



Pertinence pronostique de la latéralité de la tumeur primitive (LTP) dans les CCR localisés

Adrien BERETTA

01/09/2023

CLB

SOMMAIRE



Rappels



Un peu de bibliographie ...



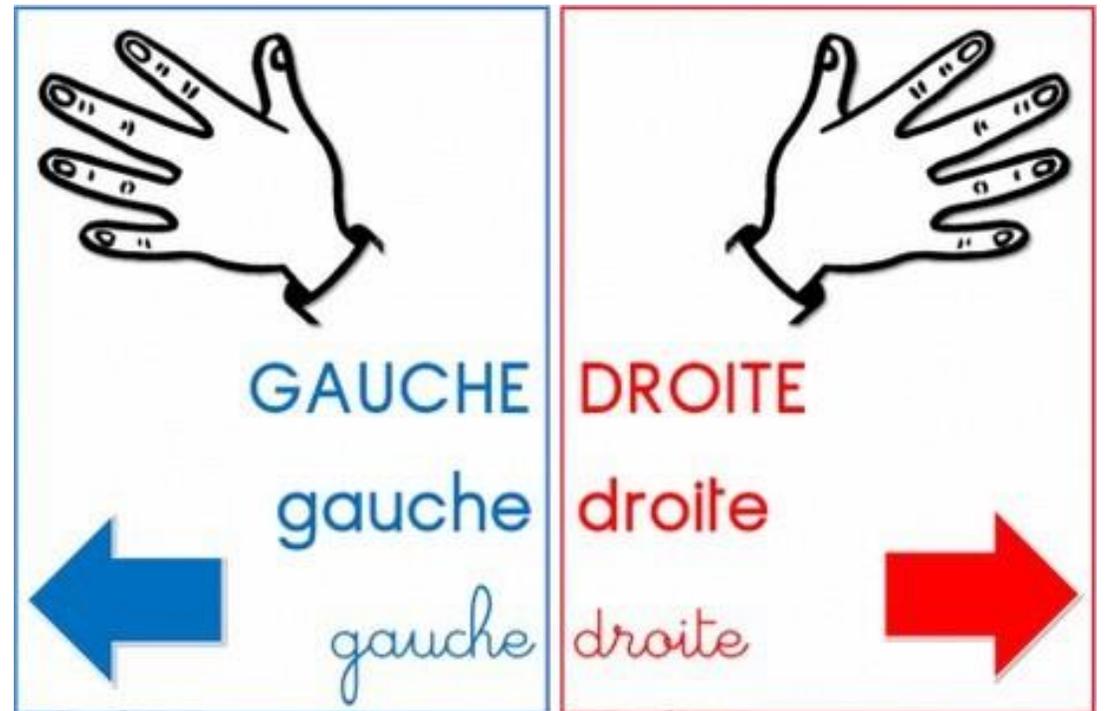
Pourquoi cette étude ?



Analyse de l'étude



Discussion



Rappel classification CCR

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c



T3 (env. sous-séreuse ou tissu péricoliques) / **T4** (env. organes adjacents) **N0**



Tous pT : N+ M0 : **envahissement ganglionnaire**

STADE II

- **Chirurgie première**
- Ou Pembrolizumab 1 cure et chirurgie 6 semaines après si MSI (essai IMHOTEP)
- Chimiothérapie adjuvante envisageable si : MSS avec un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic :
 - T4
 - < 12 ganglions
 - Emboles veineux
 - Extension périnerveuse et/ou lymphatiques
 - Tumeur peu Diff
 - Perforation

STADE III

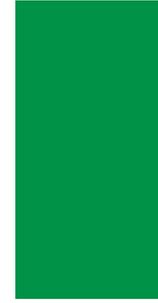
- Chimiothérapie Adjuvante (FOLFOX ou CAPOX)
- Adaptée selon âge physiologique (envisager LV5FU2 > 70 ans)



February 2017

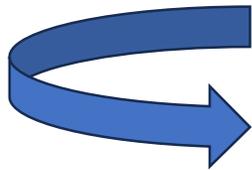
Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer

A Systematic Review and Meta-analysis



Contexte = LTP : Pas un facteur pronostic pour décision chimiothérapie adjuvante ou palliative

Objectif : Déterminer le rôle pronostic de LTP dans les CCR

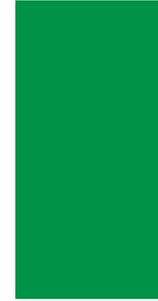


Revue systématique et méta-analyse : Etudes rétro et prospectives : LTP paramètre entrant dans l'analyse de survie, données sur OS

February 2017

Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer

A Systematic Review and Meta-
analysis



- 66 études (dont 24 concernant CCR stade IV) -> **1 437 846 patients**
Population très hétérogène !!
- **CCR Gauche associé baisse de la mortalité vs Droit HR 0.82 (0.79-0.84) $p < 0.001$** (indépendamment du stade, ethnie, chimio adjuvante, année de l'étude)

2015



JOURNAL of the
NATIONAL CANCER INSTITUTE

Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer

Evaluer association LTP et OS chez CCRm recevant **chimio 1ere ligne +/- bevacizumab**
de 3 cohortes indépendantes

- **Etude pharmacogénétique** prospective (PROVETTA) => Evaluation polymorphisme VEGF (FOLFIRI +beva) => 200 patients inclus
- **2 études randomisées phase III** (AVF2107g et NO16966)



FOLFIRI + Beva vs FOLFIRI +
placebo : 559 patients inclus

FOLFOX vs CAPOX +/- bevacizumab
ou placebo : 1268 patients inclus

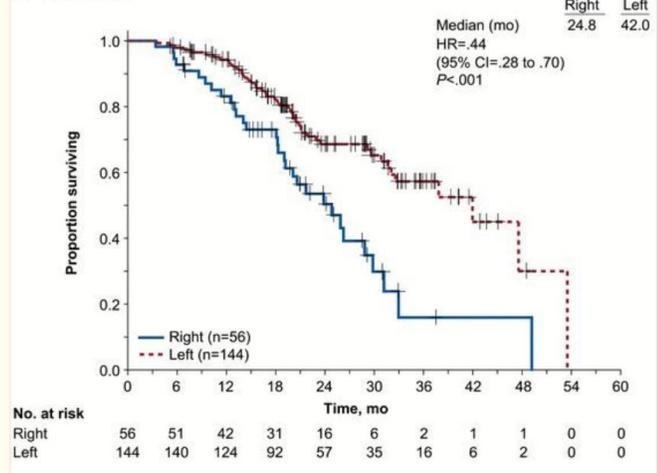
2015



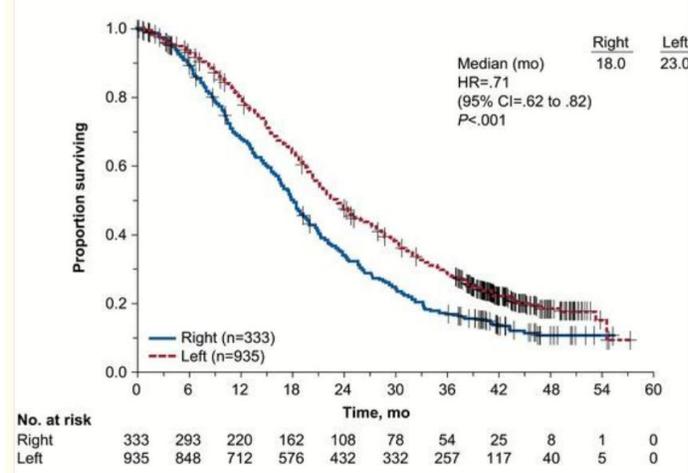
JOURNAL of the
NATIONAL CANCER INSTITUTE

Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer

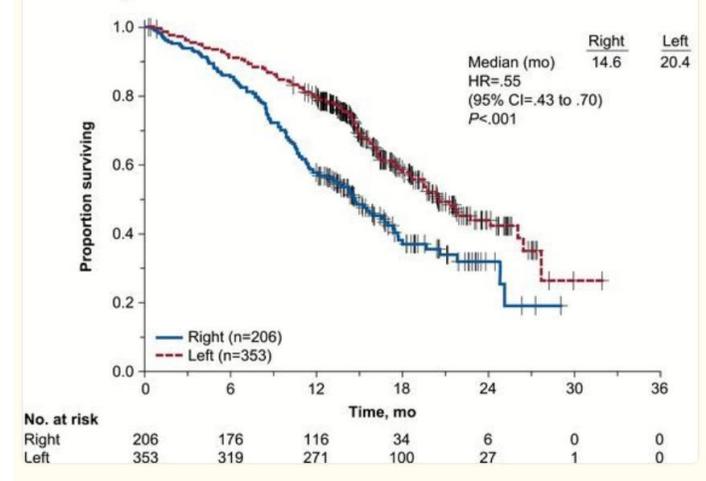
A PROVETTA



B NO16966



C AVF2107g



Après analyse multivariée : CCR Gauche meilleure SSP et OS.

Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with *RAS* wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials†

[D. Arnold](#),¹ [B. Lueza](#),² [J.-Y. Douillard](#),³ [M. Peeters](#),⁴ [H.-J. Lenz](#),⁵ [A. Venook](#),⁶ [V. Heinemann](#),⁷ [E. Van Cutsem](#),⁸ [J.-P. Pignon](#),² [J. Tabernero](#),⁹ [A. Cervantes](#),^{10,11} and [F. Ciardiello](#)¹²

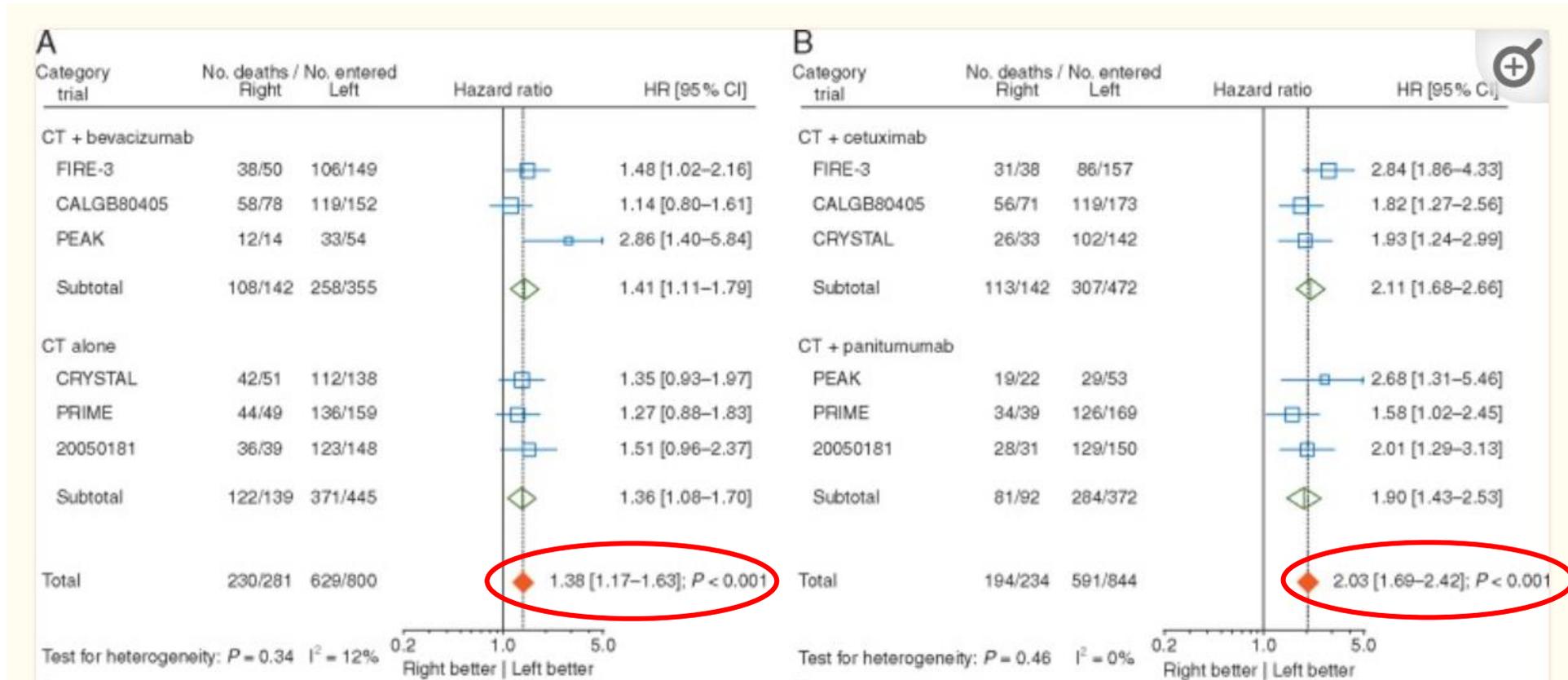
Analyse rétrospective : **Facteur pronostic LTP chez CCRm irrésécables RASs**

6 études randomisées : Chimio + anti-EGFR (expérimental) vs Chimio ou Chimio + bevacizumab. (contrôle)

2159 patients inclus

Survie Globale (OS) : Droite < Gauche

HR 2.03 (1.69-2.42) groupe contrôle; 1.38 (1.17-1.63) groupe expérimental



Gauche vs droite :

Meilleure SSP : Contrôle HR 1.59 (1.34 – 1.88) et Expérimental HR 1.25 (1.06 vs 1.47)

Meilleur ORR : Contrôle OR 0.56 (0.43-.0.73) et Expérimental OR 0.38 (0.28-0.50)

Chimio + anti EGFR bénéfice significatif chez CCRm Gauche vs CCRm Droit (OS et SSP)



**Prognostic Relevance of Primary Tumor Sidedness in Early-Stage Colorectal Cancer: An
Integrated Analysis of Four Randomized Controlled Trials (JCOG2003A)**

POURQUOI CETTE ETUDE DONC ?



- \neq Origine embryologique et caractéristiques génétiques
- Etudes existantes : Facteur pronostic et prédictifs de la LTP **dans les CCR métras**
- Intérêt pronostic dans les CCR localisés ?
- Plupart des études s'intéressent uniquement à la survie et non au risque de récurrence

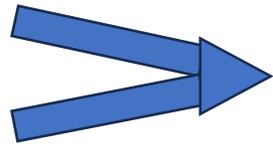


Matériels et méthodes

4 études de phase III japonaises

ありがとう

JCOG0205



JCOG0910

Chimio Adj CCR stade III

Hétérogénéité +++ des
chimiothérapies adjuvantes
reçues en fonction des
études : pas d'oxaliplatine

JCOG0404



Laparo vs Coelio CCR stade II ou III

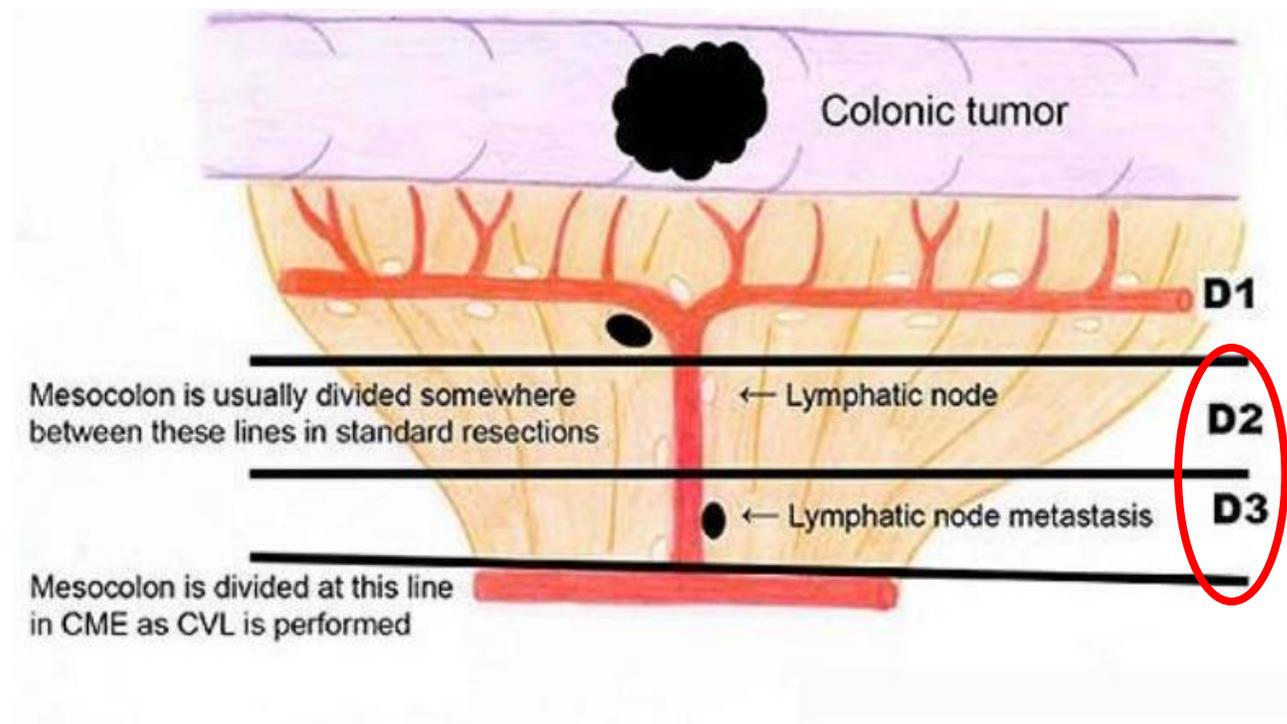
JCOG1006



Technique chir : Mobilisation colon atteint puis
ligature vasculaire centrale (CVL) vs CVL puis
mobilisation colique

Table 23.3 Categories of the extent of lymphadenectomy for colon cancer, defined by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

RX	The extent of lymphadenectomy cannot be assessed
D0	Incomplete dissection of the pericolic lymph nodes
D1	Complete dissection of the pericolic lymph nodes
D2	Complete dissection of the pericolic and intermediate lymph nodes
D3	Complete dissection of all regional lymph nodes



Good.



NOT
GOOD

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<p>20-80 ans 0 ATCD de chimio ou RxThérapie pour autre cancer</p> <p><u>Récupération des données des 4 études :</u> Patients avec ADK colique ou haut rectum stade II ou III</p>	<p>Stade 0, 1, ou IV R1 ou R2 >80 ans Autres tumeurs que ADK Curage <D2 ADK appendiculaire</p>

Suivi et Critères de jugements

- **JCOG0205 + JCOG0404** : ACE + Ca 19-9 + TDM/ 4 mois pdt 2 ans puis /6 mois pdt 3 ans
- **JCOG0910 + JCOG1006** : ACE + Ca 19-9/ 3 mois pdt 3 ans puis/ 6 mois pendant 3 ans. TDM/6 mois pdt 6 ans



right

Caecum, Colon
ascendant et
transverse



left

Colon descendant,
sigmoïde, haut rectum



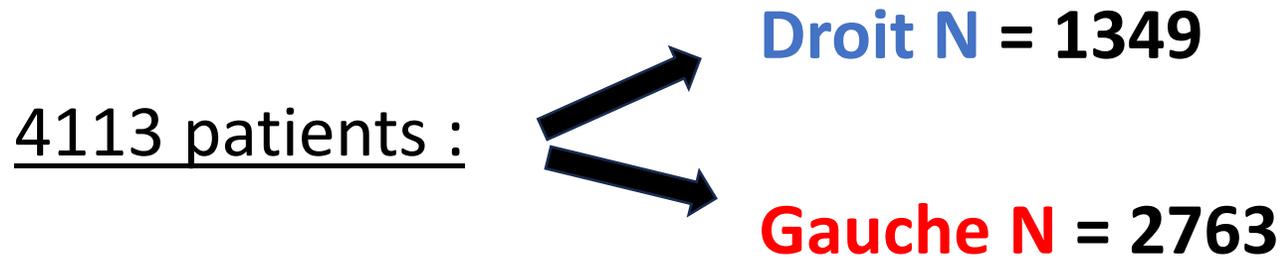
CJP : RFS et OS après chirurgie première

2ndaire : OS après rechute.

RESULTATS



CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION



- **Droit** : Plus âgés, + Femmes, Meilleur PS, ADK – diff, **TNM >**, **TNM <**, Stade <.
- Stade III : **78,3% Droit** vs **81,3% Gauche** (p = 0.02)
- Chimio adjuvante : **76,1% Droit** vs **80,4% Gauche** (p = 0.002)

!! : Populations hétérogènes

RECHUTE



- RFS à 5 ans : 79.7% Droite vs 79.9% Gauche (p = 0.9)
- RFS à 5 ans stade II : 89.7% Droite vs 86.9% Gauche (p = 0.23)
- RFS à 5 ans stade III : 77% Droite vs 78.3% Gauche (p=0.52)
- Pour tous patients : Age, Sexe, TNM, TNM facteurs pronostiques significatifs RFS. => **Pas d'association significative de LTP avec RFS après ajustement de ces variables.**

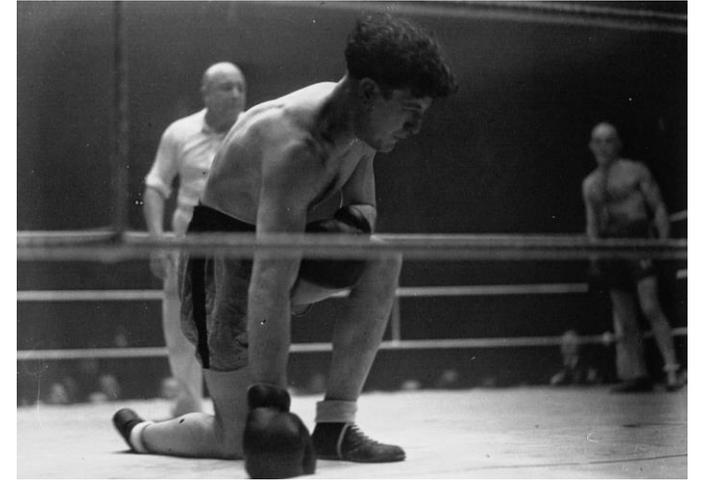
SURVIE GLOBALE



- OS à 5 ans : 89.7% Droite vs 91.7% Gauche ($p = 0.04$)
- OS à 5 ans stade II : 97.2 % Droite vs 96% Gauche ($p = 0.44$)
- OS à 5 ans stade III : 87.6 % Droite vs 90.7% Gauche ($p = 0.008$)

- Pour tous patients : Age, Sexe, TNM, TNM : facteurs pronostiques significatifs OS. => **Pas d'association significative de LTP avec OS après ajustement de ces variables. HR = 0.88 (0.72-1.06) $p = 0.19$**

SURVIE APRES RECHUTE



- 19.3% de rechute après chirurgie première (19% vs 19.4%)
- OS à 5 ans après rechute : 39.8% vs 49.8% (**p = 0.0009**) **HR = 0.708**
- Après ajustement sur l'âge, le sexe, TNM, TNM, étendue du curage, chimio adjuvante : **p = 0.01; HR = 0.773**

AU TOTAL

RFS après chirurgie première non associée à LTP pour tous les patients.

OS après chirurgie première non associée à LTP après ajustement sur facteurs pronostics

LTP semble associée à l'OS après rechute



DISCUSSION

Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer

Safiya Karim, MD¹; Kelly Brennan, MSc¹; Sulaiman Nanji, MD, PhD^{2,3}; et al



Cohorte Rétrospective, **CCR localisé CANADA. 6365 patients**

Stade I -> III (18,4% ; 38,4% et 43.3% respectivement)

CJP : OS et CSS.

Droit : + âgés, + femmes, + T4, moins diff, TNM <

Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer

Safiya Karim, MD¹; Kelly Brennan, MSc¹; Sulaiman Nanji, MD, PhD^{2,3}; et al



Table 3. Association Between Disease Laterality and Outcome Among 6365 Patients With Early-Stage Colon Cancer Resected in Ontario, Canada, Between 2002 and 2008

Stage	HR (95% CI)			
	Overall Survival		Cancer-Specific Survival	
	Right vs Left	P Value	Right vs Left	P Value
I	1.10 (0.88-1.39)	.40	0.73 (0.48-1.09)	.13
II	0.89 (0.78-1.02)	.10	0.83 (0.69-1.00)	.05
III	1.03 (0.93-1.14)	.58	1.10 (0.97-1.24)	.14
All stages	1.00 (0.92-1.08)	.96	1.00 (0.91-1.10)	.96



Abbreviation: HR, hazard ratio.



- Différence OS stade III D vs G => à cause de la moins bonne survie après rechute dans le CCR droit primitif ?
- Pas d'informations sur les traitements reçus après rechute dans notre étude, donc conclusion difficile

LIMITES

- Pas de données sur le statut MSI (bon pronostic quand localisé)
- Chimio adjuvante sans oxaliplatine
- Population très hétérogène avec différents traitements dans différentes études : impact sur l'analyse des CJP ?
- Faible nombre Stade II, résultats à confirmer dans une population plus large

TAKE HOME MESSAGE

La LTP ne semble pas avoir d'intérêt pronostic (OS et RFS) dans les CCR localisés, mais possible impact pronostic sur la survie après rechute

Etudes avec populations plus homogène de plus large échelle nécessaire

**MERCI DE
VOTRE
ATTENTION**

