



Cancer colique de stade II : quel traitement adjuvant pour quels patients ?

Emmanuel Mitry

Département d'oncologie médicale
Institut Curie - Paris/St-Cloud
Université Versailles St-Quentin





Conflits d'intérêt en rapport avec la communication : aucun



Objectifs pédagogiques

- Savoir reconnaître les stades II à haut risque
- Connaitre les indications d'une chimiothérapie adjuvante
- Connaitre les protocoles de chimiothérapie et leurs toxicités



Classification TNM (7^e révision)

Stade II

- IIA : pT3N0M0 (T3 : sous-séreuse)
- IIB : pT4aN0M0 (T4a : péritoine viscéral)
- IIC : pT4bN0M0 (T4b : organe de voisinage)

Environ un quart des tumeurs coliques



Pronostic

- SEER 1992-2004
- 109 953 cancers coliques
- Survie relative à 5 ans

Stade	SR à 5 ans
-------	------------

IIA (T3)	87
----------	----

IIB (T4a)	80
-----------	----

IIC (T4b)	58
-----------	----

Stade II "à haut risque"



Stade II "*à haut risque*"

- **Pas de consensus**
 - **Critères cliniques et anatomopathologiques**
 - tumeurs perforées ou en occlusion
 - T4
 - moins de 12 ganglions examinés
 - adénocarcinome peu différencié
 - présence d'embolies veineux
 - présence d'engainements périnerveux
-





Stade II "à *haut risque*"

- **De nombreux autres facteurs pronostiques rapportés**
 - ratio neutrophile sur lymphocyte
 - budding
 - stroma intra-tumoral
 - taux d'ACE
 - ...
- **Non utilisés en pratique**



Biomarqueurs moléculaires

- **MSI+**
 - Séries rétrospectives et prospectives
 - Bon pronostic survie sans récurrence, survie globale

- **Perte d'hétérozygote 18q**
- **Faible expression SMAD4**



Profils génomiques (1)

- **Oncotype DX** (GenomicHealth Inc.)
 - standardisé, validé, commercialisé
 - expression de 12 gènes (RT-PCR), paraffine
 - 3 groupes à risque de récurrence (bas, intermédiaire, élevé)
 - indépendant (MSS, facteurs histopronostiques habituels)

- **Coloprint** (Agendia)
 - 18 gènes, tissu congelé
 - en cours de validation (essai prospectif PARCS)



Profils génomiques (2)

- **CoIDX** (Almack Group Limited Ltd.)
 - puce Affymétrie, paraffine
 - en cours de développement
 - **Colo Guide EX**
 - expression de 132 gènes
 - développé spécifiquement pour les stades II
 - **Onco Defender-CRC**
 - expression de 5 gènes
 - stades I et II
-

Profil génomique (3)

- Signature **pronostique** basée sur l'expression de 6 **micro**
- Signat
- Valeur
- Peu c

**Identification tumeurs à risque de récurrence
(facteur pronostic)**

MAIS

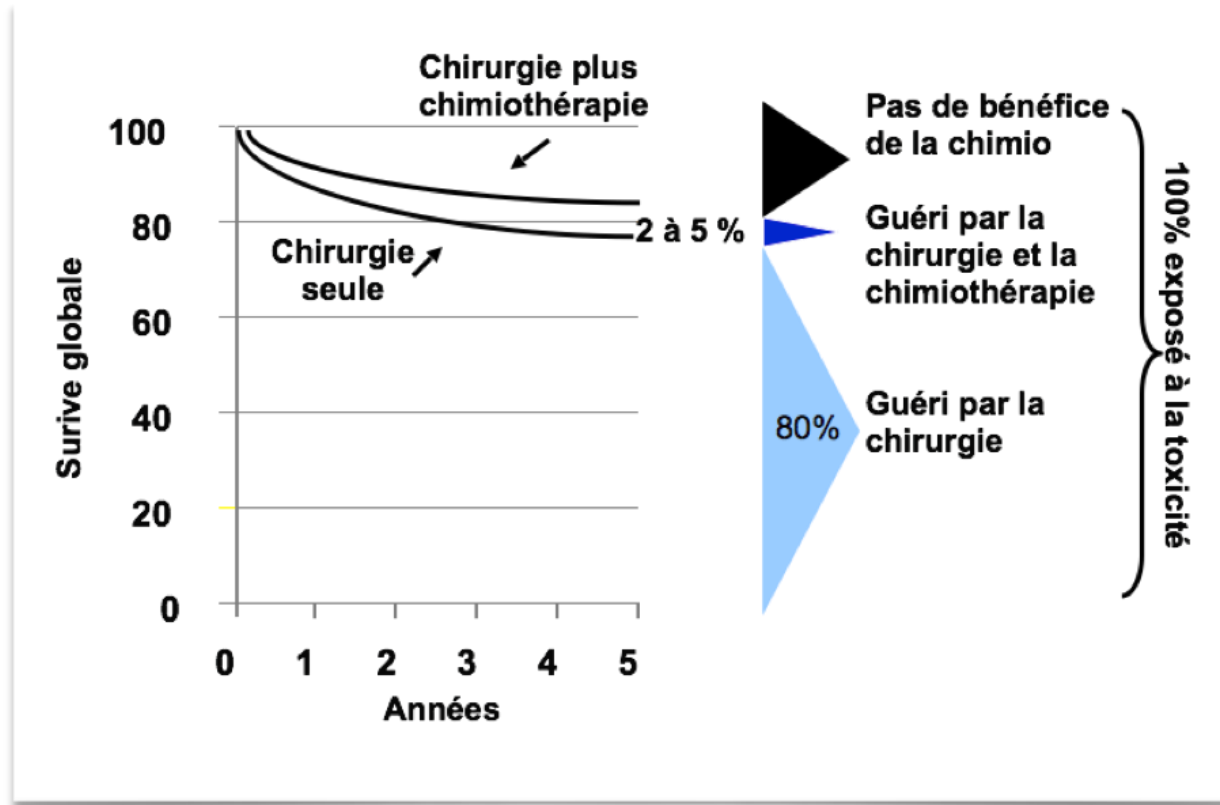
**bénéfice CT adjuvante
en cas de tumeur à haut risque ?
(facteur prédictif)**

MSS



CT adjuvante et stade II ?

- Diminuer la mortalité par récurrence d'un cancer colique opéré à visée curative



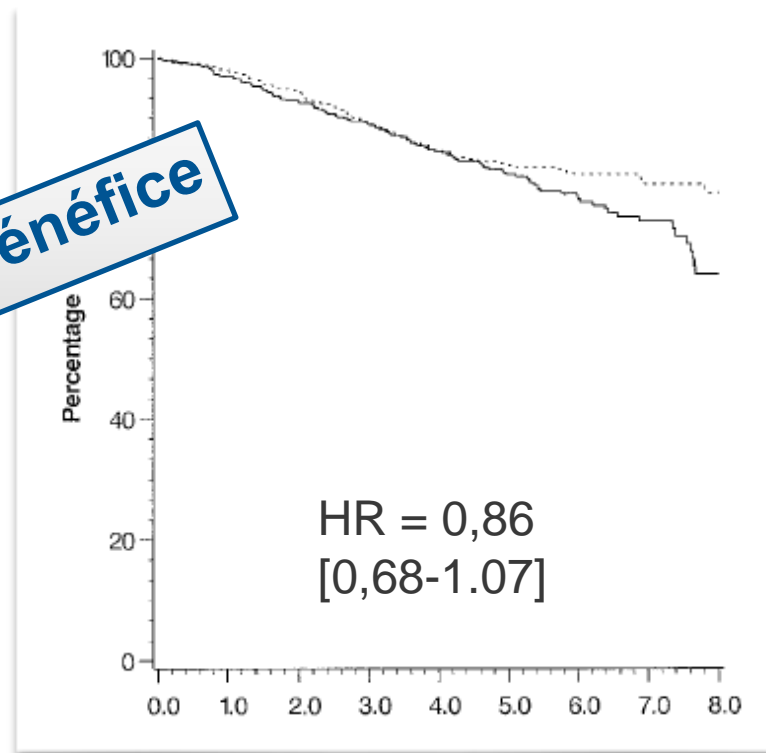
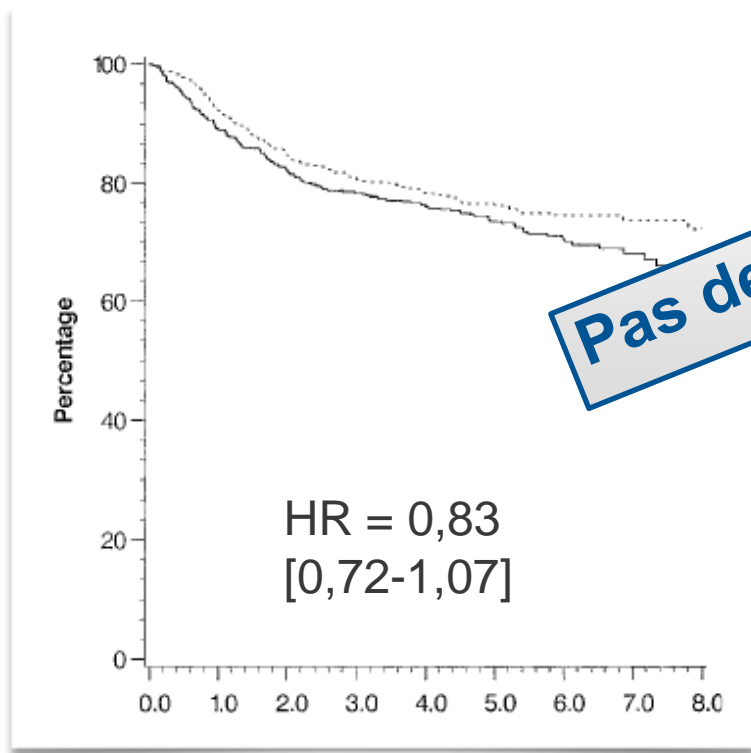
Primum non nocere, deinde curare

CT adjuvante par 5FU (1)

IMPACT-2 (1060 stades II - 5 essais)

Survie sans récurrence

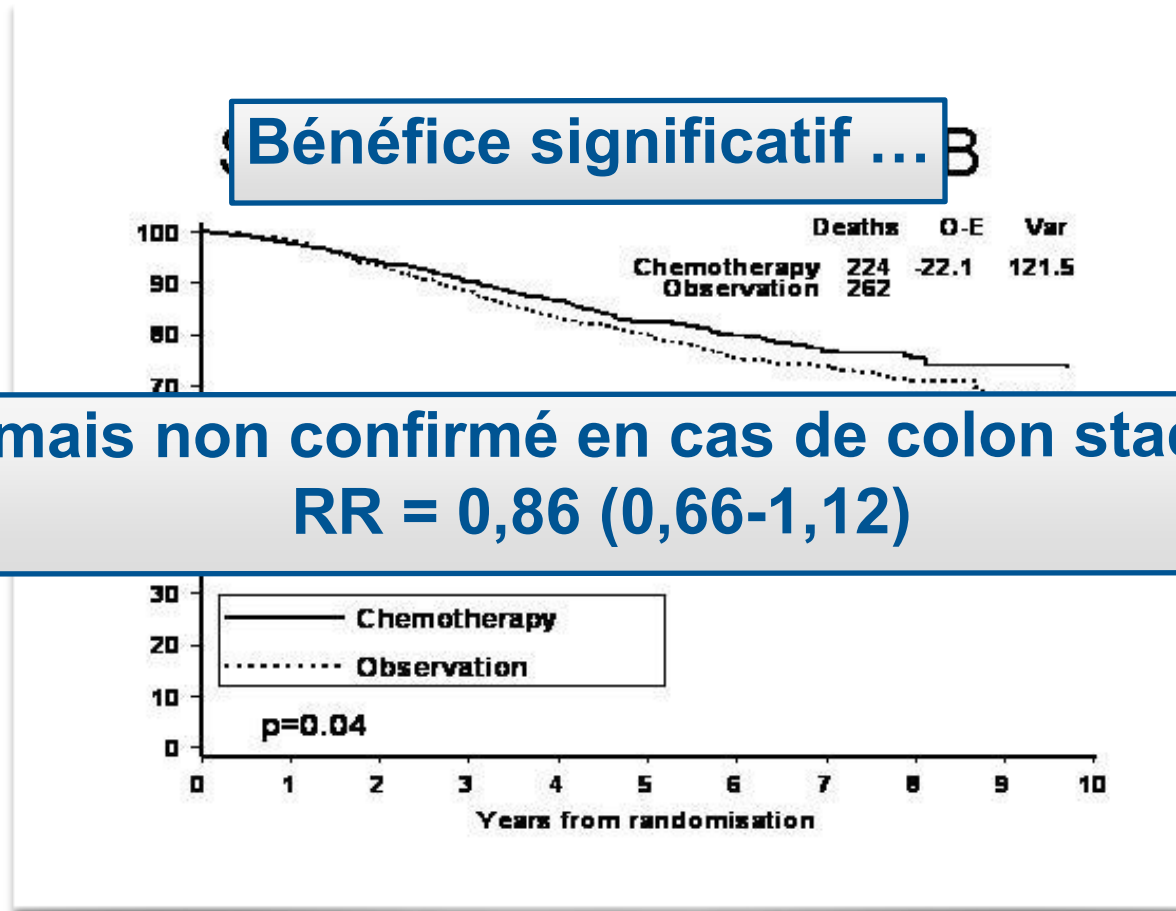
Survie globale



Pas de bénéfice

CT adjuvante par 5FU (2)

QUASAR

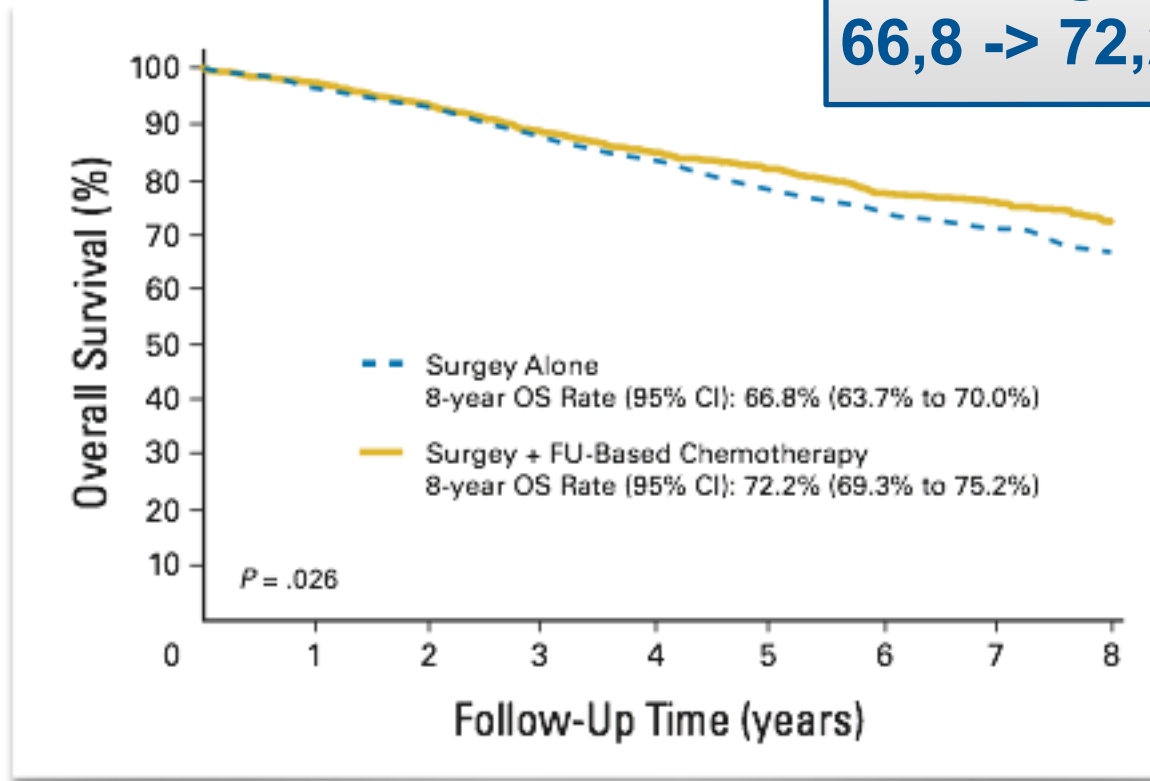


CT adjuvante par 5FU (3)

ACCENT

- Données individuelles
- 18 essais de phase III (1978-1999)
- 20 898 patients (st II + III)

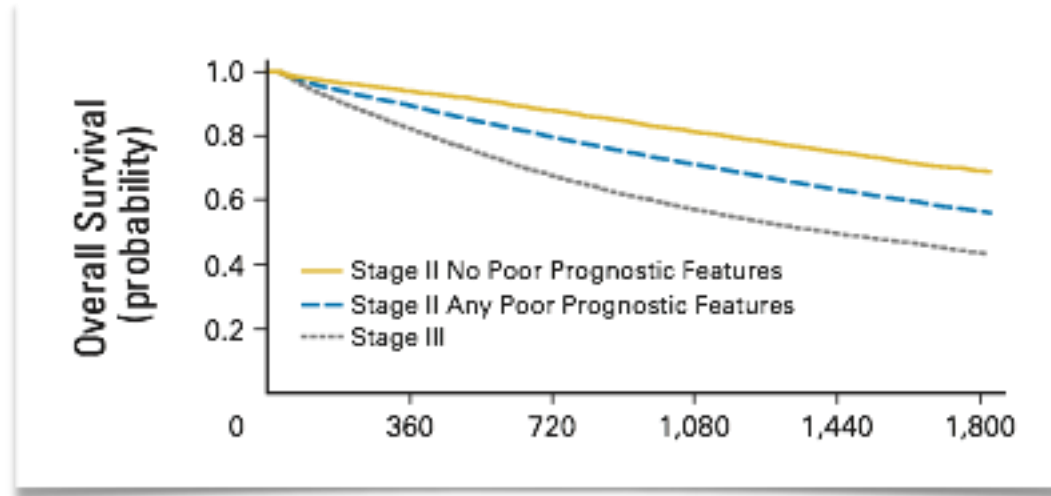
**Survie globale à 8 ans
 66,8 -> 72,2 %, p=0,026**



CT adjuvante par 5FU (4)

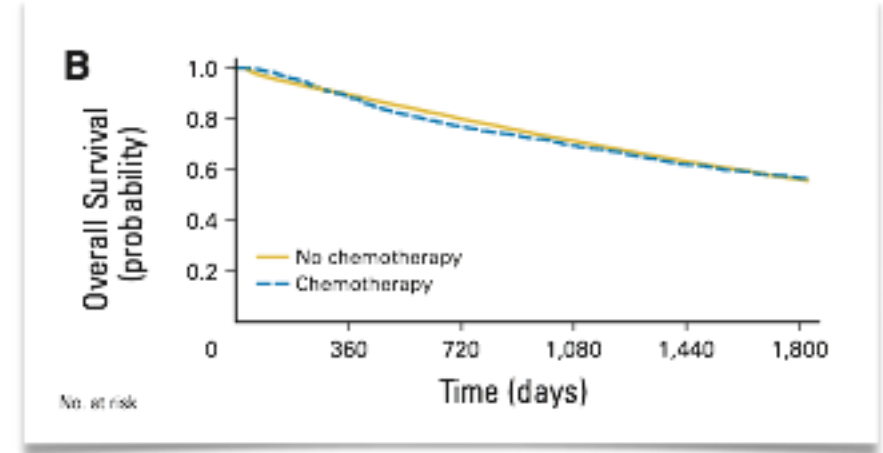
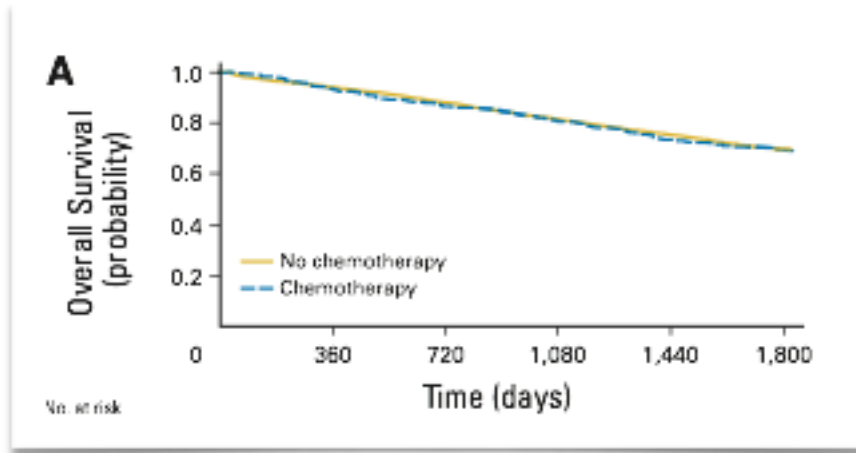
CT adjuvante chez les stade II "à haut risque" ?

- Pas de données prospectives
- Données de registre (SEER 1992-2005)
 - 24 800 K colique stade II dont 75% "à haut risque"
 - CT adjuvante : 20%



CT adjuvante par 5FU (4)

CT adjuvante chez les stade II "à haut risque" ?



Pas de facteur de mauvais pronostique
 (HR = 1,02, IC95 % : 0,84-1,25)

≥ 1 facteur de mauvais pronostique
 (HR = 1,03, IC95 % : 0,94-1,13)



CT adjuvante par 5FU : Résumé

- Il **existe des arguments** en faveur d'un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU
 - Ce **bénéfice est cependant très modeste et non retrouvé dans toutes les études**
 - Les données concernant le **cas particulier des stades II à haut risque** manquent et aucun bénéfice n'est retrouvé dans l'étude épidémiologique américaine.
-

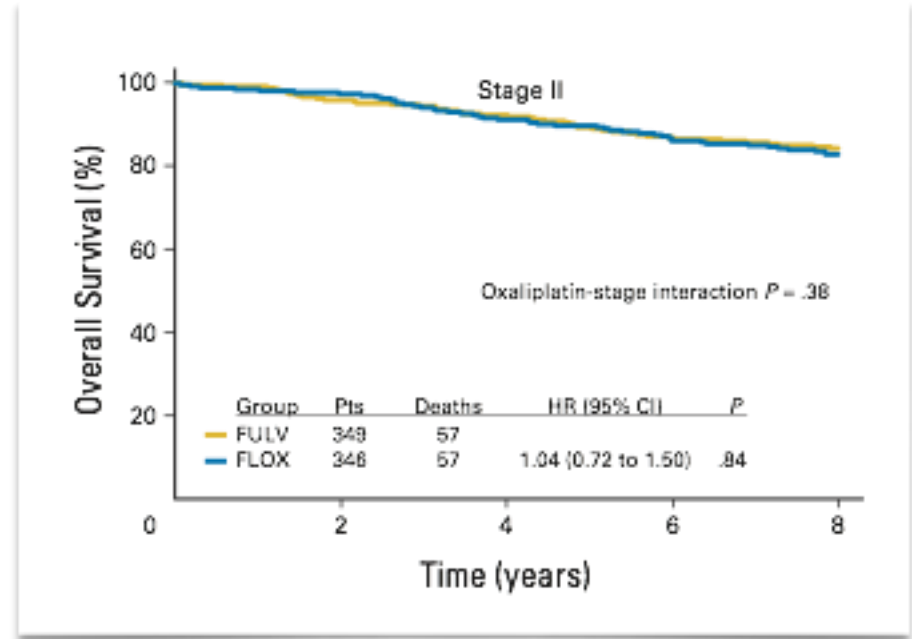
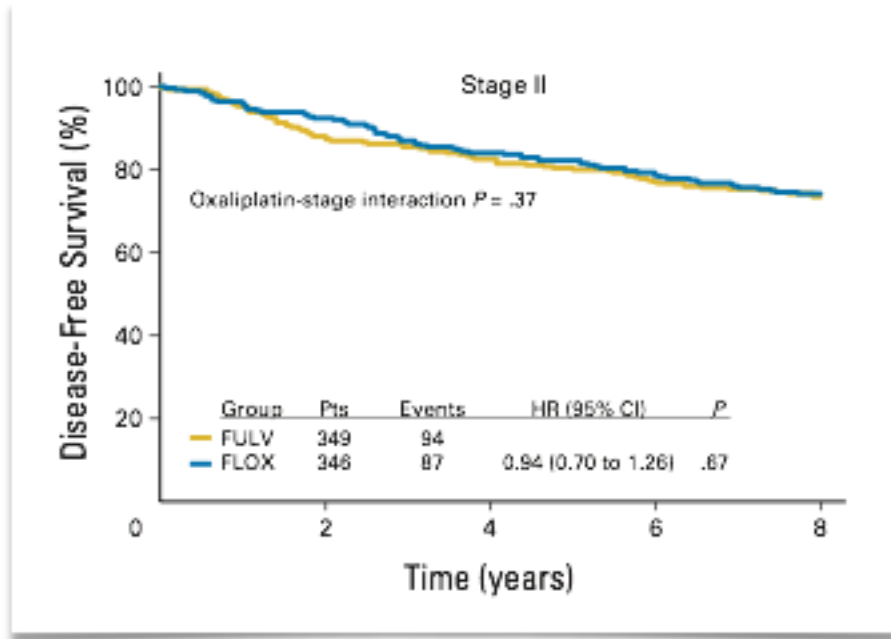


CT adjuvante par 5FU-OXA (1)

- **MOSAIC et NSABP-C07**
 - 5FU + OXA vs 5FU
 - Stades III et II
- **Tests d'interaction stade-traitement non significatifs :**
bénéfice comparable d'OXA quel que soit le stade
- **Analyse survie pour stades II :** pas de bénéfice si ajout OXA

CT adjuvante par 5FU-OXA (2)

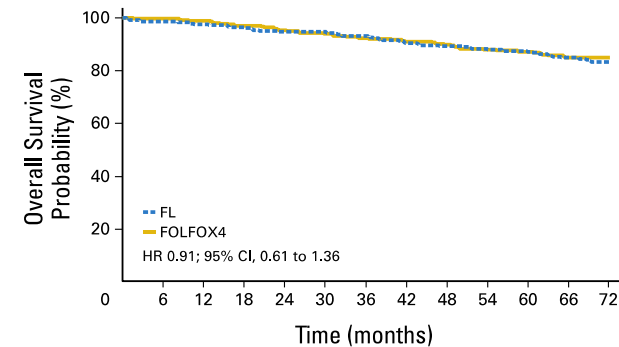
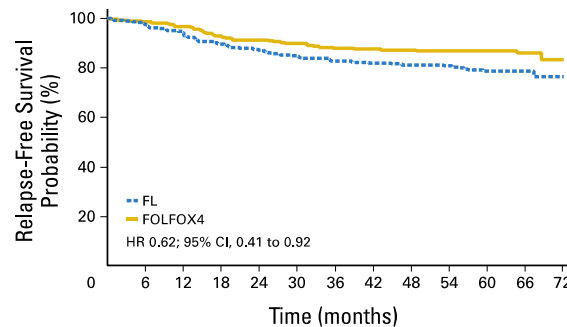
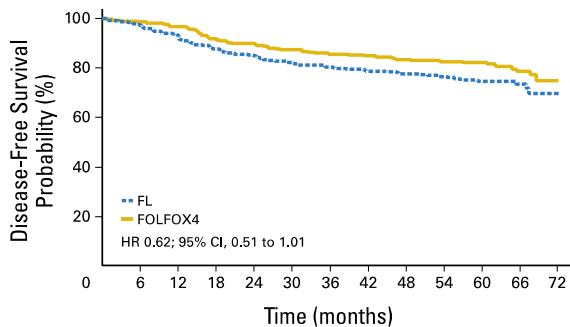
NSABP-C07



CT adjuvante par 5FU-OXA (2)

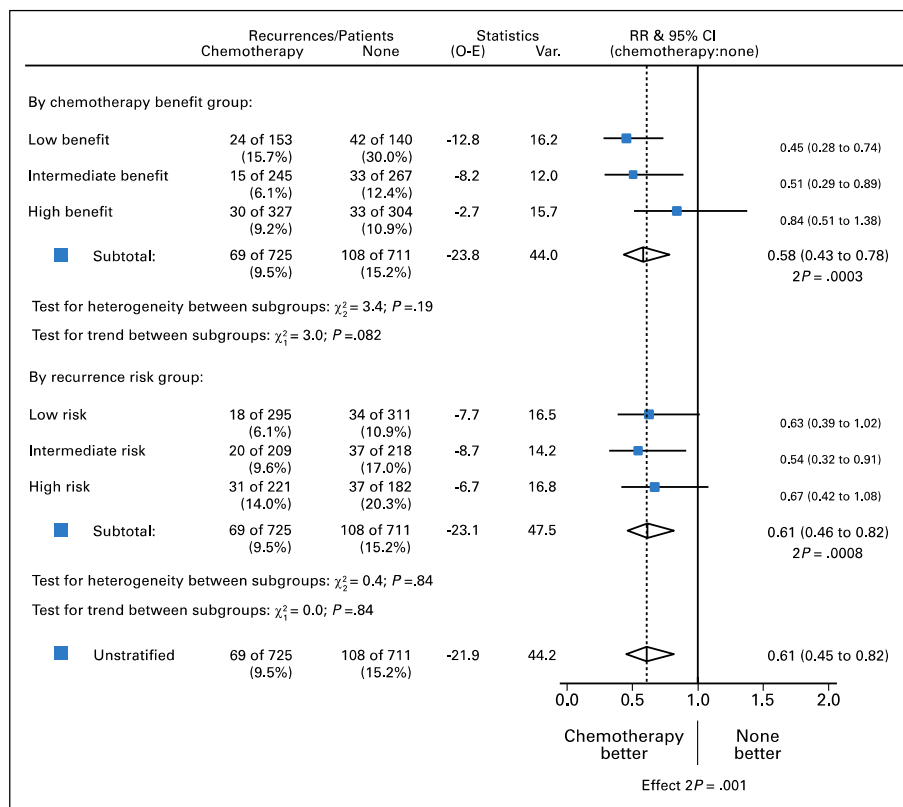
MOSAIC (899 stades II : 330 faible risque, 569 haut risque)

- **Globalement pas de bénéfice à l'ajout de l'oxaliplatine**
 - Survie sans récurrence : HR = 0,84, p = 0,26
 - Survie globale : HR = 1,00, p = 0,99
 - Délai jusqu'à récurrence : HR = 0,70, p = 0,045 (en faveur FOLFOX)
- **Stade II à haut risque**



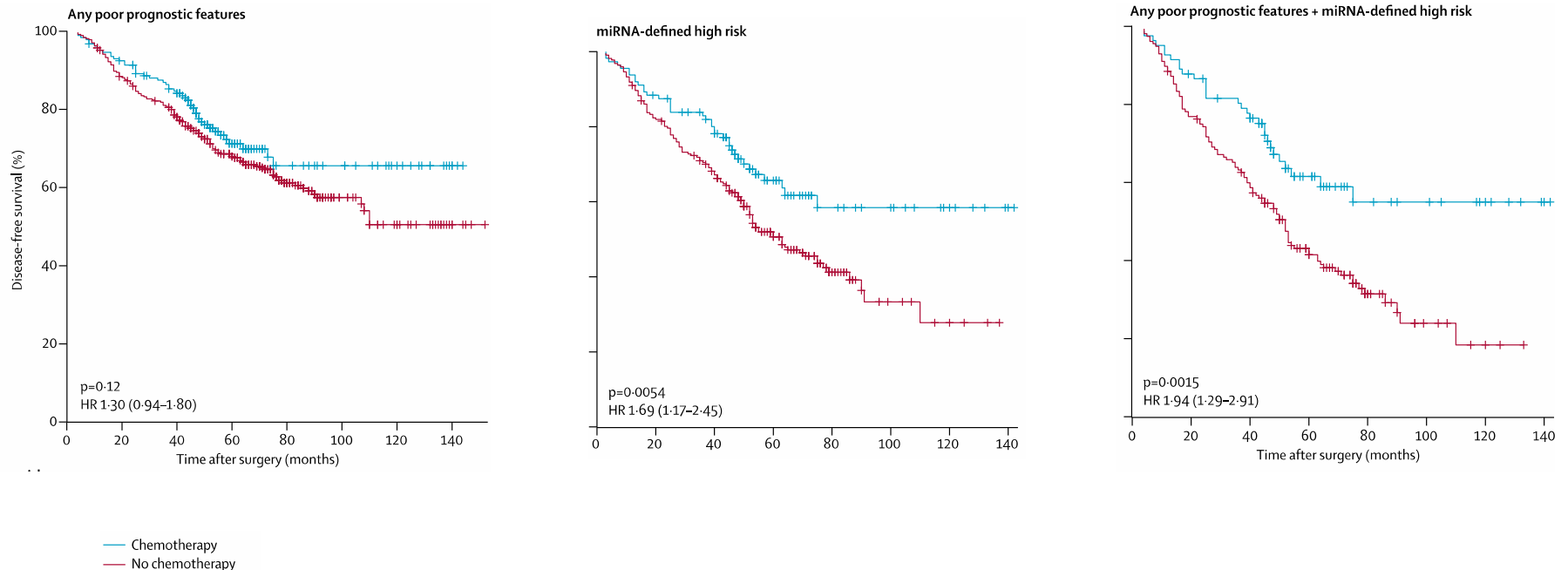
Individualiser la décision ?

- Rôle prédictif des signatures moléculaires ?
- Oncotype DX
 - QUASAR



Individualiser la décision ?

- Signature **pronostique** et **prédictive** basée sur l'expression de 6 **microRNAs**





TNCD

Référence

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de CT
- En cas de facteurs de récurrence : pas de référence



TNCD

Options

- En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus (Accords d'experts)
 - Une CT peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité, en bon état général.
 - En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation la prudence est souhaitable ainsi que l'explication aux patients de la balance bénéfique/risque.
 - Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : LV5FU2, fluoropyrimidines orales, voire FOLFOX4
 - En cas d'utilisation du protocole FOLFOX4, l'oxaliplatine devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 persistante
- En cas d'instabilité microsatellite tumorale (MSI-H) une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée (grade B)



Points forts

- Une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs de stade II "à faible risque de récurrence" n'est pas indiquée : absence de bénéfice de survie, et exposition aux risques de toxicité.
 - En cas de tumeurs coliques de stade II "à haut risque", selon les critères cliniques et anatomopathologiques habituels, une chimiothérapie adjuvante pourrait être utile bien que son intérêt ne soit pas formellement démontré.
 - Chez ces patients potentiellement guéris par la chirurgie seule, le ratio bénéfice/risque est particulièrement important à prendre en compte. Ajouter l'oxaliplatine au 5FU majore le risque de toxicité, en particulier hématologique et neurologique, sans qu'un bénéfice de survie n'ait été montré.
 - Les tumeurs de stade II ayant une instabilité microsatellitaire (MSI+) sont de bon pronostic et une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.
 - Des signatures moléculaires ont montré leur intérêt pronostique en identifiant des groupes à risque élevé de récurrence. Si leur rôle prédictif est démontré, elles pourraient à l'avenir être utilisées pour identifier les tumeurs de stade II pour lesquelles il faut proposer une chimiothérapie adjuvante
-