

Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer

Wenju Chang, MD,*† Ye Wei, MD,*† Li Ren, MD,*† Yunshi Zhong, MD,†‡ Yiyi Yu, MD,§ Jingwen Chen, MD,*
Dexiang Zhu, MD,* Lechi Ye, MD,* Chunzhi Qin, MD,* Naiqing Zhao, PhD,*|| Weixin Niu, MD,*†
Xinyu Qin, MD,*† and Jianmin Xu, MD, PhD*†



Le cancer du colon : épidémiologie

MONDE

- 3° rang incidence 1,4M/an (poumon>sein)
- 4° rang mortalité (poumon>foie>estomac)

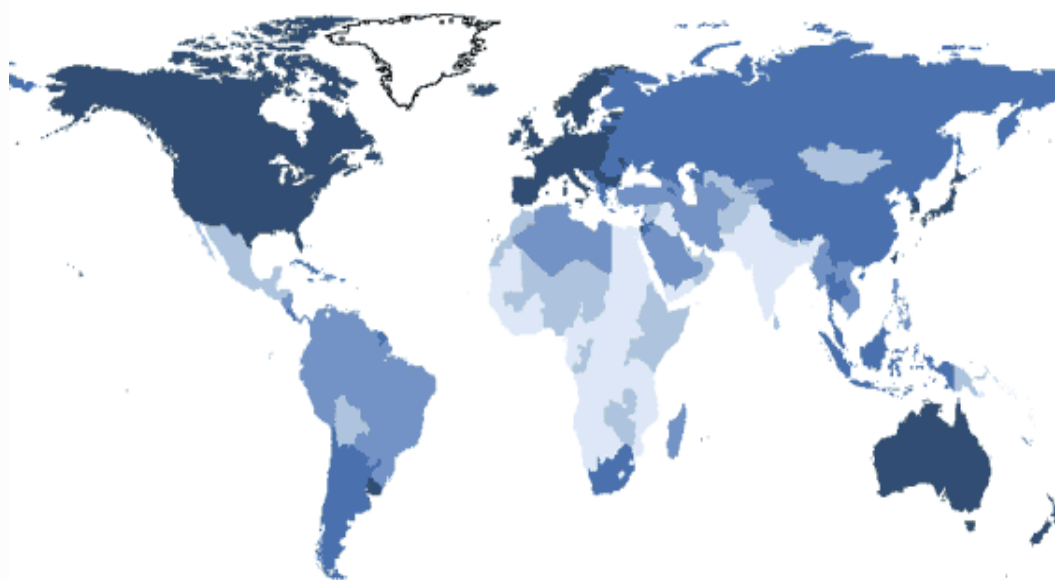
INTRODUCTION

METHODES

RESULTATS

CRITIQUES

CONCLUSIONS



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 16.5.2011

FRANCE

- 3° rang incidence 42000/an (prostate>sein)
- 2° rang mortalité (poumon)
- Sex ratio = 1

-Âge médian au diagnostic :
75 ans chez femme
71 ans chez l'homme

=> 95% de diagnostic après 50 ans dont 46 % après 75ans...

TITRE

De quoi parle-t-on ?

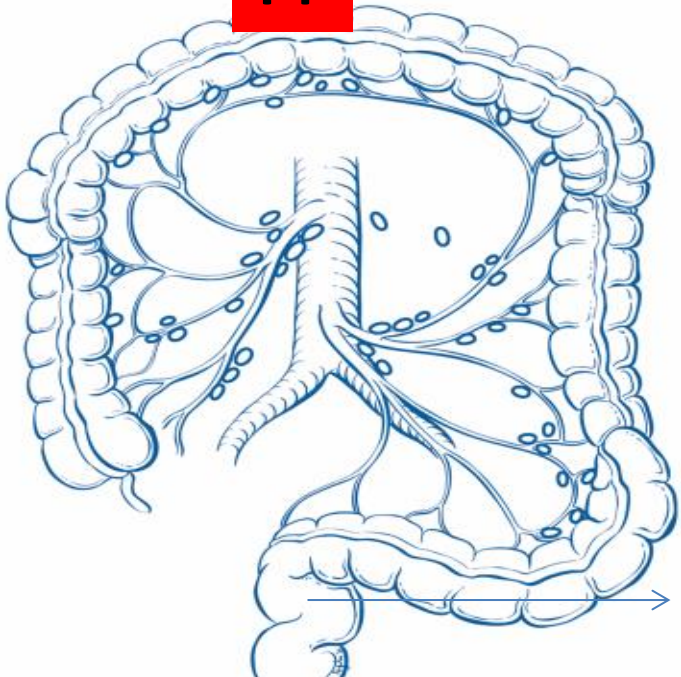
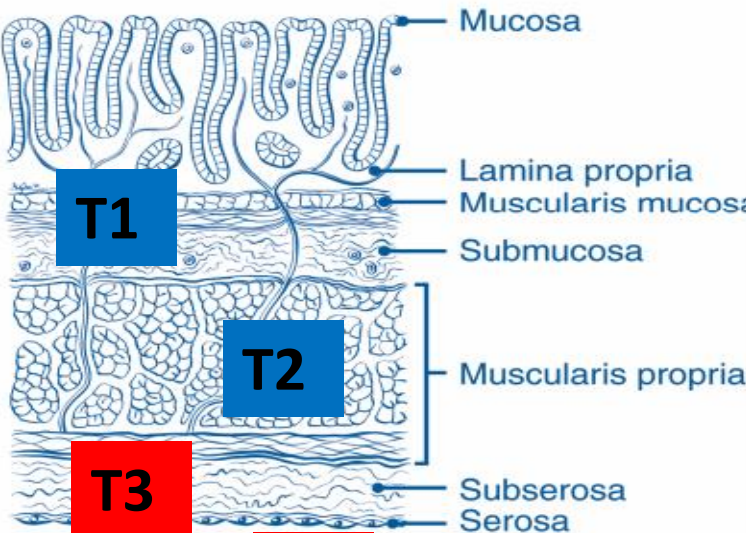
INTRODUCTION

METHODES

RESULTATS

CRITIQUES

CONCLUSIONS



ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS					
Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	—	—
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c 1	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	—	—
IVB	Any T	Any N	M1b	—	—

Les stades II et III représentent 75% des cas de cancer colique

>15cm de la marge

Les traitements des stades localisés non métastatiques

RESECTION CHIRURGICALE = SEUL traitement curatif

INTRODUCTION

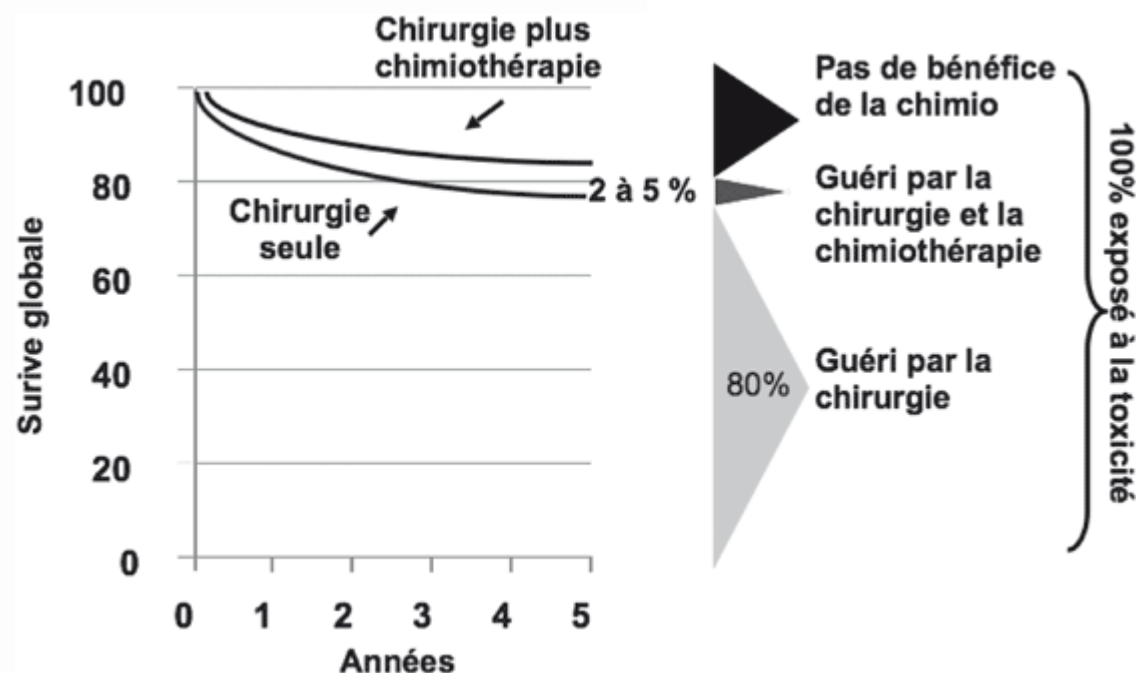
CHIMIOThERAPIE ADJUVANTE : Systématique stade III

- Traitement maladie MICROMETASTATIQUE
- PREVENTION du risque de récurrence locale et à distance + GAIN en survie
- A débiter avant le 42^e jour post-op

METHODES

=> mais controversée pour les stades II

RESULTATS



CRITIQUES

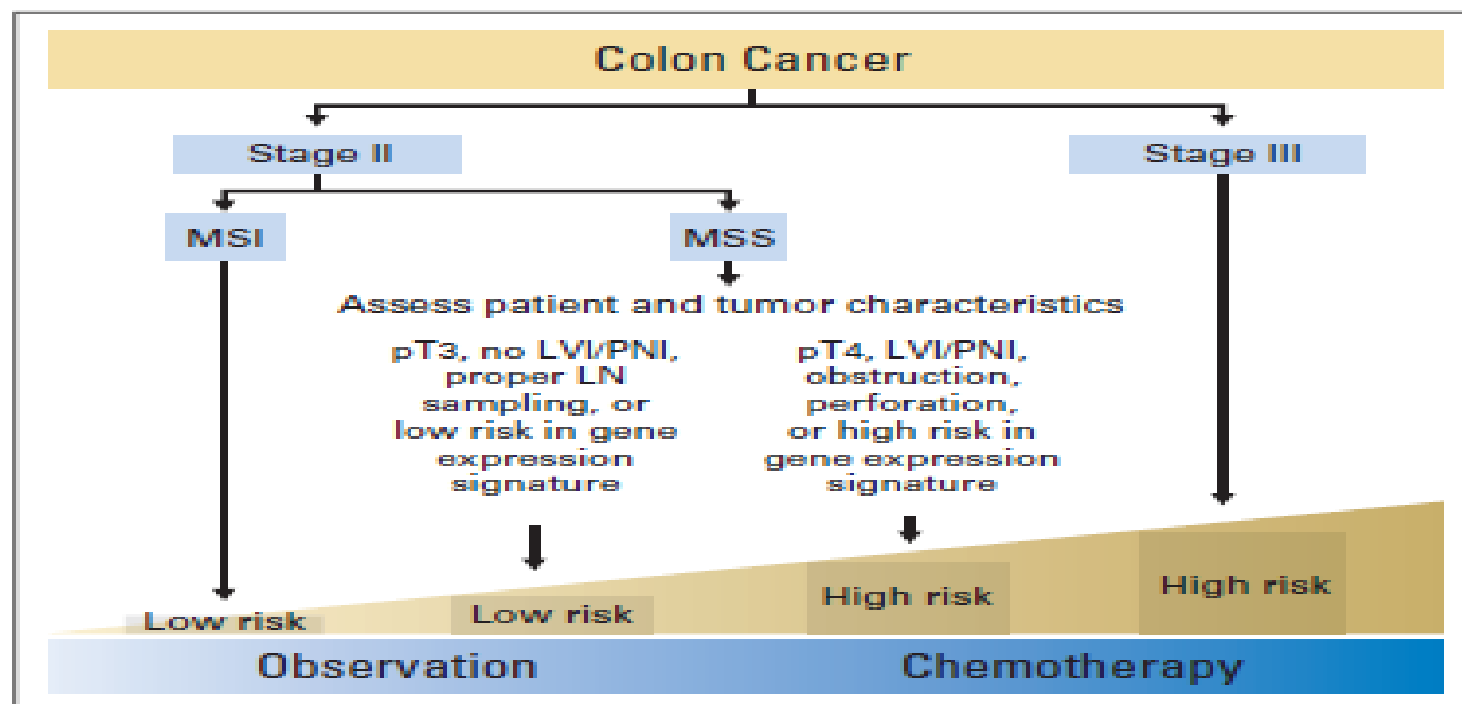
CONCLUSIONS

Rationnel de la chimiothérapie pour les stades II

Indications actuelles de la chimiothérapie stade II

Stade II dit « à haut risque » :

Si MSS ET T4, < 10N examinés, emboles, engainements périnerveux, perforation de la tumeur , type indifférencié voire occlusion révélatrice



JCO avril 2015 Personalizing Colon Cancer Adjuvant Therapy: Selecting Optimal Treatments for Individual Patients

La survie selon le stade

Stade	Survie relative après 5 ans
I	93 %
IIA	85 %
IIB	72 %
IIIA	83 %
IIIB	64 %
IIIC	44 %
IV	8 %

T4 N0 Fact pronostique indépendant

> 4N+ (N2) Fact pronostique indépendant

Survie globale à 5ans tout stade confondu = 60% mais grande disparité selon le stade

outil actuel pour améliorer la survie = les chimiothérapies systémiques....

Les débuts de la chimiothérapie systémique dans le CC

**5FU + LEVAMISOLE vs
abstention**

d.Rechute 41%
d.Décès 33%

*Moertel et al. NEJM 1296 P
stade III*

**LV5FU2 48h bimensuel
vs FU-FOL 5J/mois**

Efficacité identique
Toxicité inférieure 11% vs
26%

*De Gramont
stade III*

NB :

Levamisole =antihelminthe

FU-FOL = 5FU + ac folinique

LV = leucovorin (ac folinique)

FOL-F-OX = ac folinique + 5FU +
oxaliplatine

1990's

1995

2002

2004

2007...

FU-FOL vs abstention

d. rechute 35%
d.Décès 22%

DFS-3ans 71% vs 62%

IMPACT Lancet 1493 P

FOLFOX4 vs LV5FU2

d.Rechute 23%
d.Décès 20%

DFS-3ans 78% vs 73%



MOSAIC NEJM 2246 P

TITRE

INTRODUCTION

METHODES

RESULTATS

CRITIQUES

CONCLUSIONS

FOLFOX vs 5FU-LV
d.Rechute 20%
DFS-3ans 76% vs 72%



NASBPC-07 2492 P

**mFOLFOX6 vs mFOLFOX6
+ cétuximab**
DFS 3ans 75% seul vs 71%
avec cétuximab

NCCTG N0 147 JAMA
stade III KRAS sauvage

NB :
XEL-OX = xeloda (capécitabine,
prodrogue 5FU) + oxaliplatine

mFOLFOX6 = Ac fol+ OX+ 5FU
à hautes doses pendant 46h
tous les 15 jours

Cétuximab = Ac monoclonal
souris anti EGFR (Erbix)

...2007

2011

2012

Dès 2014...

XELOX vs FU-FOL
DFS-3ans 71% vs 66%
DFS-5ans 77% vs 74%

Haller et al JCO
1886 P stade III

ère de la biologie
moléculaire (stade II)
Objectif de
**Chimiothérapie à la
carte personnalisée**
Calcul de risque
individuel ONCOTYPE
DX

=> Mais quid de la chimiothérapie loco-régionale ?

Rationnel de la chimiothérapie locorégionale

INTRODUCTION

Méthode ancienne qui a fait ses preuves au stade métastatique :

CHIP : métastases péritonéales ou ovariennes résécables

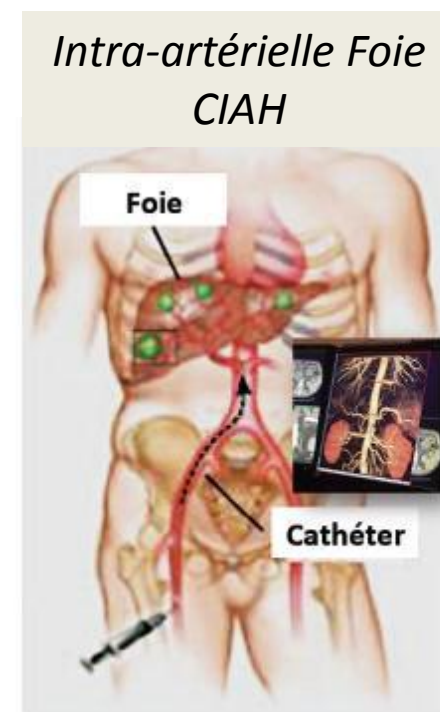
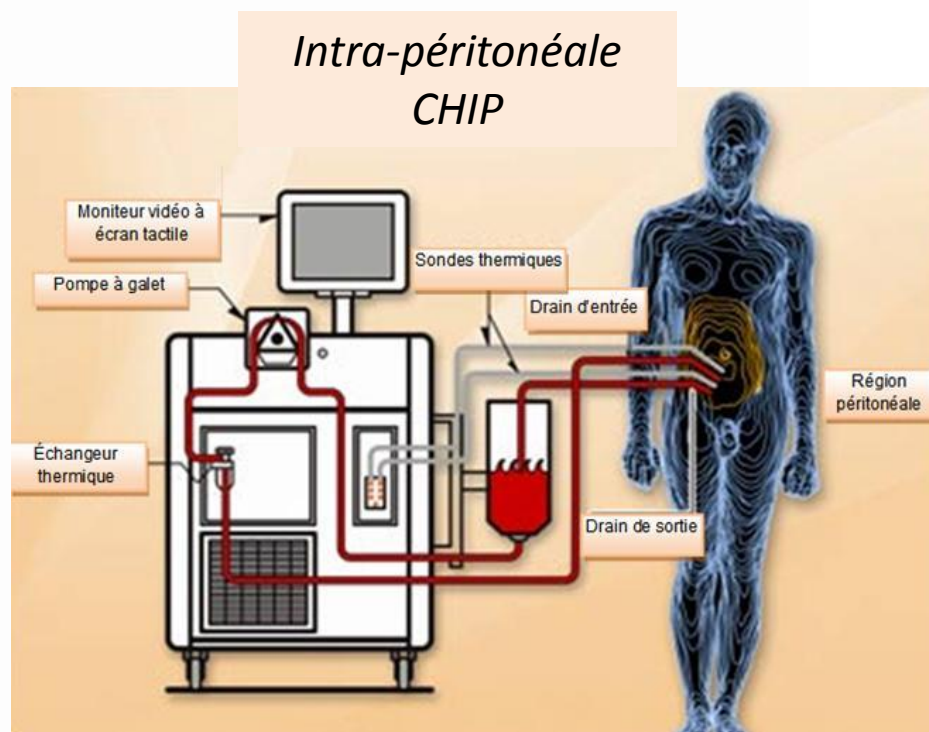
CIAH : métas hépatiques non résécables sans localisation extra hépatiques

METHODES

RESULTATS

CRITIQUES

CONCLUSIONS



Rationnel de la chimiothérapie intra PORTALE :

- ⇒ BUT PREVENTIF stades NON métastatiques
- ⇒ Destruction C tumorales microscopiques drainées par veine porte
- ⇒ hautes concentrations métabolite actif dans le foie (1^{er} organe métastatique)

Etude princeps de TAYLOR 1985

244 P randomisés IPC **POST-OP** : 5FU (1g/j) 7 jours + mitomycine à J1 vs abstention

- Réduction significative localisations II foie
- Gain en survie globale à 5 ans

Lancet. EORTC 1998



1235 P IPC **POST-OP** : 5FU 500mg/m² + héparine 5000UI 7jours vs abstention

- Pas de diff. Significative en terme de DFS, OS à 5ans

- ⇒ **Méta-analyse 10 essais – 4000P** : gain de survie faible **entre 3 et 5% (p=0,006)**
- ⇒ **pas d'effet** sur la fréquence de survenue de métas hépatiques
- ⇒ **effet** plutôt systémique du 5FU

TITRE

Randomized Controlled Trial of Intraportal Chemotherapy Combined With Adjuvant Chemotherapy (mFOLFOX6) for Stage II and III Colon Cancer

INTRODUCTION

ESSAI phase III prospectif randomisé monocentrique (OCTREE Study)
Analyse en simple aveugle et en ITT

METHODES

OBJECTIF : comparer la méthode combinée IPC per-opératoire + CT systémique post-opératoire versus mFOLFOX6 seul avec 12 cures

CRITERE de jugement principal : DFS-3ans, critères secondaires : OS et MFS

RESULTATS

237 P inclus

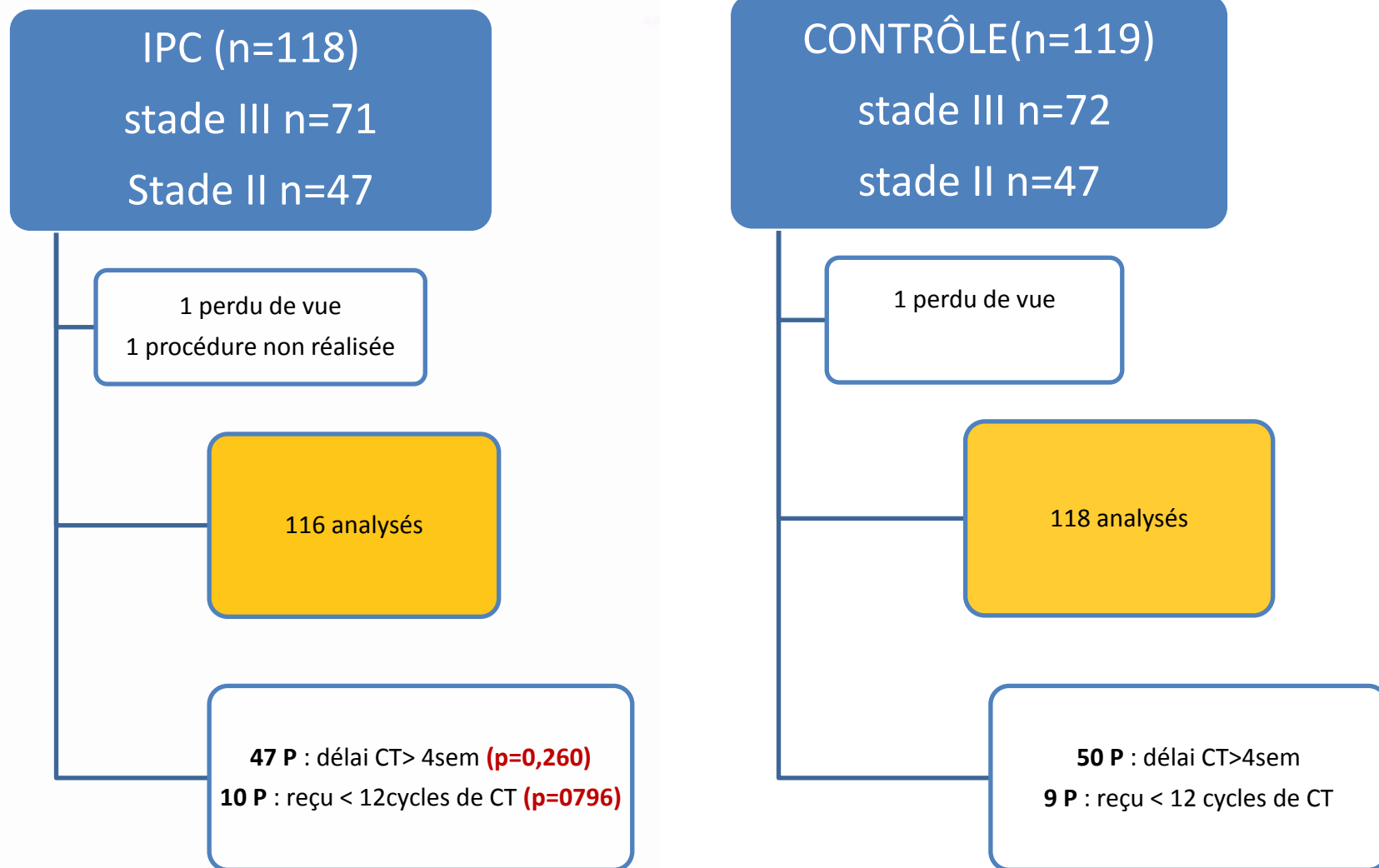
- colon stade II-III
- 18 – 75 ans
- pas atcd de cancer ni patho sévère associée
- Bon état général PS 0 – 1
- inclusion : juin 2008 à déc. 2010
- date de point : 31/09/2013

CRITIQUES

CONCLUSIONS

Calcul N nécessaire = 230 pour DFS-3ans =70% et diminution de risque de rechute de 50% avec P 80%

FLOWCHART



Description de la population

TABLE 1. Baseline Characteristics of the Patients

Characteristic	OCTREE (n = 118)	mFOI/FOX6 (n = 119)	<i>P</i> *
Age, yr			
Median	59.0	60.0	0.646
Range	19–75	22–75	
Sex, n (%)			0.398
Male	66 (44.1)	73 (38.7)	
Female	53 (55.9)	46 (61.3)	
ECOG PS, n (%)‡			0.745
0	100 (84.7)	99 (83.2)	
1	18 (15.3)	20 (16.8)	
Stage II, n (%)‡	47 (39.8)	47 (39.5)	0.391
Low risk	19 (16.1)	15 (12.6)	
High risk	28 (23.7)	32 (26.4)	
Stage III, n (%)	71 (58.5)	72 (58.8)	0.439
1–3 positive nodes	46 (37.3)	51 (41.2)	
≥4 positive nodes	25 (21.2)	21 (17.6)	
Pathology, n (%)			0.826
Adenocarcinoma	109 (92.4)	109 (91.6)	
Well differentiated	4 (3.4)	3 (4.2)	
Moderately differentiated	90 (76.3)	91 (76.5)	
Poorly differentiated	15 (12.7)	13 (10.9)	
Mucinous	9 (7.6)	10 (8.4)	

Technique IPC

IPC PER-OPERATOIRE à l'ablation de la tumeur :

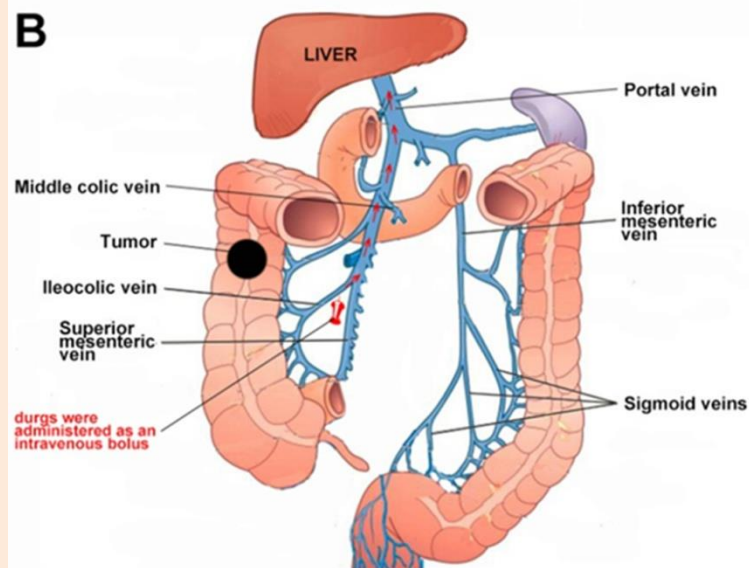
Bolus IV de 1g de fluoro-désoxy-uridine (FUDR, métabolite actif du 5FU, pas d'AMM en France) + 100mg oxaliplatine

METHODES

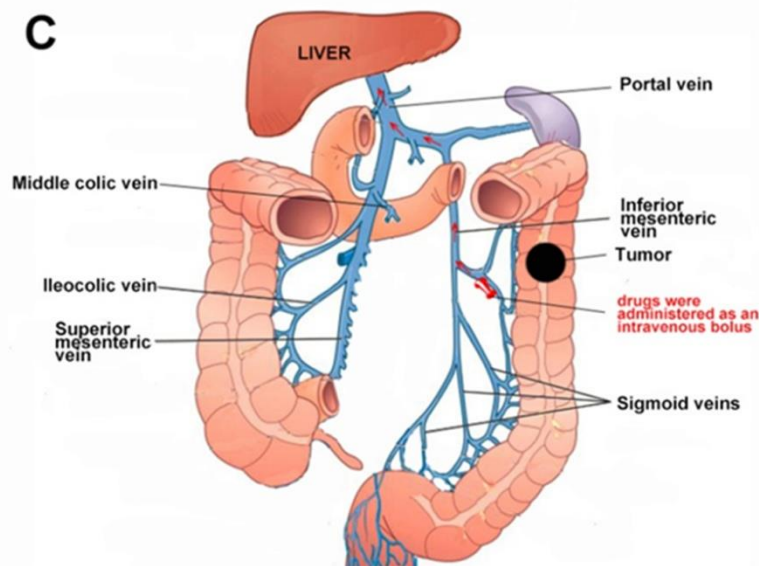
dans la veine de drainage de la tumeur :

- V iléo-colique
- V colique moyenne
- VMI

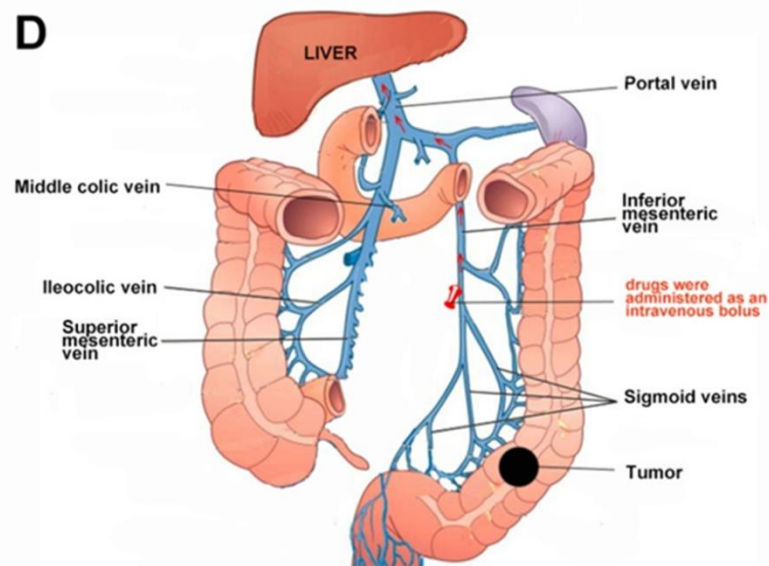
B



C



D



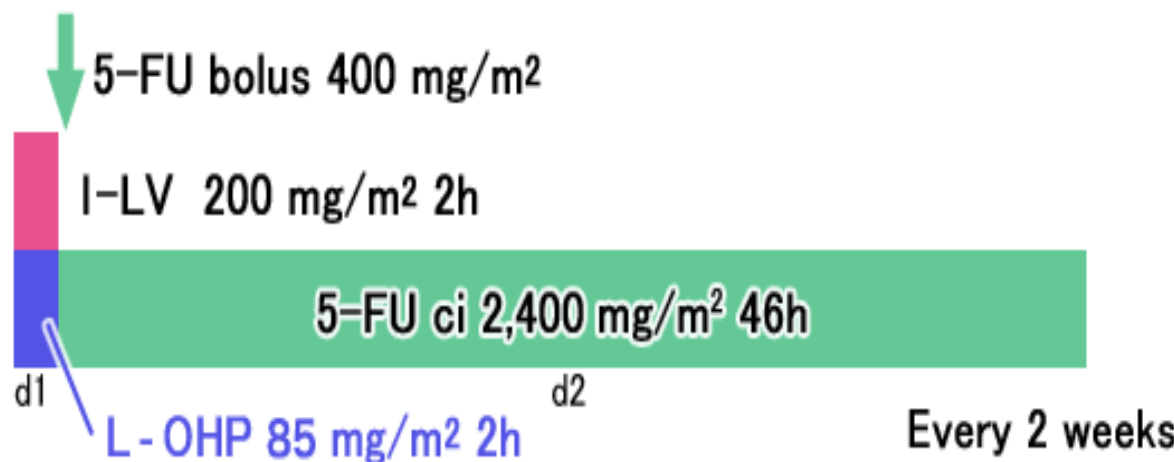
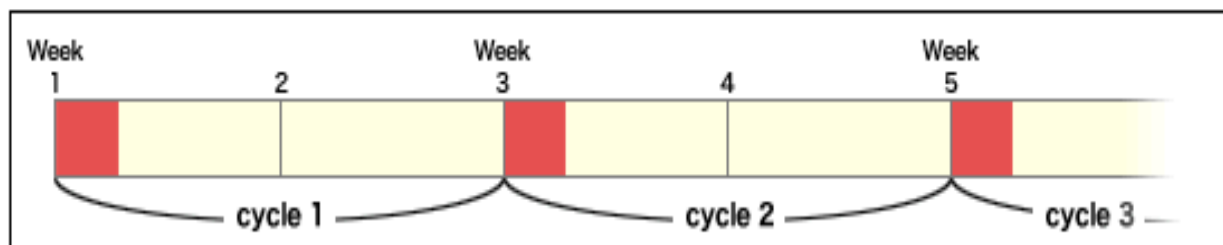
Protocole mFOLFOX6

Identique dans les deux bras
Durée 48h tous les 15 jours

Perfusion de 2h Oxaliplatine (L-OHP) + Leucoverin (I-LV)
Puis 5FUbolus + perfusion continue sur 46h

METHODES

mFOLFOX 6



TITRE

Suivi pendant traitement

INTRODUCTION

Bimensuel biologie avant chaque cure

METHODES

Suivi après traitement

Semestriel pendant 5 ans

RESULTATS

Diagnostic de récurrence sur imagerie (IRM TDM) et élévation de l'ACE

CRITIQUES

CONCLUSIONS

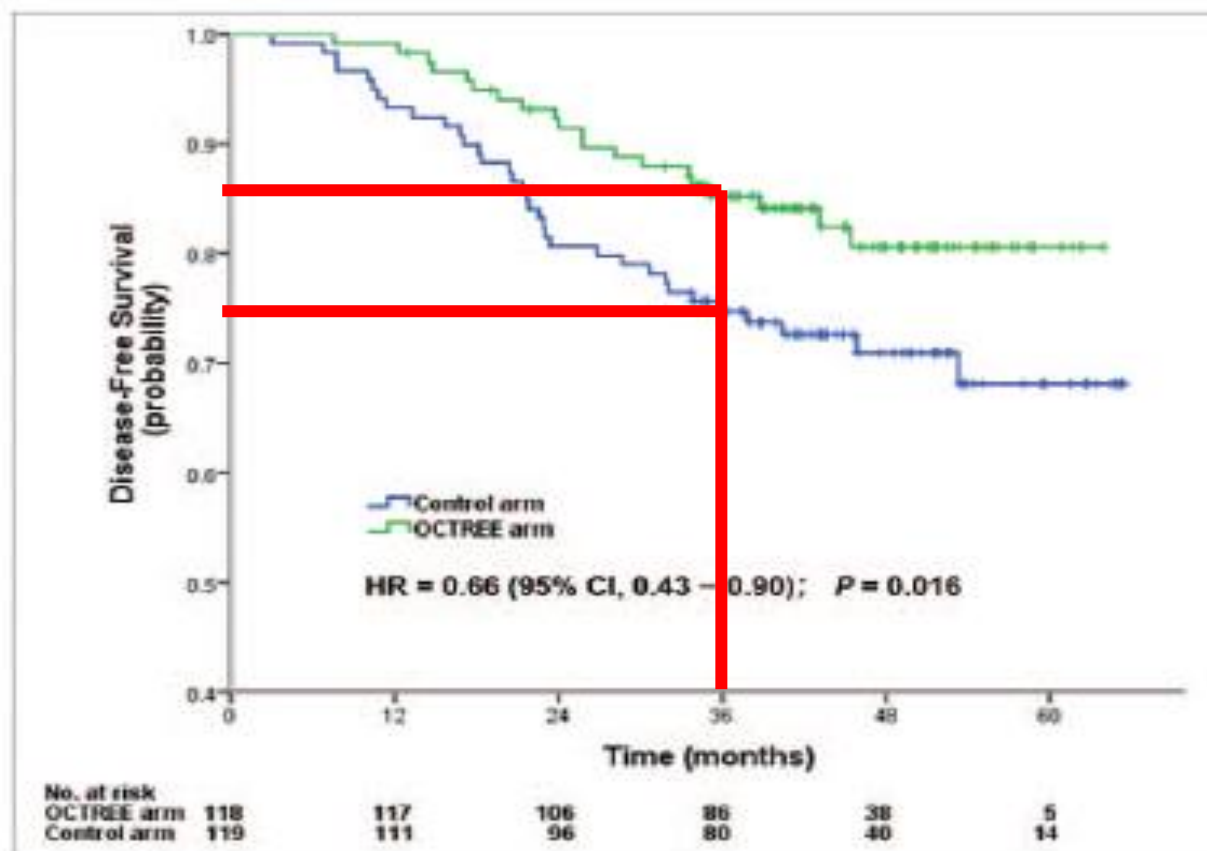


Critère de jugement principal :

Médiane de suivi 44 mois (34-63mois)

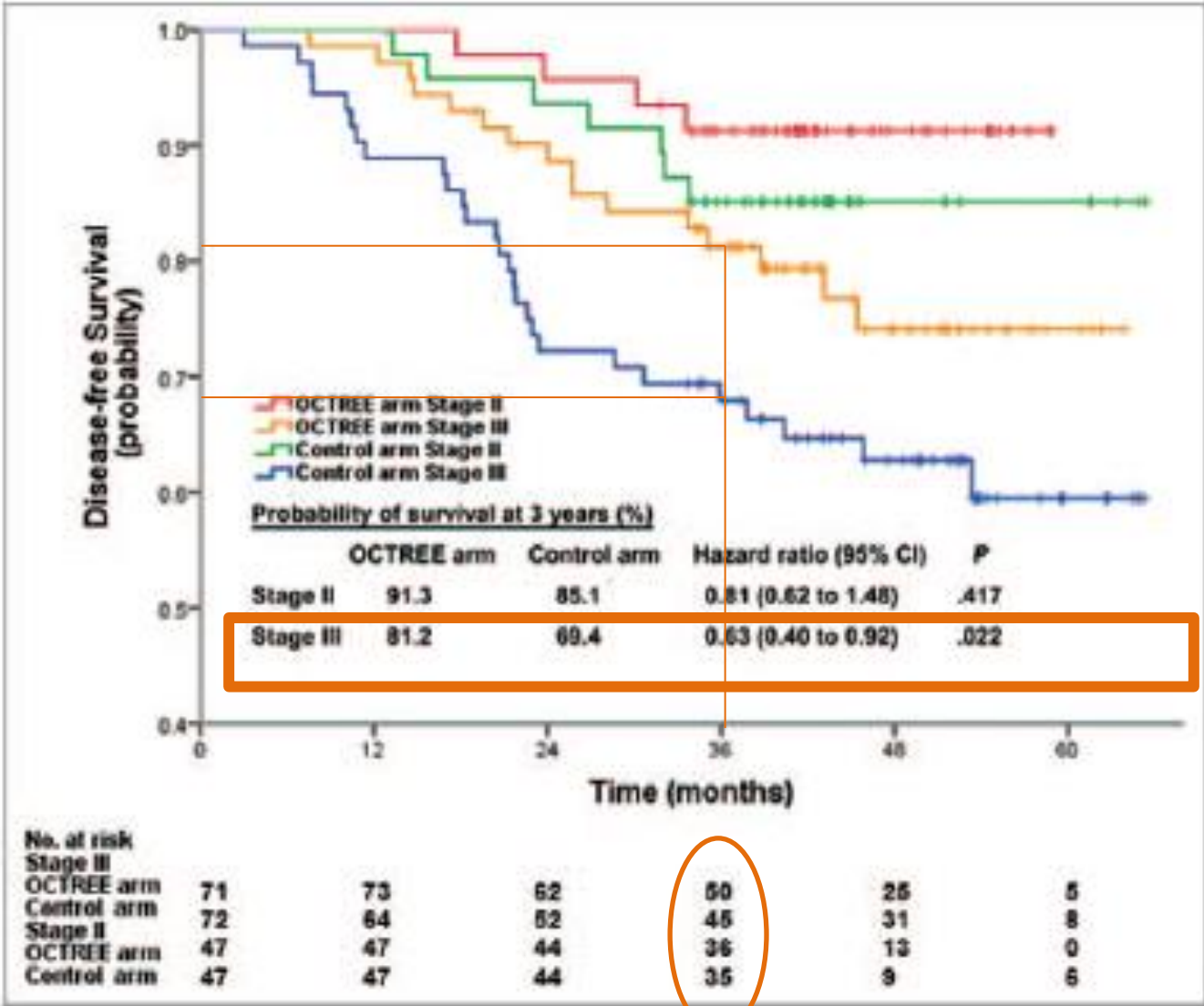
DFS-3ANS 85,5% OCTREE vs 75,6% CONTRÔLE $p=0,03$

HR = 0,66 $\Rightarrow$ $\searrow$ 34% risque de récurrence ($p=0,01$)



A: DFS

Analyse en sous groupes selon le stade (petits effectifs)



A: DFS

Critères de jugement secondaires :

42P /237 : progression métastatique à distance.
réduction fréquence de survenue des Métastases
mais pas de différence selon le site métastatique :

TABLE 4. First Site of Relapse

Site of Relapse	OCTREE (n = 118)	mFOLFOLX6 (n = 119)	<i>P</i> *
Distant metastasis	15 (12.7)	27 (22.7)	0.044
Liver	6	12	0.433
Others†	9	15	0.555
Lungs	7	10	
Peritoneum	2	3	
Bone	0	1	
Brain	1	1	
Local site relapse	3 (2.5)	4 (3.4)	0.710
Death without relapse	2 (1.7)	3 (2.5)	0.710
Total	20 (16.9)	34 (28.6)	0.033

*Pearson χ^2 test or Fisher exact test was used for categorical variables.

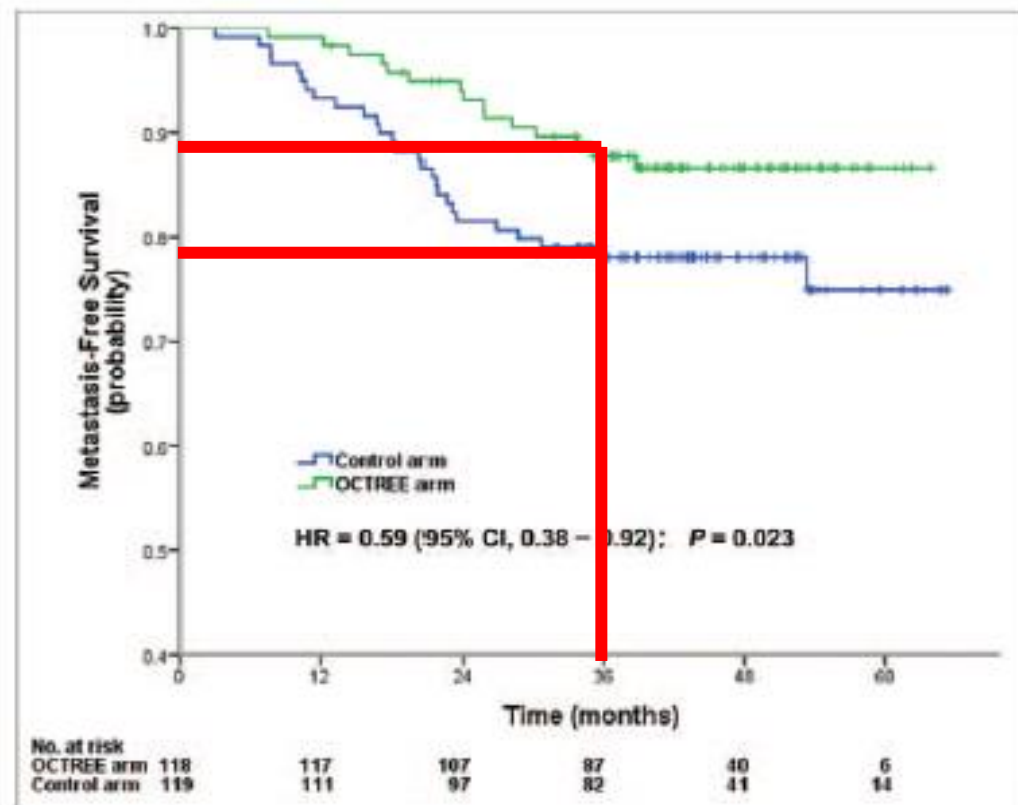
†One patient developed lung metastases and brain metastases at the same time during follow-up.

mFOLFOLX6 indicates modified leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin; OCTREE, intraportal chemotherapy (fluorodeoxyuridine and oxaliplatin) plus mFOLFOLX6.

Critères de jugement secondaires :

* **MFS-3ans : 87,6% OCTREE vs 78%**
p=0,03

* 38 décès (16%)
Pas de différence significative en
survie globale (p=0,186)



B: MFS

Au total, l'IPC semble être une technique séduisante mais quand est-il de l'innocuité...?

Toxicité précoce

29% complications liées à IPC
vs 5% CONTRÔLE p<0,05

complications non graves
< grade 3 NCI-CTC de la FFCD

TABLE 2. Adverse Events of Intraportal Chemotherapy and Surgical Complications*

Adverse Event	OCTREE (n = 118)	mFOIFOX6 (n = 119)	P†
Toxicity events, n (%)			
Neutropenia			
All grade	15 (12.7)	3 (2.5)	0.003
Grade 3 or 4	0	0	NA
Hepatic toxicity			
All grade	7 (5.9)	1 (0.9)	0.033
Grade 3 or 4	2 (1.7)	0	0.247
Thrombocytopenia			
All grade	9 (7.6)	2 (1.7)	0.034
Grade 3 or 4	0	0	NA
Postoperative complications, n (%)	20 (16.9)	15 (12.6)	0.224
Wound infection	5	4	
Pneumonic infection	13	9	
Anastomotic leakage	2	2	
Hospital stays (d)	9.2±2.6	8.3±2.8	0.169

Toxicité sévère tardive après traitement

Pas de différence significative entre les deux groupes

TABLE 3. Grade 3 or 4 Adverse Events During Adjuvant Chemotherapy*

Adverse Event	OCTREE (n = 118)	mFOIFOX6 (n = 119)	<i>P</i> †
Neutropenia	48 (40.7)	46 (38.6)	0.750
Neuropathy	6 (5.1)	5 (4.2)	0.494
Diarrhea	6 (5.1)	5 (4.2)	0.494
Nausea	8 (6.8)	6 (5.0)	0.386
Vomiting	6 (5.1)	4 (3.7)	0.369

Au total, conclusions des auteurs :

IPC semble être une technique fiable et sûre - Toxicité acceptable
gain de survie sans maladie à 3ans +10% en valeur absolue (85% vs 75%)
diminution de risque de rechute de 34% à 3ans

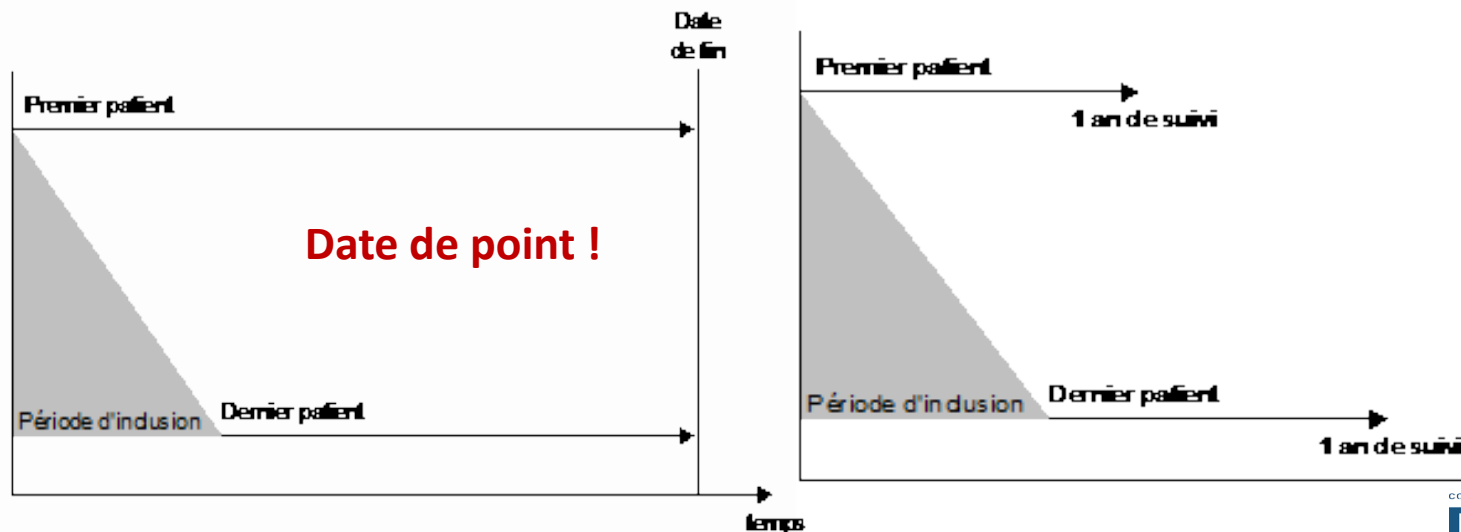
Validité interne 1/2



- Essai randomisé de bonne qualité
- Puissance suffisante (P=80%)
- Etude pertinente (pb santé publique – 20 à 30% de progression méta malgré traitement bien conduit stade III)
- Critère principal DFS-3ans = bon reflet de la survie globale car 90% des métastases apparaissent dans les 3 ans



- Essai à date de point 31/9/13 = (date dernier suivi identique pour tous les patients sans prendre en compte la période d'inclusion)=> **manque de précision** pour les estimations des courbes de survie.
- =>**valeurs de survie non fiables au-delà de 3 ans** en raison du faible nombre de patients exposés.



Validité interne 2/2



- manque de données sur la qualité de résection chirurgicale**
R0, nb de gg examinés = facteurs pronostiques importants

- population non représentative :**

Population jeune alors que > 70ans selon épidémio

Etat général excellent sans comorbidités

- Innocuité de la technique IPC pour cette population :**

Oui mais quid de la toxicité sur une population + âgée avec comorbidités?

⇒ Certaine réserve sur l'applicabilité des résultats



Validité externe

Seule étude avec technique réalisée en PER-opératoire / bithérapie FUDR +oxaliplatine

Autres études : actuellement pas de bénéfice à réaliser une chimiothérapie intra-portale en dehors des essais anciens en comparant IPC à l'abstention.

2004



Labianca et al. Essai multicentrique randomisé
1084 P - 3 groupes – population + âgée avec + comorbidités
IPC post-op (5FU) vs [IPC post-op +SY] vs SY seul
=> **Survie DFS et OS 5ans** non statistiquement différente
=> Sites métastatiques identiques

2005



Nordlinger et al. Essai multicentrique randomisé
1501 P - 3 groupes
IPC post-op (5FU) vs IntraPéritonéale (5FU) vs SY seul
=> **Survie DFS et OS 5ans** non statistiquement différente
=> Toxicités identiques

Pour aller plus loin ...

- **Réaliser d'autres études d'IPC en per-opératoire avec bithérapie oxali-5FU ?**
à plus grande échelle
Avec population + âgée pour confirmation et applicabilité des résultats

***Et pourquoi ne pas réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante dans les localement avancés non métastatiques?**



Lancet Oncol. 2012

The FoxTROT Trial to investigate the feasibility, safety, and efficacy of preoperative chemotherapy for stage II/III colon cancer.

a multicentre randomised controlled phase II trial

150 Patients

- no significant differences in postoperative morbidity between the preoperative and control groups
- Significant down staging TNM
- Acceptable toxicity

Pour aller plus loin ...



Karoui et al

Neoadjuvant FOLFOX 4 versus Neoadjuvant FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers:

a multicentre randomised controlled phase II trial--the PRODIGE 22--ECKINOXE trial.

Fin de période d'inclusion janvier 2016 : résultats en attente

TAKE HOME MESSAGE => pour ou contre l'IPC ?



Innocuité probable de cette technique

Mais 1 seul essai de 237 patients bien sélectionnés montrant un bénéfice...

FUDR : taux d'extraction hépatique > au 5FU mais pas d'AMM en France car toxicité hépato-biliaire importante .



DONC : **PRUDENCE** pour la généralisation des résultats

⇒ À réserver éventuellement aux patients **jeunes sans comorbidités avec un CC stade III**

⇒ Voire stade II à haut risque sous réserve de nouvelles études concordantes