



Evolution des standards du traitement adjuvant des cancers du côlon

Après exérèse d'un cancer colique de stade II ou III, il existe un risque de récurrence essentiellement métastatique, rendant compte d'une survie spontanée à 5 ans voisine de 70% et 50% respectivement. Il faut donc admettre que chez les patients développant une récurrence, un ou des foyers tumoraux non détectables en pré et per-opératoire ont été laissés en place. Sous l'effet des facteurs de croissance nécessaires à la cicatrisation et de la levée de l'inhibition exercée par la tumeur primitive sur le développement tumoral, ces résidus non décelés aboutiront à l'éclosion d'une récurrence. La chimiothérapie adjuvante a pour but d'empêcher le développement métastatique de métastases en éradiquant le plus précocement possible les foyers tumoraux résiduels. Les moyens à notre disposition en situation adjuvante sont donc théoriquement les mêmes que ceux utilisés en phase métastatique. Cependant, l'analyse des résultats d'un traitement adjuvant nécessite un recul très largement supérieur à celui d'une étude en phase métastatique. A cet égard, le critère de jugement principal habituel représenté par la survie globale à 5 ans semble pouvoir être avantageusement remplacé par la survie sans récurrence à 3 ans en raison de la très forte corrélation récemment démontrée entre ces deux notions [1]. Ce nouveau critère de jugement entériné à l'unanimité par la Food and Drug Administration

(FDA) permettra de proposer en routine des nouveaux traitements s'étant révélés supérieurs au standard avec un gain de temps de 2 ans.

Bref historique : l'avènement du 5FU

Considérée naguère comme inutile par l'immense majorité des cliniciens, la chimiothérapie adjuvante a vu son avènement se concrétiser en 1990 à la suite de la publication de Moertel *et al.* dans le *New England Journal of Medicine* [2]) montrant, chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III, une augmentation de la survie globale à 5 ans grâce à une association de 5FU et de lévamisole administrée pendant un an. Ces résultats ont été actualisés avec un plus grand recul et sont à la base de la conférence de consensus du NIH déclarant le schéma 5FU/lévamisole comme standard thérapeutique des stades III, et comme non éthiques, les études comportant un bras contrôle non traité dans cette situation.

Les études suivantes se sont attachées à définir des traitements plus efficaces et moins toxiques. Ainsi, le FUFOL (5FU et acide folinique administrés en bolus 5 jours consécutifs tous les 28 jours pendant 6 mois) est devenu le standard recommandé lors de la conférence de consensus de Paris en 1998 [3-5].



G. LLEDO (Lyon)

Remplacement du FUFOL par le LV5FU2

Le protocole LV5FU2 est une combinaison de 5FU bolus en continu après perfusion initiale d'acide folinique, administrée deux jours de suite tous les 14 jours. Ce schéma validé en situation métastatique a été logiquement comparé en situation adjuvante au FUFOL, standard de l'époque, dans une étude du GERCOR réunissant 905 patients de stades II et III [6]. Une double randomisation permettait à chaque traitement d'être délivré pendant 6 ou 9 mois. Il ne fut observé aucune différence de survie sans rechute ou de survie globale entre les deux bras, et ce, quelle que soit la durée du traitement, alors que la toxicité de grade 3/4 se révélait très largement diminuée (11 vs 27%) dans le bras LV5FU2 qui pouvait alors être considéré comme le nouveau standard.

L'émergence des bithérapies en adjuvant

Les bithérapies (FOLFOX, FOLFIRI) qui avaient montré clairement leur supériorité sur le 5FU/acide folinique en

Tirés à part : Gérard Lledo, Clinique Saint-Jean, 30, Rue Bataille - 69008 Lyon.

première ligne métastatique, ont alors été testées en adjuvant.

Bithérapies 5 FU-Oxaliplatine

L'ÉTUDE INTERNATIONALE MOSAIC [7]

L'étude internationale MOSAIC a donc comparé le nouveau standard LV5FU2 à un schéma thérapeutique de type FOLFOX4 (LV5FU2 + oxaliplatine 85 mg/m²), administrés pendant 6 mois.

Les 2 246 patients ont été inclus en moins de 2 ans et demi. Les populations des deux bras étaient rigoureusement semblables. Quarante pour cent des patients avaient un cancer de stade II et 60% de stade III. Il était noté 18% d'occlusions et 7% de perforations inaugurales dans les deux bras.

La survie sans rechute à 3 ans, stades II et III confondus, était de 78,2% dans le bras FOLFOX4 *versus* 72,9% dans le bras LV5FU2 ($p = 0,002$; *hazard ratio* 0,77 [0,62-0,92]). Ce résultat signifie une réduction de 23% du risque de rechute dans le bras FOLFOX4. Cette réduction était de 24% pour la sous-population des stades III, et de 18% pour celle des stades II.

Une toxicité de grade 3 neurologique a été observée en fin de traitement chez 12,4% des patients du bras FOLFOX4, mais elle fut presque totalement régressive puisque seuls 1% et 0,5% des patients gardaient une neuropathie de grade 3 respectivement 12 et 18 mois après la fin du traitement. Le nombre de décès toxique, 0,5% des patients, l'un des plus bas enregistrés dans les études adjuvantes, a été identique dans les deux bras.

Cette étude est donc positive pour son objectif principal. Le FOLFOX4 est ainsi le premier traitement combiné qui a montré un avantage comparativement au 5FU modulé dans le traitement adjuvant des cancers coliques, et l'étude Mosaïc marque une étape majeure dans l'histoire du traitement adjuvant du cancer colique. Ces résultats ont permis l'enregistrement de l'oxaliplatine associé au 5FU et à l'acide folinique, dans le traitement adjuvant des cancers coliques de stades III et dès lors, le protocole Folfox 4 a pu

être considéré comme le standard dans cette indication.

A l'ASCO 2005, une actualisation des résultats de Mosaïc a été présentée par Aimery de Gramont [8]. Avec un suivi médian de 56,2 mois, on a pu constater que chez les patients opérés d'une tumeur de stade III, les taux de survie globale étaient à 4 ans de 80,2% dans le bras FOLFOX 4 et de 77% dans le bras LV5FU2, soit un gain brut de 3,2% *versus* 2,1% sur les données de suivi à 3 ans présentées initialement. De même, une majoration régulière des gains de survie sans progression (DFS) au profit du bras Folfox 4 a été notée, avec pour l'ensemble des patients (stades II et III), un gain brut de 6,6% en survie sans récurrence à 4 ans *versus* un gain brut de 4,9% à 3 ans.

ESSAI AMÉRICAIN DU NSABP C07 [9]

Cet essai, dont les résultats ont également été communiqués lors de l'ASCO 2005, se révèle être le sosie exact de l'étude Mosaïc pour son schéma et ses résultats ! Il a randomisé 2 492 patients ayant un cancer colique stade II ou III, opéré de façon carcinologique entre un traitement par 5FU- acide folinique en bolus ou le même schéma avec oxaliplatine (bras FLOX). Les deux populations étaient bien équilibrées pour l'ensemble des paramètres de l'étude avec 28% de patients ayant une tumeur de stade II (pN0), et 72% de stade III. A 3 ans, il existait pour la population globale un gain indiscutable en terme de taux de survie sans progression, qui était l'objectif principal de l'étude avec 76,5% dans le bras FLOX *versus* 71,6% dans le bras 5FU-AF, soit une réduction du risque relatif de rechute de 21% (IC 95 [0,67-0,93], $p < 0,004$). Il fut déploré 1% de décès toxique dans chaque bras et plus de toxicités de grade 3 et 4 dans le bras expérimental. En ce qui concerne la neurotoxicité liée à l'oxaliplatine, seuls 8% de grade 3 étaient notés avec une récupération à un an chez 99,4% des patients.

Bithérapie 5FU-Irinotécan

L'ÉTUDE CALGB C89803 [10]

Elle a randomisé 1 264 patients opérés d'un cancer colique de stade III entre

un traitement par 5FU bolus/acide folinique hebdomadaire et le même traitement associé à de l'irinotécan à la dose de 125 mg/m² administré 4 semaines sur 6 (schéma IFL qui au début de l'essai, était le standard de première ligne métastatique aux Etats-Unis). Les inclusions ont été stoppées en raison d'une absence de différence en termes de survie sans récurrence, de survie globale (les résultats de l'IFL semblaient même moins bons) et d'un surcroît net de toxicité dans le bras IFL : 2,8% de décès toxiques *versus* 1% dans le bras contrôle ($p = 0,008$).

Ces résultats écartent définitivement l'IFL de toute utilisation en situation adjuvante et confirme les résultats enregistrés par ce schéma en phase métastatique, où il s'était montré inférieur et plus toxique que Folfox 4 en première ligne thérapeutique.

ESSAI ACCORD 02 [11]

Cette étude française s'adressait aux patients opérés d'un adénocarcinome colique à risque élevé de récurrences (p T3T4 N2 ou p T3 T4N1 avec occlusion ou perforation inaugurales) qui étaient randomisés en 2 bras LV5FU2 et LV5FU2 + Irinotécan. Malheureusement, un déséquilibre de randomisation a vu 31,2% de malades avec tumeur pT4 dans le bras avec irinotécan *versus* 21,7% dans le bras LV5FU2 ($p = 0,015$). Il existait en outre plus de patients avec envahissement ganglionnaire massif (plus de 15 ganglions envahis) dans le bras expérimental (9% *versus* 2% ($p = 0,004$)). Enfin la dose-intensité reçue dans le bras expérimental a été mauvaise avec plus de 22% de cycles retardés ou réduits *versus* 2,5% dans le bras contrôle ($p < 0,001$). Ceci a abouti à obtenir une meilleure survie sans maladie à 3 ans dans le bras contrôle, même après ajustement sur le pT et le pN.

L'ESSAI V307 [12]

Cet essai international de grande ampleur randomisait les patients de stades II et III également en 2 bras LV5FU2 et LV5FU2 + Irinotécan. Un déséquilibre de randomisation était là encore présent avec 17% de tumeurs pT4 dans le bras avec irinotécan *versus* 13% dans le bras LV5FU2 ($p = 0,006$).

Par ailleurs, l'objectif principal était plus sévère que celui des essais Mosaic et C07, avec comme critère de jugement, l'amélioration de la DFS à 3 ans mais en utilisant une définition incluant comme rechute de la maladie la survenue d'autres cancers. Cet objectif n'était pas atteint spontanément faisant de cet essai un essai négatif. Toutefois, avec un ajustement sur le pT, il existait un avantage en faveur du bras irinotécan.

Place des drogues orales

En situation métastatique, la capécitabine et l'UFT avaient montré, en monothérapie, une efficacité au moins comparable à celle du FUFOL avec une moindre toxicité. Leur efficacité en situation adjuvante vient d'être évaluée par les résultats des essais C06 et X-ACT.

L'étude C-06 du NSABP [13] a randomisé 1 608 patients de stades II (46%) et III (54%) entre un bras UFT + acide folinique (300 mg/m² + 90 mg en 3 prises) 4 semaines sur 5 pendant 5 cycles et un bras contrôle par FUFOL type Roswell Park (schéma hebdomadaire 6 semaines sur 8) pendant 3 cycles. Avec un suivi médian de plus de 5 ans, il n'apparaît aucune différence significative en termes de survie globale (78,7%), ni de survie sans rechute (74% pour UFT *versus* 76,4%, $p = 0,62$). La toxicité des deux protocoles était également identique (en particulier pour les toxicités digestives), de même que la qualité de vie dans les deux bras.

L'ESSAI X-ACT (14)

Cet essai a comparé la capécitabine au standard américain de l'époque : le FUFOL Mayo Clinic. Entre 1998 et 2001, 1 987 patients, tous opérés de cancers coliques stade III ont été randomisés. Le bras capécitabine ($n = 1004$) recevait 1 250 mg/m² matin et soir deux semaines sur trois, pour une durée totale de 24 semaines, ce qui correspondait dans le bras témoin ($n = 983$) à 6 cures.

A 3 ans, il existait une différence à la limite de la significativité pour la survie sans maladie à 3 ans (objectif principal de l'étude) : 64,2% *versus* 60,6%

($p = 0,05$). De même, la survie globale à 3 ans, bien que supérieure pour le bras capécitabine, ne l'était pas de façon significative (81,3% *vs* 77,6%, $p = 0,07$) ; la toxicité était significativement inférieure pour la capécitabine pour tous les items envisagés à l'exception du syndrome main-pied.

En pratique, les résultats obtenus par les drogues orales sont bien sûr bien inférieurs à ceux du FOLFOX 4 et pousseraient plutôt à une comparaison oxaliplatine + drogue orale *versus* FOLFOX.

En conséquence, ces résultats nous indiquent simplement que si un traitement adjuvant de type 5Fu/acide folinique est indiqué, une drogue orale pourra s'y substituer sans aucune perte de chances, avec sans doute une préférence pour la capécitabine qui a reçu une AMM dans cette indication.

Le problème des stades II

Le débat principal actuel porte sur l'indication d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés d'un cancer colique de stade II. Tous les essais portant sur une population globale de stades II et III ayant montré un avantage en survie pour une chimiothérapie adjuvante ont vu ce résultat se confirmer sur le plan statistique pour le sous-groupe des stades III, alors que les différences n'étaient pas significatives pour le sous-groupe des stades II. Cet état de faits est explicable, en partie par le meilleur pronostic spontané des stades II engendrant un manque de puissance des analyses en sous-groupe. En fait, aucune étude à ce jour ne s'est donnée les moyens de montrer une différence significative dans la population des stades II. Il a été calculé qu'une étude prospective de traitement adjuvant concernant les stades II avec bras contrôle, nécessiterait pour détecter un bénéfice significatif de survie à 5 ans au moins 5000 patients. Cependant, en l'absence de démonstration formelle d'un intérêt du traitement dans cette

sous-population, plusieurs éléments de réflexion sont à la disposition du praticien.

Résultats du deuxième volet de l'étude britannique QUASAR [15]

D'une façon pragmatique, les résultats du deuxième volet de l'étude britannique QUASAR apportent des éléments en faveur d'un traitement des stades II.

Un groupe de 3 239 patients dont l'indication de chimiothérapie adjuvante n'apparaissait pas évidente à leur praticien a été randomisé en 2 bras : chimiothérapie adjuvante à base de 5FU/acide folinique ou observation. 91% des patients avaient été opérés d'un cancer colique de stade II et 21% des patients avaient une tumeur rectale. A 5 ans, le taux de rechutes était de 22,2% dans le groupe traité *versus* 26,2% dans le groupe non traité, soit une diminution du risque de rechutes de 22% (RR 0,78 [0,67-0,91] ; $p = 0,001$). De même, le groupe traité avait une meilleure survie globale à 5 ans : 80,3% *versus* 77,4% (RR de décès 0,83 [0,71-0,97], $p = 0,02$). L'analyse en sous-groupe selon l'âge montrait un bénéfice évident avant 70 ans, devenant très marginal chez les patients plus âgés.

Malgré une population hétérogène de patients traités et l'utilisation de traitements non standardisés, cette étude semble indiquer clairement un bénéfice en faveur d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU/acide folinique après résection d'un cancer colique de stade II, surtout avant l'âge de 70 ans.

La méta-analyse publiée par Sharlene Gill [16]

Elle a regroupé 7 études de traitements adjuvants avec bras contrôle sans traitement, réunissant au total 3 302 patients, dont 1 440 patients de stade II. En analyse univariée chez les patients de stade II, la chimiothérapie par 5FU permettait d'obtenir un bénéfice significatif en termes de survie sans récurrence à 5 ans (72% *versus* 76% ; $p = 0,0490$) mais non en termes de

CONCLUSIONS PRATIQUES

Les données aujourd'hui acquises permettent de tirer les conclusions pratiques suivantes :

- Les résultats de l'étude Mosaïc sont suffisamment probants pour que l'on envisage le traitement adjuvant des patients de stade III selon le schéma FOLFOX 4, considéré comme le nouveau standard validé par une AMM.
- Il en va de même pour les patients opérés d'un cancer de stade II à risque : formes occlusives ou perforatives inauguraux, T4, nombre de ganglions examinés inférieurs à 10, formes peu différenciées et formes avec embolies vasculaires.
- Le traitement des patients de stade II « non à risque » pourra s'envisager au cas par cas, son bénéfice, quoique modéré, semblant finalement établi surtout chez les sujets de moins de 70 ans. Le choix du protocole se portera alors en France, essentiellement sur des schémas de type LV5FU2 administrés pendant 6 mois ou une drogue orale comme la capécitabine.
- Une table précise, établissant les gains attendus en survie globale et sans récurrence à 5 ans des différents traitements en fonction du stade de la maladie, du grade de la tumeur et de l'âge du patient, disponible sur www.mayoclinic.com/calcs, pourra aider le praticien dans les cas d'indication non évidente de traitement adjuvant.
- Dans le futur, les facteurs pronostiques issus de la biologie moléculaire permettront de déterminer les patients de stade II, candidats à une chimiothérapie adjuvante.
- Les progrès thérapeutiques à venir avec notamment l'adjonction de traitements ciblés passeront *in fine* par l'inclusion du plus grand nombre de patients dans de larges études contrôlées.

survie globale à 5 ans (80 *versus* 81 % ; $p = 0,1127$). Une diminution de risque de rechutes de 17% et de décès de 15% était obtenue par le traitement adjuvant pour les stades II, alors qu'elle était notée respectivement à 40 et 35% pour les stades III.

Résultats de l'étude MOSAIC pour les stades II [17]

Bien qu'une analyse de sous-groupe n'ait pas été prévue dans le schéma de l'essai MOSAIC, les résultats détaillés des patients de stade II (40% de l'effectif global) ont été précisés : la réduction du risque relatif est globalement de 20% (HR 0,80 [0,56-1,15]), mais en isolant les 576 patients de stades II à risque (T4, nombre de ganglions examinés inférieur à 10, occlusion ou perforation inaugurale, tumeur peu différenciée ou avec embolies vasculaires), on constate que le FOLFOX4 permet un gain de 28% du risque relatif de rechutes (HR 0,72 [0,48-1,08]) équivalent à celui obtenu dans les stades III.

En conclusion pour les stades II

En réalité, en dehors des formes clairement à risque tel qu'indiqué ci-dessus, l'impact d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU modulé après résection d'un cancer colique de stade II semble être à présent démontré essentiellement chez les patients de moins de 70 ans, mais reste certainement faible et tout le monde s'accorde à dire que l'on a besoin de sélectionner les patients sur d'autres critères que le seul stade de la maladie. Les facteurs pronostiques péjoratifs qui pourraient être les plus discriminants pour recommander un traitement adjuvant chez les patients de stade II sont, notamment, la perte du chromosome 18q, et l'existence d'un statut MMS (*microsatellite stability*). L'établissement d'un « profil » (ou signature) génétique de la tumeur par la technique des *micro-arrays*, devrait également permettre un affinement majeur de l'appréciation du pronostic de ces lésions et donc des indications de chimiothérapie adjuvante.

RÉFÉRENCES

1. Sargent D et al. Disease-Free Survival Versus Overall Survival as a Primary End Point for Adjuvant Colon Cancer Studies: Individual Patient Data from 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol*; 2005: 8664-70.
2. Moertel CG et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
3. Wolmark N et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553-9.
4. Mamounas EP et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes'B versus Dukes'C colon cancer: results from four NSABP adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-55.
5. IMPACTB2 investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-3.



6. André et al. Semi-monthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomised trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2896-903.
7. André T et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
8. de Gramont A et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3501 (abst).
9. Wolmark N et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3500 (abst).
10. Saltz L et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 3500 (abst).
11. Ychou M et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3502 (abst).
12. Van Cutsem E et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3500 (abst).
13. Wolmark N et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 3508 (abst).
14. Twelves C et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.
15. Gray et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 3501 (abst).
16. Gill S et al. Pooled analysis of Fluorouracil based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806.
17. Hickisk et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 3508 (abst).

