

Cancer du côlon non métastatique

Guidelines (TNCD, ESMO, NCCN,...) :
quoi de neuf ?

Thierry Lecomte

CHU de Tours, Université de Tours



Paris, le 7 mars 2020

Epidémiologie du cancer du côlon non métastatique

- Au moment du diagnostic :
 - stade 1 : 15 %
 - stade 2 : 30 %
 - stade 3 : 20 %
 - Environ 20 000 cas / an en France de cancers coliques de stade 1, 2 et 3
 - Survie spécifique à 5 ans en fonction du stade :
 - stade 1 : 5 %
 - stade 2 : 20 %
 - stade 3 : 40 %
- La survie à 5 ans est statistiquement meilleure pour les stades IIIa (T1,2N1) que pour les stades lib (T4N0)**

Traitement curatif des cancers superficiels (T1N0)

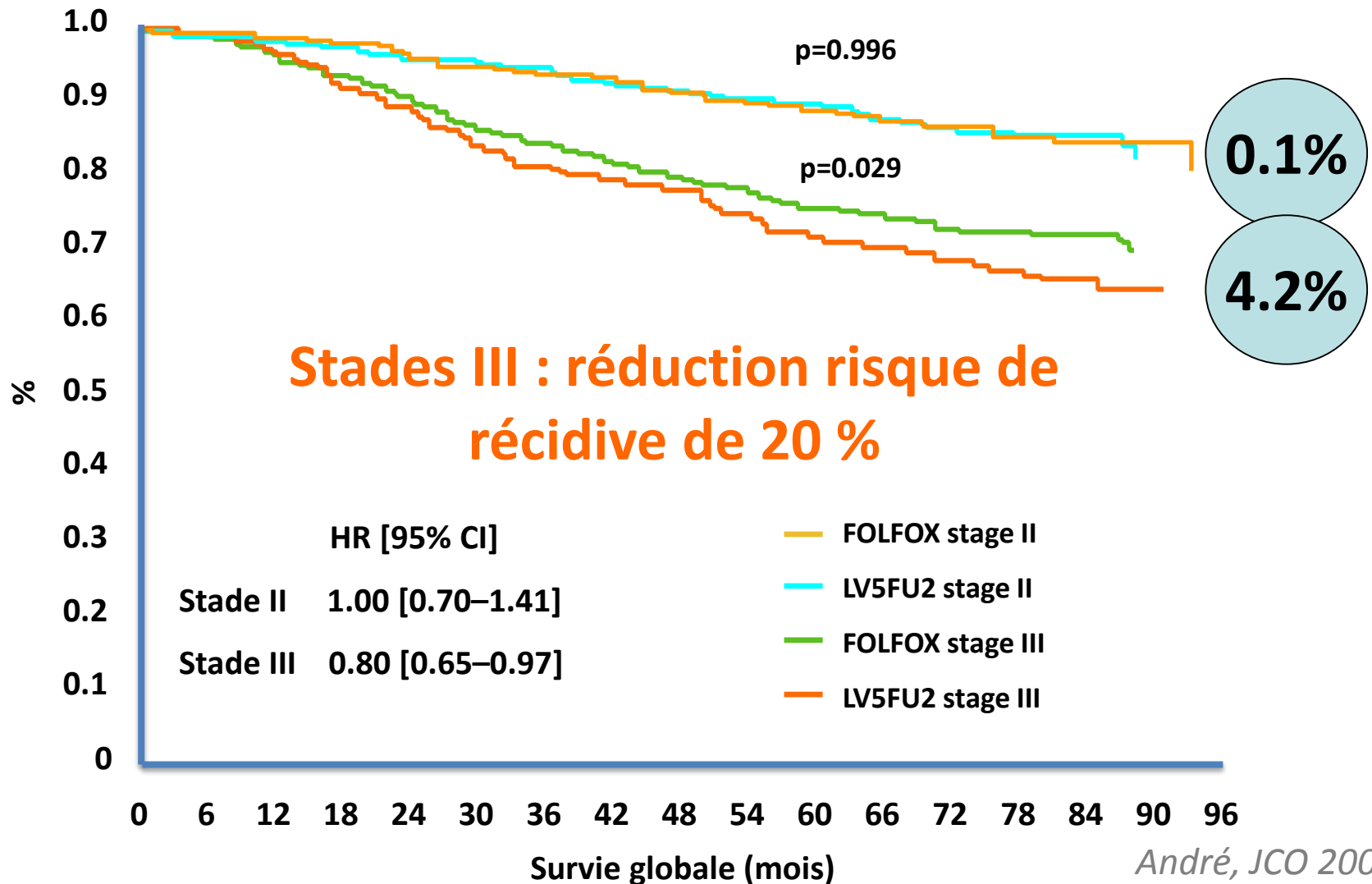
- Progrès :
 - des stratégies de dépistage
 - des techniques de caractérisation des cancers superficiels du côlon (chromo-endoscopie)
 - des techniques d'exérèse carcinologique endoscopique (dissection sous-muqueuse)
- Un plus large recours aux traitements mini-invasifs endoscopiques des cancers superficiels du côlon (savoir référer à un centre médico-chirurgical expert)

La biologie moléculaire tumorale

- Statut MMR (MSI) :
 - Facteur pronostique (chimiothérapie adjuvante dans les stade 2)
 - Pré-screening du syndrome de Lynch
 - vers une « universalité » du recours à ce test (problème du financement des tests de biologie moléculaire du cancer)
- Mutation du gène *BRAF* : en complément du statut MMR (sporadique vs syndrome de Lynch)

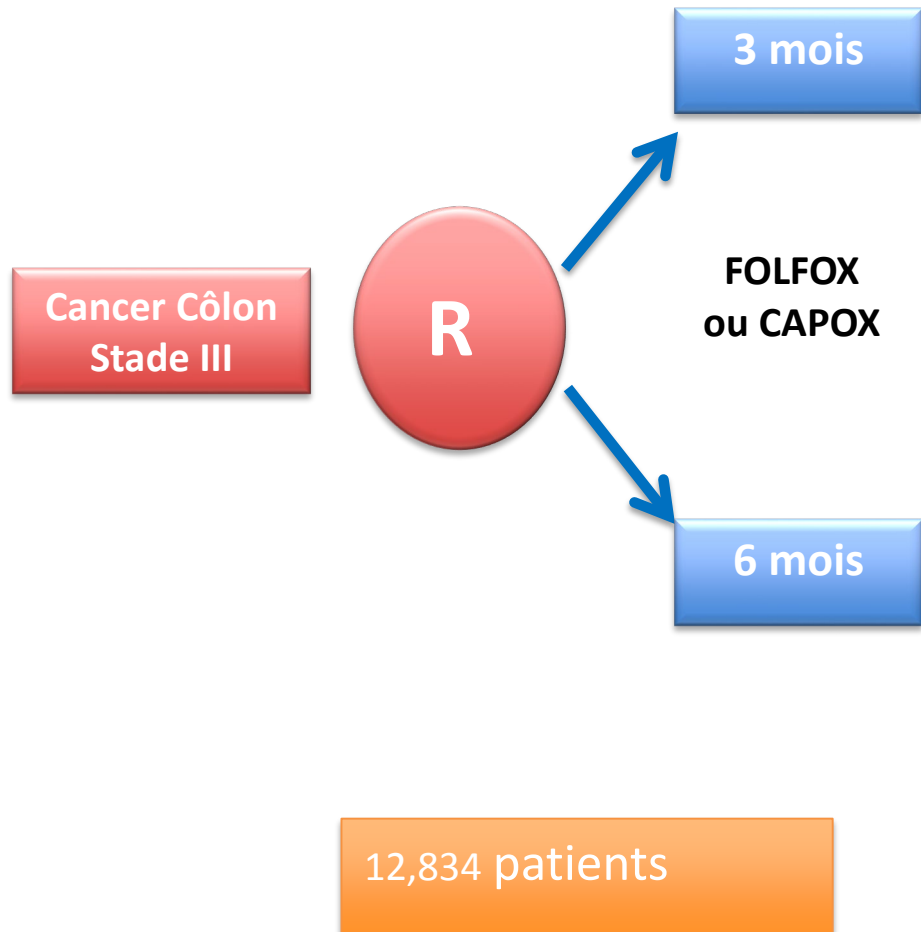
Chimiothérapie adjuvante (1)

Mosaic : survie globale à 6 ans stades II et III



Chimiothérapie adjuvante (2)

IDEA : *International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy*



- **Objectifs :**
 - réduire les effets secondaires
 - sans renoncer trop à l'efficacité
- **Non infériorité avérée si : HR (3 vs 6 mois) de la DFS estimé < 1,12**

Chimiothérapie adjuvante (3)

IDEA : Toxicités

	FOLFOX			CAPOX		
	3m	6m	p	3m	6m	p
Globale						
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%	

Chimiothérapie adjuvante (4)

DFS à 3 ans (%) & HR par chimiothérapie et groupes de risque

Non-inferieur

Non prouvé

Inferieur

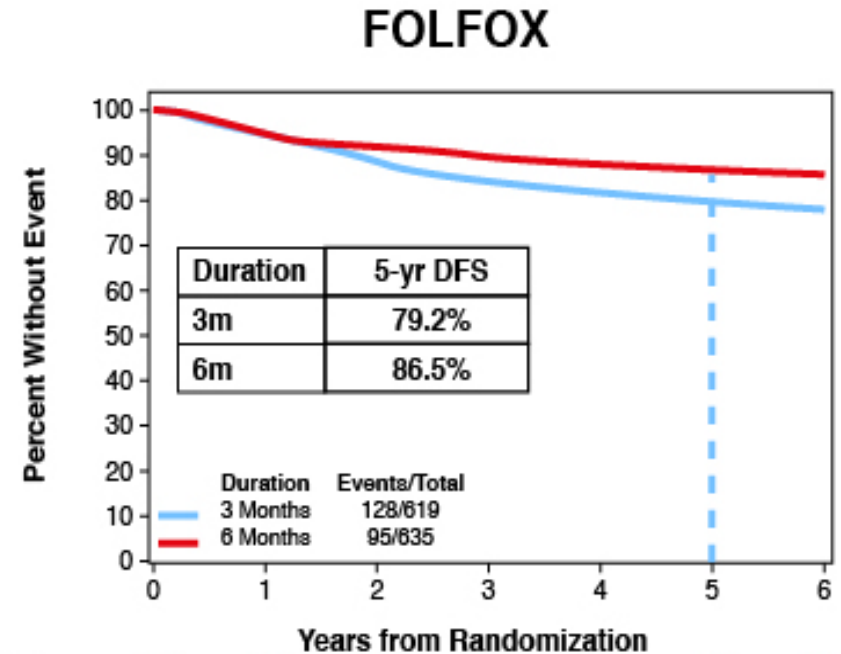
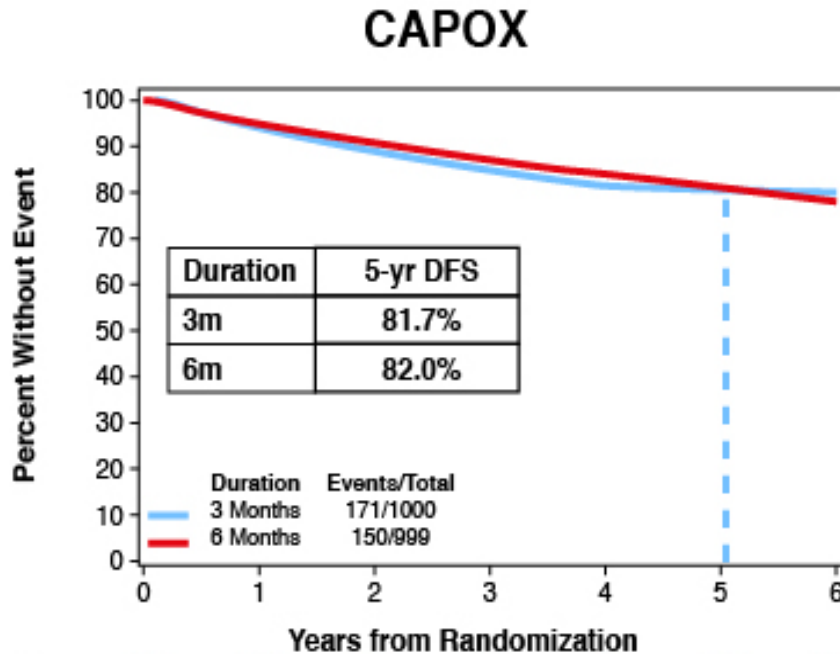
	Chimiothérapie								
	CAPOX			FOLFOX			CAPOX/FOLFOX Analyse groupée		
	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)
	3 m	6 m		3 m	6 m		3 m	6 m	
Bas risques (T1-3 N1) ~60%	85.0 (83.1-86.9)	83.1 (81.1-85.2)	0.85 (0.71-1.01)	81.9 (80.2-83.6)	83.5 (81.9-85.1)	1.10 (0.96-1.26)	83.1 (81.8-84.4)	83.3 (82.1-84.6)	1.01 (0.90-1.12)
Haut risques (T4 and / or N2) ~40%	64.1 (61.3-67.1)	64.0 (61.2-67.0)	1.02 (0.89-1.17)	61.5 (58.9-64.1)	64.7 (62.2-67.3)	1.20 (1.07-1.35)	62.7 (60.8-64.4)	64.4 (62.6-66.4)	1.12 (1.03-1.23)
Analyse groupée	75.9 (74.2-77.6)	74.8 (73.1-76.6)	0.95 (0.85-1.06)	73.6 (72.2-75.1)	76.0 (74.6-77.5)	1.16 (1.06-1.26)	P-value interaction test: Regimen: 0.0061 Risk group: 0.11		

Chimiothérapie adjuvante (3)

Stade II à « haut » risque relatif: FOLFOX 3 ou 6 mois ?

Analyse prospective poolée 4 essais IDEA
(SCOT, TOSCA, ACHIEVE-2, HORG)

- DFS en fonction du type de chimiothérapie CAPOX ou FOLFOX



- Non infériorité : 3 vs 6 mois avec le CAPOX → mais sous groupes non pré-spécifiés

En résumé, la chimiothérapie adjuvante en 2020 (1)

- Pour tous les patients considérer : l'âge physiologique, les co-morbidités, le statut DPD
- Chez les sujets de plus de 70 ans une mono-chimiothérapie par 5-FU est recommandée
- Pour les stades III :
 - T1-3 N1 : CAPOX 3 mois, FOLFOX 6 mois
(alternative : FOLFOX 3 mois)
 - T4N+ et TxN2 : CAPOX ou FOLFOX 6 mois
(alternative : CAPOX 3 mois)
 - Alternative : LV5FU2, capécitabine

En résumé, la chimiothérapie adjuvante en 2020 (2)

- Pour les stades II, avant discussion en RCP, considérer :
 - ✓ T4b vs. plus faible +
 - ✓ perforation/occlusion +
 - ✓ nombre de ganglions examinés : Nx +
 - ✓ peu différencié +
 - ✓ invasion lymphatique/veineuse/péri-nerveuse +
 - ✓ statut MSI -

Chimiothérapie adjuvante : PAS DE STANDARD ... DES OPTIONS

- MSI : pas de chimiothérapie adjuvante
- T4bN0 : FOLFOX 6 mois ou CAPOX 3 mois
- T4a ou N < 12 ou 2 autres facteurs de « relatif » mauvais pronostic : LV5FU2 6 mois ou capécitabine 6 mois

Stratégie de surveillance (hors coloscopie)

- Stade 1 : pas de surveillance (sauf cas particulier)
- Stades 2 et 3 :
 - clinique tous les 3-6 mois pendant 5 ans
 - TDM TAP tous les 6-12 mois pendant 5 ans
 - ACE tous les 3-6 mois pendant 5 ans (en option ?)

A adapter au stade et au terrain

Problème de l'observance

Au-delà de 5 ans ?

Dans l'attente des résultats de l'essai de stratégie de surveillance PRODIGE 13

Surveillance endoscopique

- Risque de cancer colorectal métachrone :
 - à 5 ans : 3 %
 - plus de 10 ans : 7 %
- Stade 1, 2, 3 :
 - coloscopie à 1 an (3-6 mois si incomplète en pré-opératoire)
 - si adénome avancé : contrôle à un an
 - si pas d'adénome avancé : contrôle à 3 ans puis tous les 5 ans

Traitements de support

- En complément d'actes chirurgicaux mini-invasifs (coelioscopie), le développement de la RAAC (la réhabilitation adaptée après chirurgie digestive) → réduction de « l'agression chirurgicale »
- DPD : dosage de l'uracilémie → prévenir le risque de toxicité au 5FU
- Activité physique adaptée → améliore le bien-être et la survie globale
- Prise en charge nutritionnelle → améliore la survie et la tolérance des traitements
- Vaccination contre la grippe et le pneumocoque

Le cancer colorectal : « 3^{ème} cause » de longs survivants du cancer

- Séquelles des traitements : troubles du transit, neuropathie ... → meilleure évaluation et prise en charge des effets médicaux et psychosociaux tardifs des traitements
 - Facteurs de risque notamment cardio-vasculaire (souvent moins bien prise en charge chez les pts avec un ATCD de cancer) : diabète, tabac, surcharge pondérale, sédentarité ...
- L'après cancer : réhabilitation, règles hygiéno-diététiques, activité physiques ... rôle des PTA (plateformes territoriales d'appui), des associations de patients, des réseaux de cancérologie ...

Les essais en cours

- **IROCAS** : étude randomisée évaluant le FOLFIRINOX chez les pts opérés d'un cancer colique de stade III pT4et/oupN2. Coordonnateur : J Bennouna
- **ADAGE** : étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les pts de 70 ans et plus. Coordonnateur : T Aparicio
- **ASPIK** : étude randomisée aspirine contre placebo dans le cancer du côlon avec mutation PI3K de stade III ou II à haut risque. Coordonnateur : P Michel
- **LEANOX** : LEAn body mass Normalization of OXaliplatin based chemotherapy for stage III colorectal pts treated in adjuvant setting: Impact on oxaliplatin-induced sensitive neurotoxicity. A Multicenter Phase II Randomized trial. Coordonnateur : E Assenat
- **CIRCULATE** : Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant? Coordonnateur : J Taieb

Conclusions

- Etude IDEA → modification des pratiques dans le traitement adjuvant du cancer colon de stade 3
- La question des stades 2 reste débattue vis à vis du traitement adjuvant ... quelques nouvelles données issues d'IDEA et place du statut MSI +++
- Plus de soins de support (RAAC, DPD, prise en charge de l'anémie et de la dénutrition, APA, PTA ...) et améliorer la prise en charge de l'après cancer
- Le futur avec des essais qui évaluent de nouveaux concepts → ex. l'ADN circulant tumoral, le profil moléculaire des cancers ... vers une intelligence « augmentée »



Merci de votre attention



Avez-vous des questions ?

