



HAL
open science

Valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du colon non métastatique : qui et comment traiter ?

Aziz Zaanan, Julien Taieb

► To cite this version:

Aziz Zaanan, Julien Taieb. Valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du colon non métastatique : qui et comment traiter ?. Bulletin du Cancer, 2019, 106, pp.129 - 136. 10.1016/j.bulcan.2018.10.011 . hal-03486663

HAL Id: hal-03486663

<https://hal.science/hal-03486663>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du colon non métastatique : qui et comment traiter ?

Predictive and prognostic value of MSI phenotype in adjuvant colon cancer: who and how to treat?

Aziz Zaanan^{1,2*}, Julien Taieb¹

¹ Department of Gastroenterology and Digestive Oncology, European Georges Pompidou Hospital, AP-HP, Paris, France,

² INSERM UMR-S1147, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, France

* Corresponding author : Aziz Zaanan,
Service de Gastroentérologie et Oncologie Digestive, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France
Mail: aziz.zaanan@aphp.fr

Valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du côlon non métastatique : qui et comment traiter ?

Predictive and prognostic value of MSI phenotype in adjuvant colon cancer: who and how to treat?

Résumé

Le phénotype MSI des tumeurs coliques serait un marqueur de bon pronostic, avec un impact probablement plus marqué pour les stades II que les stades III. Cet avantage de survie pourrait être en rapport avec l'infiltration lympho-plasmocytaire observée dans les tumeurs MSI, expliquant ainsi l'existence d'une réaction immunitaire anti-tumorale plus efficace. Par ailleurs, le statut MSI serait également un biomarqueur capable de prédire l'absence d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante par 5FU. En revanche, à l'instar des tumeurs MSS, les tumeurs MSI tireraient un bénéfice de survie à l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU adjuvant. Sur la base de ces données, le thésaurus national de cancérologie digestive propose pour les tumeurs MSI, une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine + oxaliplatine pour les stades III, et l'absence de traitement complémentaire pour les stades II (en dehors des tumeurs pT4b où la combinaison fluoropyrimidine + oxaliplatine peut être une option thérapeutique). Au-delà de ces recommandations, doivent bien entendu être intégrés dans la discussion de traitement adjuvant des tumeurs MSI d'autres facteurs comme l'âge du patient et ses comorbidités. La durée du traitement adjuvant (3 ou 6 mois) et le protocole utilisé (FOLFOX ou XELOX) doivent être basés sur les recommandations du consortium international IDEA en attendant les résultats des études translationnelles de cet essai. Enfin, les résultats très prometteurs de l'immunothérapie dans le cancer colorectal MSI métastatique ont permis le développement d'essais thérapeutiques évaluant les « immunes *checkpoint blockers* » en combinaison avec le FOLFOX dans le traitement du cancer du côlon MSI stade III.

Mots-clés : microsatellite instable ; MSI ; cancer du côlon ; chimiothérapie adjuvante ; biomarqueur

Summary

The MSI phenotype in colon cancer is a good prognostic factor, with an impact probably more pronounced for stage II than stage III tumor. This survival advantage may be related to the tumor-infiltrating lymphocytes observed in MSI tumors, thus explaining the existence of a probably more effective anti-tumor immune response. In addition, the MSI status would also be a biomarker able to predict the lack of efficacy of adjuvant 5-fluorouracil (5FU) chemotherapy. In contrast, as observed in MSS colon cancer, the MSI tumors would have a

survival benefit with the addition of oxaliplatin to adjuvant 5FU chemotherapy. Based on these data, the “French National Thesaurus of Digestive Oncology” suggests for patients with MSI colon cancer, an adjuvant chemotherapy combining fluoropyrimidine and oxaliplatin for stage III, and surgery alone without adjuvant chemotherapy for stage II (excepted for pT4b tumors where the combination of fluoropyrimidine and oxaliplatin may be a therapeutic option). Beyond these recommendations, the discussion of adjuvant treatment in MSI tumors should also include other factors such as the patient's age and comorbidities. The duration of the adjuvant treatment (3 or 6 months) and the regimen used (FOLFOX or XELOX) should be based on the recommendations of the international IDEA consortium pending the results of the translational studies of this trial. Finally, the promising results of immunotherapy in metastatic MSI colorectal led to the development of clinical trials evaluating "immune checkpoint blockers" in combination with FOLFOX in the treatment of stage III MSI colon cancer.

Keywords : microsatellite instability; MSI; colon cancer; adjuvant chemotherapy; biomarkers

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est un cancer fréquent dont les modalités thérapeutiques dépendent essentiellement du stade de la maladie au moment du diagnostic. La majorité des CCR nouvellement diagnostiqués le sont au stade non métastatique, offrant ainsi la possibilité de réaliser un traitement à visée curative consistant en la résection chirurgicale plus ou moins associée à une chimiothérapie adjuvante.

L'étude MOSAIC publiée en 2004 a montré que l'adjonction de l'oxaliplatine au 5-fluorouracile (5FU) permettait d'améliorer l'efficacité du traitement adjuvant pour les patients opérés d'un cancer du côlon de stade II et III en réduisant le risque de récurrence tumorale (1). Toutefois, l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU n'a pas amélioré de façon significative la survie de tous les patients avec un cancer du côlon de stade II, seuls ceux qui présentaient des facteurs de haut risque de récurrence semblaient bénéficier de cette combinaison (2). Sur la base de ces données, le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) considère aujourd'hui que l'association d'une fluoropyrimidine avec l'oxaliplatine est le traitement adjuvant standard du cancer du côlon de stade III, et une option thérapeutique pour les stades II à discuter en fonction des facteurs suivants : âge, pT4, perforation, nombre de ganglions examinés, différenciation tumorale et statut MSI (www.tncd.org).

Le CCR est une tumeur biologiquement hétérogène caractérisée par de nombreuses altérations moléculaires, dont certaines peuvent avoir un impact pronostique ou prédictif sur la réponse au traitement. Un sous-groupe de CCR présente un phénotype d'instabilité des microsatellites (MSI) qui est la conséquence d'une inactivation d'un système de réparation des mésappariements des bases de l'ADN, appelé « *Mismatch Repair* » (MMR). À noter que lorsque le système MMR est efficace, les cancers sont qualifiés de tumeur MSS (microsatellites stables) ou pMMR (proficient MMR) (*cf article « diagnostic des tumeurs*

MSI »). Cette défaillance du système MMR (dMMR) est due soit (i) à une mutation germinale sur l'un des gènes du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*), qui a pour conséquence le syndrome de Lynch, (ii) ou plus communément, à l'inactivation épigénétique du gène *MLH1* par hyperméthylation somatique de son promoteur (3). Ces dernières sont décrites comme des tumeurs MSI sporadiques pour les distinguer des tumeurs MSI dites héréditaires survenant dans le cadre du syndrome de Lynch. Les mutations somatiques V600E de *BRAF* sont plus souvent retrouvées dans les tumeurs MSI sporadiques que dans les tumeurs MSS, et sont quasi inexistantes dans les tumeurs MSI héréditaires (4).

Nous verrons dans cet article comment le phénotype MSI dans les CCR non métastatiques (stades II et III) influence le pronostic de la maladie et la réponse à la chimiothérapie adjuvante.

Impact du phénotype MSI sur le pronostic des patients

L'amélioration du pronostic conféré par le phénotype MSI (ou dMMR) chez les patients atteints par un CCR a été évoquée dès les premières descriptions de ce type d'altération moléculaire (5). Par la suite, de nombreuses études, rétrospectives pour la plupart, incluant des patients avec un CCR de stade II ou III (6, 7, 8), ou incluant des CCR tous stades confondus (9, 10), ont également rapporté des survies prolongées pour les tumeurs MSI. Rappelons que l'impact pronostique d'un biomarqueur est évalué au sein d'une population de patients recevant un même traitement afin de se prémunir d'un effet thérapeutique sur un sous-groupe de patients. Concernant l'impact pronostique du statut MSI chez les patients traités par chirurgie seule, les études de Ribic et al, puis de Sargent et al, ont montré à partir de l'analyse de plusieurs essais randomisés que ceux qui avaient une tumeur MSI présentaient une meilleure survie globale (SG) que ceux qui avaient une tumeur MSS (7, 8) (Tableau 1). En revanche, l'impact pronostique du phénotype MSI chez les patients recevant une chimiothérapie adjuvante par 5FU, reste controversé. Certaines études suggéraient des survies prolongées chez les patients MSI (11-13), tandis que d'autres n'observaient pas de différence de survie entre les patients MSI et MSS (14, 15). Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats contradictoires. Le caractère rétrospectif des études, les analyses « a posteriori » du phénotype tumoral limité à un sous-groupe de patients, ou l'effet thérapeutique potentiellement différent du 5FU sur les tumeurs MSI et MSS (*cf chapitre impact prédictif*), sont autant de biais potentiels importants. De plus, les tumeurs MSI représentant un petit sous-groupe de patients (10-15 % environ), leur effet pronostique devient plus difficile à démontrer car les études utilisées portent sur de faibles effectifs de patients. Malgré ces limites, l'impact du statut MSI sur le pronostic des patients a par la suite été confirmé par plusieurs méta-analyses (16, 17), notamment par l'une des plus vastes basée sur les données regroupées de 31 études publiées (avec un total de 7642 patients tous stades confondus, dont 1277 MSI), démontrant une réduction de 35 % du risque de décès chez les patients MSI par rapport aux patients MSS (16). Le bénéfice de survie observé pour les patients MSI persistait lorsque l'analyse était restreinte aux patients non métastatiques inclus dans les essais cliniques.

À ce jour, le mécanisme exact qui sous-tend un avantage de survie pour les CCR de phénotype MSI reste inconnu. Cependant, l'importante infiltration lymphocytaire constatée

dans ce type de tumeur pourrait traduire une réaction immunitaire anti-tumorale plus efficace (18). En effet, récemment, la reproductibilité et la valeur pronostique de l'immunoscore ont été validées dans une large série de patients atteints d'un cancer du côlon non métastatique (stade I-II-III) (19). L'immunoscore était déterminé par immunohistochimie, et reflète la densité en lymphocytes T effecteurs CD3⁺ et CD8⁺ au niveau de la tumeur et de son front d'invasion. Un immunoscore « *high* » permettait d'identifier un sous-groupe de patients ayant un bon pronostic, et un immunoscore « *low* » un sous-groupe de patients de mauvais pronostic. Dans cette étude, l'immunoscore était un facteur indépendant de bon pronostic, et ce même en incluant le statut MSI dans l'analyse multivariée. De façon intéressante, il semble même que l'immunoscore est un marqueur plus pertinent que le statut MSI, puisque les patients MSI avec un immunoscore « *low* » avaient un plus mauvais pronostic que les patients MSS avec un immunoscore « *high* » (19).

Plusieurs classifications moléculaires des CCR ont fait l'objet d'un consensus international pour retenir 4 sous-groupes moléculaires reliés à des paramètres cliniques, moléculaires et pronostiques (Consensus Molecular Subtype) : CMS1 ; activation immunitaire; CMS2 : « canonique » avec différenciation épithéliale et activation de la voie WNT/MYC ; CMS3 : « métabolique » avec dérégulation épithéliale et métabolique ; CMS4 : « mésenchymateux » avec activation de la voie TGFβ, angiogenèse et implication du stroma. Le sous-groupe CMS1 est caractérisé par la présence majoritaire d'un phénotype MSI, et correspondrait à l'un des sous-groupes avec la meilleure survie sans récurrence (SSR) (20). Ces observations renforcent le caractère avantageux du pronostic en cas de phénotype MSI avec infiltration tumorale lympho-plasmocytaire.

Par ailleurs, le démantèlement moléculaire du CCR apporte également des informations importantes sur l'impact pronostique de certaines altérations génétiques du CCR avec phénotype MSI. La mutation de l'oncogène *BRAF*^{V600E} dans le CCR, plus fréquemment retrouvée dans les tumeurs MSI que MSS, est connue pour conférer un mauvais pronostic en situation métastatique (21). En situation adjuvante, les analyses rétrospectives des essais randomisés tendent à montrer que l'impact pronostique péjoratif de la mutation *BRAF*^{V600E} serait maintenu pour les tumeurs MSS, mais atténué (ou inexistant) pour les tumeurs MSI. L'analyse des patients opérés pour un cancer du côlon de stade II-III inclus dans les études NSABP-C07 (5FU +/- oxaliplatine) et NSABP-C08 (FOLFOX +/- bevacizumab) a montré que les tumeurs MSI- *BRAF* non muté avaient le meilleur pronostic, et celles qui étaient MSS-*BRAF* muté avaient le moins bon pronostic. En revanche, les tumeurs MSI- *BRAF* muté ou MSS-*BRAF* non muté avaient un pronostic assez proche et qualifié d'« intermédiaire » par rapport au pronostic des sous-groupes précédents (22). Plus récemment, l'analyse des patients avec un cancer du côlon de stade III inclus dans l'étude randomisée PETACC8 (FOLFOX +/- cetuximab) a confirmé ces résultats en montrant que le mauvais pronostic lié à la mutation de *BRAF*^{V600E} était maintenu pour les tumeurs MSS mais inexistant pas pour les tumeurs MSI (23).

Pour les mutations de (*K*)*RAS*, qui sont connues pour prédire la résistance aux thérapies monoclonales anti-EGFR en situation métastatique, les données concernant son impact pronostique en situation adjuvante restent contradictoires (4). En revanche, peu d'études se sont intéressées à analyser l'impact des mutations de (*K*)*RAS* en fonction du statut MSI. L'une des rares études provient de l'analyse rétrospective de l'essai PETACC8 qui a suggéré que les

mutations de *KRAS* (exon 2) conféraient un mauvais pronostic aux tumeurs MSS, mais n'avaient aucun impact péjoratif sur les tumeurs MSI (23).

Au total, les données de la littérature convergent globalement vers la démonstration que le phénotype MSI serait un marqueur de bon pronostic en situation non métastatique, avec vraisemblablement un effet plus marqué pour les stades II par rapport aux stades III, et ce, indépendamment de la présence des mutations (*K*)*RAS* ou *BRAF*^{V600E}.

Impact du phénotype MSI sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante

Chimiothérapie adjuvante par 5-Fluorouracile (5FU)

Plusieurs études ont évalué l'impact du statut MSI dans le traitement adjuvant par 5FU des patients opérés pour un CCR de stade II ou III. Selon les études, le statut MSI était évalué comme facteur pronostique quand l'analyse portait sur des patients recevant tous le même traitement (*cf* chapitre « pronostic »), ou comme facteur prédictif quand les patients recevaient au sein d'une même étude deux traitements différents (exemple : chirurgie seule ou associée à une chimiothérapie adjuvante par 5FU).

Concernant l'impact prédictif du statut MSI, la majorité des études « adjuvantes » suggèrent que le phénotype MSI serait un facteur de résistance au 5FU (7,8,24). L'étude de Ribic et al publiée en 2003, est la première analyse rétrospective de plusieurs essais randomisés mettant en évidence l'impact prédictif de résistance au 5FU du phénotype MSI chez des patients opérés pour un CCR de stade II et III (7). Par la suite, Sargent et al ont rapporté en 2010 les résultats d'une analyse poolée sur un effectif de 1027 patients avec un CCR de stade II (n=530) ou III (n=497), dont 165 (16.1 %) étaient de phénotype MSI (8). Les résultats obtenus au moyen d'une analyse multivariée ont confirmé d'une part l'impact pronostique favorable des tumeurs MSI (par rapport aux tumeurs MSS) chez les patients traités par chirurgie seule (*cf* chapitre pronostique), et d'autre part, que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par 5FU (par rapport à la chirurgie seule) était restreint aux patients avec une tumeur de stade III MSS (SSR : HR=0,64 ; 95% CI 0,48-0,84; p=0,001) (8). En effet, la chimiothérapie adjuvante par 5FU n'apportait aucun bénéfice pour les tumeurs MSI de stade III (SSR : HR=1,01 ; 95% CI 0,41-2,51; p=0,98), et était même associée à une réduction de survie délétère pour les tumeurs MSI de stade II (SSR : HR=2,30 ; 95% CI 0,84-6,24; p=0,09) (SG : HR=2,95 ; 95% CI 1,02-8,54; p=0,04) (8). Cette réduction de survie chez les patients MSI stade II traités par 5FU doit être interprétée avec précaution compte tenu des résultats avec intervalles de confiance larges et un effectif faible de patient (n=102). Concernant l'absence d'efficacité du 5FU chez les patients MSI, deux autres méta-analyses viennent confirmer ces données (25,26). La plus grande était basée sur 7 études rassemblant 3690 patients de stade II et III, dont 454 tumeurs MSI (25). Un total de 1444 patients avait reçu une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU. Les patients avec une tumeur MSS semblaient avoir un bénéfice de la chimiothérapie par 5FU. En revanche, dans le groupe de patients MSI, la chimiothérapie par 5FU n'apportait pas de bénéfice de SSR (HR=0,96 ; 95 % CI 0,62-1,49) ou SG (HR=0,70 ; 95 % CI 0,44-1,09) par rapport à la chirurgie seule (25). Pour conforter ces résultats, il est important de mentionner que ces données issues d'études cliniques vont dans

le même sens que les données obtenues *in vitro* suggérant que les lignées issues de tumeurs colorectales MSI sont plus résistantes au 5FU (27).

Au total, un nombre croissant de données de la littérature suggère que le phénotype MSI serait un facteur prédictif de résistance au 5FU en situation adjuvante. Ces résultats doivent néanmoins être nuancés par la communication à l'ASCO en 2014 des résultats de l'analyse poolée de la base ACCENT suggérant sur une série de 2723 patients opérés d'un cancer du côlon de stade III que le 5FU adjuvant pouvait apporter un bénéfice de survie pour les tumeurs MSI (bénéfice moins important que pour les tumeurs MSS mais néanmoins significatif). En revanche, ces résultats n'ont toujours pas été publiés sous forme d'article (28).

Chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine

Les premières études rétrospectives ont suggéré que l'ajout de l'oxaliplatine à la chimiothérapie adjuvante par 5FU pourrait rétablir le bénéfice de survie pour les patients atteints d'un cancer du côlon MSI de stade III (17, 29, 30). De la même façon, les données précliniques ont montré que les lignées de cellules tumorales MSI étaient résistantes au 5-FU (27), mais présentaient une sensibilité à l'oxaliplatine (31). Les analyses rétrospectives des essais randomisés NSABP-C07 (comparant le 5FU avec ou sans oxaliplatine) et NSABP-C08 (comparant FOLFOX avec ou sans bevacizumab), ayant inclus 1796 patients atteints de cancer du côlon de stade II et III, ont montré que le phénotype MSI était un facteur de bon pronostic chez les patients traités par FOLFOX, mais n'était pas prédictif du bénéfice attendu par l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU (22,32,33) (Tableau 1). En revanche, l'analyse du statut MSI chez 1008 patients atteints de cancer du côlon de stade II et III inclus dans l'étude MOSAIC (5FU +/- oxaliplatine) suggérait par le calcul du HR que le bénéfice apporté par l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU était plus important pour les patients MSI (HR=0,48 ; p=0,09) que pour les patients MSS (HR=0,87 ; p=0,18) (34). Les principales limites de ces analyses étaient l'absence de stratification sur le stade tumoral et le manque de puissance statistique en raison du faible nombre de patients MSI qui empêchent de tirer des conclusions robustes de ces résultats. Plus récemment, une analyse poolée des essais NCCTG N0147 et PETACC8 ayant inclus 2636 patients traités par FOLFOX pour un cancer du côlon stade III, a montré que le phénotype MSI conférait un meilleur pronostic que le phénotype MSS (HR=0.73 ; p=0.03), et ce de façon indépendante par rapport aux paramètres suivants inclus dans l'analyse multivariée : âge, sexe, différenciation tumorale, stade pT/pN, localisation droite versus gauche, performance status, et la mutation *BRAF*^{V600E} (35).

Récemment, la communication des résultats de l'étude collaborative internationale IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy*) a modifié les recommandations sur les modalités de la chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer du côlon de stade III (www.tnco.org). Au total, 12 834 patients ont été randomisés dans cette étude conduite dans 12 pays dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité de 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX selon le choix de l'investigateur) dans le traitement du cancer du côlon de stade III avec comme critère de jugement principal la SSR à 3 ans (36). La non-infériorité n'était stricto sensu pas démontrée sur le plan statistique (HR=1,07 ; IC 95 % 1-1,15), mais la

différence absolue sur la SSR à 3 ans était inférieure à 1 % (74,6 % dans le bras 3 mois versus 75,5 % dans le bras 6 mois). Basé sur les analyses prédéfinies par sous-groupes en fonction du risque de récurrence (bas risque de récurrence T1-3/N1, ou haut risque de récurrence T4 et/ou N2) et du schéma de chimiothérapie administrée (FOLFOX ou CAPOX), ce consortium international a fait les recommandations suivantes pour les cancers du côlon stade III :

- Faible risque T1-3/N1 : XELOX 3 mois ou FOLFOX 6 mois (alternative : FOLFOX 3 mois)
- Haut risque T4 et/ou N2 : FOLFOX 6 mois ou XELOX 6 mois (alternative : XELOX 3 mois).

Nous ne disposons pas à ce jour des résultats des analyses translationnelles, notamment celles concernant l'impact du phénotype MSI sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante en fonction de sa durée et des sous-groupes (haut versus bas risque ; FOLFOX vs XELOX). En attendant ces analyses, le statut MSI ne peut pas être retenu pour discuter de la durée de la chimiothérapie adjuvante.

Conclusion

Le meilleur niveau de preuve concernant l'évaluation de la valeur prédictive et pronostique du phénotype MSI dans le cancer du côlon non métastatique est issu des méta-analyses ou analyses rétrospectives d'essais randomisés. En situation non métastatique, le phénotype MSI serait un facteur de bon pronostic, et un facteur prédictif de résistance à la chimiothérapie adjuvante par 5FU. En revanche, à l'instar des tumeurs MSS, les tumeurs MSI tireraient un bénéfice de survie à l'adjonction de l'oxaliplatine au 5FU adjuvant. Sur la base de ces données, le TNCD propose comme traitement standard une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine plus oxaliplatine pour les tumeurs MSI de stade III, et l'absence de traitement complémentaire pour les tumeurs MSI de stade II (la chimiothérapie par fluoropyrimidine plus oxaliplatine peut être considérée comme une option thérapeutique en l'absence de comorbidités pour les tumeurs MSI stade II pT4b) (Figure 1). Enfin, en raison des résultats très prometteurs de l'immunothérapie dans le cancer colorectal MSI métastatique, des essais évaluant les « immunes *checkpoint blockers* » (anticorps monoclonal anti-PD1/anti-PDL1) en situation adjuvante sont en cours de discussion. Un essai randomisé de phase III est en cours aux États-Unis évaluant le FOLFOX seul ou combiné à l'atezolizumab (anti-PDL1) dans le traitement du cancer du côlon MSI stade III (NCT02912559).

Conflit d'intérêts en lien avec cet article

Aucun

Figure 1. Algorithme décisionnel de chimiothérapie adjuvante pour le cancer du côlon MSI (selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive)

Références bibliographiques

1. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
2. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109-16.
3. Zaanani A, Meunier K, Sangar F, Flejou JF, Praz F. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. *Cell Oncol (Dordr).* 2011 Jun;34(3):155-76.
4. Zaanani A, Bachet JB, Andre T, Sinicrope FA. Prognostic Impact of Deficient DNA Mismatch Repair and Mutations in , and in Patients with Lymph Node-Positive Colon Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2014 Sep 1;10(3):346-53.
5. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science.* 1993 May 7;260(5109):816-9.
6. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Aug 4;91(15):1295-303.
7. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):247-57.
8. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3219-26.
9. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(2):69-77.

10. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Sep;10(9):917-23.
11. Hemminki A, Mecklin JP, Jarvinen H, Aaltonen LA, Joensuu H. Microsatellite instability is a favorable prognostic indicator in patients with colorectal cancer receiving chemotherapy. *Gastroenterology.* 2000 Oct;119(4):921-8.
12. Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, de Boer JP, Kraak MM, de Jong D, et al. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5635-43.
13. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2004 Feb;126(2):394-401.
14. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):767-72.
15. Lamberti C, Lundin S, Bogdanow M, Pagenstecher C, Friedrichs N, Buttner R, et al. Microsatellite instability did not predict individual survival of unselected patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Feb;22(2):145-52.
16. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):609-18.
17. Des Guetz G, Lecaille C, Mariani P, Bennamoun M, Uzzan B, Nicolas P, et al. Prognostic impact of microsatellite instability in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Anticancer Res.* 2010 Oct;30(10):4297-301.
18. Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 22;353(25):2654-66.
19. Pages F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018 May 26;391(10135):2128-39.
20. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reynies A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015 Nov;21(11):1350-6.
21. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014 Oct 23;371(17):1609-18.

22. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res.* 2012 Dec 1;18(23):6531-41.
23. Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julie C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol.* 2016 Jan 14;1-11.
24. Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestri I, Guerzoni L, Cavazzini L. Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2359-67.
25. des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1890-6.
26. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, Dogliotti E. Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy: a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer.* 2010 Oct;46(15):2788-98.
27. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology.* 1999 Jul;117(1):123-31.
28. Sargent DJ, Shi Q, Yothers G, Tejpar S, Bertagnolli MM, Thibodeau SN, et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 32:15_(abstract) suppl, 3507-3507.
29. Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, de Gramont A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol.* 2010 Apr;21(4):772-80.
30. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, Lecomte T, Coriat R, Aparicio T, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016 Jul;108(7).
31. Fink D, Nebel S, Aebi S, Zheng H, Cenni B, Nehme A, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res.* 1996 Nov 1;56(21):4881-6.
32. Gavin PG, Paik S, Yothers G, Pogue-Geile KL. Colon cancer mutation: prognosis/prediction--response. *Clin Cancer Res.* 2013 Mar 1;19(5):1301.
33. Zaanan A, Bonnetain F, Sinicrope FA, Laurent-Puig P, Taieb J. Colon cancer mutation: prognosis/prediction--letter. *Clin Cancer Res.* 2013 Mar 1;19(5):1300.
34. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year

Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4176-87.

35. Zaanan A, Shi Q, Taieb J, Alberts SR, Meyers JP, Smyrk TC, et al. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy: A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2018 Mar 1;4(3):379-83.

36. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1177-88.

Cancer du colon MSI opéré

Stade II

Surveillance

Option: Fluoropyrimidine + oxaliplatine
à discuter en l'absence de co-morbidités si pT4b

Stade III

**Fluoropyrimidine
+ oxaliplatine**

Option: pas de traitement adjuvant
si patient âgé et/ou avec co-morbidités

Durée de la chimiothérapie adjuvante:

Cf recommandations de l'étude IDEA (durée indépendante du statut MSI en l'état actuel des données)

Table 1. Principales études évaluant l'impact pronostique et prédictif du statut MMR dans le cancer du colon de stade II & III à partir d'essais randomisés

Références	Stade Tumoral	Bras de traitement	Nombre de patients	Statut MMR	SSR	HR (95% CI)	p	SG	HR (95% CI)	p		
Chimiothérapie adjuvante par 5FU												
Ribic et al, 2003 [7]	II + III	Chirurgie seule	245	pMMR	Tx SSR à 5 ans = 58,7%	non spécifié	0.01	Tx SG à 5 ans = 68,4%	0,72 (0,53-0,99)	0,04 *		
		5FU	230		Tx SSR à 5 ans = 69,8%			Tx SG à 5 ans = 75,5%				
		Chirurgie seule	42	dMMR	Tx SSR à 5 ans = 82,9%	non spécifié	0.11	Tx SG à 5 ans = 88,0%	2,14 (0,83-5,49)	0,11 *		
		5FU	53		Tx SSR à 5 ans = 69,3%			Tx SG à 5 ans = 70,7%				
Sargent et al, 2010 [8] (analyse poolée)	II + III	Chirurgie seule	436	pMMR	Tx SSR à 5 ans = 56%	0,69 (0,55-0,86)	0.001	Tx SG à 5 ans = 66%	0,73 (0,58-0,91)	0.006		
		5FU	426		Tx SSR à 5 ans = 67%			Tx SG à 5 ans = 74%				
		Chirurgie seule	79	dMMR	Tx SSR à 5 ans = 80%	1,61 (0,84-3,10)	0.15	Tx SG à 5 ans = 85%	1,58 (0,81-3,09)	0.18		
		5FU	86		Tx SSR à 5 ans = 70%			Tx SG à 5 ans = 73%				
Chimiothérapie adjuvante par FOLFOX												
Gavin et al, 2012 [22] (essai C-07)	II + III	5FU	635	pMMR	non spécifié	0,82 (0,67-1,00)	0.054	non spécifié				
		5FU + oxaliplatine	675									
		5FU	86	dMMR				1,01 (0,45-2,25)	0.98	non spécifié		
		5FU + oxaliplatine	85									
Gavin et al, 2013 [32] (essais C-07 & C-08)	II + III	5FU + oxaliplatine	806	pMMR	Tx SSR à 3 ans = 78,0%	0,58 (0,35-0,96)	0.03			non spécifié		
			102	dMMR	Tx SSR à 3 ans = 87,6%							
André et al, 2015 [34] (essai MOSAIC)	II + III	5FU	442	pMMR	Tx SSR à 3 ans = 73,8%	0,87 (0,70-1,07)	0.18	Tx SG à 5 ans = 78,9%	0,91 (0,72-1,15)	0.43		
		5FU + oxaliplatine	471		Tx SSR à 3 ans = 77,5%			Tx SG à 5 ans = 80,6%				
	II + III	5FU	51	dMMR	Tx SSR à 3 ans = 78,4%	0,48 (0,21-1,12)	0.09	Tx SG à 5 ans = 82,3%	0,41 (0,16-1,07)	0.07		
		5FU + oxaliplatine	44		Tx SSR à 3 ans = 88,6%			Tx SG à 5 ans = 90,9%				
Zaanan et al, 2018 [35] (essais PETACC8 & N0147)	III	5FU + oxaliplatine	2249	pMMR	Tx SSR à 3 ans = 74,4%	0,73 (0,54-0,97)	0,03 *	non spécifié				
			252	dMMR	Tx SSR à 3 ans = 75,6%							

Abréviations: MMR, Mismatch Repair; dMMR, defective Mismatch Repair; pMMR, proficient Mismatch Repair; SSR, Survie sans récidence; Tx, Taux

* Analyse Multivariée