

Faut-il prescrire une CT adjuvante dans le cancer colique > 70 ans ?

Laurent Bedenne

Symposium de cancérologie digestive

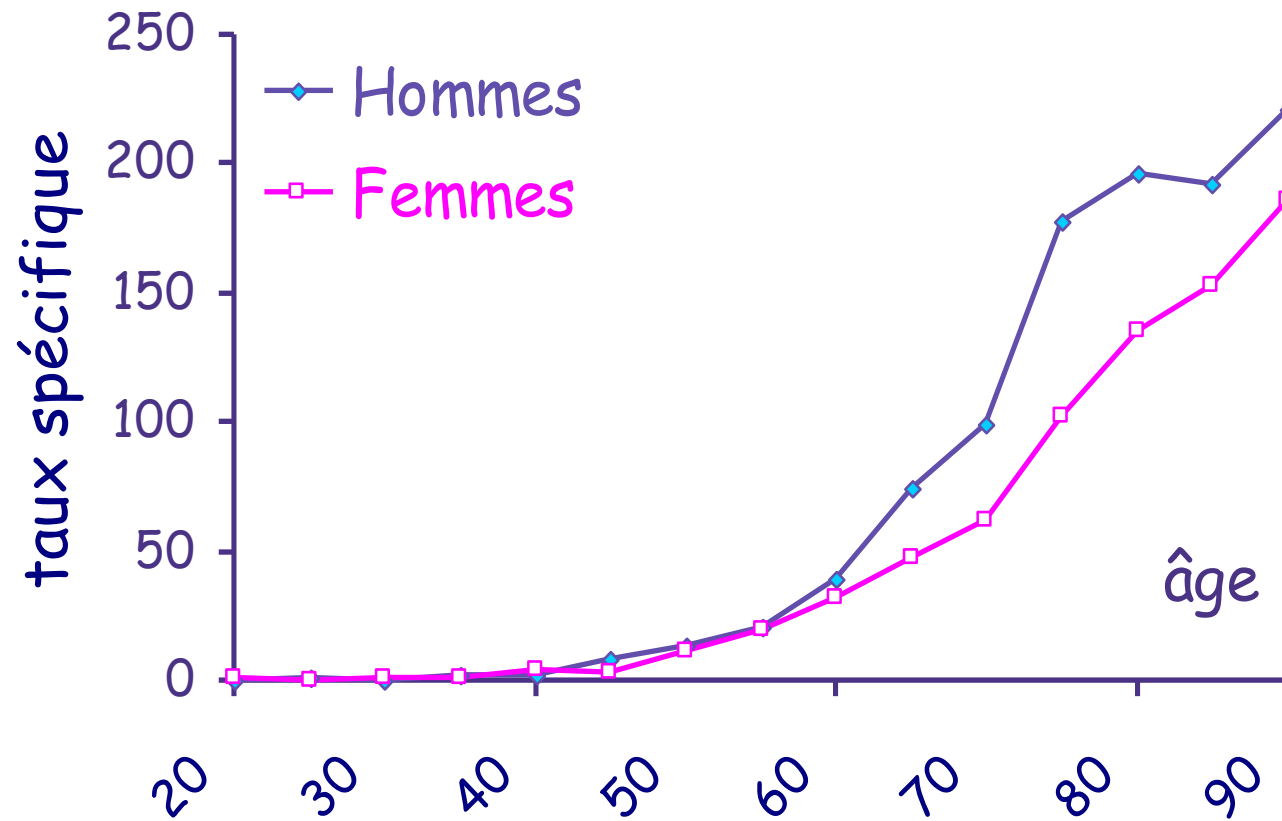
SAHGE - FFCD

ALGER 12-12-2010

Les cancers digestifs du sujet âgé : un problème sanitaire majeur

- En 2005 en France : 320 000 cancers
- 25 000 cancers coliques
- 62% des cancers du côlon
surviennent ≥ 70 ans

Incidence du cancer colorectal selon l'âge



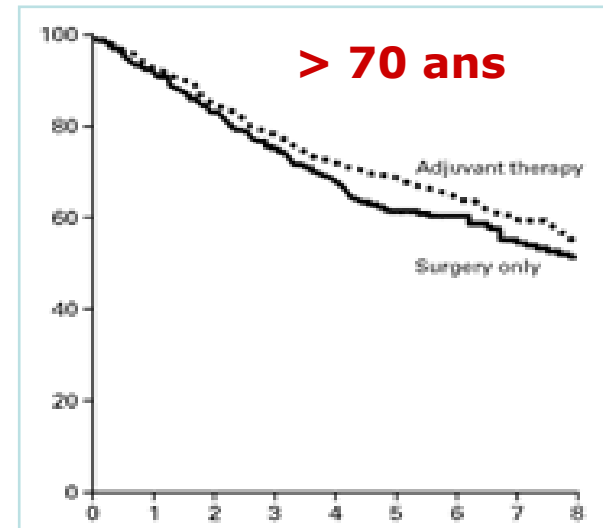
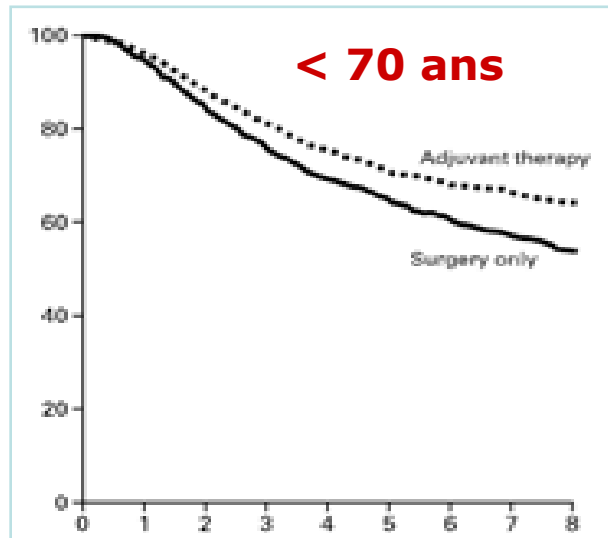
Traitement du cancer colorectal chez les patients âgés

Sargent NEJM 2001

- 7 essais adjuvants 5-FU + levamisole/ac folinique vs chirurgie seule
- N=3351 (15% \geq 70 ans)

HR survie globale 0,76 (0,68-0,85) ; survie à 5ans 71 vs 64 %

Pas d'interaction entre âge et efficacité du traitement



Etude cas-témoins – SEER

3357 cancers coliques stade 3

adjuvant 5 FU ou pas

- **Hazard Ratio** **0,73 [0,65 – 0,82]**
Survie à 5 ans **52,7% vs 40,7%**

- **Varie peu selon l'âge**
 - HR 75 ans** **0,73**
 - HR 85 ans** **0,78**

Données individuelles poolées : base ACCENT

- **12.669 pts, inclusion 1997-2002
17% \geq 70 ans = 2170 patients**
- **Données :**
 - **Age**
 - **Sexe**
 - **Stade**
 - **Bras de traitement**
 - **Survie et récurrence au dernier suivi**

ACCENT : 6 essais

Essai	Période	# pts	% pts ≥70 ans	Traitement expérimental†	% stade III
MOSAIC	1998-01	2246	14	FOLFOX4	60
NSABP C-07	2000-02	2434	16	FLOX	71
CAI GB 89803	1999-01	1263	24	IFL	98
PETACC-3	2000-02	3186	13	FOLFIRI	71
NSABP C-06	1997-99	1557	23	Uracil/tegafur	53
X-ACT	1998-01	1983	20	Capecitabine	100

† Comparé au bras témoin 5-flourouracile IV
et acide folinique (LV)

Objectif

- **Déterminer l'impact de l'âge (seuil fixé à 70 ans) sur le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour cancer colique**
 - **Survie sans récurrence (SSR)**
 - **Temps entre randomisation et récurrence ou décès**
 - **Survie globale (SG)**
 - **Temps entre randomisation et décès quelle que soit la cause**
 - **Temps jusqu'à récurrence (TTR)**
 - **Temps jusqu'à la récurrence du cancer colique ; les décès sans récurrence sont censurés à la date du décès**

Efficacité – population globale

Age	Critère HR (IC 95%) Expérimental vs témoin IV 5 FU/LV			Décès dans les 6 mois Exp vs témoin % (p)
	SSR*	SG*	TTR*	
<70 n = 10.499	0,85	0,86	0,84	0,89 vs 0,79 (p=0,58)
≥ 70 n = 2.170	1,11	1,14	1,13	2,71 vs 2,11 (p=0,37)
Interaction âge traitement	0,005	0,005	0,004	

* Valeur < 1 en faveur du bras expérimental

Efficacité – ttt à base d'oxaliplatine

Age	Critère HR (IC 95%) Expérimental vs témoin IV 5 FU/LV			Décès dans les 6 mois Exp vs témoin % (p)
	SSR*	SG*	TTR*	
<70 n = 3.977	0,77	0,81	0,76	0,81 vs 0,81 (p=1,0)
≥ 70 n = 703	1,04	1,19	0,92	2,57 vs 1,37 (p=0,25)
Interaction Âge traitement	0,016	0,037	0,21	

* Valeur < 1 en faveur du bras expérimental

Diagramme de Forest Hazard Ratios

Survie sans récurrence

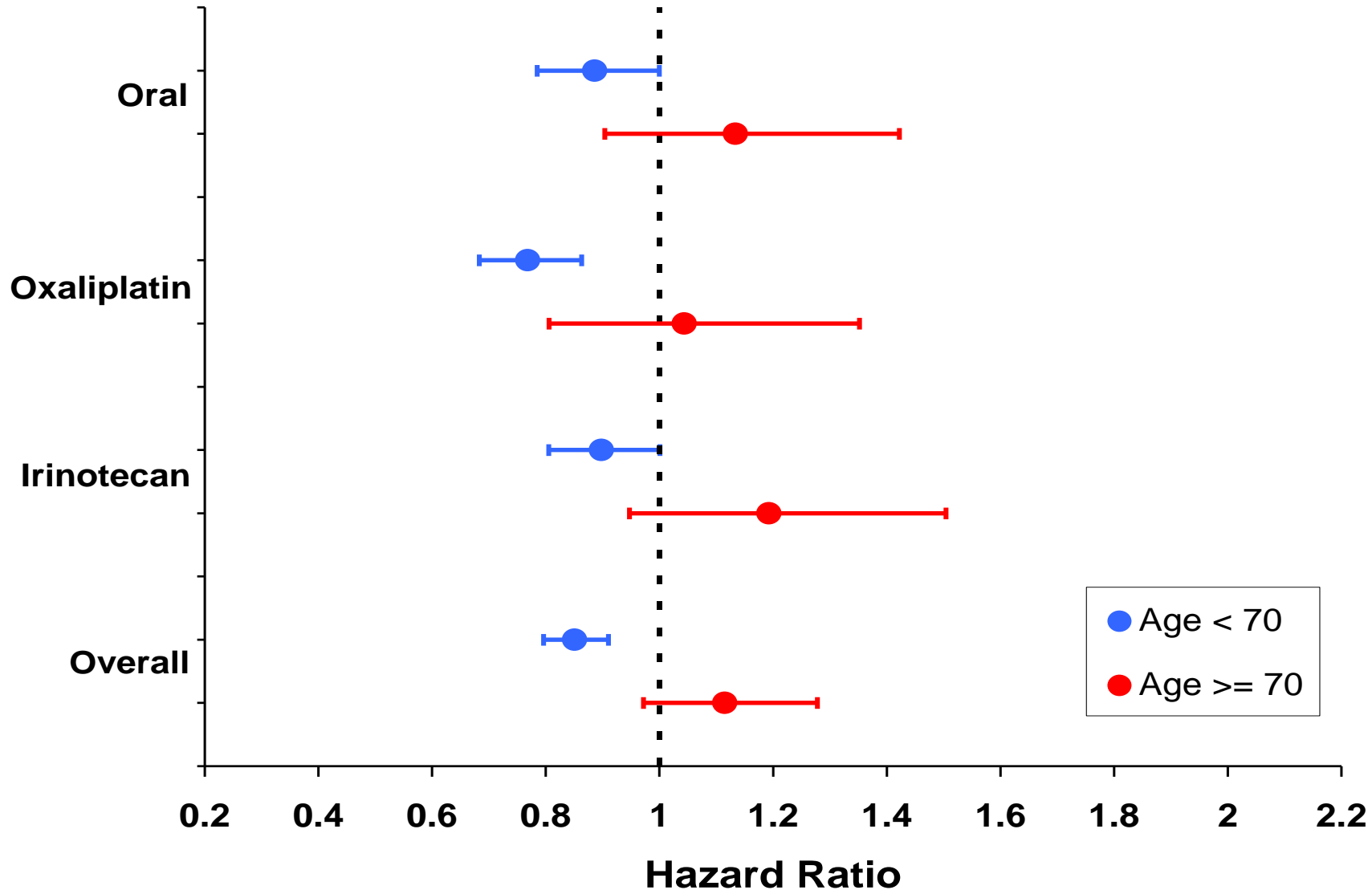
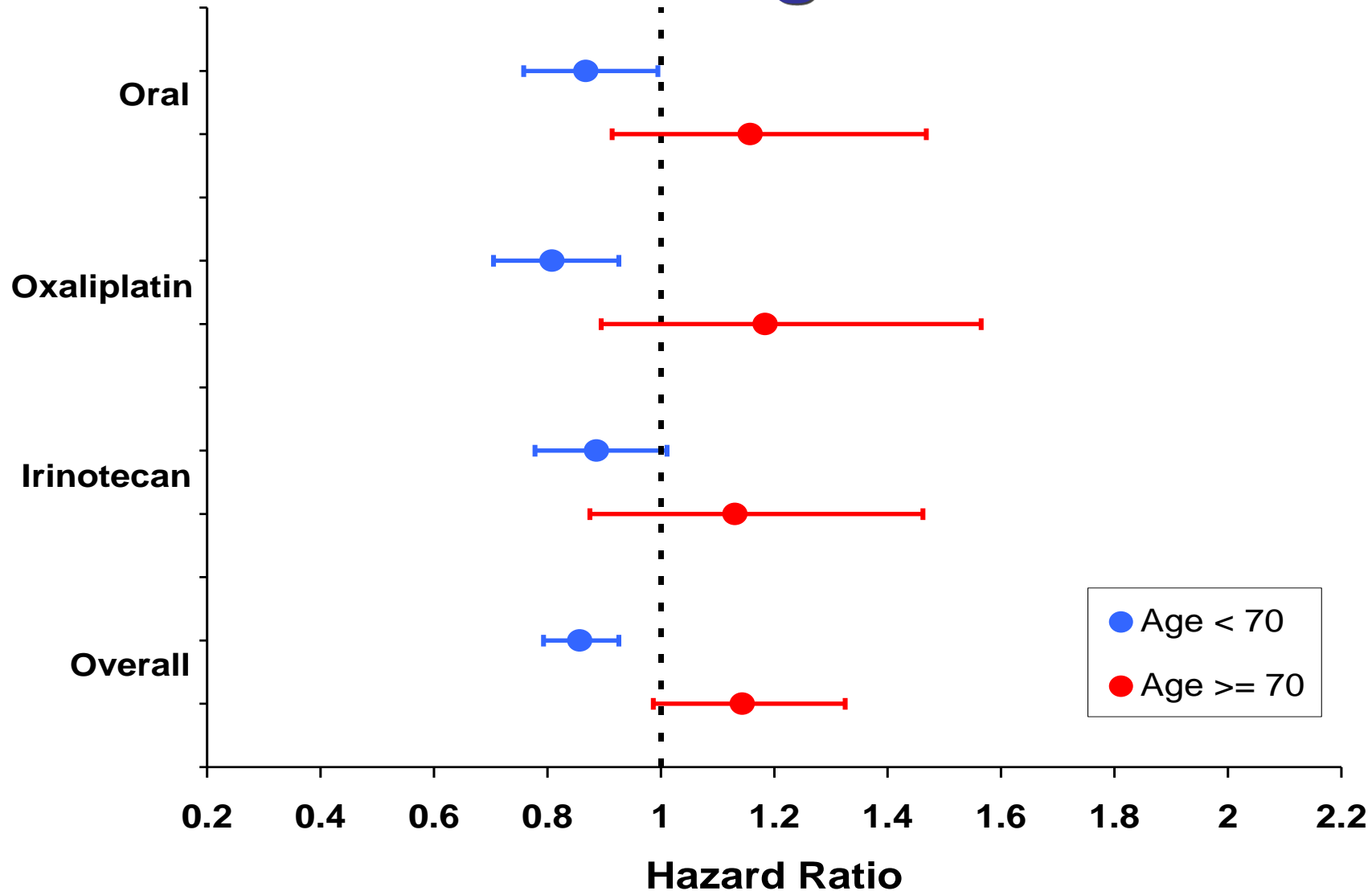


Diagramme de Forest Hazard Ratios

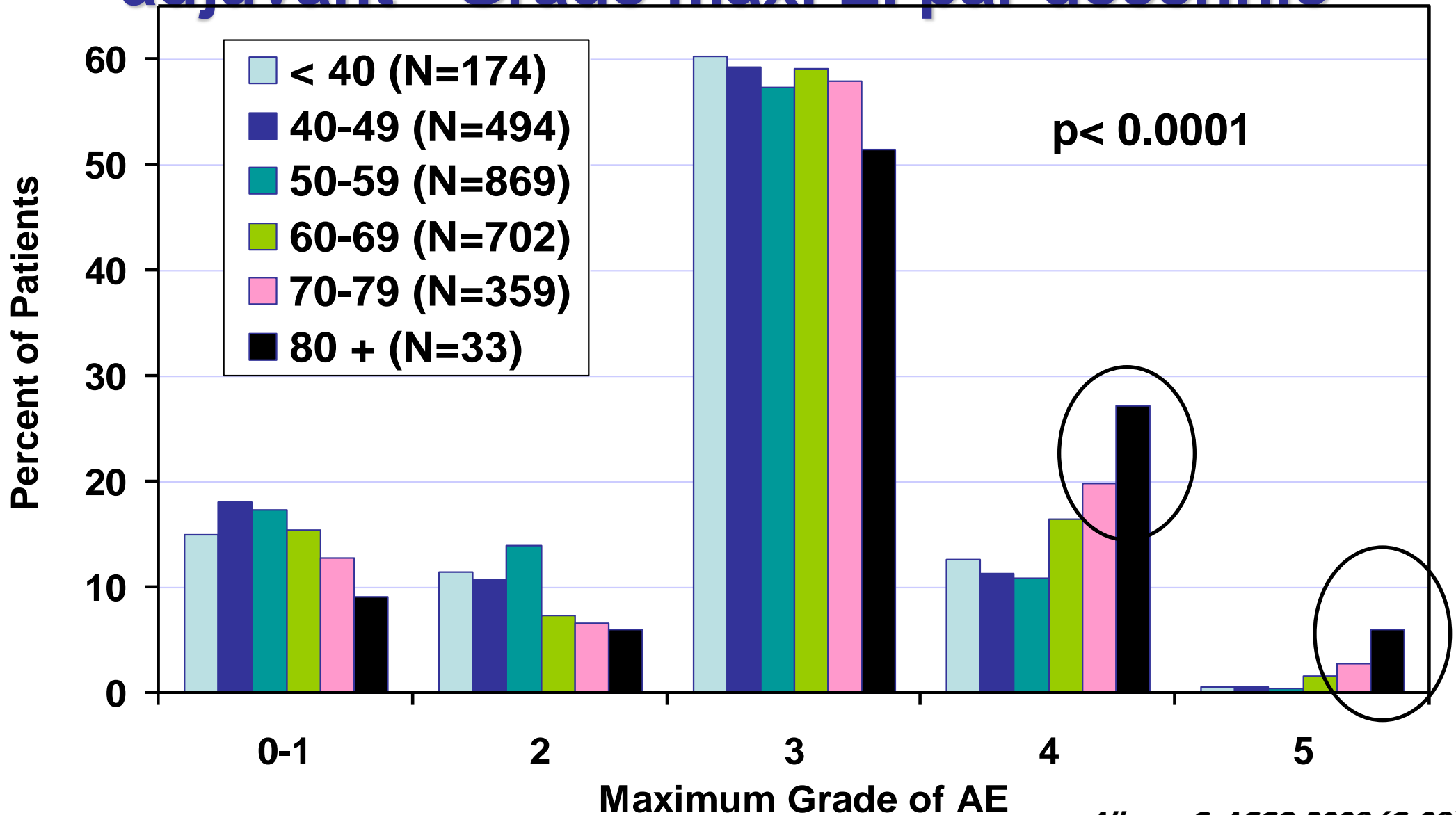
Survie globale



Nouvel essai : Xelox adjuvant

- Xelox vs FUFol adjuvant stade III
n= 1886, non inclus dans la base ACCENT
 - SSM < 70 ans HR 0,79 [0,66 – 0,94]
≥ 70 ans HR 0,87 [0,63 – 1,18]
 - S Globale < 70 ans HR 0,87 [0,72 – 1,05]
≥ 70 ans HR 0,94 [0,66 – 1,34]
- Pas de différence significative, pas de pertinence clinique chez les ≥ 70 ans.

Essai NSABP C-08 Folfox vs Folfox-Beva adjuvant - Grade maxi EI par décennie



Neurotoxicité résiduelle oxaliplatine adjuvant à 18 m-NSABP C07 n= 400

Toxicité	FLOX (%)	FU-AF (%)
Tr perception formes	6 / 2 RR 4	2 / 1
Inconfort pieds	14 / 8 RR 4	4 / 2
Paresth/hypoest pieds	22 / 14 RR 5	5 / 2
Douleurs mains au froid	11 / 3 RR 3	6 / 2

(Land S, JCO 2007, 25, 2205)

Neurotoxicité oxaliplatine adjuvant

n= 147 patients \geq 70 ans

Enquête rétrospective dans 10 centres français 2004 - 2009

Neuropathie	Gr 0 (%)	Gr 1 (%)	Gr 2 (%)	Gr 3 (%)
Pdt ttt	-	-	42	11
6 mois	50	10	19	3
12 mois	50	5	12	2
Fin suivi (médiane 27 m)	65	3	8	1

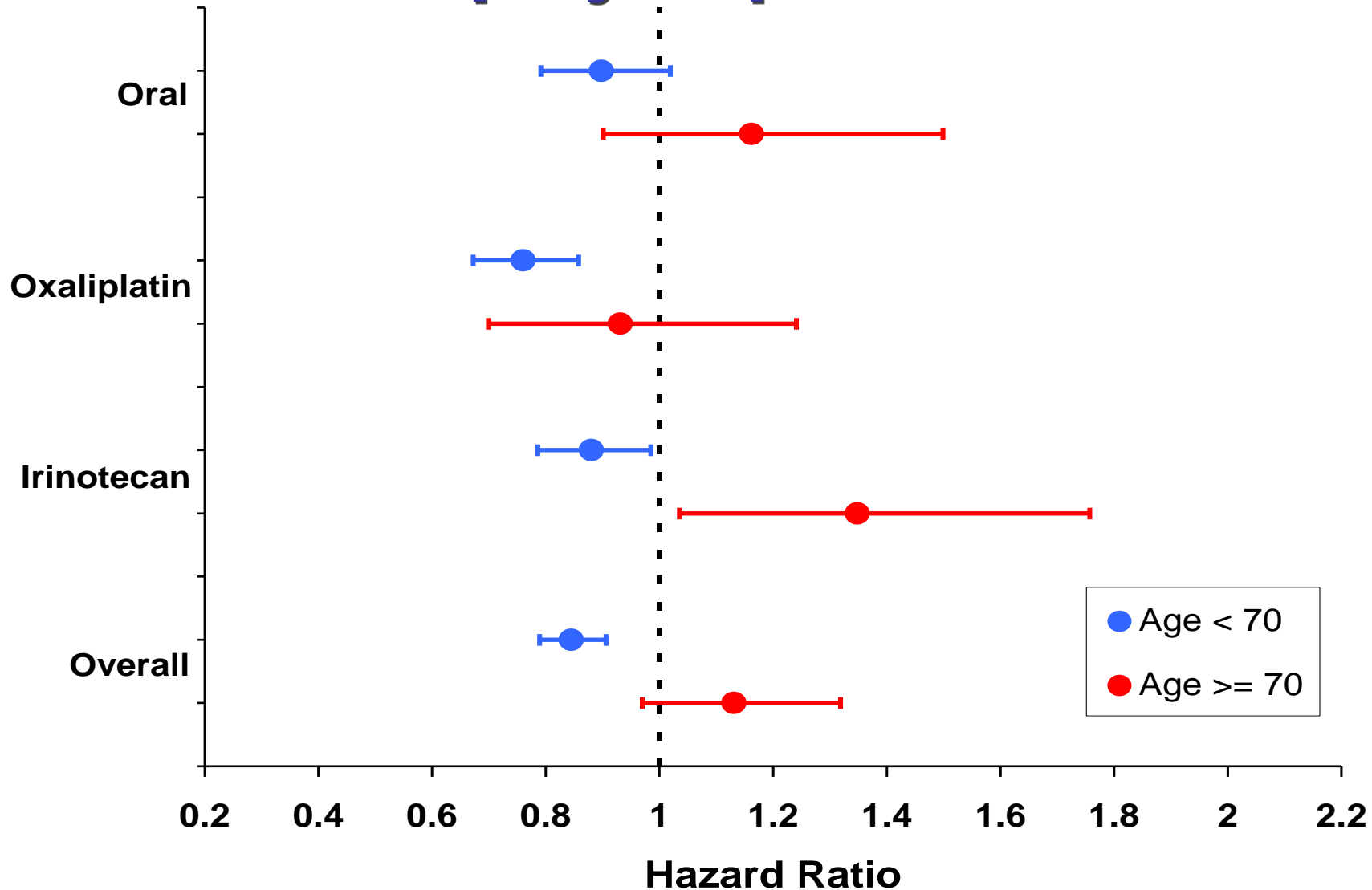
Conclusion

- **L'oxaliplatine en adjuvant ne prolonge pas la Survie Globale chez les pts ≥ 70 ans**
- **L'oxaliplatine est associé à une toxicité grave qui augmente significativement après 70 ans**
- **Ces données, alors que le bénéfice du 5FU-acide folinique chez les personnes âgées est établi, indiquent que ce traitement adjuvant doit rester la référence.**

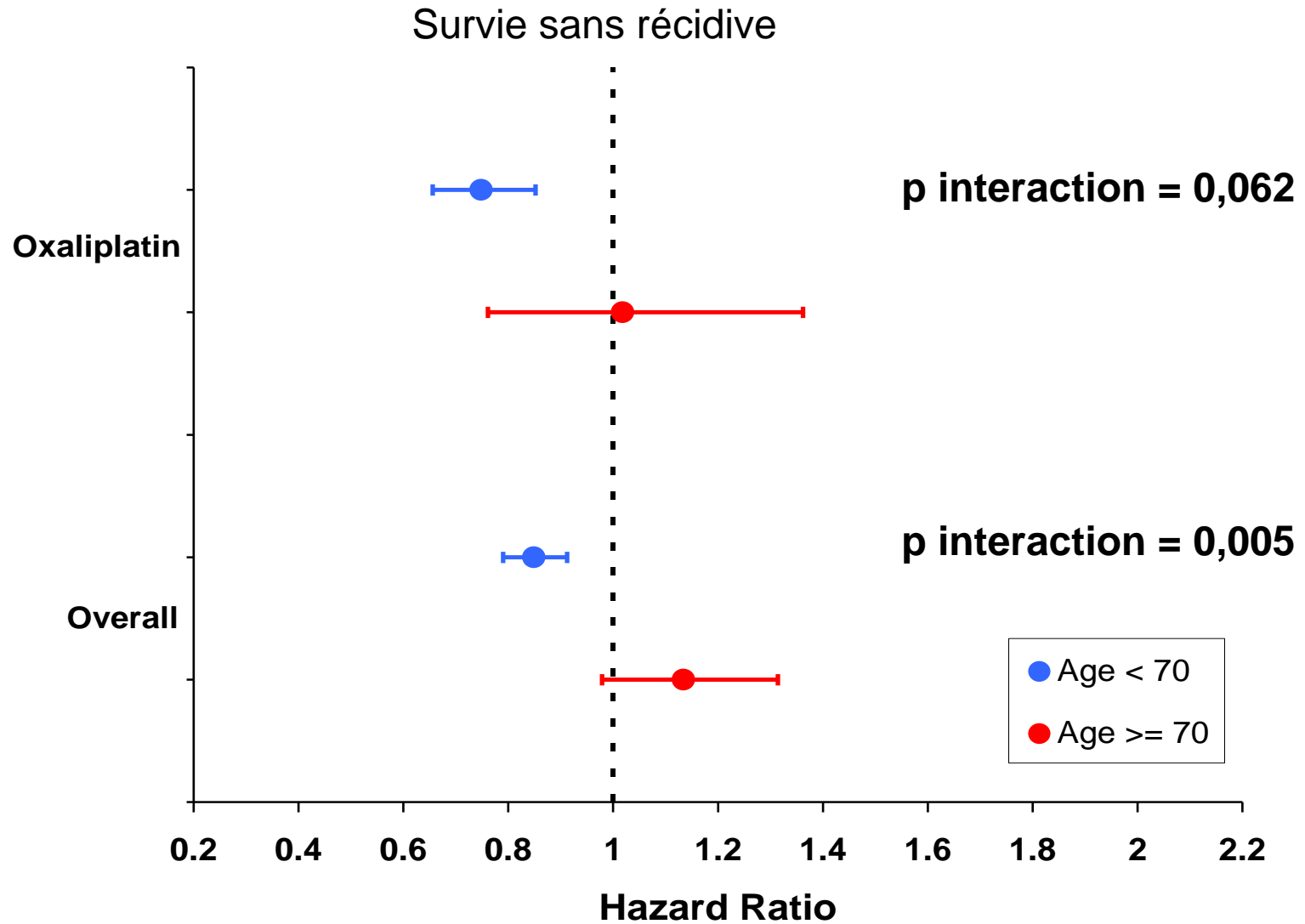
MERCI DE VOTRE ATTENTION

Diagramme de Forest Hazard Ratios

Temps jusqu'à récurrence



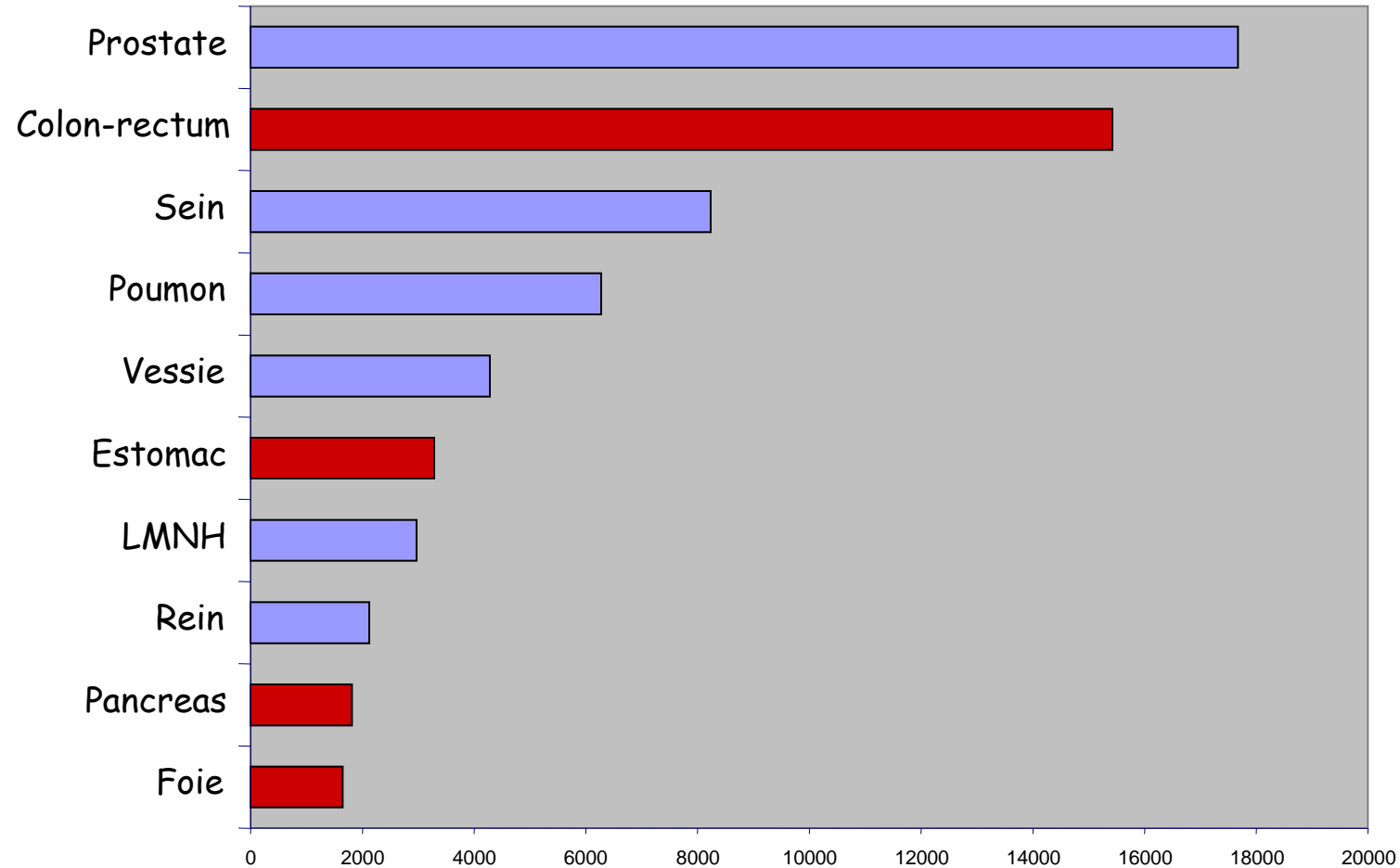
Restriction au stade III



Proportion des cancers diagnostiqués chez les sujets de plus de 75 ans par rapport au total

Colon	43 %
Rectum	35 %
Estomac	46 %
Œsophage	24 %
Foie	28 %
Pancréas	37 %

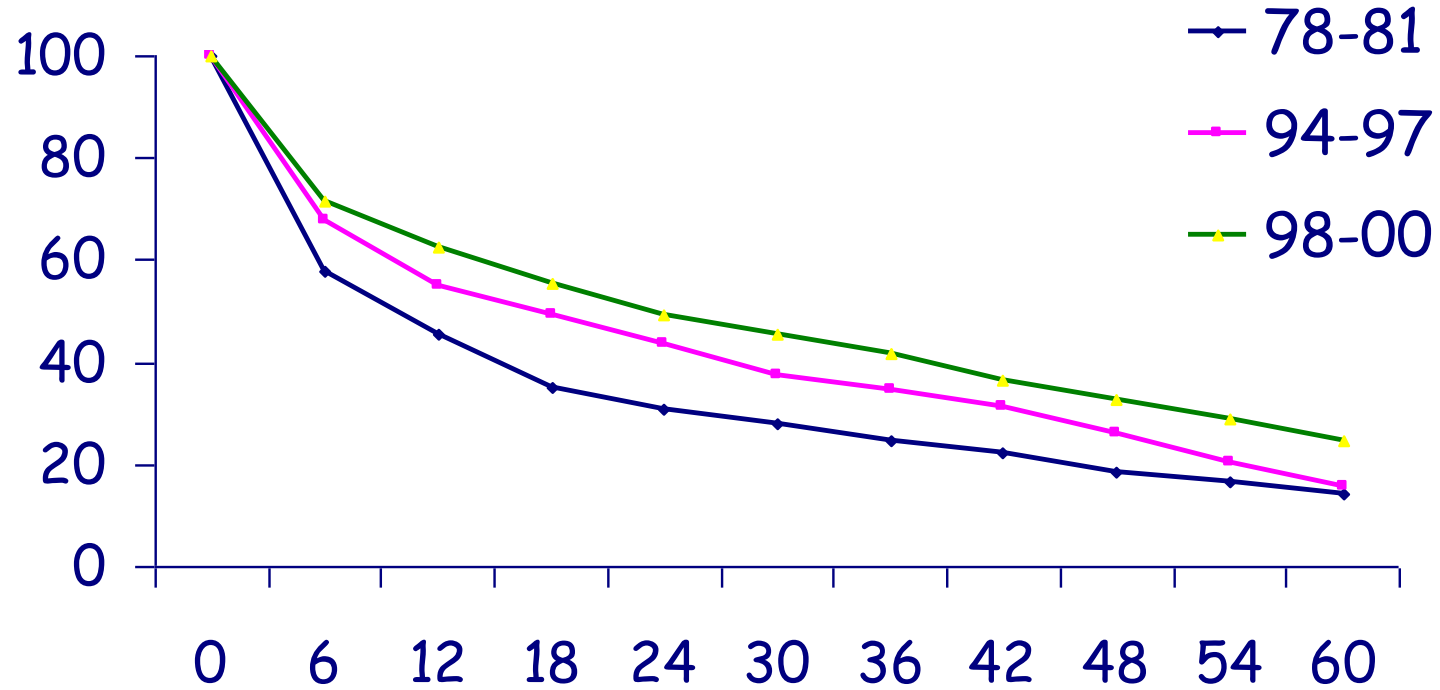
Localisation des 10 cancers les plus fréquents chez les sujets âgés de 75 ans ou plus en France en 2000



Survie relative à 5 ans des cancers digestifs

	Tous âges	≥ 75 ans
Colon	56%	52%
Rectum	56%	48%
Estomac	25%	18%
Oesophage	12%	6%
Foie	8%	5%
Pancréas	6%	4%

Évolution de la survie du cancer colorectal chez les sujets âgés



Inclusions dans les essais thérapeutiques en France

COLON

<75 ans :	5,5 %	extrêmes selon le département de 0 à 14%
≥75 ans :	1,2 %	extrêmes selon le département de 0 à 5 %

RECTUM

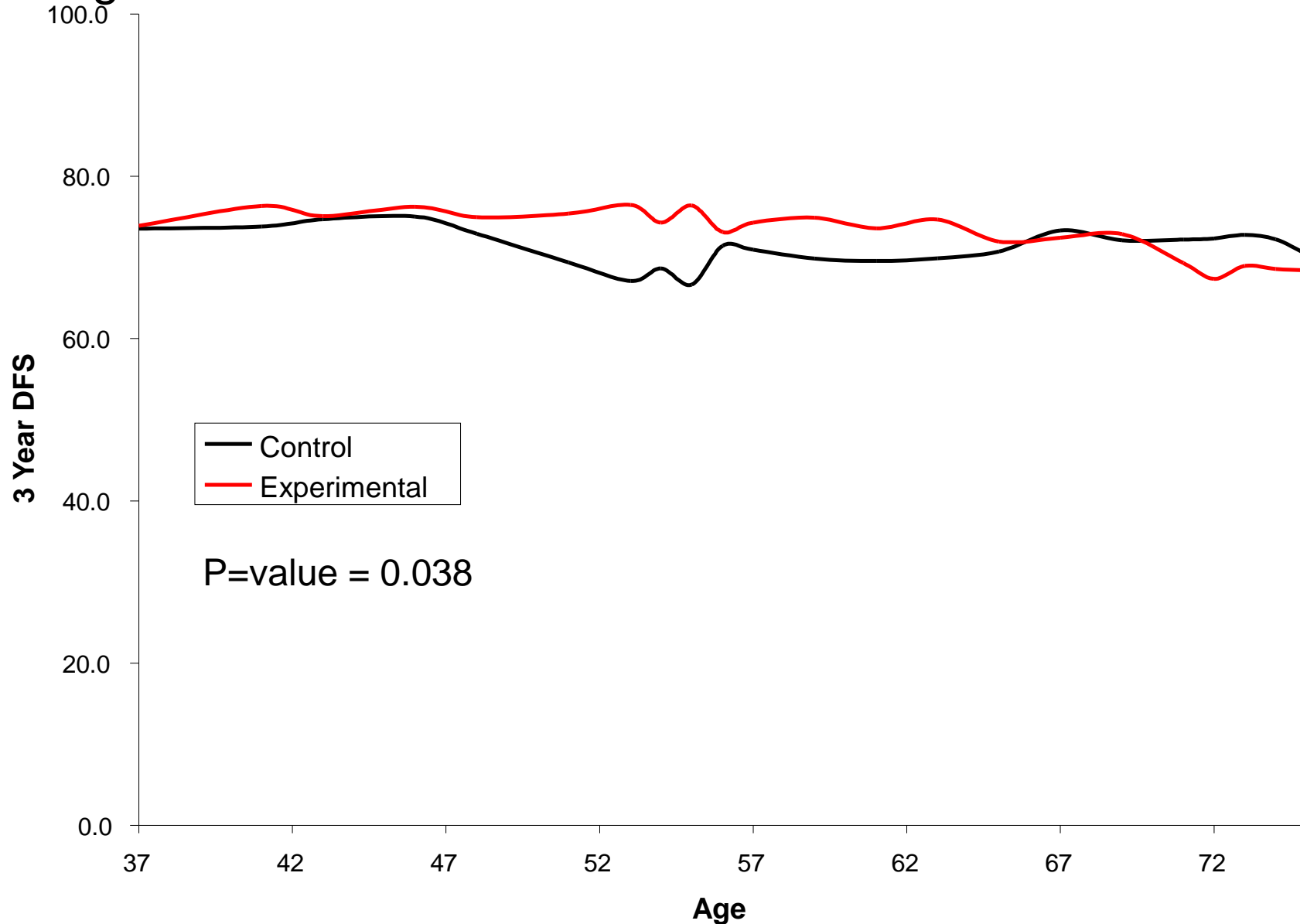
<75 ans :	7,6 %	extrêmes selon le département de 0 à 19%
≥75 ans :	1,4 %	extrêmes selon le département de 0 à 7 %

Considérations statistiques

- **Pooled individual patient data from 6 trials**
- **Pre-specified age grouping:**
 - Age < 70 or ≥ 70
- **Secondary analysis with STEPP model**
- **Hazard ratios calculated using Cox proportional hazards regression model**
 - Stratified by original trial
 - Adjust for gender, treatment arm, stage
 - Test age-by-treatment interaction

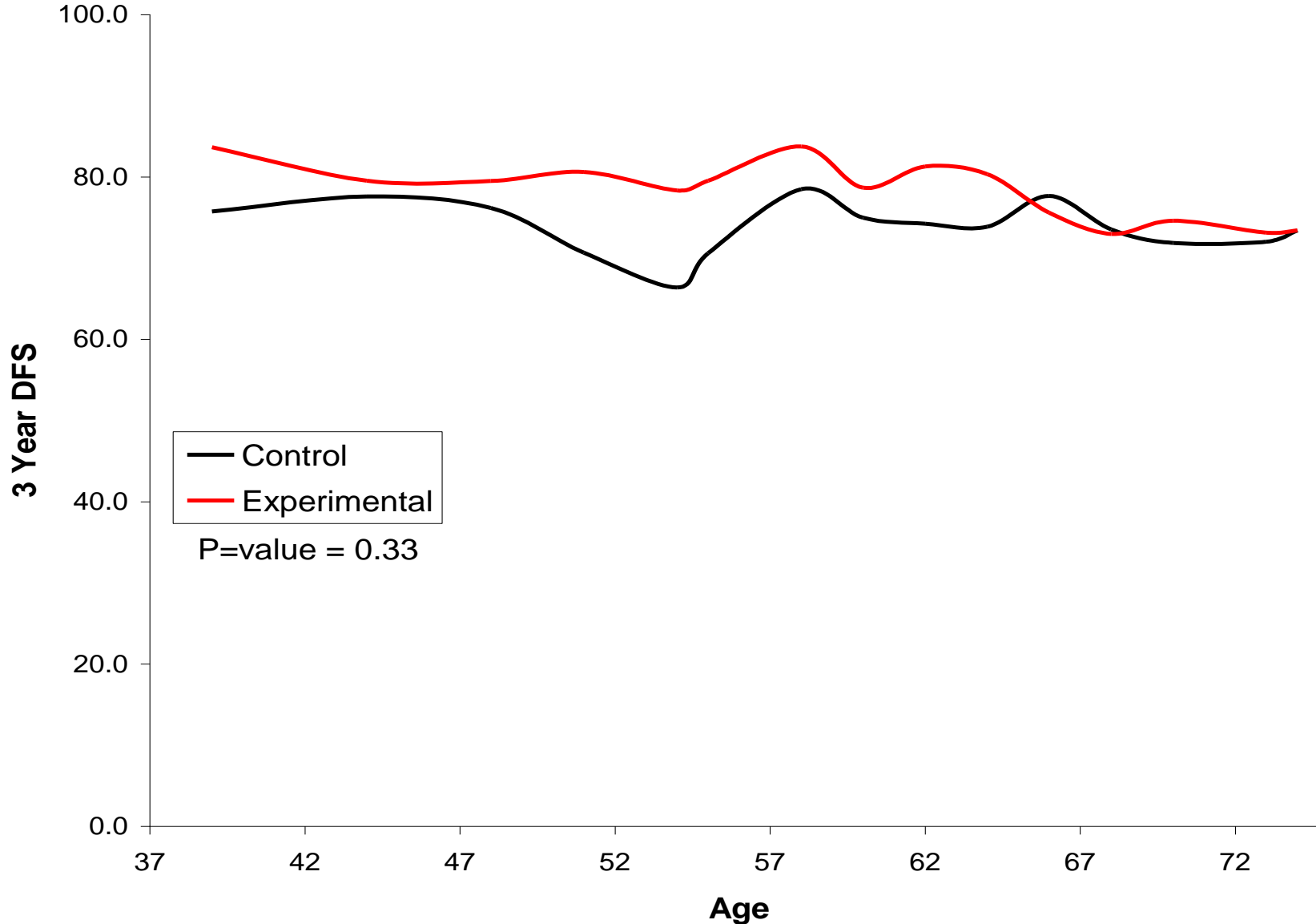
STEPP analysis – Overall population

age cutoff validation for observed lack of added treatment effect



STEPP analysis – Oxaliplatin-based therapy

age cutoff validation for observed lack of added treatment effect



Implications du schéma des études

- Les 6 essais adjuvants inclus testaient des schémas allant au delà des variations de doses de 5FU et/ou d'acide folinique
 - 4 essais (MOSAIC, NSABP C07, CALGB 89803 et PETACC-3) devaient démontrer la supériorité du traitement expérimental en augmentant la SSR ou la SG par rapport au 5FU-AF IV
 - Ils n'ont pas démontré la supériorité du traitement expérimental dans le sous groupe des patients âgés
 - 2 trials (X-ACT and NSABP C06) designed to demonstrate non-inferiority of oral fluoropyrimidine therapy compared to standard IV FU/LV
 - Data support that oral fluoropyrimidines are non-inferior both older and younger patients

Caractéristiques initiales– données poolées

Caractéristique	<70 ans (%) n=10.499	≥70 ans (%) n=2.170
Sexe		
Femmes	45	44
Hommes	55	56
Stade		
II	26	23
III	74	77
Bras de traitement		
Témoin	50	52
Expérimental	50	48

Toxicité et dose-intensité

- **Essai C-08 (FOLFOX +/- Bevacizumab), âge avancé associé à significativement plus de toxicités grade ≥ 3 dans les deux bras**

Toxicité	Age < 70	Age ≥ 70
Gr ≥ 3 hématol	35%	57%
Gr ≥ 3 asthénie	7%	15%
Gr ≥ 3 déshydratation	3%	11%
Gr ≥ 3 diarrhée	10%	16%
Neutropénie fébrile	1%	3.5%
Tous grades ≥ 3	73%	81%

- **La dose intensité chez les patients ≥ 60 ans était significativement moindre pour le 5-FU et l'oxaliplatine que chez les < 60 ans ($p < 0,001$)**

Efficacité – population globale

Age	Critère HR (IC 95%) Expérimental vs témoin IV 5 FU/LV			Décès dans les 6 mois Exp vs témoin % (p)
	SSR*	SG*	TTR*	
<70 n = 10.499	0,85	0,86	0,84	0,89 vs 0,79 (p=0,58)
≥ 70 n = 2.170	1,11	1,14	1,13	2,71 vs 2,11 (p=0,37)
Interaction âge traitement	0,005	0,005	0,004	

* Valeur < 1 en faveur du bras expérimental

Forest plots survie globale FOLFOX 4 vs 5FU-AF selon le groupe d'âge dans 3 essais métastatiques

