



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

OXALIPLATINE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU CÔLON

Analyse descriptive – Revue d'utilisation

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 15 mars 2007

AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	5
1.1 Buts et Objectifs.....	5
1.2 Méthodologie.....	5
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION	6
2.1 Population.....	6
SECTION 3. CLASSIFICATION TNM	7
3.1 Rapport de pathologie.....	7
SECTION 4. TRAITEMENT AVEC L'OXALIPLATINE EN ADJUVANT	9
SECTION 5. CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT	10
5.1 Chimiothérapie.....	10
SECTION 6. REVUE D'UTILISATION	12
6.1 Critères d'utilisation.....	12
6.1.1 Critères d'indication.....	12
6.1.2 Critères de posologie.....	13
6.1.3 Chimiothérapie concomitante.....	13
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES	14
SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS	17
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	18
ANNEXE 1 PROTOCOLE	19
ANNEXE 2 FEUILLE DE COLLECTE	21
ANNEXE 3 ABRÉVIATIONS	23
ANNEXE 4 CHIMIOTHÉRAPIES	24

RÉSUMÉ

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation de l'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II et III dans les quatre centres hospitaliers universitaires (CHUs) pour adultes du Québec. Les critères d'utilisation ont été tirés de l'évaluation du PGTM publiée en 2005 (disponible au www.pgtm.qc.ca).

Méthodologie : Tous les dossiers des patients ayant reçu l'oxaliplatine entre le 1er octobre 2005 et le 30 juin 2006 inclusivement dans les CHUs ont été revus.

Résumé des résultats :

Des 277 dossiers de patients recevant l'oxaliplatine dans les CHUs, 71 dossiers portaient sur une utilisation dans un contexte de traitement adjuvant du cancer du côlon (9 dossiers stade II et 62 dossiers stade III). La majorité des patients recevaient toujours l'oxaliplatine à la fin de la collecte des données (« traitement en cours »).

Chirurgie : il a été possible de confirmer une résection complète pour 89% (stade II) et 89% (stade III) des patients.

Notes aux dossiers : Pour 33% (stade II) et 56% (stade III) des patients on a noté une invasion lymphovasculaire péritumorale. Une perforation du côlon était présente chez 33% (stade II) et 5% (stade III) des patients. Enfin, une obstruction du côlon a été relevée chez 44% (stade II) et 16% (stade III) des patients.

La grande majorité des patients n'avait pas de radiothérapie prévue dans leur dossier.

Note pathologie : On a observé chez les patients avec un cancer du côlon de stade II une histologie de grade 1 chez 22%, de grade 2 chez 44% et de grade 3 chez 33% des patients respectivement. On a observé chez les patients avec un cancer du côlon de stade III une histologie de grade 1 chez 6%, de grade 2 chez 68% et de grade 3 chez 21 % des patients.

Chimiothérapie concomitante : L'oxaliplatine a été administrée dans un contexte de protocole de type « FOLFOX 4 » pour 56% (stade II) et 50% (stade III) des patients. Il faut noter qu'un CHU avait adopté le protocole « FOLFOX 6 » pour la grande majorité de ses patients.

Effets indésirables : la documentation des effets indésirables était très différente d'un CHU à un autre. Le PGTM a décidé de ne pas comparer la fréquence des effets indésirables entre les CHUs. Chacun des centres a pu prendre connaissance des effets indésirables qui sont survenus dans son centre et les événements (ou conséquences) reliés à la survenue de ceux-ci.

Critères d'utilisation :

Critère d'indication : Au PGTM, 89% des dossiers (stade II) et 89% des dossiers (stade III) se conformaient au critère d'indication. La résection incomplète de la tumeur était la principale cause de « non conformité » dans les dossiers. Les cliniciens ont convenu qu'il était quelque fois impossible de procéder à une résection complète et que dans certains cas les patients pouvaient tout de même être candidats à un traitement de type FOLFOX 4.

Critère de posologie : La majorité des dossiers revus concernait des traitements en cours (stade II : moyenne de 5,3 doses administrées, stade III : moyenne de 6 doses administrées).

Critère de chimiothérapie concomitante : La conformité à ce critère a été affectée par les données d'un CHU qui a adopté le protocole « FOLFOX 6 modifié » pour plusieurs de ses patients. Sans les données de ce centre le pourcentage de conformité au critère de chimiothérapie concomitante est de 88% (des patients ont reçu le protocole « FOLFOX 6 »).

<p>Conclusion : L'utilisation de l'oxaliplatine dans un contexte de traitement adjuvant du cancer du côlon semble se conformer aux critères d'utilisation du PGTM. L'utilisation de protocoles autres que le « FOLFOX 4 » dans ce contexte devrait être discutée par les services concernés</p>
--

1.1 Buts et Objectifs

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation de l'oxaliplatine dans les quatre centres hospitaliers universitaires (CHUs) pour adultes du Québec. Les principaux objectifs consistaient à :

- ◆ Décrire la population ayant reçu l'oxaliplatine
- ◆ Décrire les traitements reçus par cette population.
- ◆ Décrire les patients ayant reçu l'oxaliplatine pour un traitement adjuvant du cancer du côlon
- ◆ Comparer l'utilisation de l'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer du côlon aux critères d'utilisation du PGTM.

1.2 Méthodologie

cf protocole en annexe 1.

Population

Tous les patients ayant reçu une nouvelle ordonnance ou un renouvellement d'ordonnance pour l'oxaliplatine. La collecte de données s'est effectuée, selon le CHU, par consultation des dossiers médicaux, du département de pharmacie et les rapports de laboratoire.

Période de collecte

Du 1er octobre 2005 au 30 juin 2006 inclusivement (les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données mais qui avait été initié avant le 1^{er} octobre 2005 étaient inclus, le collecteur de données devait s'assurer d'obtenir les informations pertinentes pour compléter le formulaire).

Collecte de données

Un formulaire électronique ou papier permettait de réunir l'information nécessaire (cf annexe 2). Des données démographiques ont été recueillies pour tous les patients ayant reçu l'oxaliplatine dans les CHUs. Seuls les patients ayant reçu ce médicament dans le cadre d'un traitement adjuvant ont fait l'objet d'une collecte de données plus élaborée quant à l'utilisation de l'oxaliplatine.

Analyse

Le fichier ACCESS contenant les informations saisies par chacun des CHUs a été analysé pour produire les informations incluses dans ce rapport.

Confidentialité

A noter que les informations transmises par chacun des CHUs au centre responsable de l'analyse étaient dénominalisées. (cf protocole en annexe 1)

Le rapport rendu public de cette étude ne contient que les données agglomérées des quatre CHUs. Chacun des CHUs a reçu un rapport individuel contenant ses données individuelles et les résultats globaux.

SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

2.1 Population

Pendant la période étudiée, 277 patients ont reçu de l'oxaliplatine (toutes indications confondues) dans les quatre CHUs. La moyenne d'âge dans les CHUs était de 62 ans ce qui semble correspondre aux valeurs de l'étude MOSAIC¹ (âge médian du groupe sur oxaliplatine de 61ans [19-75ans]).

Tableau 1 : Population

POPULATION ÉTUDIÉE	
	<i>PGTM</i>
Âge moyen	62 ans
Nombre de dossiers	277

Tableau 2 : Population

ÂGE MOYEN (NOMBRE DE DOSSIERS)		
INDICATIONS		<i>PGTM</i> (N=277)
Traitement adjuvant du cancer du côlon stade II	Âge moyen	60 ans
	% des dossiers	4 % (n=10)
Traitement adjuvant du cancer du côlon stade III	Âge moyen	63 ans
	% des dossiers	23 % (n=66)
Traitement du cancer du côlon métastatique	Âge moyen	62 ans
	% des dossiers	65 % (n=180)
Autres	Âge moyen	53 ans
	% des dossiers	8 % (n=21)

Note : 5 patients (1 stade II, 4 stade III) ont été retirés de l'étude du PGTM puisque recevant l'oxaliplatine dans un contexte de recherche clinique. Le PGTM a donc étudié 71 patients avec un cancer du côlon de stade II ou III.

3.1 Rapport de pathologie

Tableau 3A:
Notes du rapport de pathologie : Cancer du côlon stade II

RAPPORT DE PATHOLOGIE		PGTM (N=9)
Résection complète de la tumeur	Oui	89% (n=8)
	Non	11% (n=1)
Marges opératoires	Négatives	100% (n=9)
Histologie*	Grade 1	22% (n=2)
	Grade 2	44% (n=4)
	Grade 3	33% (n=3)
Invasion lymphovasculaire péri tumorale	Oui	33% (n=3)
	Non	55% (n=5)
	NSP	11% (n=1)
Perforation du côlon au site tumoral	Oui	33% (n=3)
	Non	55% (n=5)
	NSP	11% (n=1)
Obstruction du côlon	Oui	44% (n=4)
	Non	44% (n=4)
	NSP	11% (n=1)

*cf annexe

Tableau 3B:
Notes du rapport de pathologie : Cancer du côlon stade III

RAPPORT DE PATHOLOGIE		PGTM (N=62)
Résection complète de la tumeur	Oui	89% (n=55)
	Non	5% (n=3)
	NSP	6% (n=4)
Atteinte ganglionnaire	Nombre moyen de ganglions +	4,3
Marges opératoires	Indéterminées	2% (n=1)
	Négatives	95% (n=59)
	NSP	3% (n=2)
Histologie*	Grade 1	6% (n=4)
	Grade 2	68% (n=42)
	Grade 3	21% (n=13)
	Grade X	3% (n=2)
	NSP	2% (n=1)
Invasion lymphovasculaire péritumorale	Oui	56% (n=35)
	Non	39% (n=24)
	NSP	5% (n=3)
Perforation du côlon au site tumoral	Oui	5% (n=3)
	Non	76% (n=47)
	NSP	19% (n=12)
Obstruction du côlon	Oui	16% (n=10)
	Non	63% (n=39)
	NSP	21% (n=13)

*cf annexe

SECTION 4. TRAITEMENT AVEC L'OXALIPLATINE EN ADJUVANT

Au PGTM, les patients inclus dans cette analyse avaient reçu en moyenne 7,5 doses (stade II) et 8,1 doses (stade III) à la fin de la période de collecte.

Tableau 4 :
Dose moyenne d'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer du côlon

DOSES MOYENNES	
ADMINISTRATION DE L'OXALIPLATINE	<i>PGTM</i> (N=71 PATIENTS)
Dose initiale moyenne	
Stade II	181mg
Stade III	158,8mg

Tableau 5 A :
Nombre moyen de doses selon le statut des patients à la fin de la collecte des données dans le traitement adjuvant du cancer du côlon stade II

NOMBRE MOYEN DE DOSES	
STATUT	<i>PGTM</i> (N=9 PATIENTS)
Traitement complété	12 (n= 2 patients)
Traitement en cours	5,3 (n= 6 patients)
Traitement interrompu	10 (n= 1 patient)

Raison des interruptions au PGTM : effets indésirables (non-précisé) pour 1 dossier

Tableau 5B :
Nombre moyen de doses selon le statut des patients à la fin de la collecte des données dans le traitement adjuvant du cancer du côlon stade III

NOMBRE MOYEN DE DOSES	
STATUT	<i>PGTM</i> (N=62 PATIENTS)
Traitement complété	11,2 (n= 21 patients)
Traitement en cours	6 (n= 32 patients)
Traitement interrompu	7 (n= 9 patients)

Raison des interruptions au PGTM : effet indésirable (angine vasospastique) 1 dossier, effets indésirables (non précisé) 6 dossiers, progression de la maladie 1 dossier, retrait du patient 1 dossier.

SECTION 5. CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT

5.1 Chimiothérapie

Tableau 6A :
Chimiothérapie en traitement adjuvant du cancer du côlon stade II

% DOSSIERS	
CHIMIOTHÉRAPIE	PGTM (N=9)
FOLFOX 4	56% (n=5)
FOLFOX 6	11% (n=1)
FOLFOX 6 (modifié)	33% (n=3)

Chimiothérapie : cf annexe

Tableau 6B :
Chimiothérapie en traitement adjuvant du cancer du côlon stade III

% DOSSIERS	
CHIMIOTHÉRAPIE	PGTM (N=62)
FOLFOX 4	50% (n=31)
FOLFOX 6	16% (n=10)
FOLFOX 6 (modifié)	34% (n=21)

Chimiothérapie : cf annexe

5.2 Radiothérapie

Tableau 7A :
Cancer du côlon stade II

% DOSSIERS	
RADIOTHÉRAPIE	PGTM (N=9)
Oui, séquentielle	10% (n=1)
Pas de radiothérapie	90% (n=8)

Tableau 7B :
Cancer du côlon stade III

% DOSSIERS	
RADIOTHÉRAPIE	<i>PGTM</i> (N=62)
Oui, concomitante	5% (n=3)
Oui, séquentielle	2% (n=1)
Pas de radiothérapie	93% (n=58)

5.3 Effets indésirables observés et conséquences

Chacun des CHUs a pu analyser ses statistiques individuelles quant aux effets indésirables survenus et les conséquences (arrêt de traitement, réduction de la doses et/ou report du traitement) en lien avec ceux-ci.

6.1 Critères d'utilisation

Le comité scientifique a approuvé des critères d'utilisation basés sur l'évaluation complète de l'oxaliplatine publié par le PGTM en septembre 2005 (disponible au www.pgtm.qc.ca). L'utilisation de l'oxaliplatine dans les CHUs a donc été comparée à ces critères.

6.1.1 Critères d'indication

INDICATION

- 1.1 Pour le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade III après résection complète de la tumeur.
- 1.2 Pour le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II après résection complète de la tumeur et à risque élevé de récurrence.

Risque élevé :

- ◆ histologie faiblement différenciée, grade 3 ou 4
- ◆ invasion lymphovasculaire péritumorale
- ◆ perforation du côlon au site tumoral
- ◆ obstruction du côlon
- ◆ échantillonnage inadéquat de ganglions*

* pour les fins de cette étude, il a été considéré que la présence de 10 ganglions ou – lors de l'examen du pathologiste représentait un échantillonnage inadéquat

Pour qu'un dossier soit conforme au critère 1.1, le collecteur de données n'avait qu'à valider la résection complète de la tumeur chez un patient traité avec l'oxaliplatine dans un contexte adjuvant de cancer du côlon de stade III.

Pour qu'un dossier soit conforme au critère 1.2, le collecteur de données devait, pour un patient traité avec l'oxaliplatine dans un contexte adjuvant de cancer du côlon de stade II, trouver l'information qui démontrait un risque élevé de récurrence.

Tableau 8 :
Conformité au critère d'indication

DOSSIERS CONFORMES	
CRITÈRE D'INDICATION	PGTM (N=71)
1.1 Cancer du côlon stade III	55/62 89%
1.2 Cancer du côlon stade II	8/9 89%
Conformité globale	63/71 89%

Au PGTM :

Les raisons de non-conformité au critère 1.1 étaient :

- ◆ une résection incomplète de la tumeur (3 dossiers)
- ◆ information non-disponible (3 dossiers)
- ◆ patient avec une résection sans documentation si celle-ci était complète ou non (1 dossier)

Les raisons de non-conformité au critère 1.2 étaient :

- ◆ une résection incomplète de la tumeur (1 dossier)

6.1.2 Critères de posologie

POSOLOGIE

Nombre de doses : 12 doses

EXCEPTION : effets indésirables, décès, inefficacité (progression de la maladie)

La majorité des dossiers revus concernait des traitements en cours (stade II : moyenne de 5,3 doses administrées, stade III : moyenne de 6 doses administrées). 23 patients avaient complété leur traitement lors de la collecte des données.

6.1.3 Chimiothérapie concomitante

CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DU COLON

Protocole « FOLFOX 4 » administré

Les données probantes disponibles concernant l'oxaliplatine ne concernait que l'administration de l'oxaliplatine dans un contexte de chimiothérapie de type « FOLFOX4 ». Il faut noter que dans un CHU, la chimiothérapie concomitante adoptée par les cliniciens était de type « FOLFOX 6modifié »

Tableau 9 :
Conformité au critère de chimiothérapie concomitante

DOSSIERS CONFORMES	
CRITÈRE DE CHIMIOThÉRAPIE CONCOMITANTE	PGTM (N=71)
Conformité globale	36/71 51%
Conformité en excluant le centre utilisant le FOLFOX 6 modifié	36/41 88%
Conformité en considérant le FOLFOX 6 modifié conforme	60/71 85%

SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES

La publication de l'étude MOSAIC¹ a incité les cliniciens à ajouter l'oxaliplatine au protocole de chimiothérapie pour traiter les patients avec un cancer du côlon après leur chirurgie (contexte adjuvant). Le protocole « FOLFOX4 » démontrait des bénéfices quant à la survie sans récurrence pour les cancers du côlon de stade III et des résultats moins significatifs pour les patients avec un cancer du côlon de stade II.

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation de l'oxaliplatine dans le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II et III dans les quatre centres hospitaliers universitaires (CHUs) pour adultes du Québec et de documenter les effets indésirables observés chez ces patients.

Les critères d'utilisation cités dans cette analyse ont été tirés de l'évaluation du PGTM publiée en 2005².

Méthodologie : Tous les dossiers des patients ayant reçu l'oxaliplatine entre le 1er octobre 2005 et le 30 juin 2006 inclusivement dans les CHUs ont été revus. De la revue de tous ces dossiers, les collecteurs ont identifié les patients recevant l'oxaliplatine dans un contexte adjuvant et ont effectué une collecte de données plus détaillée pour ceux-ci.

Résultats :

277 dossiers de patients (âge moyen 62 ans) recevant l'oxaliplatine dans les CHUs ont été révisés : 76 dossiers portaient sur une utilisation dans un contexte de traitement adjuvant du cancer du côlon (11 dossiers stade II et 65 dossiers stade III, 5 dossiers ont été retirés de cette analyse puisque faisant partie d'une étude clinique) et 180 dossiers concernaient des patients avec un cancer du côlon métastatique. Le PGTM a donc analysé 71 dossiers de patients recevant l'oxaliplatine pour le traitement adjuvant d'un cancer du côlon.

Un des CHUs a noté un nombre très faible de patients à inclure dans cette étude. Pour ce centre, il semble que plusieurs des patients avec un cancer du côlon qui subissent leur chirurgie au CHU reçoivent leur chimiothérapie adjuvante dans un autre milieu (i.e. milieu référant hors CHU). De plus, des protocoles de recherche et l'utilisation de la capécitabine dans cette indication ont pu contribuer à diminuer le nombre de dossiers à l'étude pour ce CHU.

Cancer du côlon (adjuvant)

Les patients avaient reçu en moyenne au moment de la collecte des données 7,5 doses (stade II) et 8,1 cycles (stade III) sur un traitement prévu de 12 doses, 21 patients avaient complété leur traitement. La majorité des patients recevaient toujours l'oxaliplatine à la fin de la collecte des données (« traitement en cours »).

Pour 9 dossiers, l'oxaliplatine a été interrompue en cours de traitement : effet indésirable (angine vasospastique) 1 dossier, effets indésirables (non précisé) 6 dossiers, progression de la maladie 1 dossier et retrait du patient 1 dossier.

Chirurgie : il a été possible de confirmer une résection complète pour 89% (stade II) et 89% (stade III) des patients.

Notes aux dossiers : Pour 33% (stade II) et 56% (stade III) des patients on a noté une invasion lymphovasculaire péricancéreuse. Une perforation du côlon était présente chez 33% (stade II) et 5% (stade III) des patients. Enfin, une obstruction du côlon a été relevée chez 44% (stade II) et 16% (stade III) des patients.

La grande majorité des patients n'avait pas de radiothérapie prévue dans leur dossier. Il faut noter que la radiothérapie est surtout indiquée chez les patients avec un cancer au niveau du rectum.

Note pathologie : On a observé chez les patients avec un cancer du côlon de stade II une histologie de grade 1 chez 22%, de grade 2 chez 44% et de grade 3 chez 33% des patients respectivement On a observé chez les patients avec un cancer du côlon de stade III une histologie de grade 1 chez 6%, de grade 2 chez 68% et de grade 3 chez 21 % des patients. Les marges opératoires étaient négatives chez 100% (stade II) et 95% (stade III) des patients.

Chimiothérapie concomitante : L'oxaliplatine a été administrée dans un contexte de protocole de type « FOLFOX 4 » pour 56% (stade II) et 50% (stade III) des patients. Il faut noter qu'un CHU avait adopté le protocole « FOLFOX 6 modifié » pour la plupart de ses patients dans cette analyse.

Effets indésirables : Lors de l'élaboration du protocole, le PGTM désirait documenter la survenue de certains effets indésirables expérimentés par les patients recevant l'oxaliplatine lorsque ceux-ci occasionnaient des conséquences importantes (réduction de dose, report du traitement et/ou arrêt de celui-ci). De plus, l'évaluation de l'oxaliplatine réalisée par le PGTM mentionnait que l'ajout de ce médicament au traitement adjuvant des patients avec un cancer du côlon les exposait à un risque supplémentaire de toxicité notamment au niveau de la neuropathie sensorielle et de la neutropénie⁽²⁾.

Lors de l'analyse préliminaire, on a noté :

- ◆ une différence dans la fréquence avec lesquelles les effets indésirables ont été rapportés par les différents CHUs. Cette différence peut s'expliquer par la documentation plus ou moins assidue dans les dossiers des effets indésirables que les patients ont expérimentés mais peut-être aussi par un faible nombre de dossiers dans certains CHUs.
- ◆ l'utilisation du protocole FOLFOX 6 (dose différente d'oxaliplatine)
- ◆ pas de gradation des effets indésirables dans les dossiers patients : L'absence de gradation des effets indésirables par les cliniciens dans les dossiers des patients n'a pas permis au PGTM de faire une analyse critique de la fréquence d'effets indésirables observés dans cette étude comparativement à celle rapportée dans la littérature.

En considérant le nombre relativement faible de dossiers dans cette analyse, le PGTM a rapporté les effets indésirables observés dans les CHUs de façon globale (71 patients). Les dossiers où des effets indésirables ont été notés mais sans aucune conséquence rapportée (report du traitement, réduction de dose, arrêt du traitement) n'ont pas été considérés. Le tableau qui suit présente la survenue des effets indésirables dans cette étude et ceux de l'étude MOSAIC à titre d'information seulement.

Chacun des CHUs a reçu ses statistiques individuelles quant à la survenue d'effets indésirables pendant l'administration d'oxaliplatine, les conséquences reliées à ces effets indésirables (diminution de la dose, report ou arrêt du traitement) ont été relevées pour analyse locale.

Effets indésirables	Étude PGTM		Étude MOSAIC ¹	
	Nombre de patients chez qui on a observé l'effet indésirable (N= 71)	%	Grade 3	Grade 4
Neutropénie	25	35%	28,8%	12,3%
Neuropathie	21	30%	3,4%	0,5%
Thrombocytopénie	10	14%	1,5%	0,2%
Diarrhée	13	18%	8,3%	2,5%

L'administration de filgrastin (Neupogen^{md}) a été observée chez 20 des 71 patients (28%) recevant l'oxaliplatine dans un contexte de chimiothérapie de type « FOLFOX4 », « FOLFOX6 » modifié ou « FOLFOX6 ».

Critères d'utilisation :

Critère d'indication : Au PGTM, 89% des dossiers (stade II) et 89% des dossiers (stade III) se conformaient au critère d'indication.

Au PGTM :

Les raisons de non-conformité au critère concernant le cancer du côlon de stade III étaient :

- ◆ une résection incomplète de la tumeur (3 dossiers)
- ◆ information non-disponible (3 dossiers)
- ◆ patient avec une résection sans documentation si celle-ci était complète ou non (1 dossier)

La raison de non-conformité au critère concernant le cancer du côlon de stade II était :

- ◆ une résection incomplète de la tumeur (1 dossier)

Il faut noter qu'il peut arriver qu'une résection complète de la tumeur soit impossible : observation en pathologie que les marges soient positives après l'intervention, patient chez qui la tumeur n'a pas pu être enlevée complètement pour des problèmes techniques ou autres. Même si ces patients ne retournaient pas en chirurgie, leurs médecins ont pu considérer qu'ils aient été candidats à recevoir l'oxaliplatine (la résection complète était un critère d'inclusion dans l'étude MOSAIC).

Critère de posologie : La majorité des dossiers revus concernait des traitements en cours (stade II : moyenne de 5,3 doses administrées, stade III : moyenne de 6 doses administrées).

Critère de chimiothérapie concomitante : La conformité à ce critère a été affectée par les données d'un CHU qui a surtout adopté le protocole « FOLFOX 6 modifié » pour ses patients. En excluant ce centre, la conformité au critère est de 88%. En considérant le « FOLFOX 6 modifié » (même dose d'oxaliplatine que le FOLFOX 4 mais schéma d'administration différent) la conformité au critère de chimiothérapie concomitante serait de 85%. Il faut noter que dans cette étude, 11 patients ont reçu le protocole FOLFOX 6 dans un contexte de traitement adjuvant.

Conclusion : L'utilisation de l'oxaliplatine dans un contexte de traitement adjuvant du cancer du côlon semble se conformer aux critères d'utilisation du PGTM. L'utilisation de protocoles autres que le « FOLFOX 4 » dans ce contexte devrait être discutée par les services concernés

SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Support Informatique :

Nicolas Petit, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dre Danielle Pilon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Titre du document :

Oxaliplatine, Analyse descriptive et revue d'utilisation dans le traitement adjuvant du cancer du côlon

Version du :

15 mai 2007

Approbation par le comité scientifique du rapport public : 15 mars 2007

Le rapport avec les données agglomérées est disponible sur le site web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. NEJM 2004; 350:2343-51.
2. Oxaliplatine – Pour le traitement adjuvant du cancer du côlon – évaluation complète. PGTM, septembre 2005.

Analyse-descriptive – RUM Oxaliplatine

1. But et objectifs

- ◆ Décrire l'utilisation de l'oxaliplatine dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec.
- ◆ Réaliser une revue d'utilisation à partir de critères d'utilisation optimale (tirés de l'évaluation complète publiées par le PGTM en septembre 2005).
- ◆ Fournir de l'information aux CHUs et aux cliniciens quant à l'utilisation de l'oxaliplatine

2. Période de collecte

Repérer tous les dossiers de patients ayant reçu de l'oxaliplatine entre le 01/10/2005 et le 30/06/2006 (inclusivement)

- ◆ Nouvelles ordonnances et renouvellements (en cours de traitement)
- ◆ Tous les patients sont étudiés (pas d'échantillonnage)
- ◆ Tous les pavillons de votre centre doivent être inclus

3. Collecte de données

3.1 BASES DE DONNÉES

- ◆ Un fichier ACCESS est joint à cet envoi pour la réalisation de cette étude : « oxaliplatine_XP ». Le choix « Saisie des données » vous permet, sous la forme d'un formulaire (frmDémographique), d'entrer les données nécessaires à cette analyse
- ◆ Le choix « Visualiser et valider les données » vous permet de garder (lorsque imprimé) la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier hospitalier.
- ◆ Attribuez à chaque patient un numéro d'étude à 4 chiffres (première entrée dans le formulaire).
CHUM : les numéros doivent commencer par 1 (ex : 1001, 1002)
CUSM : les numéros doivent commencer par 2
CHUS : les numéros doivent commencer par 3
CHUQ : les numéros doivent commencer par 4
CHU SJ : les numéros doivent commencer par 5
- ◆ **Le numéro d'étude que vous avez attribué doit être unique, assurez-vous de ne pas utiliser le même numéro plus d'une fois.**
- ◆ Si la saisie de données se fait à l'extérieur de votre centre. Le tableau en annexe 3 peut être imprimé et vous permettre temporairement de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier. Lorsque la saisie est complétée, la production du rapport dans « Visualiser et valider les données » vous permettra d'y intégrer le numéro de dossier hospitalier.

3.2 INFORMATIONS GÉNÉRALES

- ◆ **IMPORTANT** : Si vous réalisez la saisie de données directement à l'écran, **il faut utiliser la souris pour passer au prochain champ** (l'utilisation du curseur semblera fonctionner, les valeurs s'afficheront sur la feuille de collecte mais n'apparaîtront pas dans le fichier de la base de données) il s'agit d'un problème avec le logiciel ACCESS qu'on ne peut contourner pour le moment.
- ◆ Le numéro d'étude est un numéro que vous attribuez au patient (**différent de son numéro de dossier hospitalier**). Vous devez conserver la correspondance entre les deux numéros pour analyse locale ultérieure. Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.
- ◆ les critères d'utilisation sont inclus à l'annexe 1 pour votre information
- ◆ Collecte Papier : les informations peuvent être recueillies à l'aide du formulaire papier (cf. annexe 2) mais doivent être saisies dans la base de données avant d'être transmis au centre responsable de l'analyse.
- ◆ N.B. Photocopier le formulaire en annexe pour réaliser la collecte de données

- ◆ vous devez conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport)
- ◆ **Ne pas modifier les choix dans les menus déroulant** (si votre réponse n'est pas disponible, sélectionner « autre » et documenter.
- ◆ **Ne pas changer le nom de la base de données, ne pas modifier la structure de la base de données, des tables, des formulaires ou requêtes.**

3.3 PRÉCISIONS

- ◆ « **No d'étude** » : numéro que vous attribuez au patient
- ◆ **Date de naissance, décès, début du traitement** : AAAA/MM/JJ
- ◆ **Poids** : en kg (si vous entrez une fraction utiliser le point ex : 73.7 kg, Access va arrondir, attention virgule non acceptée) Max : 150 kg
- ◆ **Taille** en cm
- ◆ **Diagnostic** : sélectionner un diagnostic, si vous choisissez « autre » S.V.P. conserver une liste des diagnostics autres et nos des dossiers correspondants
Classification TNM : voir l'annexe 4
- ◆ **Rapport pathologie**
Histologie : Grade voir l'annexe 4
- ◆ **Statut à la fin du traitement** : Sélectionner
Documenter les traitements interrompus :
 - traitement incomplet : rémission, retrait du patient, inefficace i.e. progression de la maladie, effets indésirables qui ont causé l'interruption

Important de bien identifier, de distinguer le patient qui n'a pas reçu le traitement complet pour une raison mentionnée ci-haut et le traitement en cours parce que en cours (débuté mais pas terminé). S.V.P. Documenter les raisons « autres » pour consultation ultérieure.

- ◆ **Dose** : Dose en mg reçue par le patient
- ◆ **Nombre de dose**
Nombre de doses reçues par le patient en date du 30 juin 2006.
- ◆ **Chimio concomitante** : S.V.P. identifier (cf annexe 4)
- ◆ **Effets indésirables** : Dans la base de données ACCESS :
 - commencer par choisir les effets indésirables observés,
 - puis en laissant le curseur sur un effet indésirable en particulier, choisir les conséquences de cet effet indésirable (diminution de dose, report du traitement ou arrêt du traitement), plusieurs conséquences peuvent être sélectionnées pour un effet indésirable i.e. une diminution de dose, un report du traitement puis un arrêt du traitement.
 - répéter l'opération pour chacun des effets indésirables

4. Sécurité

Les mesures de sécurité suivantes doivent être adoptées par chacun des centres réalisant la collecte des données et par le/les centre(s) qui réalisent l'analyse des données des centres participants.

- ◆ l'accès au fichier ACCESS^R contenant les données n'est accessible qu'avec un mot de passe qui demeure confidentiel (le fichier ACCESS^R qui sera fourni aux centres participants sera muni de ce mécanisme)
- ◆ le PGTM recommande que le fichier contenant les informations recueillies soit conservé sur le réseau informatique de son centre hospitalier (protégé par le mot de passe) et ne préconise pas la sauvegarde de ce type de fichier sur l'ordinateur personnel ou sur un ordinateur portable. L'utilisation de l'ordinateur portable peut être envisagée pour faciliter la saisie de données mais des mesures pour en assurer la sécurité doivent être prise.

1. CHU [_____] No D'étude [_____] M [___] F [___] Poids ___ kg NSP [___] Taille ___ cm NSP [___]
 Date de naissance [__ __ __ / __ __ / __ __] décès [__ __ __ / __ __ / __ __]

2. Diagnostic [___] Cancer du côlon stade III [___] Cancer du côlon stade II [___] Cancer du côlon métastatique
 [___] Autre : (préciser) :

Classification TNM : T [___] N [___] M [___]

3. Chirurgie

[___] Oui [___] Non Si oui, date: [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

SVP compléter les questions suivantes pour les traitements en adjuvant seulement

4. Rapport pathologie/ notes post-op. (cochez plus d'une case si nécessaire)

Résection complète [___] oui [___] non [___] ? Nombre de ganglion + [___] ganglions [___] ?

Marges opératoires : [___] rapprochées [___] indéterminées [___] positives [___] négatives

Histologie : Grade [_____]

Invasion lymphovasculaire péri tumorale [___] (oui/non/NSP) Perforation du côlon au site tumoral [___] (oui/non/NSP) Obstruction du côlon [___] (oui/non/NSP)

5. Traitement avec Oxaliplatine

Dose d'oxaliplatine (initiale) [_____] mg Date début de traitement [__ __ __ __ / __ __ / __ __]

Nombre de doses d'oxaliplatine au 30/06/2006 [_____]

6. Statut au 30/06/2006

Traitement en cours Non disponible Décès Traitement terminé
 Traitement interrompu

Si « Traitement interrompu », raison de l'interruption :

« Rémission » (note au dossier)
 Retrait du patient
 Progression de la maladie
 Effets indésirables qui ont causé l'interruption
 Autres (préciser) :

7. Type de chimiothérapie

oxaliplatine seule XELOX
 FOLFOX 4 IROX
 FOLFOX 6 bevacizumab
 FLOX autre :

8. Radiothérapie

oui concomitante ou séquentielle
 non

9. Effets indésirables: Cochez le/les effet(s) indésirable(s) observés puis encerclez toutes les conséquences observées.

❶ [1 réduction de dose nécessaire] ❷ [2 ou+ réductions de dose nécessaire] ❸ [Report du traitement] ❹ [Arrêt du traitement]

Neutropénie ❶ ❷ ❸ ❹ stomatite ❶ ❷ ❸ ❹ thrombocytopénie ❶ ❷ ❸ ❹
 Neuropathie ❶ ❷ ❸ ❹ Diarrhées ❶ ❷ ❸ ❹ Vomissements ❶ ❷ ❸ ❹
 réaction allergique ❶ ❷ ❸ ❹ Thrombose/phlébite ❶ ❷ ❸ ❹

10. Filgrastin (Neupogen[®]) administré oui non

Grade Histologique

GX	le grade ne peut être évalué
G1	bien différencié
G2	modérément différencié
G3	Pauvrement, faiblement différencié
G4	Non différencié

Classification TNM

TX	La tumeur primaire ne peut être évaluée.
T0	Pas de tumeur primaire décelable
Tis	Carcinome in situ: intra épithéliale ou envahissement de la lamina propria
T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse.
T2	La tumeur envahit la musculuse.
T3	La tumeur traverse la musculuse pour envahir la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux en zone déperitonisée.
T4	La tumeur envahit directement d'autres organes ou structures avoisinants et/ou perfore le péritoine viscéral.
NX	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées.
N0	Pas d'adénopathies régionales métastatiques
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
N2	4 adénopathies régionales métastatiques ou plus
MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées.
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance.

FOLFOX4

Oxaliplatine 85 mg/m² IV en 120 min Jour 1
Leucovorin 200 mg/m² IV en 120 min Jours 1 et 2
5-FU 400 mg/m² IV bolus Jours 1 et 2
5-FU 600 mg/m² IV de 22 h Jours 1 et 2
Répéter q 2 sem

FOLFOX - 6

Oxaliplatine 100 mg/m² IV en 120 min Jour 1
Leucovorin 400 mg/m² IV en 120 min Jour 1
5-FU 400 mg/m² IV bolus Jour 1
5-FU 2,4-3,0 g/m² PIV en 46 h Jours 1-2
Répéter q 2 semaines

FOLFOX - 6 « modifié »

Oxaliplatine 85 mg/m² IV en 120 min Jour 1
Leucovorin 400 mg/m² IV en 120 min Jour 1
5-FU 400 mg/m² IV bolus Jour 1
5-FU 2,4-3,0 g/m² PIV en 46 h Jours 1-2
Répéter q 2 semaines

XELOX

Oxaliplatine IV 130 mg/m² (jour 1)
Capecitabine po 1,000 mg/m² BID (du jour 1 en soirée au jour 15 le matin)
Cycle de 3 semaines

FLOX

Leucovorin 500 mg/m² + 5-FU bolus de 500 mg/m² q semaine X 6 semaines consécutives.
Répéter q 8 semaines X 3 cycles
Oxaliplatine 85 mg/m² semaines 1, 3 et 5 de chaque cycle.

IROX

Irinotecan 200 mg/m² IV en 90 min Jour 1
Oxaliplatine 85 mg/m² IV en 120 min Jour 1
Répéter q 3 semaines

Neuropathie

Autres termes acceptés :

- ◆ Paresthésie, dysesthésie et hypoesthésie au niveau des mains, pieds, région périorale et gorge.
- ◆ Dysesthésie, hypoesthésie mais peut également inclure des déficits au niveau de la proprioception qui peuvent interférer avec les activités de la vie quotidienne (écrire, attacher des boutons, avaler et difficulté à la marche en raison de l'altération de la proprioception).