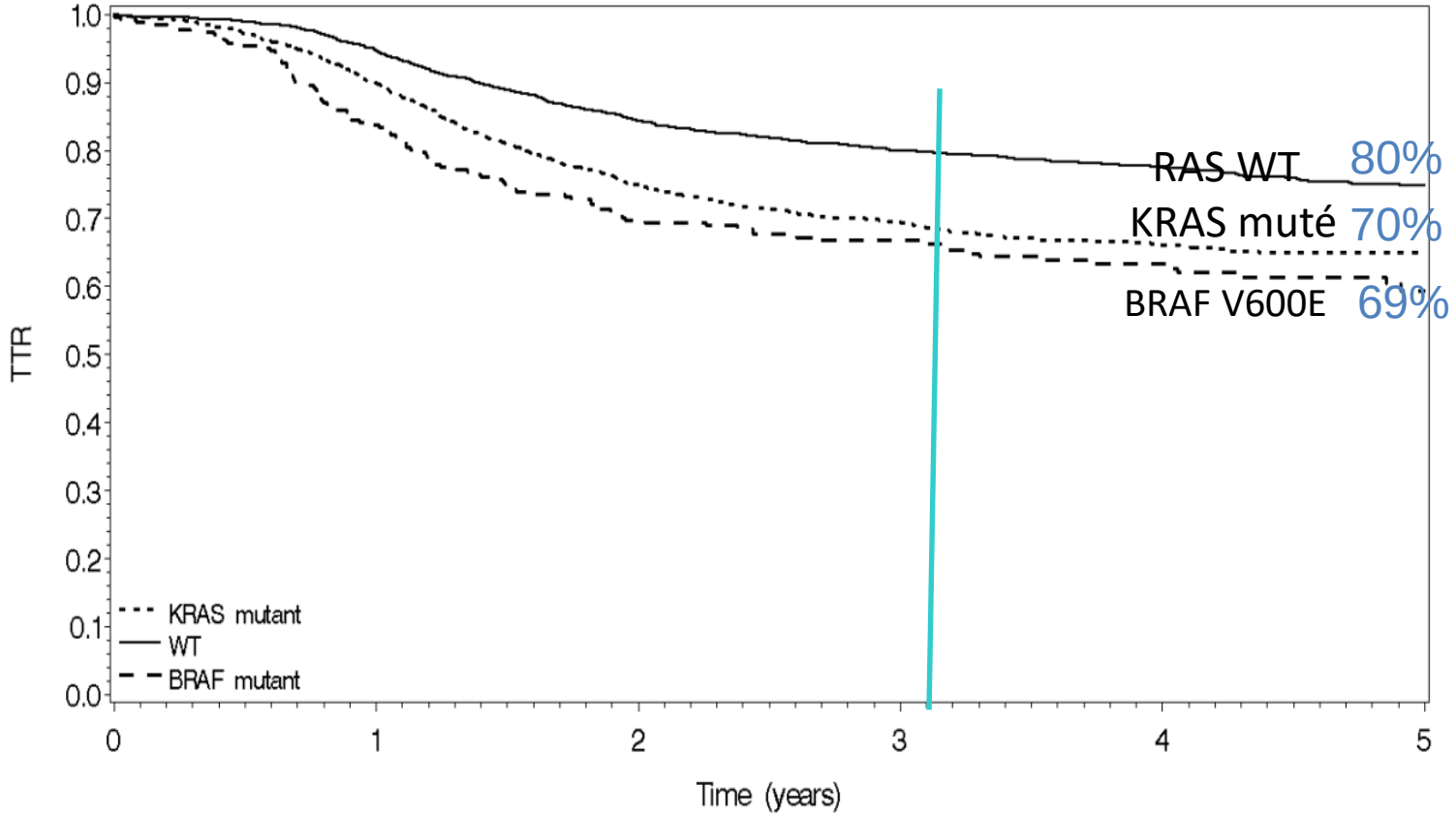
1 André et al. NEJM 2004, 350; 2343-2351 et André T, et al; JCO 2015; *Yothers G, J Clin Oncol 2011; 3 Haller D, J Clin Oncol 2011 et* Schmoll HJ, *J Clin Oncol 2011*

# Combinaisons en adjuvant: les échecs

| | DFS (HR) | p value |
|---|---|---|
| 5FU/LV ± irinotecan | | |
| CALGB 89803 [1] | NR | 0.80 |
| PETACC-3[2] | 0.90 | 0.106 |
| ACCORD2[3] | 1.11 | 0.42 |
| | | |
| Oxaliplatin and fluoroP ± Beva | | |
| NSABP C08[4] | | |
| AVANT (FOLFOX beva)[5] | 0.93 | 0.34 |
| AVANT (XELOX beva) [5] | 1.17 | 0.08 |
| Quasar 2 [8] | 1.07 | 0.44 |
| | 1,06 | 0,5 |
| Oxaliplatin and fluoroP± cetuximab (Kras WT) | | |
| US Intergroup 0147[6] | 1.21 | 0.08 |
| PETACC 8 [7] | 1.092 | 0.5583 |

[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

# PETTAC 8: DFS: KRAS exon 2 et *BRAF*




| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| KRAS mutant | 1450 | 1241 | 1004 | 840 | 479 | 226 |
| WT | 2205 | 2012 | 1640 | 1331 | 847 | 358 |
| BRAF mutant | 279 | 231 | 179 | 146 | 100 | 55 |

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

*Taieb et al. JNCI 2017*

# *RAS, BRAF, MSI* pour stade III
# 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 sujet âgé car si on décide une chimio, indication à une association de fluoropyrimidines et d'**oxaliplatine**
- Recherche d'un déficit en DPD

# Cas particuliers (1): Patients âgés (≥ 70 ans)

- Preuve du concept par Méta-analyse[1] : chimiothérapie à base de 5-FU vs chirurgie seule: bénéfice de survie 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 XELOXA [2] : pas d'amélioration statistiquement significative de la DFS ni de OS

  (mais tests d'interaction entre âge et efficacité de la chimio non significatifs)

  N = 1119 ; HR = 0.94, IC95% 0.78-.13 et HR = 1.04, IC95% 0.85-1.27, respectivement

- Les patients ≥ 70 ans semblent tirer un moindre bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine: **ne pas fermer la porte de oxaliplatine** surtout si T4 et ou N2 (tenir compte de l'état général et des comorbidités)

- **L'étude PRODIGE 34 - ADAGE, en cours d'inclusion**

- FOLFOX donne plus de neutropénie chez patients ≥ 70 ans[3]

1 Sargent D et al; N Engl J Med 2001
2 McCleary NJ et al; J Clin Oncol 2013
3 Goldberg RM, J Clin Oncol, 2006

# Cas particuliers (2): Patients à haut risque cardiaque

- ECG doit être effectué avant fluoropyrimidines
- Consultation avec cardiologue nécessaire en cas d'ATCD cardiovasculaire
- En cas de risque cardiaque élevé ou en cas de cardiotoxicité avérée des fluoropyrimidines: remplacement du 5-FU ou de la capecitabine par le raltitrexed peut être discuté[1], en cas de stade III, d'autant plus que le risque de rechute est important (T4 et/ou N2)
- L'association du raltitrexed à l'oxaliplatine (TOMOX) en situation métastatique: résultats comparables / FOLFOX[2].
- Si à haut risque cardiaque ou avec toxicité cardiaque aux fluoropyrimidines : chimiothérapie adjuvante par TOMOX[3] pour stade III peut se discuter.
- Pour stade II préférable de ne pas faire ou d'arrêter chimio en cas de toxicité cardiaque des fluoropyrimidines (risque > bénéfice)

1 Popov I, Eur J Cancer. 2008
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 phase III trials (12 pays)

  **- SCOT** (UK, Denmark, Espagne, Australie, Suède, New Zealand), **TOSCA** (Italie), **Alliance/SWOG 80702** (US, Canada), **IDEA France (France)**, **ACHIEVE** (Japon), **HORG** (Grèce)

- Réunions régulières du groupe (médecins et statisticiens) pour obtenir consensus sur design, stratégie, méthodologie, et interprétation des résultats

- Mayo Clinic: centre indépendant de statistique de IDEA

Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)
André T et al. Sous presse JCO 2018
Sobrero A et al. Sous presse JCO 2018
Ivenson T et al. Sous Presse Lancet Oncol 2018

# Rationnel de IDEA

- Standard de traitement pour les cancers du côlon de stade III : six mois de chimiothérapie: mFOLFOX6 ou CAPOX

- Neurotoxicité cumulative de l'oxaliplatine (dose-dépendant)
  - 12.5% de neuropathies de grade avec 6 mois de FOLFOX4
  - A 4 ans de la fin du traitement, neuropathies de grade 1, 2, and 3 sont respectivement :11.9%, 2.8%, and 0.7%

- Durée de traitement plus courte sans perte d'efficacité serait un bénéfice pour les patients et les systèmes de santé

Andre et al. J Clin Oncol 2009
André et al . J Clin Oncol 2015

# Plan de l'étude IDEA

- **Objectif**

  Evaluer la ***non-inferiorité (NI)*** de 3m vs 6m

- **Méthode**

  Etude Prospective, poolée avec analyse individuelle des données patients data de six études de phase III

Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Schéma de l'étude IDEA

**Plan d'inclusion ≥ 10,500**

**Stage III Colon Cancer Patients**

**R**

**1:1**

**3 mois**

Choix de l'investigateur
FOLFOX or CAPOX

**6 mois**

FOLFOX: 5FU/LV + Oxaliplatin

CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin

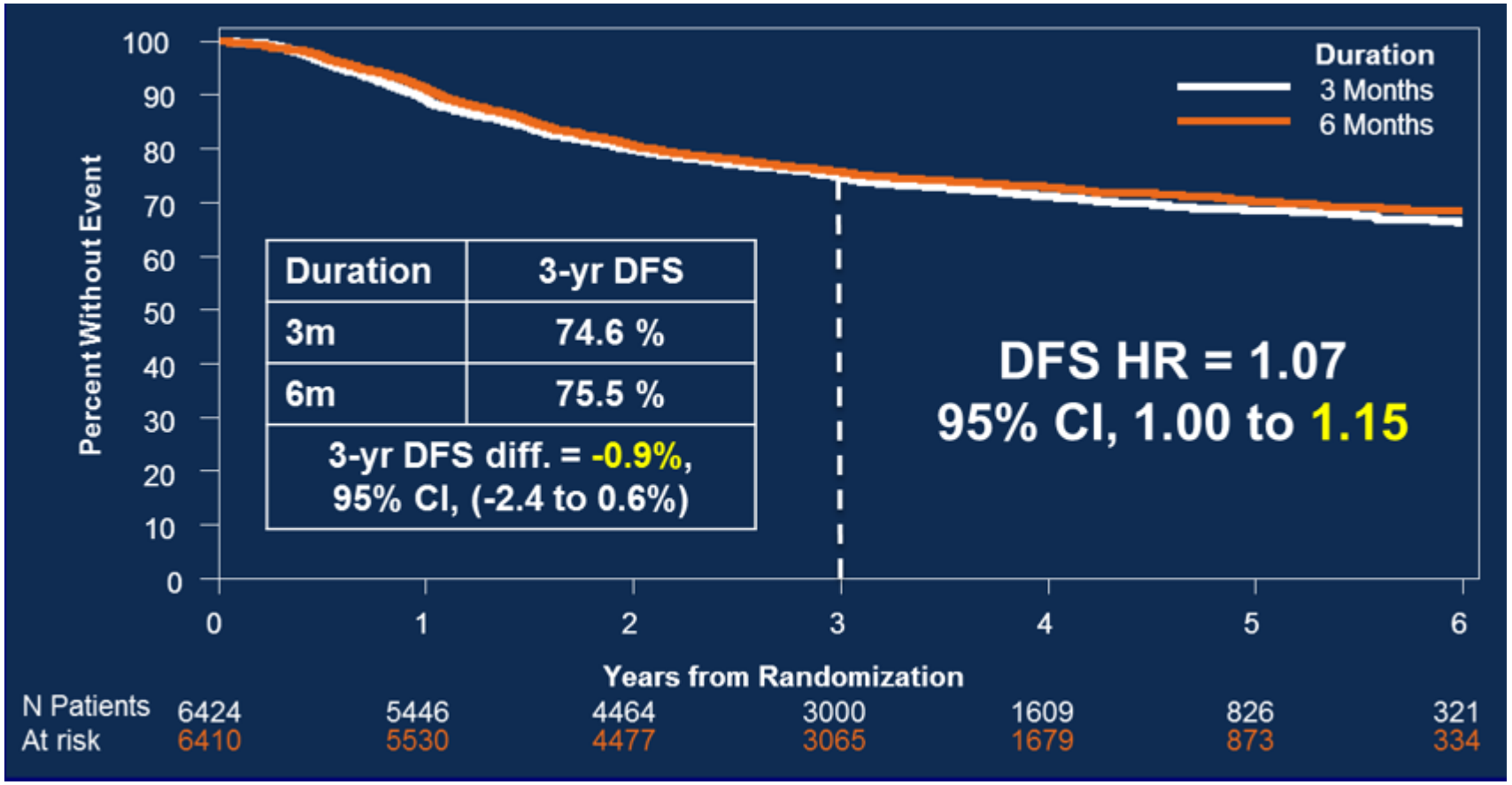
Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Toxicités dans l'étude IDEA

| | FOLFOX | | | CAPOX | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 3m Arm | 6m Arm | p-value[1] | 3m Arm | 6m Arm | p-value[1] |
| **Toutes** | | | | | | |
| G2 | 32% | 32% | <.0001 | 41% | 48% | <.0001 |
| G3-4 | 38% | 57% | | 24% | 37% | |
| **Neurotoxicité** | | | | | | |
| G2 | 14% | 32% | <.0001 | 12% | 36% | <.0001 |
| G3-4 | 3% | 16% | | 3% | 9% | |
| **Diarrhée** | | | | | | |
| G2 | 11% | 13% | <.0001 | 10% | 13% | 0.0117 |
| G3-4 | 5% | 7% | | 7% | 9% | |

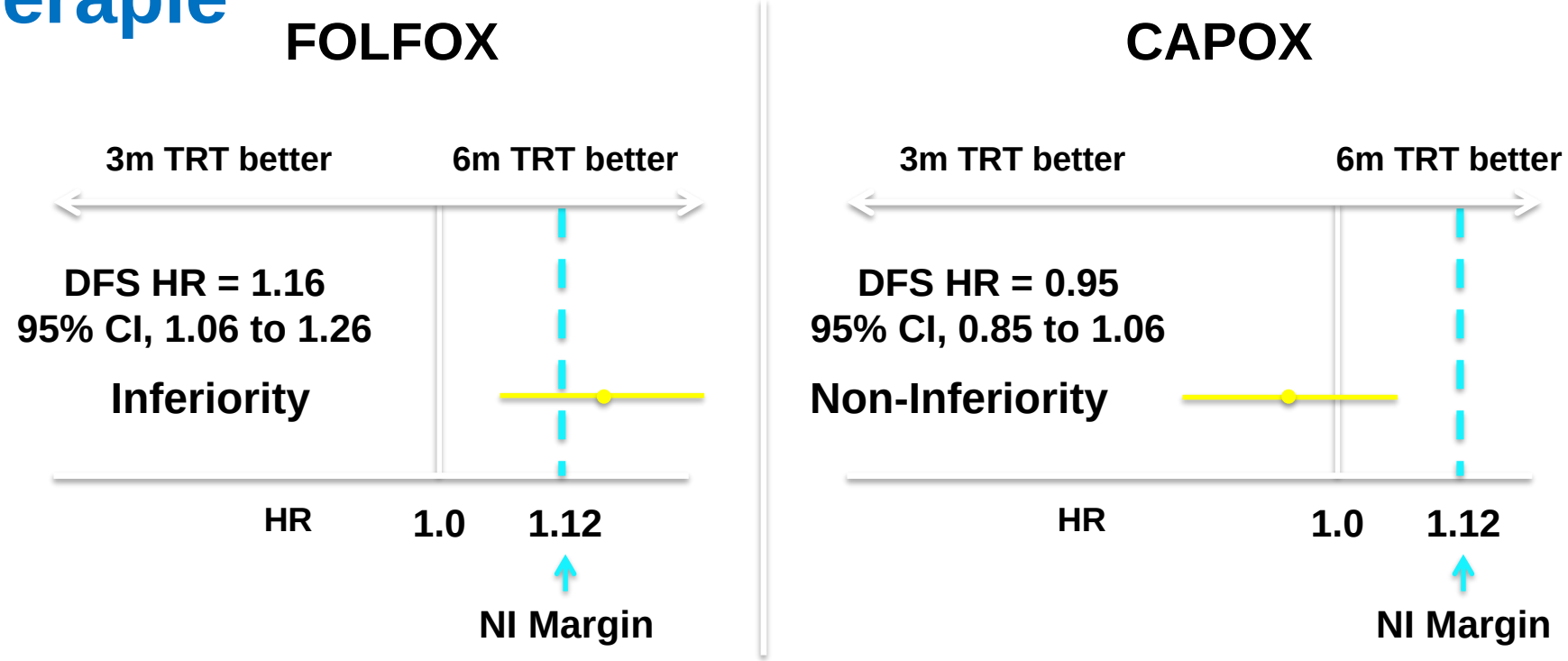
**Dans IDEA France:** après un suivi médian de 3.6 ans (IQR: 2.6-4.8) de la randomisation, les neuropathies de grade 2 et 3-4 étaient de 2% et de 0.5% à 3 mois vs 6% et 2% à 6 mois, respectivement ($P < .0001$)

# Etude IDEA: Analyse de l'objectif principal, la DFS à 3 ans




Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Etude IDEA: Comparaison de la DFS par Protocole de Chimiothérapie

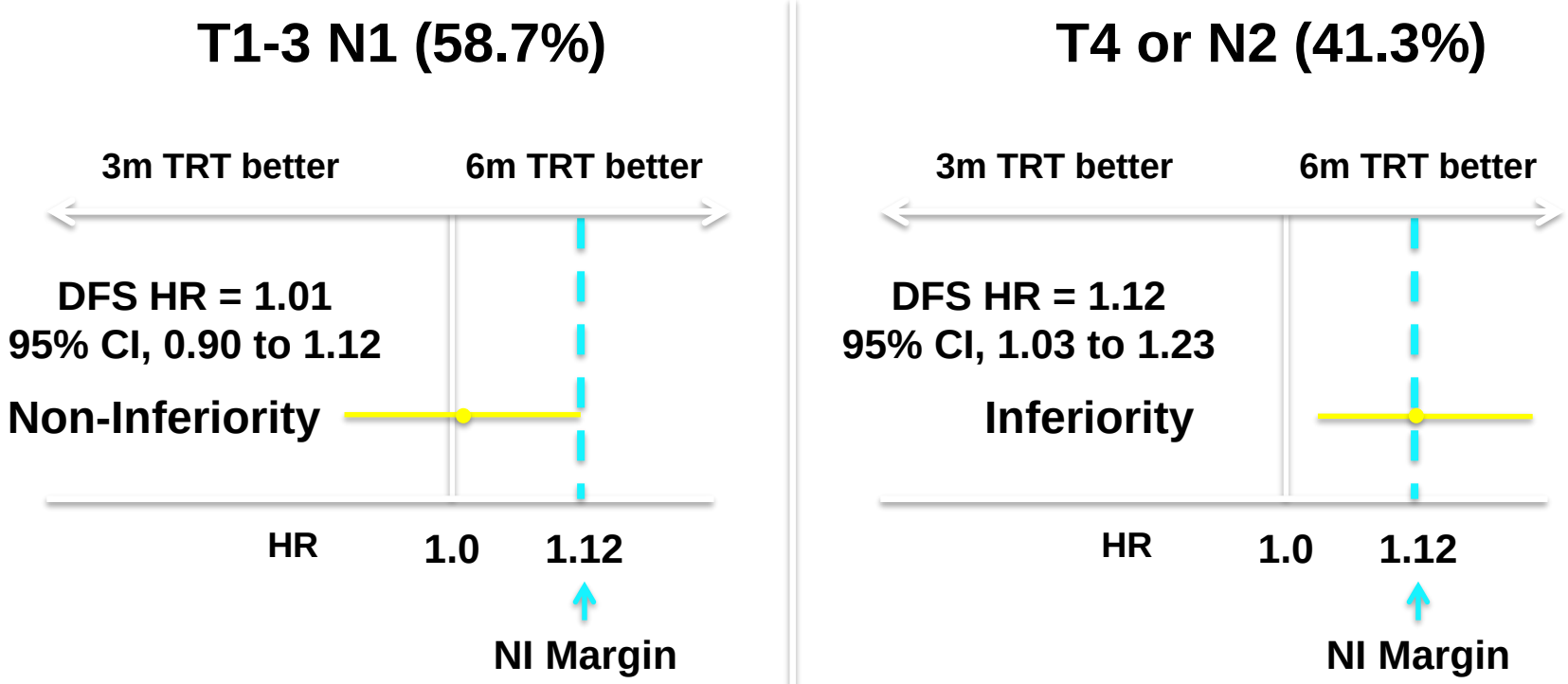



TRT: treatment

Interaction p-value = 0.0051

Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Etude IDEA: Comparaison de la DFS par Groupe à Risque




Interaction p-value = 0.11

TRT: treatment

Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Recommandations de IDEA

| | | Regimen | |
|---|---|---|---|
| | | CAPOX | FOLFOX |
| Groupe À Risque | Low-risk (T1-3 N1) ~60% | 3 mois | (3-)6 mois |
| | High-risk (T4 et/ou N2) ~40% | 3(-6) mois | 6 mois |

Grothey A et al. NEJM 2018 (29 mars 2018)

# Cancer du côlon non métastatique TNCD 2018

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

- **La durée d'administration de la chimiothérapie dépend du niveau de risque de récidive et du choix du schéma de chimiothérapie :**
  - Si stade III à bas risque (T1-3, N1, M0) : **CAPOX 3 mois** ou FOLFOX administré pendant 6 mois. L'alternative est FOLFOX administré pendant 3 mois.

  - Si stade III à haut risque (T4, N1-2, M0 et T1-3, N2, M0) : **FOLFOX ou CAPOX pendant 6 mois**. L'alternative est CAPOX administré pendant 3 mois.

- **Arrêt de l'oxaliplatine si** grade 2

# Pronostic des patients avec stade II et III dMMR/MSI : Qui faut-il traiter ?

- Pour stade II, MSI/dMMR = facteur pronostic très fort
  - DFS à 3 ans = 90% après chirurgie sans chimiothérapie[1-4]
  - MSI/dMMR = facteur de résistance au 5FU seul.
  - **Pas d'indication à un traitement adjuvant sauf T4b (avis d'expert)**

- Pour stade III, MSI/dMMR = facteur pronostic plus modéré
  - DFS à 3 ans = 47-61 % sans chimiothérapie[3]
  - MSI/dMMR = facteur de résistance au 5FU seul
  - Efficacité de association fluoropyrimidines et + oxaliplatine[5-7].
  - **indication à 3 à 6 mois de fluoropyrimidines/oxaliplatine** (idem 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* ASCO2014 ; 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

# Points Forts à retenir

- Pour les stades II, le principal facteur de risque de rechute qui doit faire discuter 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 3 mois (4 cycles).
- En cas de stade III,T4 et/ou N2: 6 mois FOLFOX6m (12 cycles) ou CAPOX (8 cycles)
- Arrêt de oxaliplatine en cas de neuropathie de grade ≥2

JFHOD 2018
PARIS
Thématique
LA DOULEUR
Invitée :
LA ROUMANIE
SNFGE
22/25 MARS
Merci pour votre attention