

Cancer colorectal : ce qui change nos pratiques

*Colorectal cancer:
Some changes of
practices*

Rosine Guimbaud
Nadim Fares

CHU de Toulouse, Institut Universitaire
du Cancer, Pôle Hospitalo-Universitaire
des Maladies de l'Appareil Digestif,
Service d'oncologie médicale digestive,
Toulouse

Correspondance : R. Guimbaud
guimbaud.r@chu-toulouse.fr

▼ Résumé

Deuxième cause de mortalité par cancer en France, le cancer colorectal (CCR) reste une préoccupation majeure. Cette année encore, plusieurs études sont venues changer nos pratiques :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III est un standard thérapeutique consistant depuis 15 ans en l'administration de FOLFOX pendant six mois. Récemment, une collaboration internationale de très grande ampleur, poolant six études prospectives (> 12 000 patients), a évalué une désescalade à trois mois de traitement. Bien que ne franchissant pas la démonstration statistique, les résultats permettent de proposer l'option d'une chimiothérapie limitée à trois mois de XELOX pour les patients les moins à risque (stade pT3N1).

L'immunothérapie par inhibition des « points de contrôle immunitaire » a permis des résultats remarquables dans certains cancers (mélanomes et poumon en premier lieu). Dans le CCR, les résultats ont été très décevants sauf pour les rares formes de type MSI (avec instabilité micro-satellitaire). Pour ce sous-groupe, les taux de réponse et l'allongement de survie sont nets, de telle sorte qu'il ne semble plus envisageable de ne pas proposer ce type de traitement à ces patients au cours de leur prise en charge. Les études se multiplient et on attend avec impatience les résultats des phases III, seules habilitées à déboucher sur une autorisation de mise sur le marché. Leur efficacité semble aussi très prometteuse pour les formes localisées de CCR MSI entraînant des taux majeurs de stérilisation.

La carcinose péritonéale a longtemps été considérée comme non accessible à un traitement à visée curative. La chirurgie de cytoréduction maximale, par les équipes entraînées et chez des patients sélectionnés, apporte des résultats très convaincants. En revanche, le principe de chimio-hyperthermie intrapéritonéale en fin d'intervention a échoué à démontrer son efficacité dans le premier essai disponible sur le sujet. De même, cette technique n'a pas fait la preuve de son efficacité à visée préventive chez les sujets à risque de développement de carcinose péritonéale.

• **Mots clés** : cancer colorectal, chimiothérapie, chimiothérapie adjuvante, immunothérapie, checkpoint inhibiteurs, instabilité microsatellitaire, carcinose péritonéale, chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

▼ Abstract

Second leading cause of cancer death in France, colorectal cancer (CRC) remains a major concern. This last year, several studies changed our practices:

Stage III colon cancer adjuvant chemotherapy for is a standard of treatment for 15 years, with a 6 months FOLFOX chemotherapy. Recently, a very large international collaboration, pooling six prospective studies (>12,000 patients), evaluated a de-escalation to three months of treatment. Although statistical demonstration was not reached, results suggest that a chemo limited to 3-months of XELOX is an option for patients with lower risk (pT3N1 stage).

Pour citer cet article : Guimbaud R, Fares N. Cancer colorectal : ce qui change nos pratiques. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 801-807. doi : 10.1684/hpg.2019.1864

Immunotherapy by inhibition of immune check points achieved remarkable efficacy in various cancers (melanoma and lung in the first place). For CRC, results are very disappointing, except for the infrequent forms of MSI-CCR (CRC with micro-satellite instability). For these patients, immunotherapy induces high rates of tumor response and prolonged survival. Such level of efficacy should not allow to treat MSI CRC patient without immunotherapy. Numerous of phase II trials confirm good results but only results of phase III trials (eagerly awaited) will lead to French approval. Furthermore, efficacy of checkpoint inhibitor immunotherapy seems to be very promising for localized forms of MSI CCR, achieving impressive levels of sterilization of the primary tumor.

Peritoneal carcinomatosis has long been considered as not accessible to curative treatment. Complete cytoreductive surgery via laparoscopy, limited to selected patients in referral centers, leads to convincing results. Until now these cytoreductive surgery was followed with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). But recently, HIPEC (with oxaliplatin) failed to prove efficacy in the first prospective trial focused on this topic. Also, HIPEC did not demonstrate any efficacy as a preventing approach to prevent peritoneal carcinomatosis in subjects at risk.

• **Key words:** Colorectal cancer, chemotherapy, adjuvant chemotherapy, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, MSI, Peritoneal carcinomatosis, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Avec 43 336 nouveaux cas et 17 117 décès estimés en 2018, le cancer colorectal (CCR) reste la deuxième cause de décès par cancer en France, soit près de 12 % de l'ensemble des décès par cancer malgré une diminution du taux de mortalité de 1,6 % par an en moyenne entre 1990 et 2018.

Le CCR reste donc un défi en matière de prévention, dépistage et thérapeutique. Dans ce dernier domaine, la recherche clinique est active et des progrès, issus d'études récentes, nous ont amenés à changer nos pratiques au cours de l'année écoulée. Nous aborderons ainsi trois domaines : le traitement adjuvant des cancers coliques, l'immunothérapie des cancers colorectaux métastatiques et la place de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale dans le traitement de la carcinose péritonéale d'origine colorectale.

Chimiothérapie adjuvante

Environ 10 000 patients sont opérés en France chaque année d'un cancer du côlon (CC) de stade III (défini par un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire et par l'absence de métastase à distance). Le traitement standard de ces cancers du côlon de stade III repose sur la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante dont l'efficacité a été largement confirmée avec un taux de guérison de la maladie d'environ 75 % versus 55 % après chirurgie seule.

Depuis 2004, l'association 5-FU + oxaliplatine pendant six mois est le traitement adjuvant standard du cancer du côlon (CC) de stade III. Mais, compte tenu de la neurotoxicité cumulative connue de ce schéma et de la lourdeur (individuelle et économique) d'un traitement de six mois, la question d'une réduction de la durée de traitement s'est logiquement posée : une réduction de la durée de traitement à trois mois n'est-elle pas inférieure en termes d'efficacité ?

Pour répondre à cette question, une collaboration académique prospective, l'étude IDEA, poolant six études randomisées de phase III regroupant douze pays, a été mise en place [1]. Cette collaboration, exceptionnelle par

son ampleur (il s'agit de la plus grande étude prospective internationale jamais menée), a inclus 12 834 patients opérés d'un CC de stade III relevant d'une chimiothérapie adjuvante, randomisés entre trois mois et six mois de traitement adjuvant ; le choix du protocole de la chimiothérapie (FOLFOX ou CAPOX) étant laissé à l'investigateur.

/// L'étude IDEA est la plus grande étude prospective internationale jamais menée ///

L'objectif était de démontrer la non-infériorité d'une chimiothérapie de trois mois (par rapport à la durée standard de six mois) en termes de survie sans récurrence (SSR) à trois ans. Au plan statistique, la non-infériorité pouvait être démontrée si la différence entre les deux bras reposait sur un Hazard Ratio (HR) dont la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC95) était inférieure à 0,12...

Comme attendu, le risque de neuropathie de grade 2 ou 3 était significativement plus faible dans le bras trois mois, avec des diminutions des risques relatifs variant entre 3 et 6 selon le grade de la neurotoxicité et le schéma de chimiothérapie.

Concernant l'objectif principal sur l'ensemble de la population, la non-infériorité de trois mois de traitement n'est pas démontrée, le HR étant à 1,07 [IC95 : 1,0-1,15]... Néanmoins, la différence brute entre les deux bras était de moins de 1 % de SSR à trois ans : 74,6 % vs. 75,5 %. De plus, les analyses prédéfinies en fonction du stade et du type de chimiothérapie concluent que pour le schéma CAPOX : trois mois est non-inférieur à six mois (ce qui n'est pas le cas pour le schéma FOLFOX). Enfin, les analyses exploratoires concluent que pour les stades « T1 à 3 - N1 » une durée de chimiothérapie de trois mois est non-inférieure à six mois, contrairement aux stades « T4 et/ou N2 » où six mois est supérieur à trois mois.

Ces résultats ont fait l'objet de nombreuses discussions entre experts internationaux qui ont pu émettre des

recommandations : en pratique, la durée de la chimiothérapie adjuvante du cancer du côlon de stade III est à discuter en fonction du niveau de risque de récurrence et du choix de schéma de chimiothérapie ; ainsi on peut maintenant envisager trois mois de XELOX pour les T1-3 N1 et six mois de FOLFOX (ou XELOX) pour les T4 et/ou N2.

/// Une chimiothérapie adjuvante par XELOX pendant trois mois est une option après chirurgie d'un cancer du côlon de stade pT3N1 ///

Cette option de chimiothérapie adjuvante limitée à trois mois reste restreinte aux stades III de type pT3N1 et ne s'étend pas aux stades II « à haut risque » (correspondant aux stades localisés sans envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire mais avec au moins un critère péjoratif tel qu'un stade T4, une perforation tumorale, un nombre de ganglions examinés insuffisants...). En effet, quatre des six études du consortium IDEA avaient également inclus des patients avec cancer du côlon de stade II à haut risque soit une cohorte, hétérogène en fonction des études, de 3 273 patients. Dans cette cohorte, la non-infériorité du trois mois face au six mois n'était pas démontrée : SSR à trois ans 80,7 vs. 83,9 % (HR 1,17, p = 0,38) et la différence de SSR n'autorise pas à proposer une autre option que six mois de chimiothérapie adjuvante [2].

/// Pour les cancers du côlon de stade II à haut risque avec indication de chimiothérapie adjuvante, le standard FOLFOX ou CAPOX six mois doit être maintenu ///

Immunothérapie

L'immunothérapie anti-tumorale actuellement disponible consiste à inhiber les « points de contrôle immunitaire » afin de mettre fin à l'immunosuppression imposée par la tumeur.

En effet, si les molécules de costimulation sont indispensables à l'activation lymphocytaire (interaction du récepteur du lymphocyte T, ou TCR, avec la molécule d'histocompatibilité, MHC, présentant l'antigène tumoral), les molécules de co-inhibition (CTLA4, PD-1...) permettent physiologiquement d'éviter un emballement de la réponse immunitaire par rétrocontrôle négatif ; elles constituent des « points de contrôle immunitaire » (ou *checkpoints immunitaires*). Or, en cas de cancer, il existe une surexpression de ces molécules co-inhibitrices par les lymphocytes T leur conférant un état dit d'anergie et empêchant le contrôle de la prolifération tumorale (figure 1).

L'immunothérapie administrée sous forme « d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire » (anti-CTLA-4

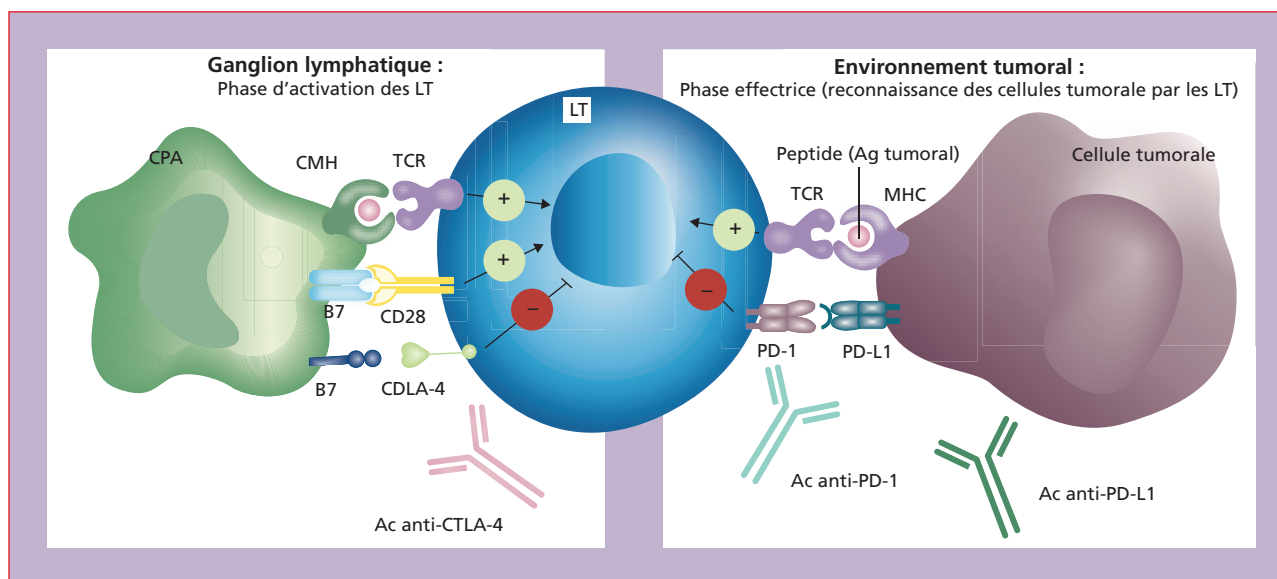


Figure 1 • Dans les ganglions, l'activation spécifique des lymphocytes T s'effectue par interaction entre le récepteur du lymphocyte T (TCR) et l'antigène tumoral présenté par la cellule présentatrice d'antigène via le CMH et avec l'aide d'une costimulation positive entre CD28 et B7. En parallèle, un système de co-inhibition (dit « point de contrôle immunitaire »), par interaction entre CTLA-4 et B7, permet de modérer l'activation (afin, physiologiquement, d'éviter les réactions auto-immunes inappropriées). Sur le site tumoral, la reconnaissance et l'activation du LT envers la cellule tumorale se fait par interaction entre le TCR et l'antigène tumoral ; mais l'activation des « points de contrôle immunitaire » par l'interaction des molécules PD-1 du LT avec son ligand PD-L1 sur la cellule tumorale entraîne une inhibition de cette activation. Des anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 permettent de restaurer l'activation des lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigène, et des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1 permettent de restaurer la reconnaissance des antigènes tumoraux par les cellules effectrices.
 LT : lymphocytes T. CMH : complexe majeur d'histocompatibilité. TCR : récepteur de lymphocyte T. CPA : cellule présentatrice d'antigène. PD-1 Program Death-1. PD-L1 : Program DeathLigand-1. CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein.

et anti-PD-1) permet ainsi de restaurer l'efficacité du système immunitaire.

Si ce type d'immunothérapie a maintenant une place de choix dans le traitement des mélanomes, de cancers du rein, de certains cancers du poumon, etc., sa place reste très limitée dans les cancers colorectaux (CCR) puisqu'elle est actuellement restreinte aux CCR de profil MSI (MSI : *instabilité microsatellitaire*). Or, ceux-ci ne représentent qu'environ 15 % des tumeurs colorectales localisées et 5 % des tumeurs métastatiques.

La carcinogenèse de ces tumeurs MSI est liée à un défaut de réparation des erreurs de réplication de l'ADN dû, soit à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du système de réparation de l'ADN (gènes MMR : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) dans le cadre d'un syndrome de Lynch, soit à une hyperméthylation somatique inactivatrice du promoteur du gène *hMLH1*. Ces défauts de réparation de l'ADN provoquent un taux élevé de mutations et la production de néo-antigènes potentiellement immunogènes. Cette caractéristique des tumeurs MSI explique très certainement leur sensibilité particulière aux immunothérapies.

■ ■ Les tumeurs « MSI » sont particulièrement sensibles aux immunothérapies par inhibiteurs des « points de contrôle immunitaire » ■ ■

Cancers colorectaux MSI métastatiques

La première démonstration clinique de l'efficacité d'Ac anti-PD-1 (pembrolizumab en monothérapie) pour les tumeurs MSI métastatiques (CCR et autres tumeurs non colorectales), en situation d'échappement aux chimiothérapies antérieures, a été d'emblée marquée par des taux de réponse (40 %) et de survie sans progression (78 % à 20 semaines) nettement majorés par rapport aux patients avec tumeurs sans MSI (respectivement 0 et 11 %) [3, 4].

Depuis, ces résultats ont été confortés par plusieurs autres études de phase I-II qui ont rapporté des données d'efficacité similaires pour les anti-PD-1 en monothérapie (pembrolizumab et nivolumab principalement) chez les patients avec CCRm MSI en situation d'échec après chimiothérapie (au moins une ligne ou au moins deux lignes de chimiothérapie antérieure selon les études) [5-7].

Les combinaisons d'immunothérapies ont également été testées en situation avancée, montrant un bénéfice de l'association Ac anti-PD-1 (nivolumab) + Ac anti-CTLA-4 (ipilimumab) par rapport à la monothérapie par Ac anti-PD1 mais au prix de plus de toxicité [8].

L'efficacité de l'immunothérapie dans les CCR métastatiques MSI a ensuite été évaluée dès la première ligne,

avant tout traitement de chimiothérapie. Les résultats actuellement disponibles sur cohortes d'études de phase II sont également très prometteurs avec des taux de réponse atteignant 60 % et des taux de survie sans progression et globale d'environ 80 %, pour la combinaison anti-PD1 et anti-CTLA4. [9]. On attend maintenant les résultats d'une étude internationale de phase III (essai KEYNOTE 177 - NCT02563002), actuellement close au recrutement, ayant randomisé 270 patients avec CCR métastatique MSI en première ligne entre Ac anti-PD1 (pembrolizumab) et chimiothérapie.

Cancers colorectaux MSI localisés

Une étude pilote a même évalué l'efficacité de l'immunothérapie (combinaison anti-PD1 + anti-CTLA4 par nivolumab + ipilimumab) en situation néo-adjuvante de CC localisé MSI avant chirurgie d'exérèse. Une seule injection réalisée dans le délai de six semaines entre le diagnostic et la date de chirurgie a permis une régression tumorale impressionnante puisque sur les sept tumeurs MSI on observait une réponse histologique majeure sur la pièce opératoire, avec une stérilisation complète dans quatre cas et la persistance de seulement 1 à 2 % de cellules tumorales dans les trois autres cas. Alors qu'aucune régression n'était observée sur les huit tumeurs sans MSI (MSS) : 85 % à 100 % de cellules tumorales viables. Ces résultats ont bien sûr débouché sur le montage d'études de plus grande ampleur [10].

■ ■ L'immunothérapie semble également être très prometteuse dans les formes localisées des cancers colorectaux avec MSI ■ ■

Ainsi l'immunothérapie représente une véritable révolution dans le traitement des CCR métastatiques MSI (et probablement également prochainement dans les formes localisées) apportant des résultats jusqu'ici inenvisageables avec de fort taux de réponse et de longues durées de réponses... au point d'envisager pour certains cas la perspective de guérison.

Cependant, à ce jour en France, l'immunothérapie n'a pas encore d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des tumeurs MSI métastatiques faute de résultats disponibles d'essais de phase III. Ceux-ci ne tarderont pas à venir, on attend notamment avec impatience les résultats de l'étude internationale KEYNOTE-177 en première ligne. Dans l'attente, les patients doivent être inclus dans des études ou des programmes spécifiques afin d'avoir accès à ce type de traitement après échec des chimiothérapies standards.

■ ■ Les résultats des études de phase III d'immunothérapie des cancers colorectaux MSI devraient être disponibles très prochainement ■ ■

Les CCR MSI restent cependant minoritaires... et les immunothérapies actuelles restent totalement inefficaces contre les CCR MSS (microsatellites stables) qui représentent 95 % des formes métastatiques et 85 % des formes localisées... Rendre les tumeurs colorectales métastatiques MSS sensibles à l'action des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est un enjeu important. Plusieurs approches sont en cours de développement comme la combinaison avec des anti-angiogènes ou des thérapies ciblées multi-cibles, l'utilisation couplée d'anticorps bispécifique (CEA-TCB : ciblant à la fois l'ACE exprimé à la surface des cellules tumorales et le CD3 à la surface des lymphocytes T associé à un anticorps anti-PDL1), etc.

/// Les approches de sensibilisation des cancers colorectaux MSS (microsatellites stables) aux immunothérapies restent expérimentales ///

Chirurgie de la carcinose péritonéale

Place de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale en situation curative

L'atteinte métastatique péritonéale marque généralement un tournant dans l'évolution de la maladie métastatique : peu accessible à un traitement curatif elle conduit le plus souvent au décès du patient. Ces deux dernières décennies, le concept de traitement chirurgical à visée curative de la carcinose péritonéale, associant une chirurgie de cytoréduction complète suivie d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP), a été développé.

Le principe est de traiter la maladie macroscopique par la chirurgie d'exérèse complète (geste de « cytoréduction » ne laissant aucune lésion supramillimétrique), puis immédiatement au décours, de traiter la maladie résiduelle microscopique par un bain de CHIP. La CHIP associe les effets d'une chimiothérapie locale, permettant d'utiliser des concentrations au moins 25 fois supérieures à celles atteintes en systémique, à ceux de l'hyperthermie qui potentialise l'action de la chimiothérapie [11].

Malgré la morbidité importante de cette procédure, les données de plusieurs études de phase II et d'une étude monocentrique de phase III ancienne ont apporté des résultats favorables poussant au développement de cette stratégie. Ainsi la cytoréduction chirurgicale suivie de CHIP est devenue une procédure proposée, par les équipes entraînées, aux patients sélectionnés sur l'âge (< 70 ans), l'état général (IP OMS0-2), le degré d'atteinte péritonéale (score PCI < 20), l'absence d'atteinte métastatique extra-péritonéale (ou avec une atteinte limitée et facilement traitable) et un contrôle de la maladie péritonéale par une chimiothérapie systémique préalable.

/// Le traitement chirurgical des métastases péritonéales d'origine colorectale ne s'adresse qu'à des cas très sélectionnés ///

Néanmoins, à l'heure où les chimiothérapies systématiques sont de plus en plus efficaces, l'apport réel de la CHIP en plus de la chirurgie de cytoréduction de la carcinose restait à démontrer.

Ce fut l'objectif de l'essai PRODIGE 7 (NCT00769405) dont les résultats ont été communiqués au congrès de l'ASCO 2018 [12].

Dans cette étude française, 265 patients porteurs d'une carcinose péritonéale d'origine colique de PCI < 25 (score médian 10) réséquée chirurgicalement avec résidu inférieur à 1 mm ont été randomisés entre CHIP (à l'oxaliplatine) ou chirurgie seule. Tous les patients devaient avoir reçu six mois de chimiothérapie systémique en sus du geste chirurgical (en péri ou post-opératoire). L'objectif principal de cette étude était la survie globale avec un objectif d'augmentation de la médiane de 30 à 48 mois. Cette étude a échoué à démontrer l'intérêt de la CHIP puisqu'il n'y avait pas de différence de survie entre les deux bras, ni en survie globale (41,7 vs. 41,2 mois respectivement dans le bras CHIP et contrôle), ni en survie sans rechute. Seul le sous-groupe minoritaire de patients avec PCI intermédiaire (11-15) semblait tirer un bénéfice en survie de la CHIP. On notera néanmoins que, de façon inattendue, les durées de survie sont particulièrement élevées pour ce type de maladie, démontrant ainsi les très bons résultats de la chirurgie de cytoréduction complète exercée par les équipes entraînées. Par ailleurs, depuis ces résultats, le schéma de CHIP à l'oxaliplatine a été largement critiqué (en termes d'efficacité et de tolérance) par rapport aux schémas à la mitomycine.

Dans l'attente d'études supplémentaires, la communauté médico-chirurgicale française impliquée dans cette thématique a émis des recommandations en cas de diagnostic de métastases péritonéales d'origine colorectale [13].

/// La chirurgie de cytoréduction complète des métastases péritonéales par les équipes entraînées permet d'atteindre des médianes de survie de 41 mois ///

/// La chimio-hyperthermie intrapéritonéale à l'oxaliplatine en fin de procédure chirurgicale n'est pas recommandée ///

Il est ainsi recommandé de demander conseil à une réunion de coordination multidisciplinaire possédant une grande expérience des maladies péritonéales (par exem-

ple, le réseau BIG RENAPE) et, en fonction, de transférer le patient dans un centre de référence expérimenté en chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale.

En ce qui concerne la chimiothérapie systémique, elle doit être effectuée à la fois avant et après la chirurgie pour une durée maximale de six mois sans médicaments anti-angiogénétiques post-opératoires.

En ce qui concerne la chirurgie cytoréductive, elle nécessite une incision médiane xypho-pubienne et exclue la voie laparoscopique.

En ce qui concerne la CHIP, elle peut être proposée en dehors d'essais contrôlés par un centre de référence si la résection est radicale, si la morbidité attendue est « raisonnable », si l'indication est proposée par une RCP spécialisée, et en préférant l'utilisation de la mitomycine à celle de l'oxaliplatine (qui n'est pas recommandée).

Place de la chimio-hyperthermie intrapéritonéale en situation préventive

De nombreux travaux ont permis d'identifier des facteurs de risque de développer une carcinose péritonéale après résection d'un adénocarcinome colorectal. Ce sont principalement une carcinose limitée synchrone réséguée lors de l'exérèse de la tumeur primitive, la présence de métastases ovariennes, une tumeur colorectale perforée, un stade T4 ou une occlusion. Chez ces patients, le risque de développer une carcinose est évalué entre 20 % et 75 %. Dans ces cas, se pose la question du bénéfice éventuel d'une CHIP prophylactique. Celle-ci ne pouvant pas être réalisée au moment de la résection de la tumeur primitive à risque en raison de l'absence d'information de la présence des facteurs de risque en pré-opératoire et de l'impossibilité de réaliser une CHIP dans de nombreux centres chirurgicaux, la stratégie s'est dirigée vers un traitement décalé.

Ainsi l'étude française prophylo-CHIP avait été lancée pour démontrer l'intérêt d'un second look chirurgical avec CHIP en fin de chimiothérapie adjuvante pour des cancers coliques opérés avec risque élevé de carcinose péritonéale (cancer colorectal perforé, ou avec métastase ovarienne ou maladie péritonéale minime réséguée en même temps que le primitif) [14]. L'objectif principal était la survie sans rechute à trois ans. Entre 2012 et 2015, 150 patients ont été randomisés entre « surveillance » et chirurgie de second look systématique et CHIP moins d'un mois après la fin de la chimiothérapie adjuvante. Le second look a été effectué chez 71 patients, trouvant une maladie péritonéale chez 52 % d'entre eux avec un PCI médian de 4. Une cytoréduction d'exérèse et une CHIP ont alors été réalisées chez 92 % des patients. Le taux de rechute péritonéale était identique dans les deux bras (33 %), de même que les survies sans rechute et globale à trois ans (respectivement dans le bras « second look » vs. « surveillance » : 44 % vs. 51 % et 79 % vs. 80 %, NS). Au final, même si le bien-fondé d'une surveillance attentive



TAKE HOME MESSAGES

- L'étude IDEA une très large étude prospective internationale ayant inclus plus de 12 000 malades opérés d'un cancer du côlon de stade III. Bien que la non-infériorité de trois mois de chimiothérapie par rapport à six mois ne soit pas strictement démontrée, une désescalade à trois mois avec le schéma XELOX devient une option pour les stades pT3N1.
- L'immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle immunitaire est très efficace pour les CCR avancés de profil MSI. Les résultats des études de phase III restent en attente pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché.
- Des études préliminaires concernant l'immunothérapie rapportent également des résultats d'efficacité très encourageants dans les formes localisées de cancer colique MSI.
- La chirurgie de cytoréduction complète des métastases péritonéales d'origine colorectale par les équipes entraînées permet d'atteindre des médianes de survie de 41 mois. La chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) à l'oxaliplatine en fin de procédure chirurgicale n'est pas recommandée.
- Chez les patients à haut risque d'évolutivité péritonéale après primo-traitement, une CHIP préventive n'est pas justifiée au moment du primo-traitement.

de ces patients reste justifié au vu du haut risque de rechute péritonéale, une attitude agressive de second look et CHIP prophylactique n'est pas justifiée par cette étude.

/// Chez les patients à haut risque d'évolutivité péritonéale après primotraitement, une chimio-hyperthermie intrapéritonéale préventive n'est pas justifiée au moment du primotraitement ///



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1177-88.
- 2 • Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al., and on behalf of the IDEA Collaboration. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months (m)) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol* 2019 37 : 15 Suppl. : 3501-3501.

- 3** • Le DT, Uram JN, Wang H, *et al.* PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.
- 4** • Le DT, Durham JN, Smith KN, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017 ; 357 (6349) : 409-413.
- 5** • Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142) : an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18(9) : 1182-91.
- 6** • Diaz L, Marabelle A, Kim TW, *et al.* 386P Efficacy of pembrolizumab in phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies of microsatellite instability high cancers. *Ann Onc* 2017 ; 28(Suppl. 5) : v122-41.
- 7** • Le DT, Kavan P, Kim TW, *et al.* KEYNOTE-164 : Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *JCO* 2018 ; 36(Suppl. 15) : 3514-13514.
- 8** • Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, *et al.* Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(8) : 773-9.
- 9** • Lenz HJ, van Cutsem E, Limon ML, *et al.* ESMO 2018 - Abs. LBA18.
- 10** • Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, *et al.* ESMO 2018 - Abs. LBA37.
- 11** • Goéré D. Indications actuelles de la CHIP en oncologie digestive FMC Post-U2016. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/indications-actuelles-de-la-chip-en-oncologie-digestive/.
- 12** • Quenet F, Elias D, Roca L ; UNICANCER-GI Group and the French BIG-Renape Group. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC) : PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 18(Suppl. LBA3503-LBA3503).
- 13** • Abboud K, André T, Brunel M, *et al.* Accord d'experts français pour la prise en charge des métastases péritonéales de cancers colorectaux. *Journal de Chirurgie Viscérale*. Available online 28 August 2019.
- 14** • Goéré D, Glehen O, Quenet F, *et al.* A3531, ASCO 2018.