



FÉDÉRATION FRANCOPHONE DE CANCÉROLOGIE DIGESTIVE



Journée FFCD - AFIC



What's up Doc. Les actus de l'Oncologie Digestive

PARIS
27 janvier 2024



Pr Thomas APARICIO
Gastroentérologie & Oncologie Digestive
Hôpital Saint Louis
thomas.aparicio@aphp.fr



INSTITUT DE RECHERCHE
SAINT-LOUIS
Hématologie | Immunologie | Oncologie
Département de l'UFR Médecine



Liens d'intérêts

- Pierre Fabre
- BMS
- MSD
- Servier

Panorama de l'oncologie digestive



Colorectal

Oeso-gastrique



Hépto-biliaire

Pancréas



Tumeurs rares

Tumeur neuro-endocrine
Tumeurs stromales (GIST)
Cancer de l'anus

Les traitements antitumoraux

Les cytotoxiques

Anti-métabolites

- 5-fluorouracile
Capécitabine
- Gemcitabine
Trifluridine-tipiracil

Sels de platine

- Cisplatine
Oxaliplatine

Inhibiteur de topo-isomérase

- Irinotécan

Taxanes

- Docétaxel
Paclitaxel

Alkylant

- Témozolomide

Les thérapies ciblées

Anti-angiogéniques

- Bévacizumab
Aflibercept
Ramucirumab

Anti-EGFR

- Cétuximab
Panitumumab

Anti-HER2

- Trastuzumab/
Déruxtécan

Inhibiteur de BRAF

- Encorafénib

Inhibiteurs de tyrosine kinase multicibles

- Sorafénib
Régorafénib Fruquintinib
Sunitinib

Inhibiteurs de mTOR

- Évérolimus

Inhibiteurs de c-kit

- Imatinib

Anti-Claudine

- Zolbetuximab

L'immunothérapie

Anti-PD-1

- Nivolumab
Pembrolizumab

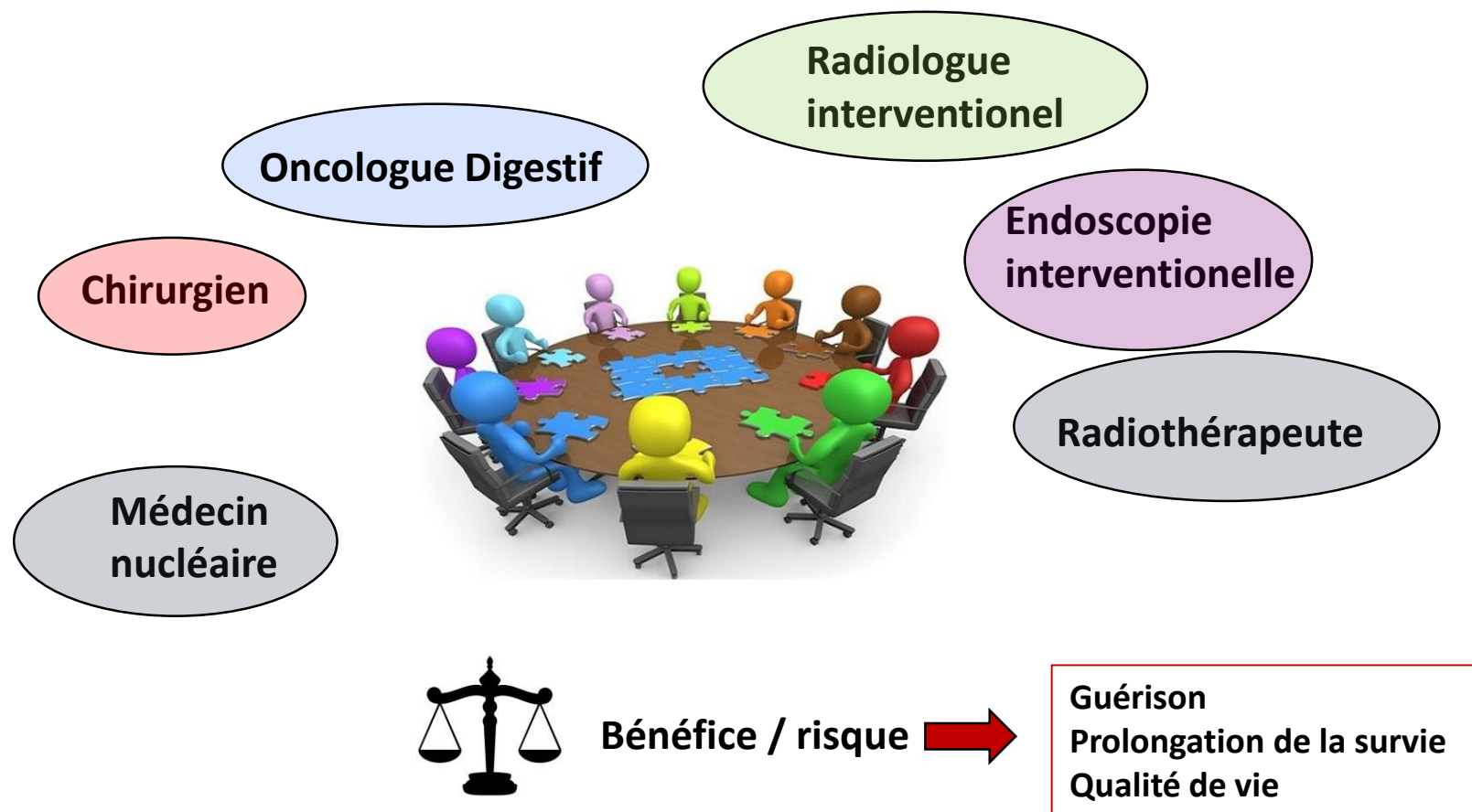
Anti-CTLA4

- Ipilimumab

Anti-PD-L1

- Durvalumab
Atézolizumab
Avélumab

Une prise en charge multidisciplinaire



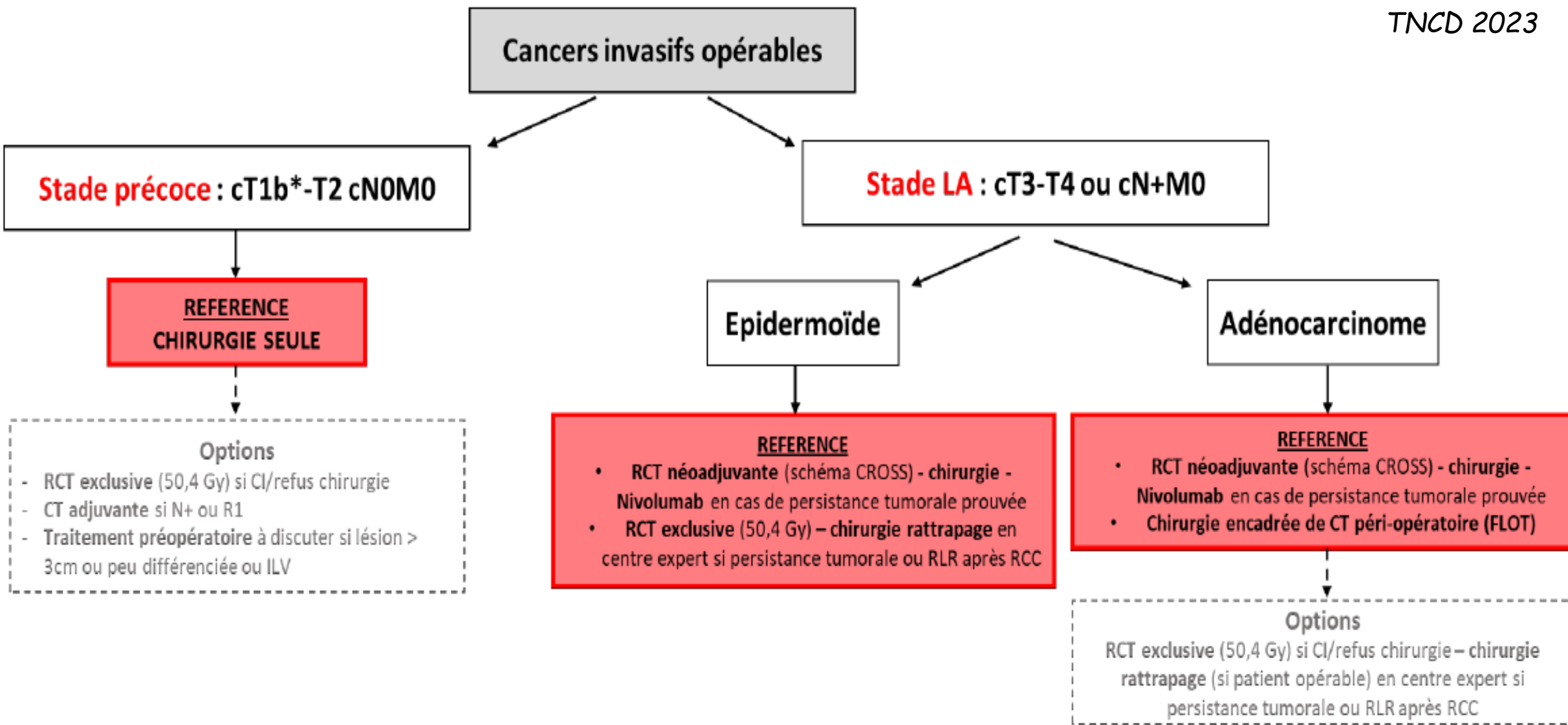


Les nouveautés par organe

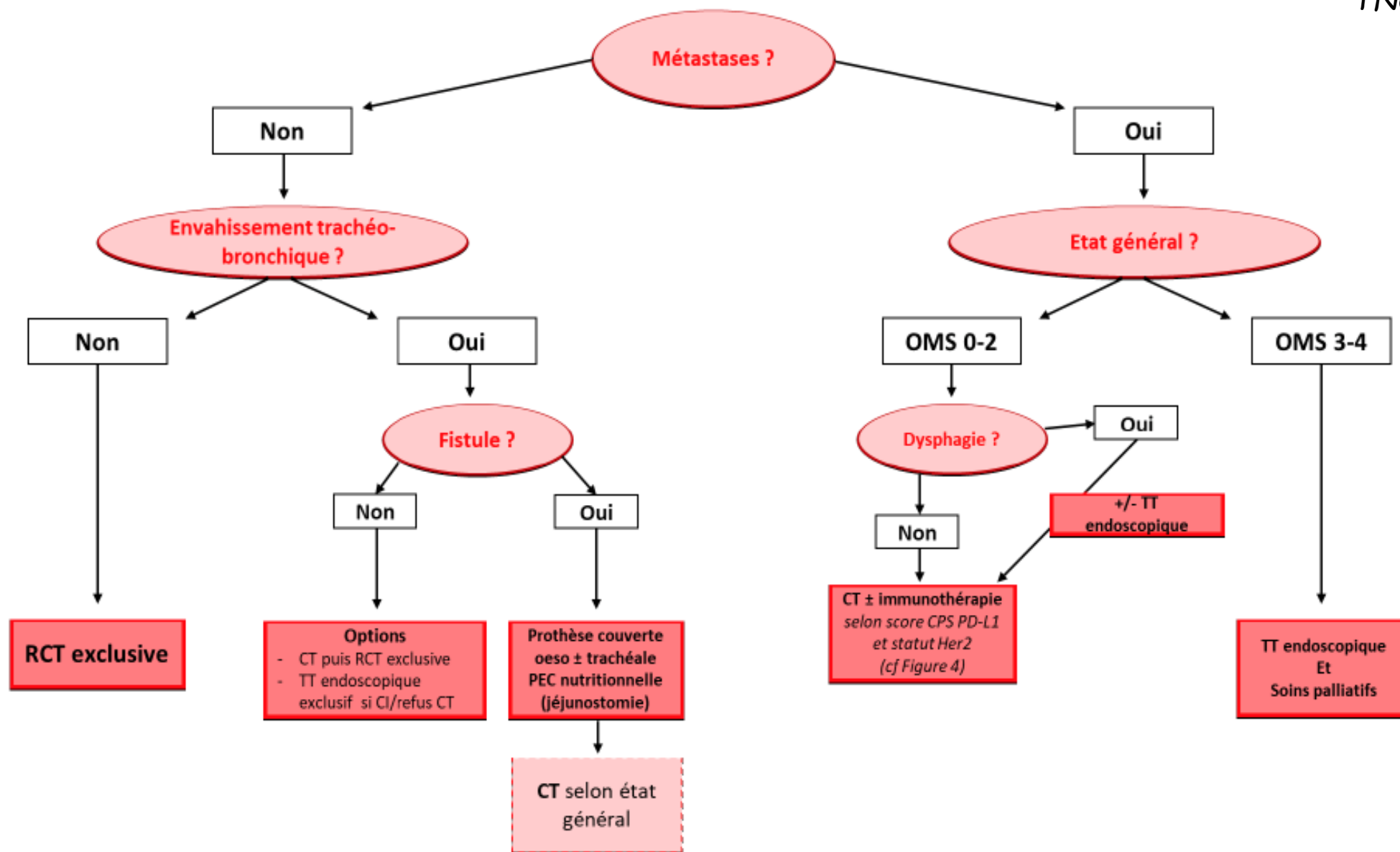


Tumeurs localisées de l'oesophage opérables

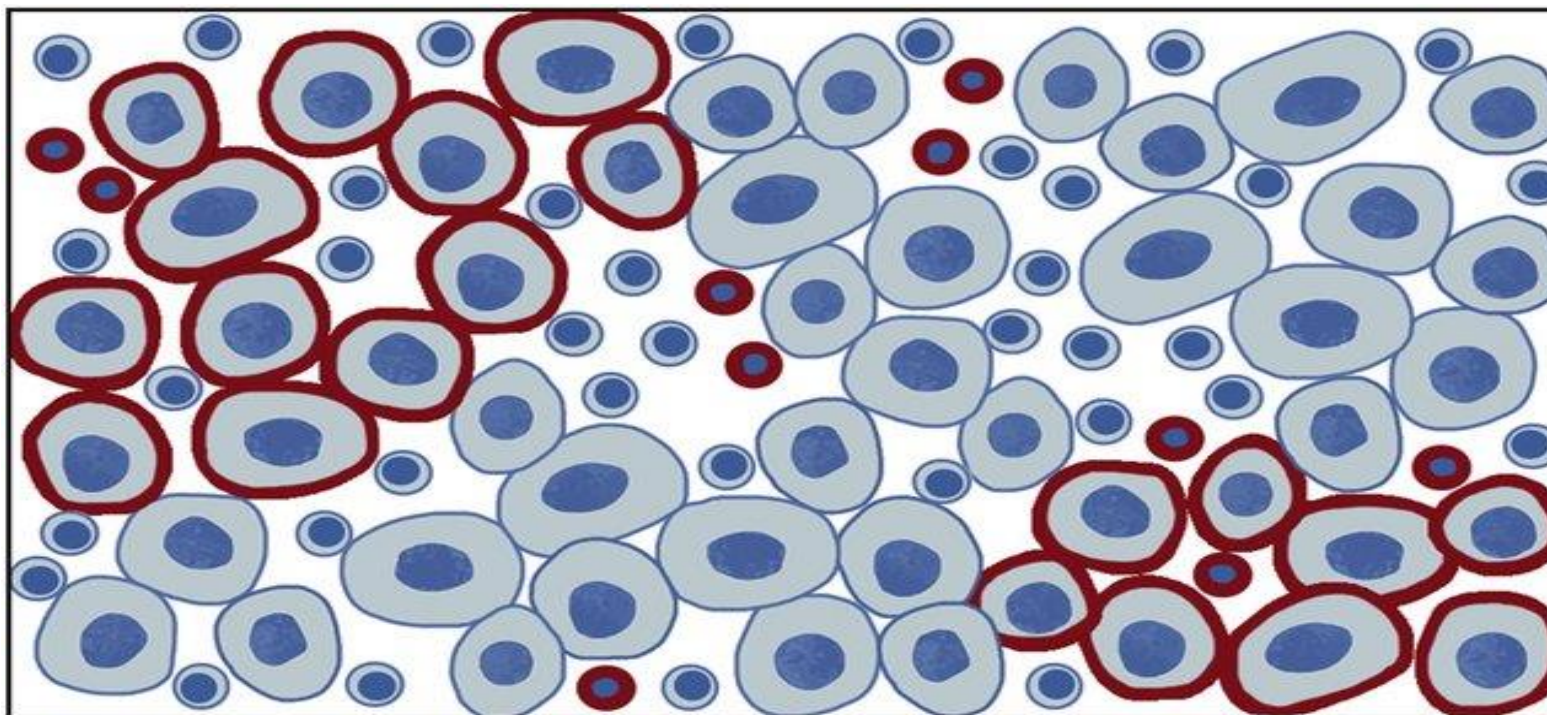
TNCD 2023



Tumeurs localisées de l'oesophage non opérables



CPS versus TPS



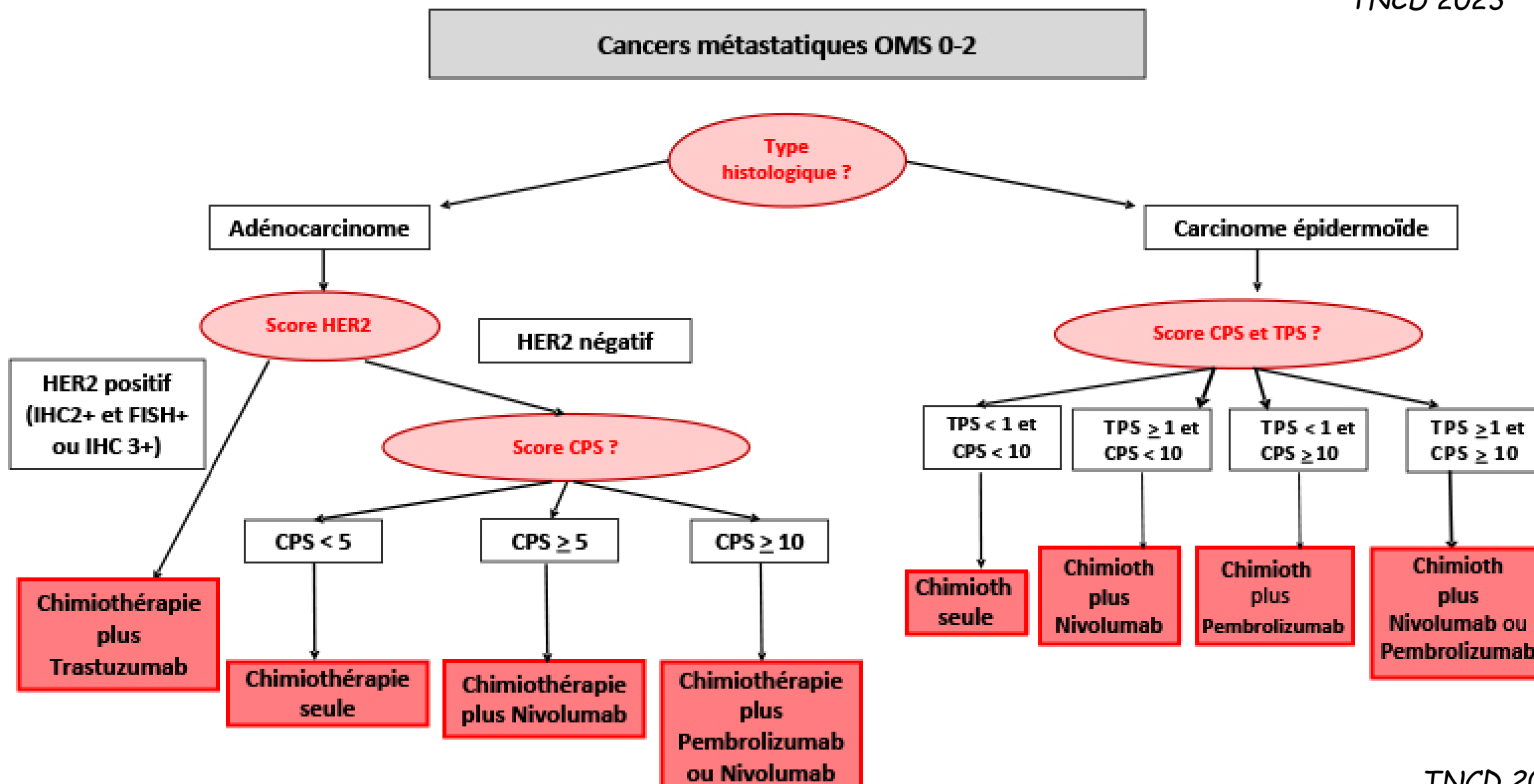
- PD-L1 negative tumor cell
- PD-L1 negative immune cell
- PD-L1 positive tumor cell
- PD-L1 positive immune cell

$$\text{TPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive tumor cells}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

Tumeurs métastatiques de l'oesophage

TNCD 2023



TNCD 2023



SAFE-Eso: Phase II study evaluating safety and efficacy of an anti PD-1 alone (Tislelizumab) for elderly patients unfit for chemotherapy, with advanced esophageal squamous-cell carcinoma

squamous cell carcinoma of the esophagus / ≥ 70 years / PS ≤ 2

- Metastatic or locally advanced cancer
- Absence of previous first line treatment (immunotherapy, chemotherapy or radiotherapy)
- Ineligibility for a platinum-based bi-chemotherapy assessed by oncologist and geriatrician
- Malignancy treated with curative intent and with no known active disease ≥ 2 years before the first dose of treatment can be included

n=95

**Tislelizumab
200 mg IV Q3W
(maximum of 34 cycles)**

- H_0 : med OS: 6 months
 - H_1 : med OS: 9 months
- Simon 2-stage Optimal design
alpha error: 10%
power 85%,
→ n= 90 patients
5% not evaluable
→ **95 patients**
- Interim analysis** will be done at 42 patients evaluable (treated for at least one cure) with 6 months of follow-up

Primary objective : overall survival (OS)

Secondary objectives:

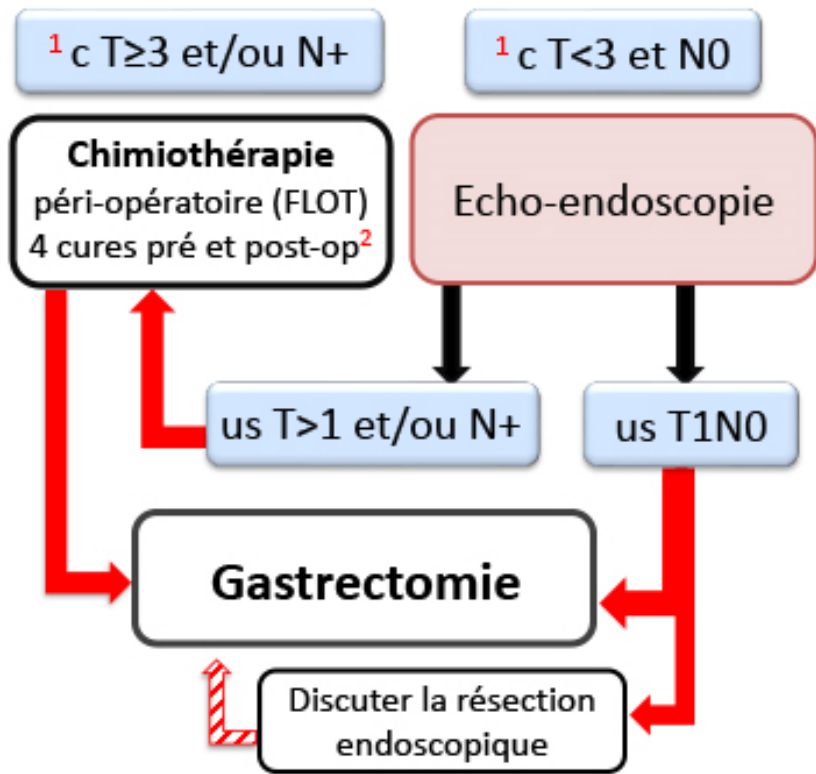
- Overall survival (OS) at 6 months depending on PD-L1 expression
- Overall response rate (ORR)
- Progression-free survival (PFS) at 3 and 6 months
- Patients' health-related quality of life (QoL)
- Geriatric parameters (G-Code)
- Safety
- Prognostic value of immune biomarkers

Adénocarcinome de l'estomac localisé

Traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé

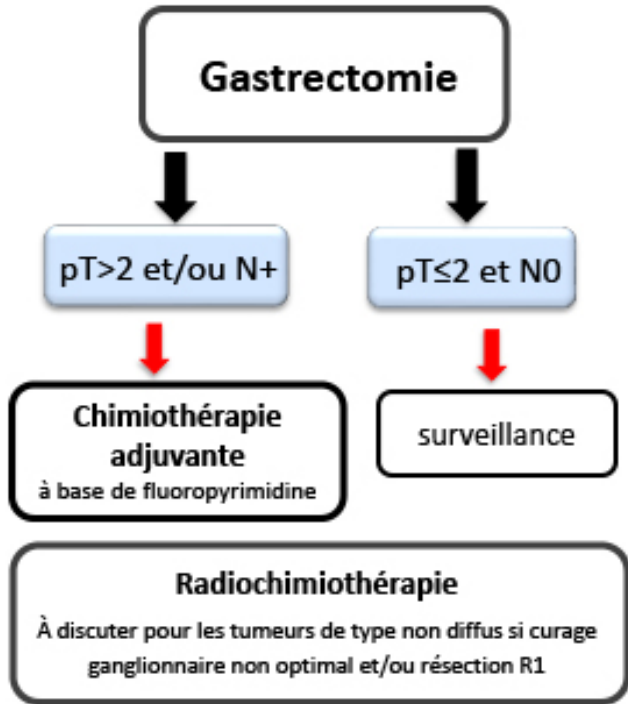
TNCD 2023

Non urgent



Immuno-thérapie en cours d'évaluation

Occlusion³
Hémorragie



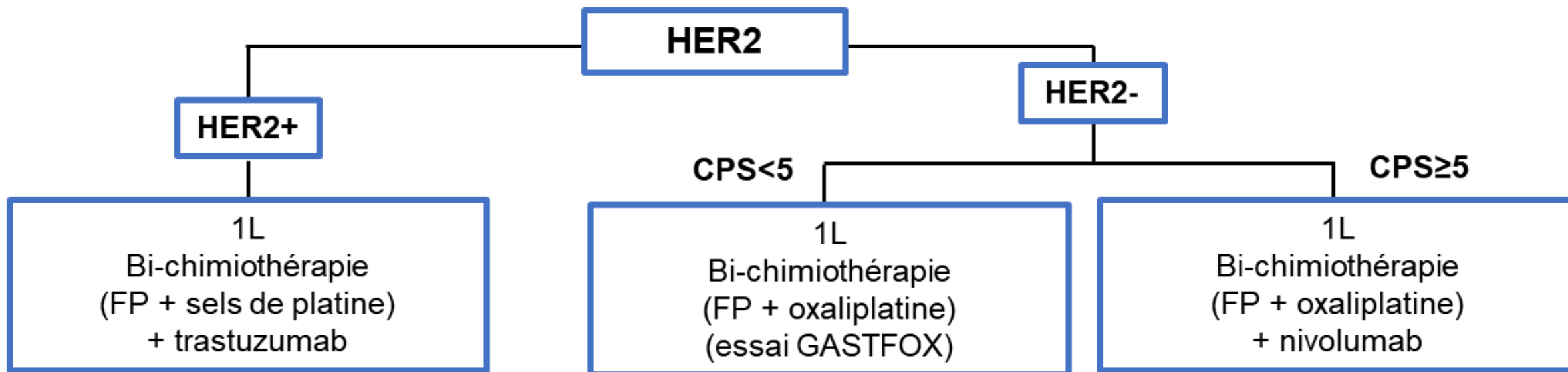
1. cT et cN estimés sur le scanner
 2. Pour les tumeurs dMMR/MSI : proposer un traitement par immuno-thérapie à la place de la chimiothérapie
 3. Discuter un traitement alternatif par endoscopie

ADK œsogastriques métastatique

TNCD 2023

Traitement des formes avancées du cancer gastrique

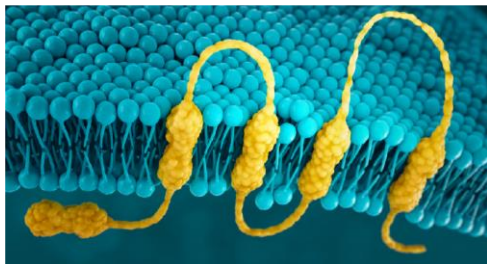
Biomarqueurs indispensables: HER2, PDL1 CPS, MMR



La claudine 18 : une nouvelle cible thérapeutique

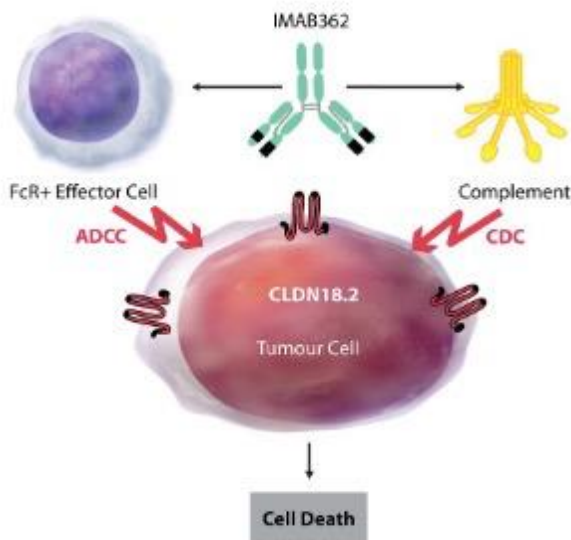


Claudine 18.2

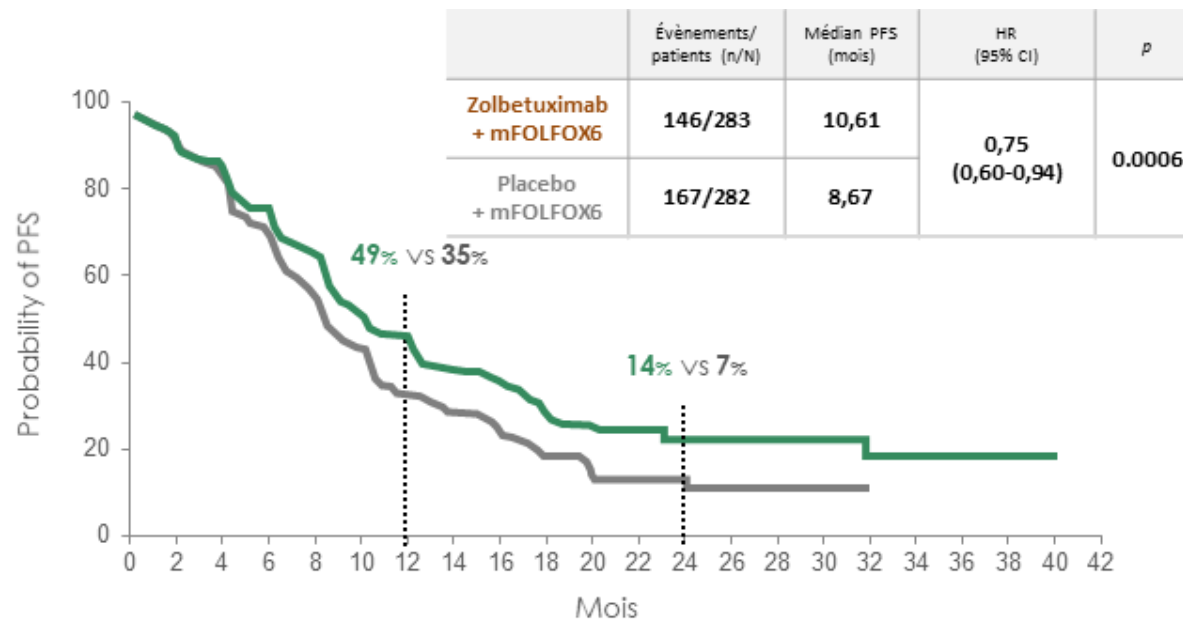


- Claudine 18.2 rôle dans l'adhésion et la perméabilité cellulaire
- Surexprimée dans les cellules tumorale

Zolbetuximab



- 38% des patients dépistés ont un marquage Claudine 18.2 positif $\geq 75\%$ en IHC
- CPS PDL1 $\geq 5\%$: **13%** dans **SPOTLIGHT** et **21%** dans **GLOW**



Survie globale

18,2 vs 15,6 mois

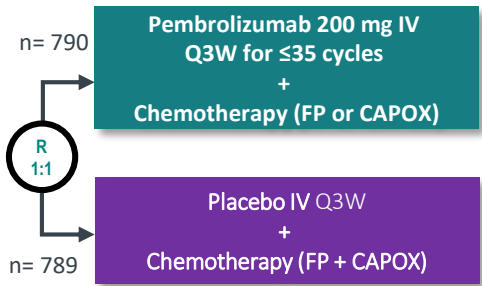
HR=0,78

(IC95% : 0,637-0,949) p=0.0067

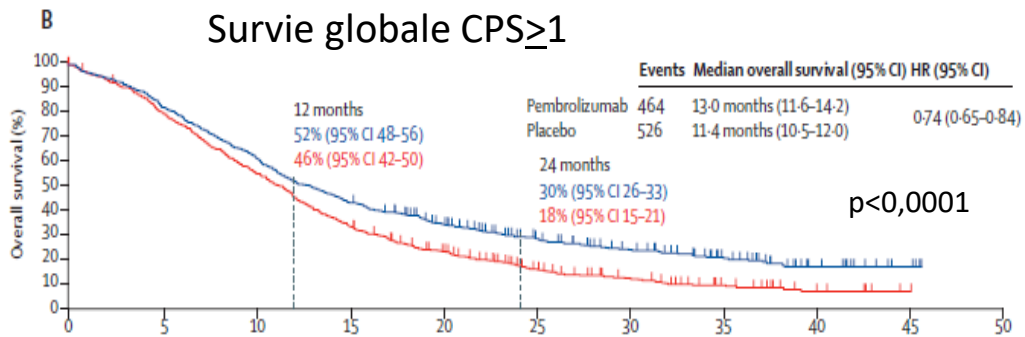


Chimio +/- pembrolizumab pour les tumeurs HER2 négatives en L1

Etude KEYNOTE 859



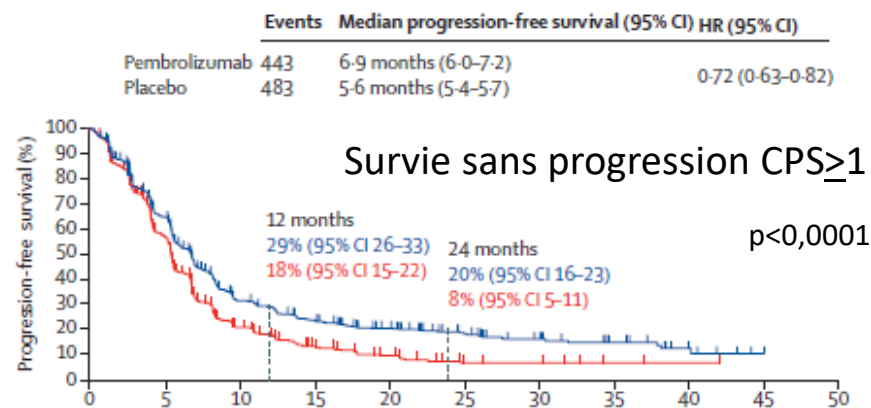
Asie : 33%
CPS≥1 : 78%



→ 15,7 vs 11,8 mois si CPS ≥10

Number at risk (number censored)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab	618	511	383	269	192	121	81	46	17	3	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(24)	(66)	(88)	(114)	(137)	(151)	(154)
Placebo	617	493	339	206	126	66	41	20	7	0	0
	(0)	(5)	(6)	(6)	(27)	(51)	(62)	(74)	(84)	(91)	(91)



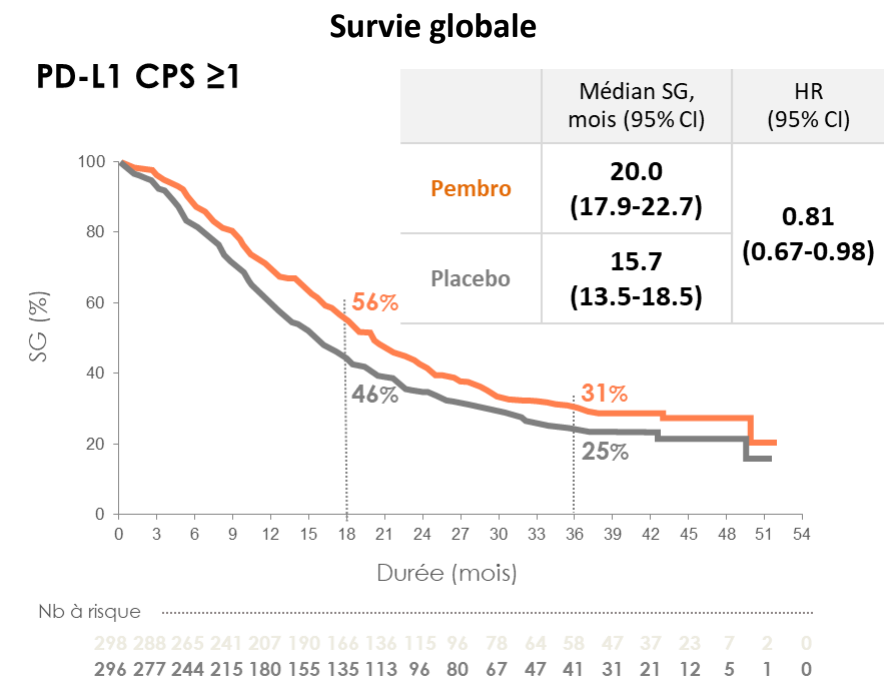
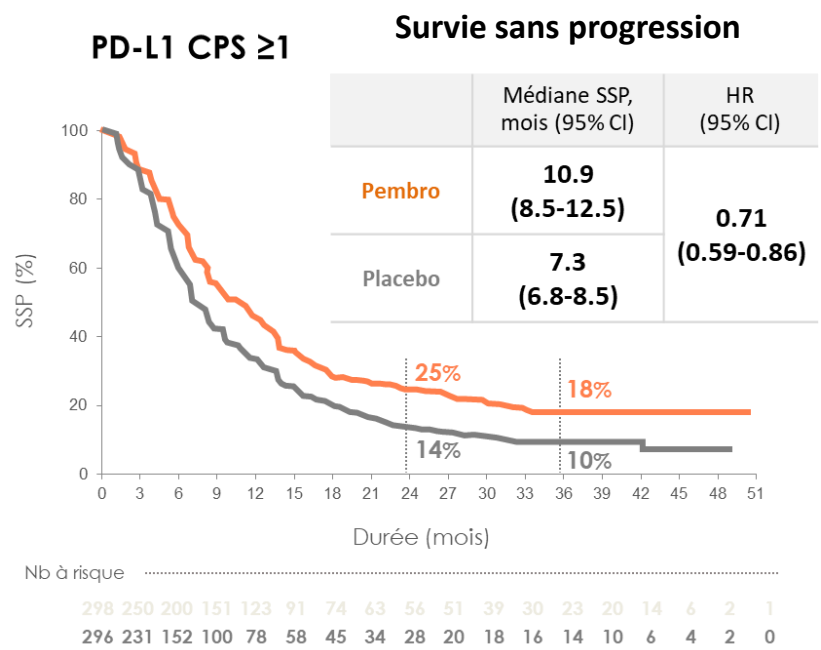
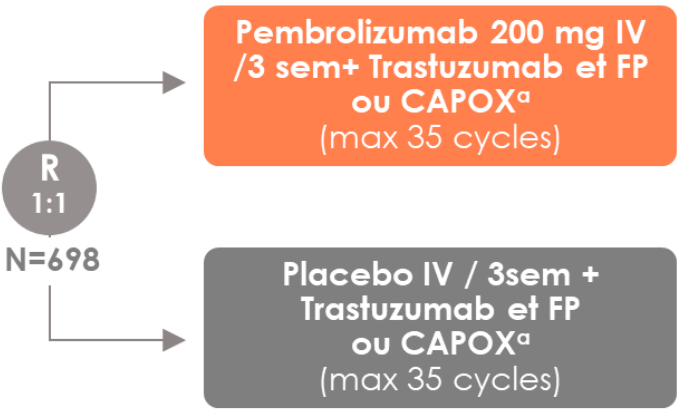
→ 8,1 vs 5,6 mois si CPS ≥10

Number at risk (number censored)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Pembrolizumab	618	356	156	112	82	57	33	21	8	1	0
	(0)	(61)	(88)	(95)	(111)	(130)	(147)	(157)	(168)	(174)	(175)
Placebo	617	317	97	51	26	11	8	2	1	0	0
	(0)	(55)	(86)	(101)	(114)	(123)	(126)	(132)	(133)	(134)	(134)



Chimio + trastuzumab +/- pembrolizumab pour les tumeurs HER2 positives, Etude KEYNOTE 811

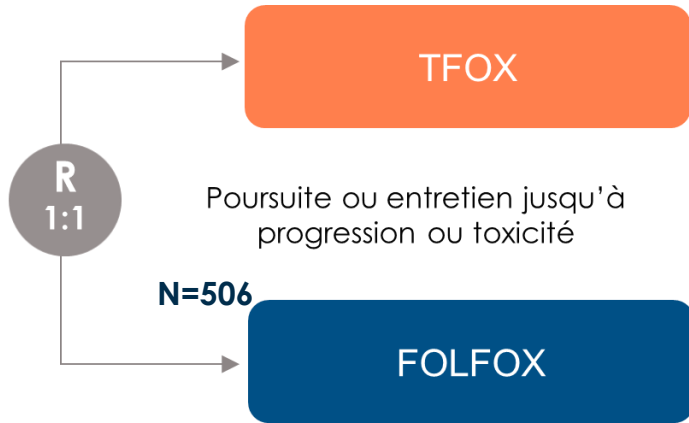
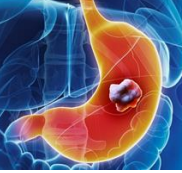


	Pembrolizumab group (N=350)		Placebo group (N=346)	
	Any	Grade ≥ 3	Any	Grade ≥ 3
Any adverse event	347 (99%)	248 (71%)	346 (100%)	225 (65%)
Any treatment-related adverse event*	341 (97%)	204 (58%)	334 (97%)	176 (51%)
Serious	88 (25%)	76 (22%)	79 (23%)	66 (19%)
Led to death	4 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Led to discontinuation of any drug	124 (35%)	59 (17%)	108 (31%)	44 (13%)
Any adverse event of interest†	132 (38%)	36 (10%)	83 (24%)	12 (3%)

Réponse tumorale	Pembrolizumab	Placebo
Réponse objective %	73%	60%
Réponse complète %	14%	11%

Janjigian Y et al, Lancet 2023

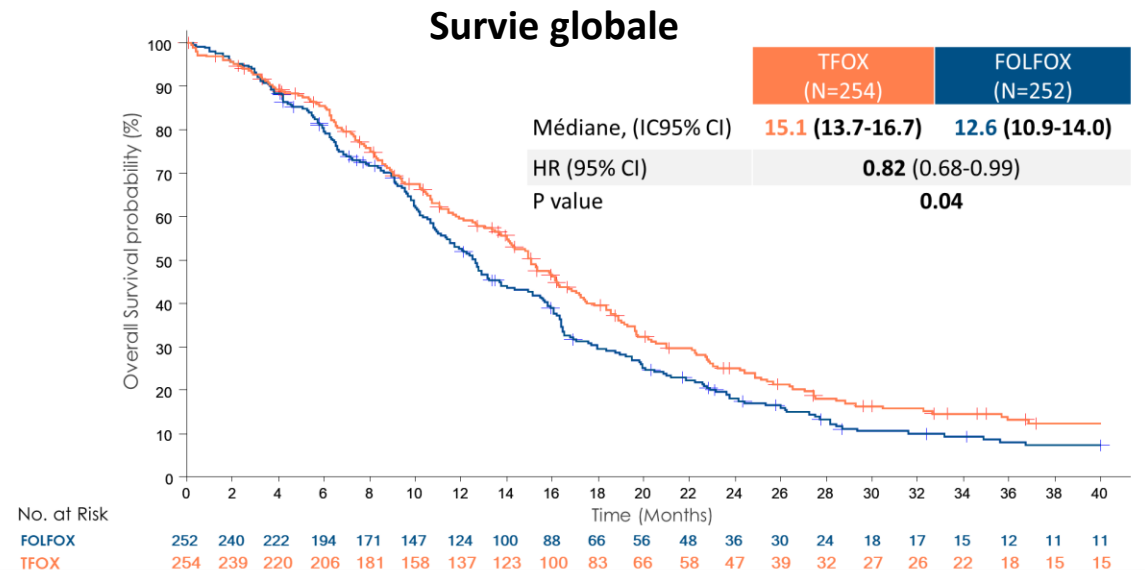
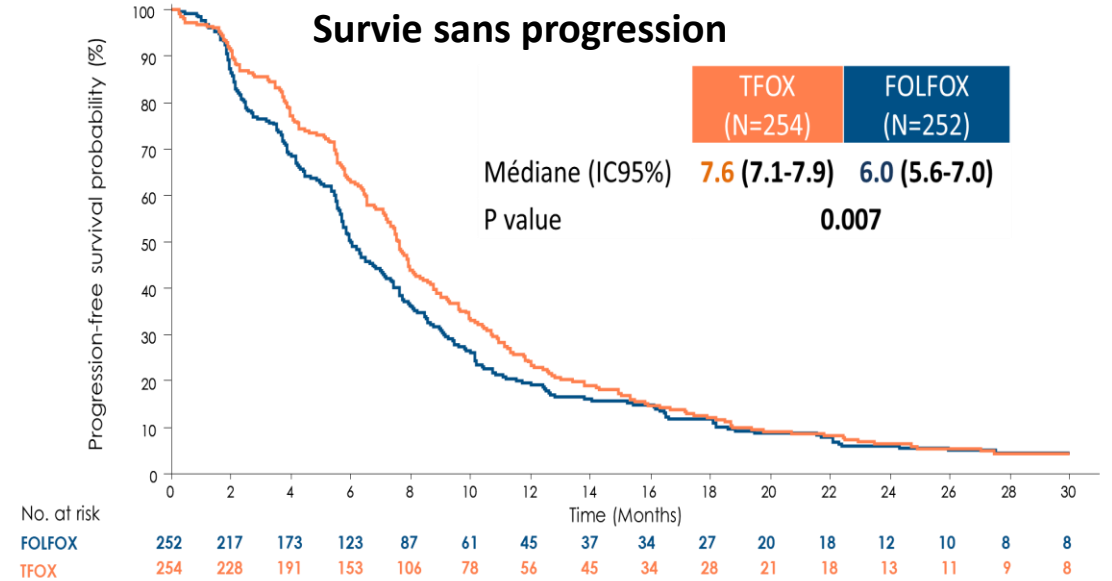
5FU + oxaliplatine +/- docétaxel en L1 des ADK gastriques/JOG métastatiques, HER2 nég. PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX



TFOX : docetaxel 50 mg/m² + oxaliplatine 85 mg/m² + 5FU continuous 2400 mg/m² 46h

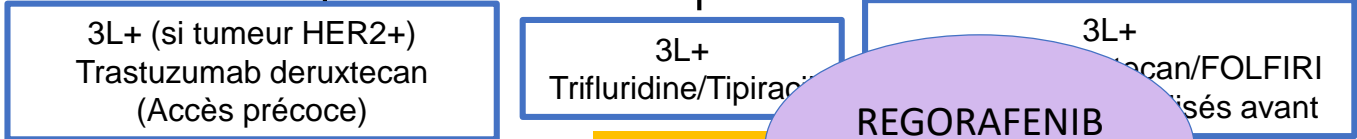
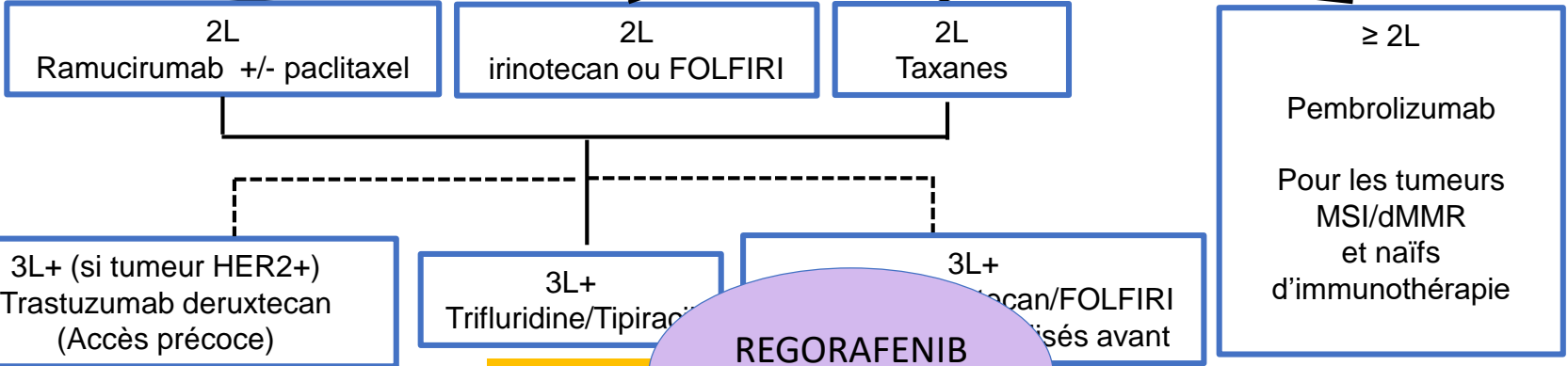
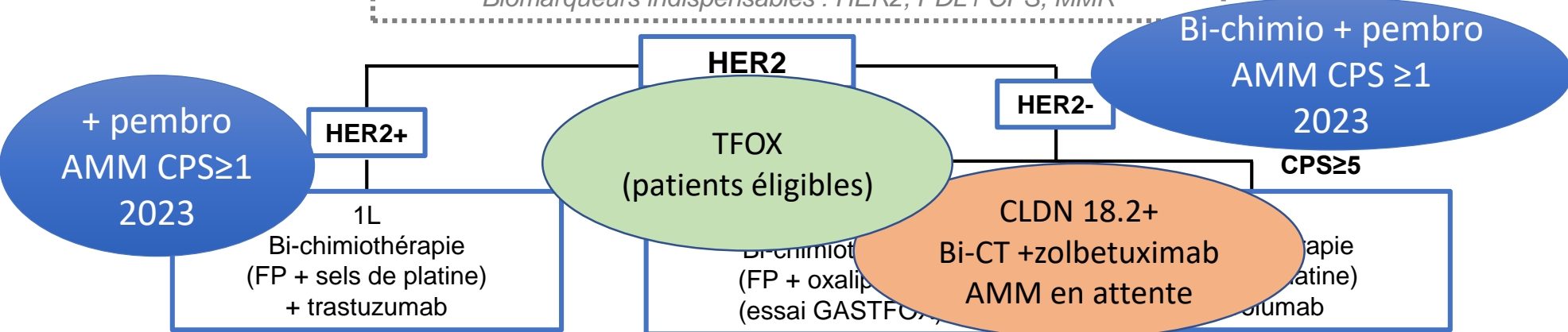
	TFOX N=254	FOLFOX N=252
Patients Evaluables, n (%)	237 (93.3%)	235 (93.2%)
RO, % (95% CI)	66.2 (59.8-72.4)	57.5 (50.9-63.9)
P=0.04		
Meilleure réponse, n (%)		
RC	16 (6.7%)	19 (8.1%)
RP	141 (59.5%)	116 (49.4%)
SD	62 (26.2%)	60 (25.5%)
PD	18 (7.6%)	40 (17.0%)

Zaanan A et al., ESMO® 2023, Abs. #LBA77



Traitement des formes avancées du cancer gastrique

Biomarqueurs indispensables : HER2, PDL1 CPS, MMR



REGORAFENIB
 Pas d'AMM

GRADE DE RECOMMANDATION

Grade A (phase III)

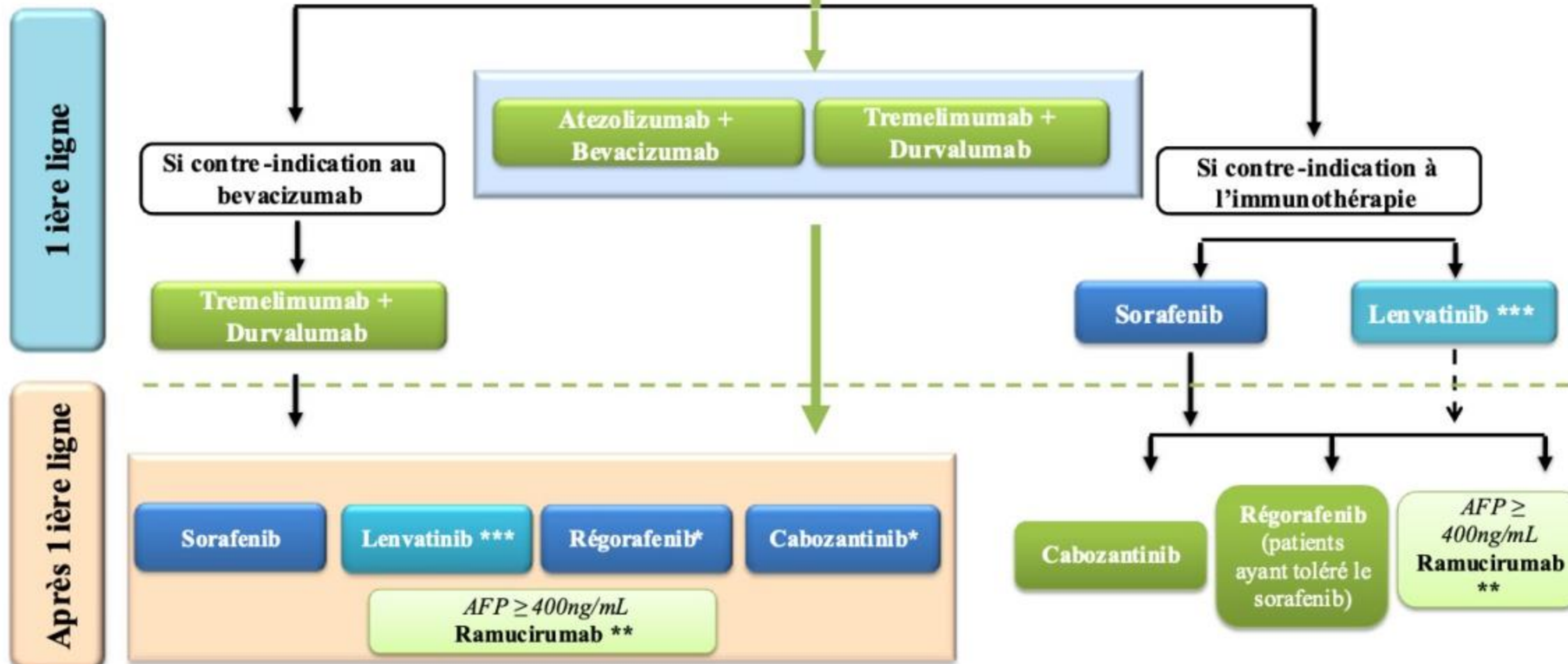
expert

Carcinome hépatocellulaire

Traitement systémique palliatif du CHC avancé

CHILD A / PS 0-2

TNCD 2023



* Libellé d'AMM: traitement après échec du sorafenib

** Pas d'AMM dans l'indication CHC en France

*** Pas de remboursement dans l'indication CHC en France

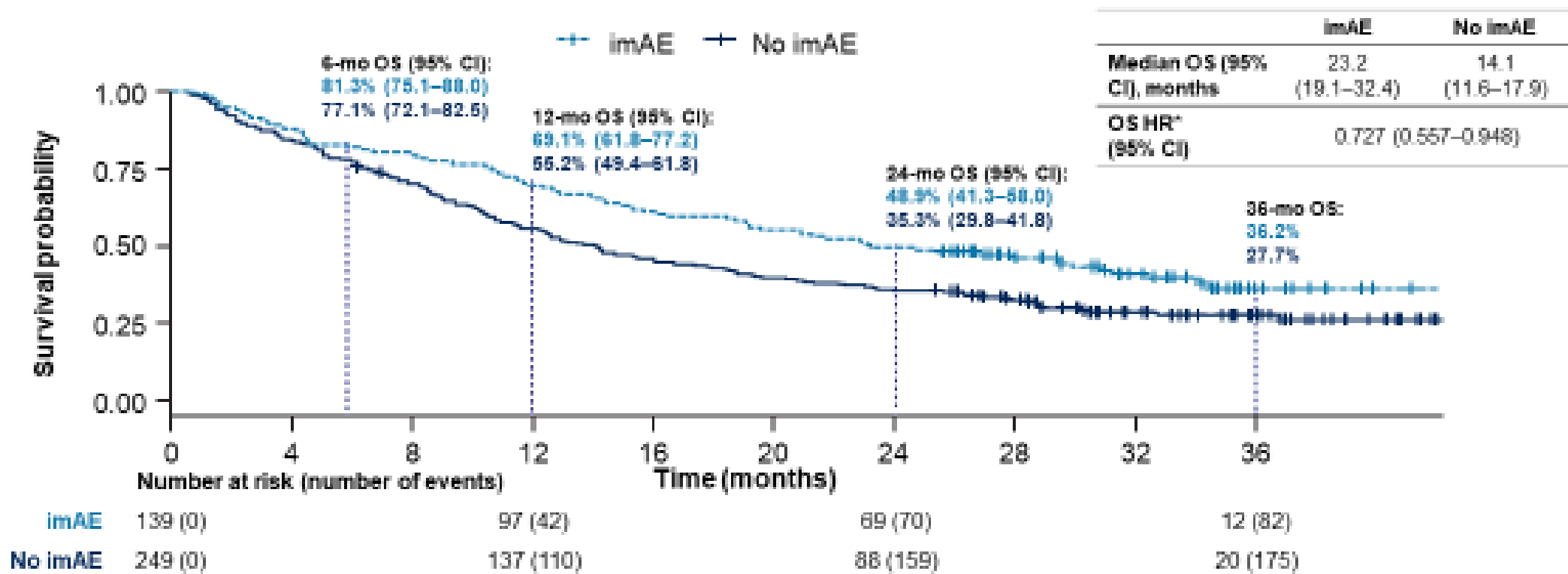


Accès précoce Durvalumab + Tremelimumab

OS by imAE occurrence for STRIDE

Lau, ASCO 2023

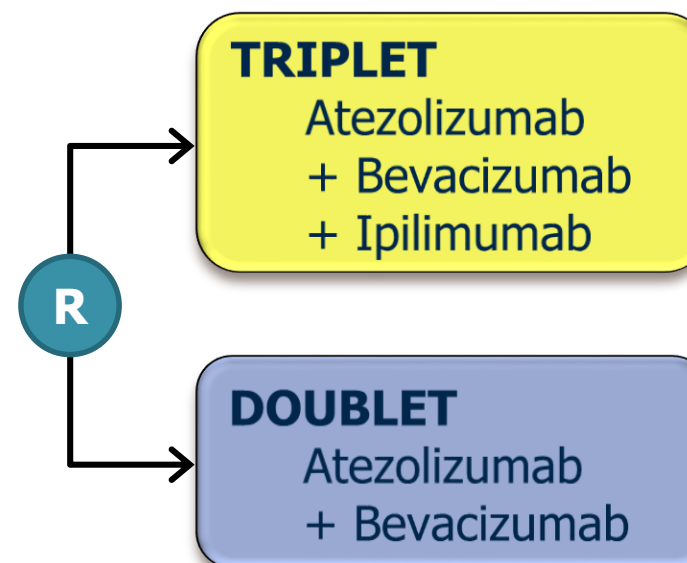
An improvement in OS was observed in participants who had an imAE versus those who did not



CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; imAE, immune-mediated adverse event; OS, overall survival. *OS HRs and 95% CIs were calculated using Cox modeling, with imAEs as a time-varying covariate and stratified by etiology, ECOG (D/I), and macro-vascular invasion (yes/no) for participants with versus without imAEs of any grade.

PRODIGE 81- FFCD - TRIPLET

- CHC prouvé par biopsie (< 2 ans)
- 1^e ligne de traitement (= Non accessible à la chirurgie ou thermo-ablation ou transplantation hépatique ou CEL)
- CHC avancé (BCLC-C) ou intermédiaire (BCLC-B)
- OMS 0 – 1
- Troponine T normale
- Sans ascite patente ou ATCD d'ascite clinique



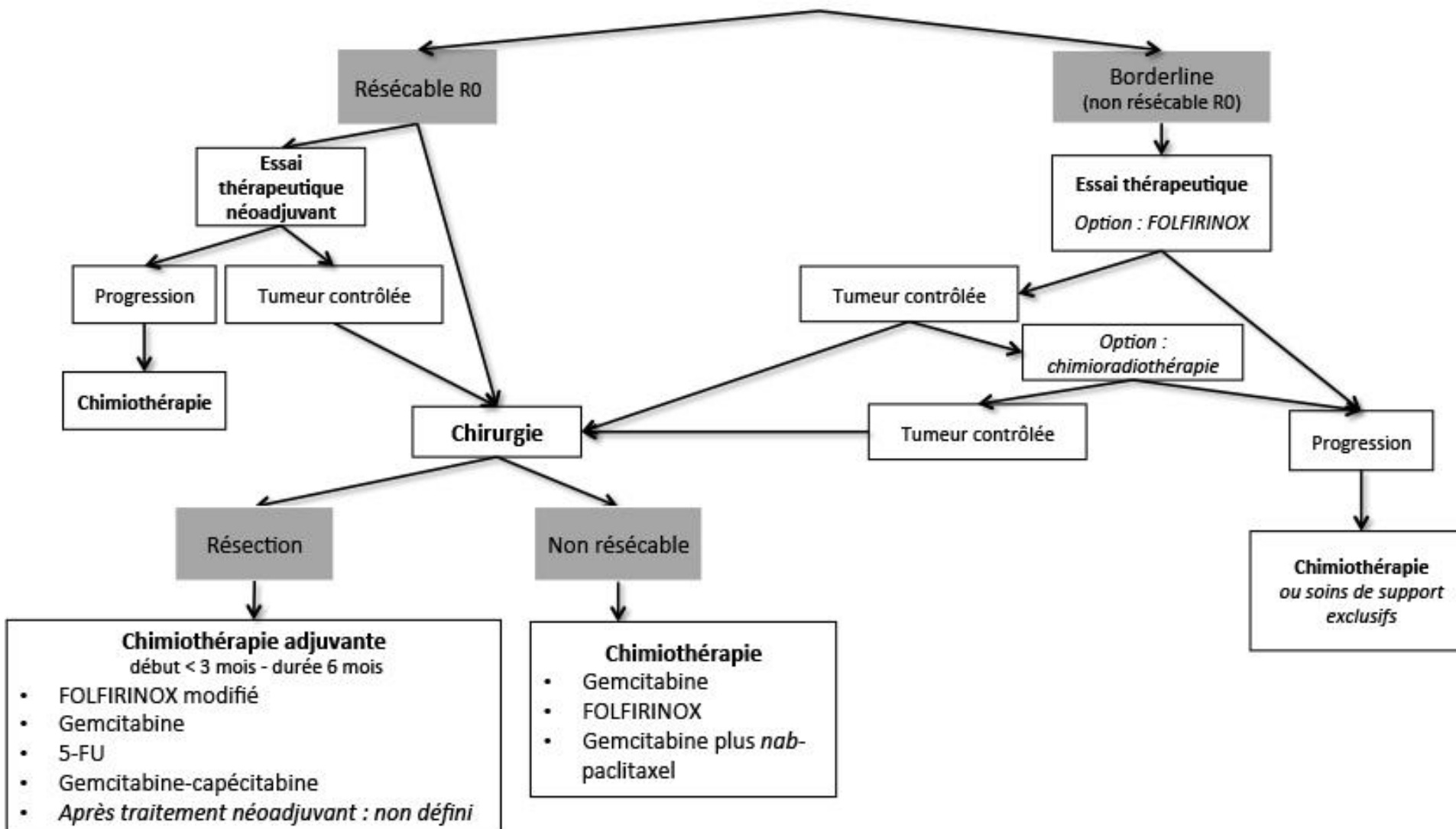
PHASE II : % DE PATIENTS AVEC RÉPONSE OBJECTIVE DANS LES 24 SEMAINES

PHASE III : COMPARER LA SURVIE GLOBALE ENTRE LES 2 BRAS

Adénocarcinome du pancréas localisé

TNCD 2023

Adénocarcinome du pancréas opérable



Adénocarcinome du pancréas localisé



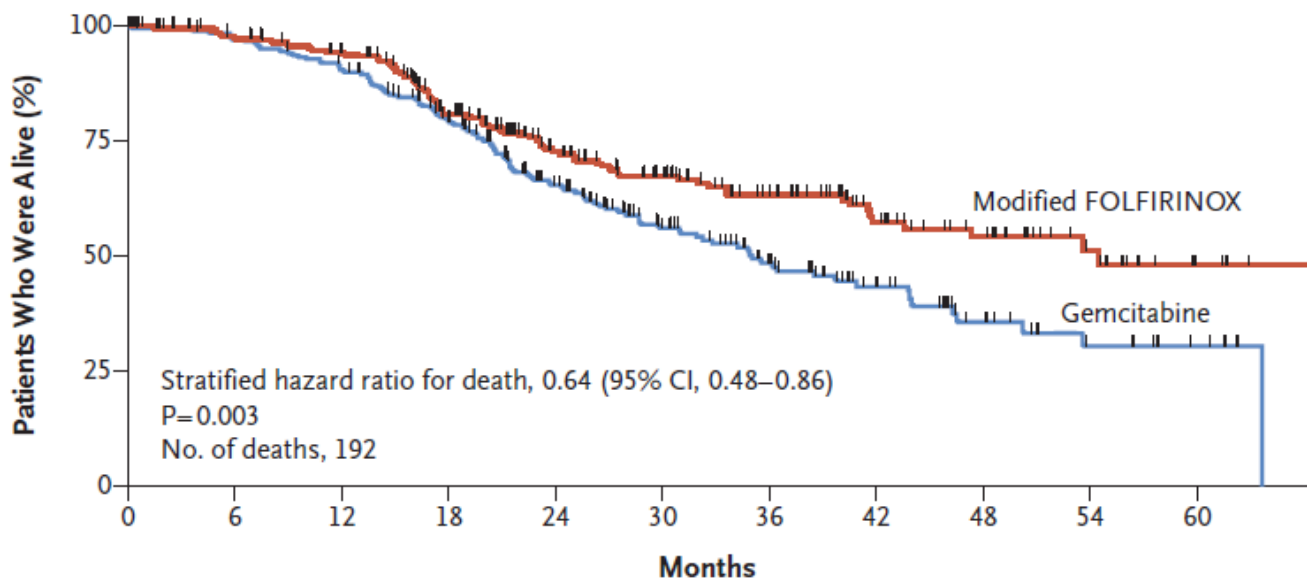
JAMA Oncology | Original Investigation

Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer A Randomized Clinical Trial

FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer

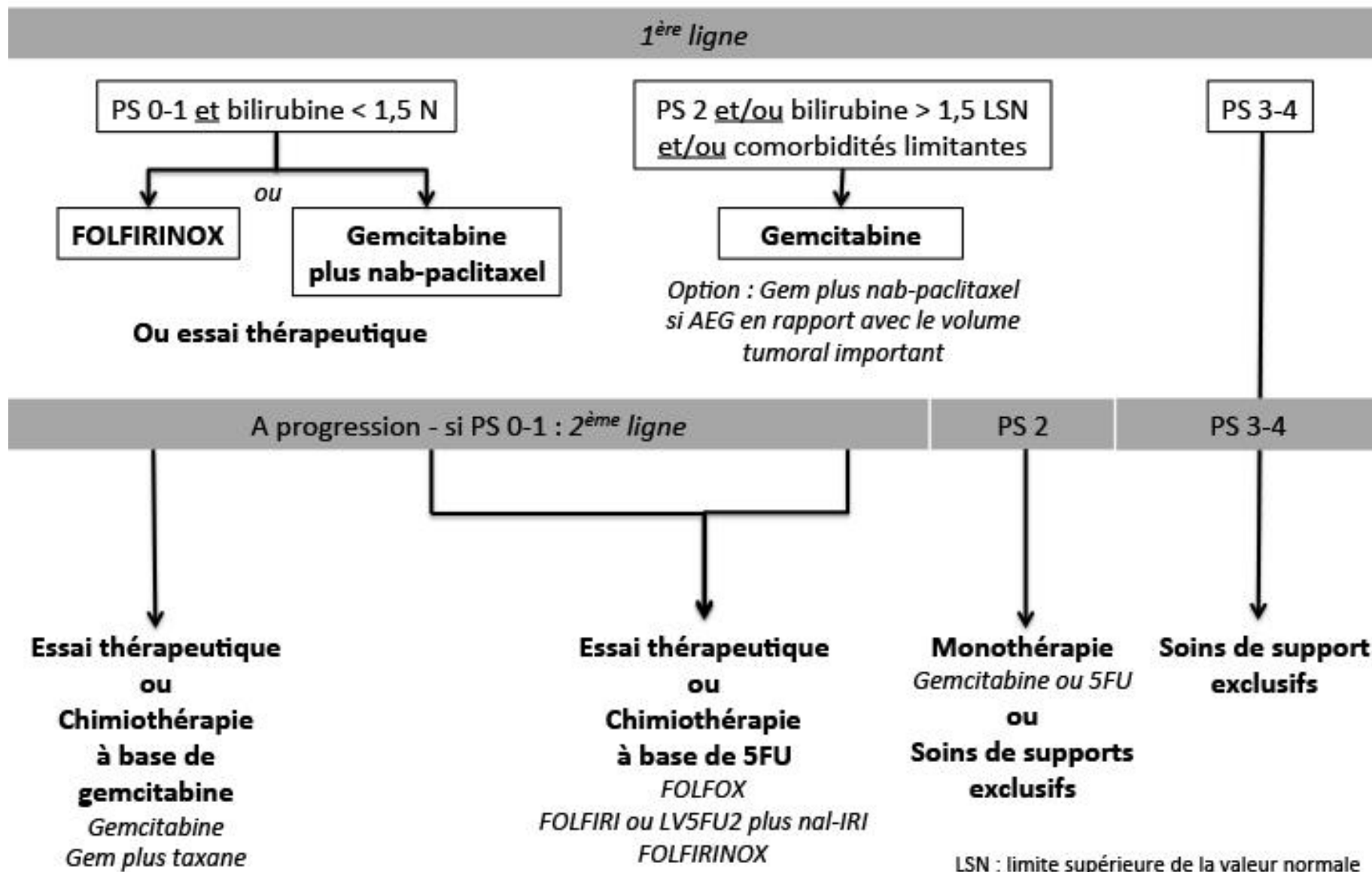
T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar, M. Ben Abdelghani, A.C. Wei, J.-L. Raoul, L. Choné, E. Francois, P. Artru, J.J. Biagi, T. Lecomte, E. Assenat, R. Faroux, M. Ychou, J. Volet, A. Sauvanet, G. Breysacher, F. Di Fiore, C. Cripps, P. Kavan, P. Texereau, K. Bouhier-Leporrier, F. Khemissa-Akouz, J.-L. Legoux, B. Juzyna, S. Gourgou, C.J. O'Callaghan, C. Jouffroy-Zeller, P. Rat, D. Malka, F. Castan, and J.-B. Bachet, for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group*

Thierry Conroy, MD; Florence Castan, MSc; Anthony Lopez, MD; Anthony Turpin, MD, PhD; Meher Ben Abdelghani, MD; Alice C. Wei, MD, CM; Emmanuel Mitry, MD, PhD; James J. Biagi, MD; Ludovic Evesque, MD; Pascal Artru, MD; Thierry Lecomte, MD, PhD; Eric Assenat, MD, PhD; Lucile Bauguion, MD; Marc Ychou, MD, PhD; Olivier Bouché, MD, PhD; Laure Monard, PharmD; Aurélien Lambert, MD; Pascal Hammel, MD, PhD; for the Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group

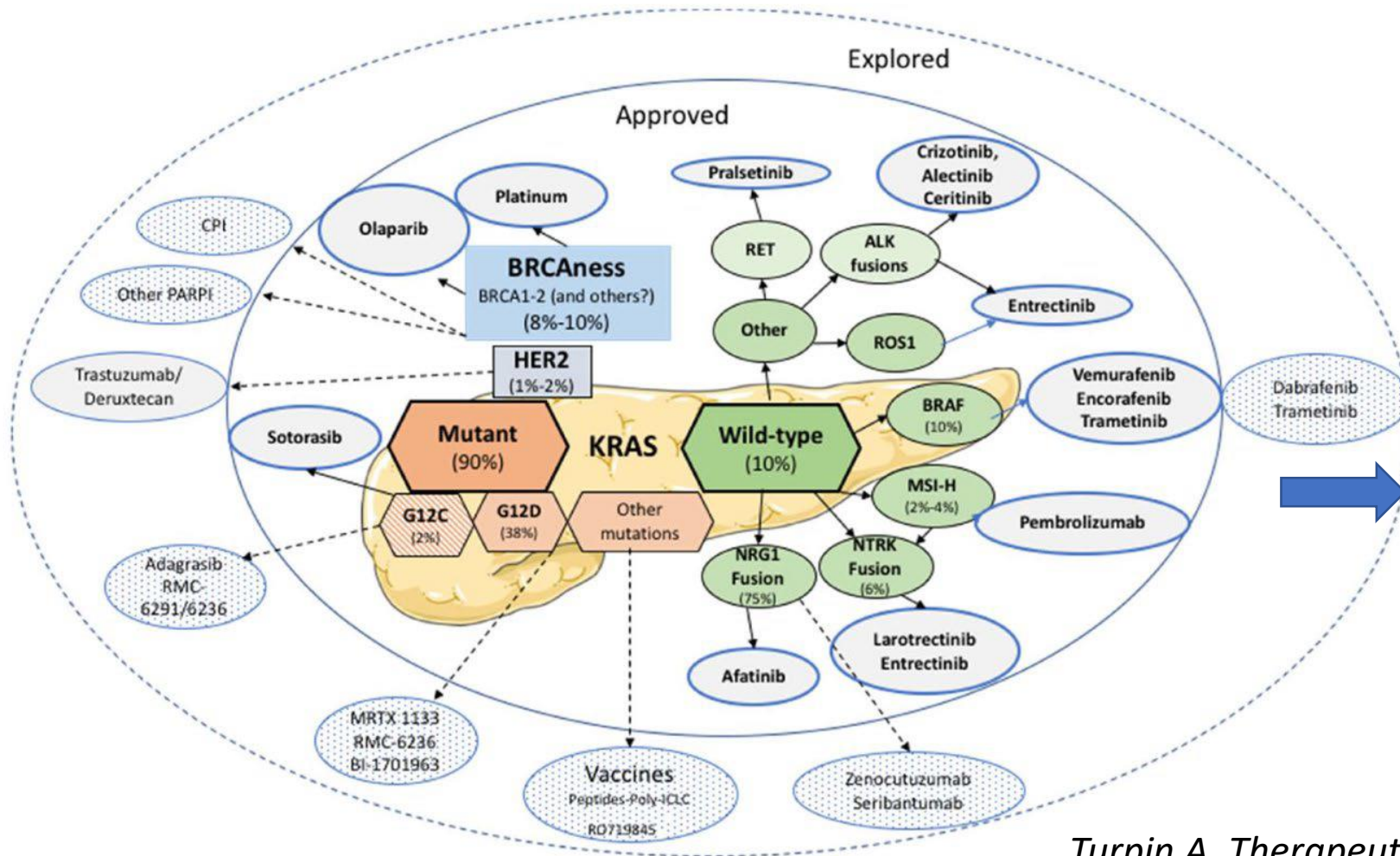


SSR à 5 ans 26,1% vs 19%
SG à 5 ans 43,2% vs 31,4%

Adénocarcinome du pancréas métastatique



Enjeux : des nouvelles molécules?



Au quotidien concerne 10-15% des patients

- MSI 1%
- KRAS 90% (G12C, G12D++)
- BRCA 8%

Turpin A, Therapeutic Advances in Medical Oncology 2022

Figure 1. Potential active drugs (approved and explored) in PDAC according to actionable targets.

Exérèse à visée curative d'un cancer du côlon de stade III

TNCD 2023

Surveillance clinique,
radiologique et endoscopique

Chimiothérapie adjuvante à discuter

Essais cliniques

- Pts de 70 ans et plus : **PRODIGE 34 – ADAGE**
- **CIRCULATE PAC**

Immunothérapie
si tumeur
dMMR/MSI ?

Recherche d'un déficit en DPD avant l'administration de 5-FU/capécitabine *

REFERENCES

**FOLFOX6m
ou
CAPOX**

**Age > 70 ans :
LV5FU2**

OPTIONS

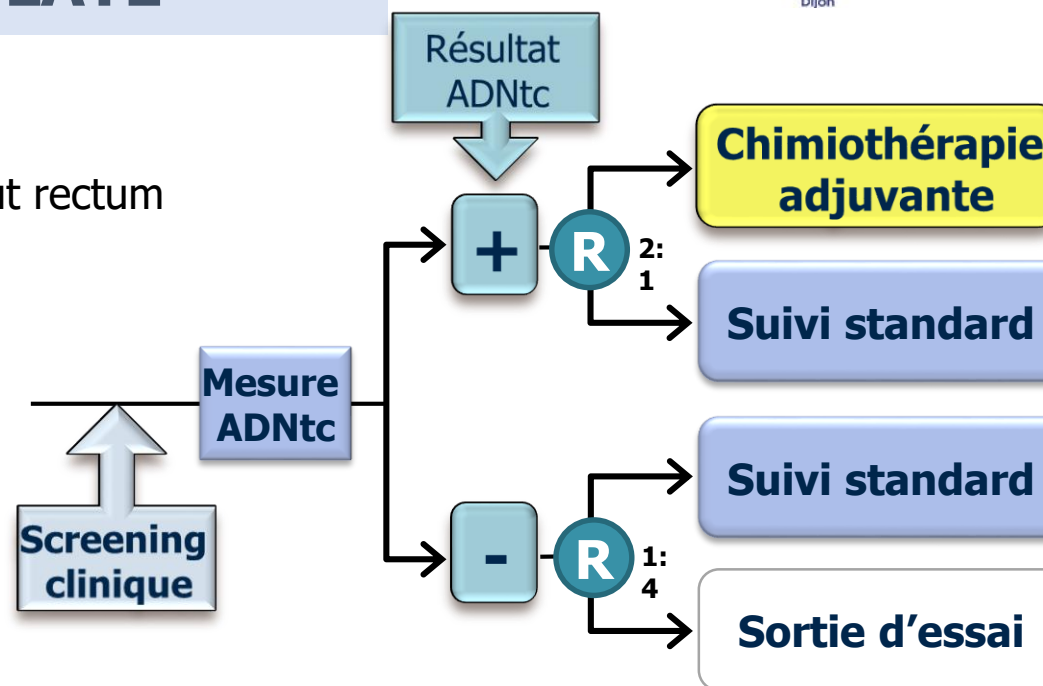
En cas de CI à
l'oxaliplatine : LV5FU2s
ou capécitabine

Age > 70 ans :
FOLFOX6m ou CAPOX

*: ajustement des doses de 5FU et de capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet; option : association raltitrexed-oxaliplatine

PRODIGE 70 - CIRCULATE

- ADK de stade II du côlon ou du haut rectum
- Résection R0 < 7 semaines
- Plus de 12 ganglions analysés
- Absence de maladie métastatique
- OMS 0 – 1
- MSI + éligibles
- 18 – 80 ans (score questionnaire G8 >14 pour les 70 ans et +)


SURVIE SANS MALADIE À 3 ANS

Stratégie CCRM RASWT (KRAS et NRAS exon 2, 3 et 4) et BRAF V600EWT et non MSI-H et grades (Gr) de recommandation

D'emblée résecables	Potentiellement résecables	Jamais Résecables Symptomatiques Volume tumoral menaçant	Jamais Résecables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant	Jamais Résecables Comorbidité-Agés OMS 2
L1 Folfox Périop (Gr B) Option: - chir d'emblée (Avis expert)	Colon Dt : Triplet + beva (Gr B) Doublet/Triplet + cetux ou pani (Gr B) : option possible si objectif de réponse Colon Gche : Doublet + cetux ou pani (Gr B) Option : CIAH (Gr C)	Colon Dt : Doublet/Triplet + beva (Gr B) Colon Gche : Doublet + cetux ou pani (Gr B)	5FU/Cape + beva (Gr B) ou +/- antiEGFR (Gr C) selon latéralité (avis d'expert) (Jusqu'à Progression et évaluation Tous les 2 mois)	5FU/Cape + beva (Gr B) ou + antiEGFR (Gr C) FOLFOX / FOLFIRI + cetux ou Pani ou beva selon la latéralité et à dose CT adaptée (Avis d'experts)
Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression : entretien par 5FU/capecitabine (Gr B) +/- beva (Gr B) ou +/- cetuc/pani (Gr C) Ou pause (si réponse majeure) (Gr C)				

L2 Si pas de biothérapie en L1 : - Switch CT (Gr A) + beva (Gr B) ou FOLFIRI + afli (si FOLFOX L1) ou cetux ou Pani (Gr B)	Si antiEGFRs en L1 : - Switch CT (Gr A) + beva (Gr A) ou FOLFIRI + afli (si FOLFOX L1)	Si doublet + beva en L1 : - Switch CT (Gr A) + beva (Gr A) ou FOLFIRI + afli (si FOLFOX L1) - Place des antiEGFRs non optimale (avis expert)	Si FOLFOXIRI +/- beva en L1 : - Place des anti EGFRs non optimale (avis expert) On privilégiera les traitements de L3
---	---	--	---

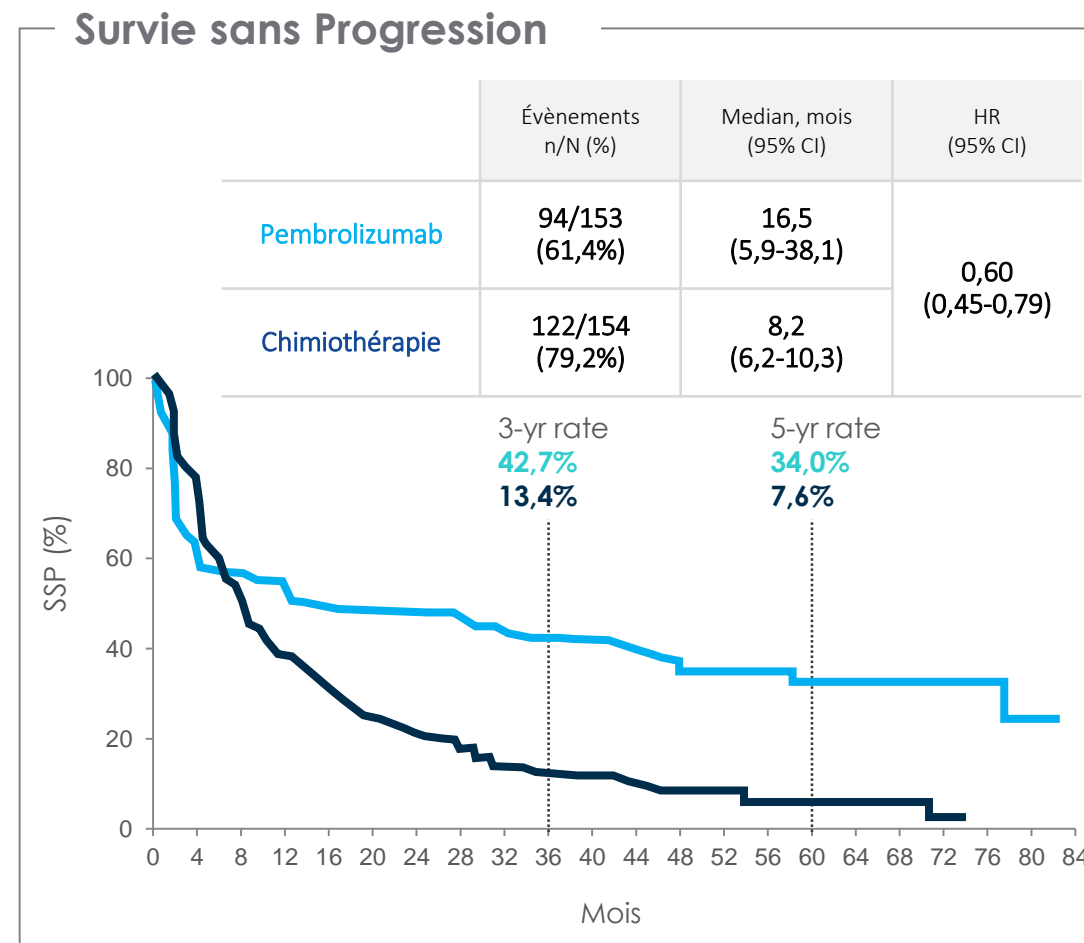
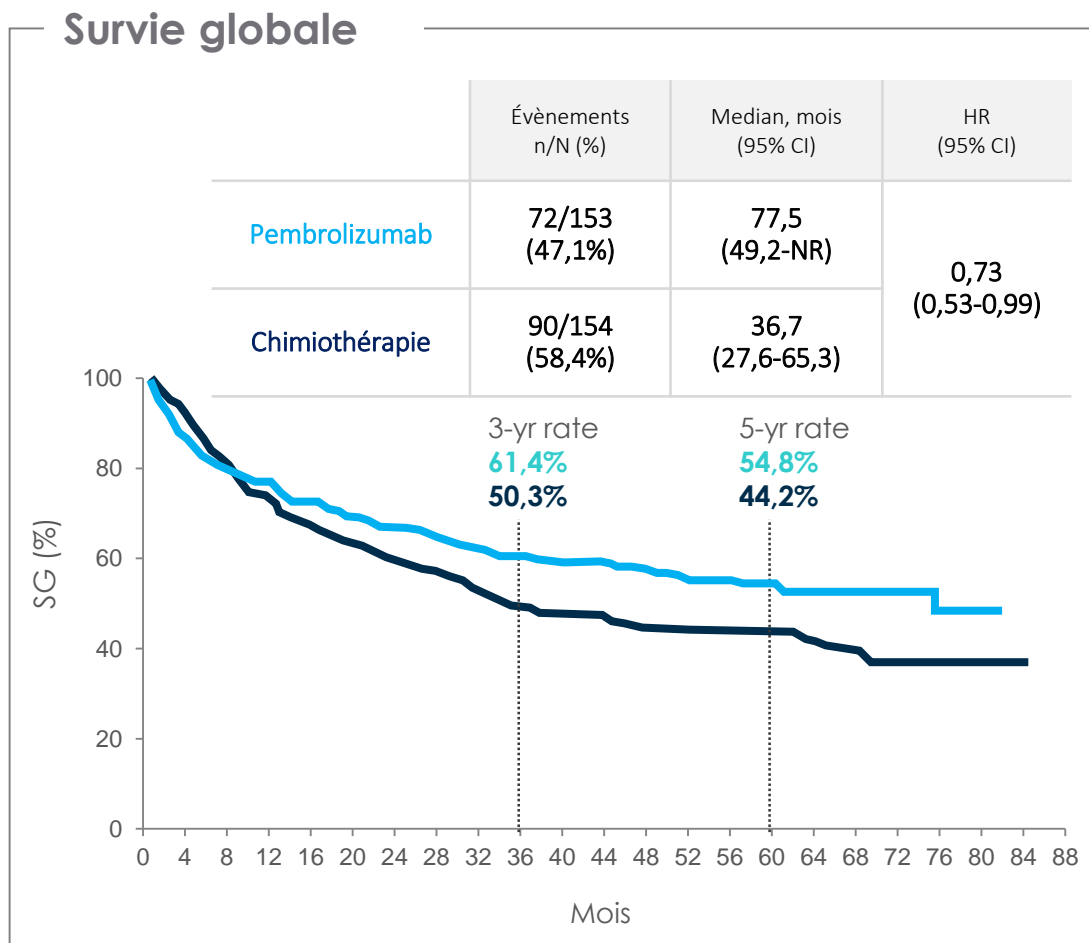
L>3 Trifluridine/Tipiracil + Beva - Option à privilégier (Gr B)	Regorafenib - Seul (Gr A). Option : débiter à dose réduite et augmentation secondaire si tox < Gr 2) (Avis Expert) Ou Trifluridine/Tipiracil - Seul (Gr A).	Si pas d'antiEGFR en L1 ou L2 - Cetux ou Pani seuls ou associés à l'Irinotecan (Gr B)	Si antiEGFR L1 - Rechallenge du cetux ou du pani seuls ou associé à l'Irinotecan (Gr C) - Guidé par ADNtc (Avis expert)
---	--	--	---

Si mutation *RAS* (50%)
Pas de traitement par anti-EGFR

Si mutation *BRAF V600E* (8%)
Tt : encorafénib + cétuximab en 2^{ème} ligne

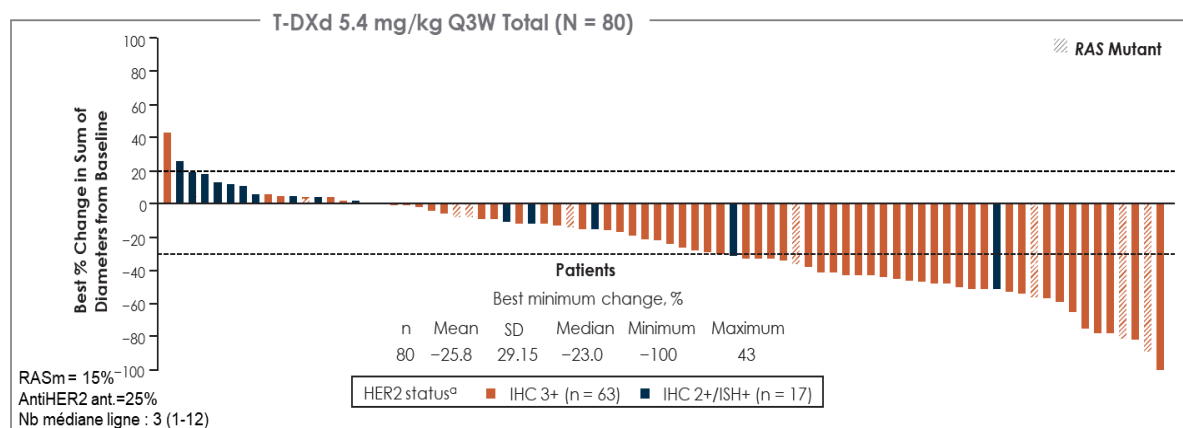
Si dMMR/MSI (4%)
Tt : pembrolizumab en 1^{ère} ligne

Keynote 177 : amélioration également de la SG à 5 ans



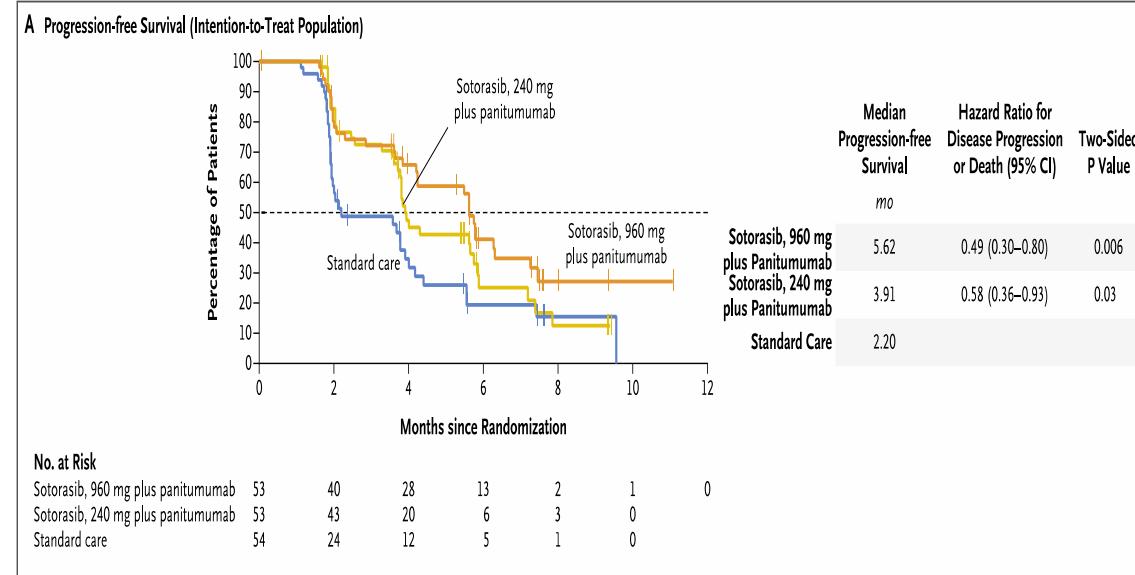
Autres cibles

Surexpression HER2 (3%)



Kanwal Pratap Singh Raghav et al., ASCO 2023, Abs 3501

Mutation KRAS G12C (3%)

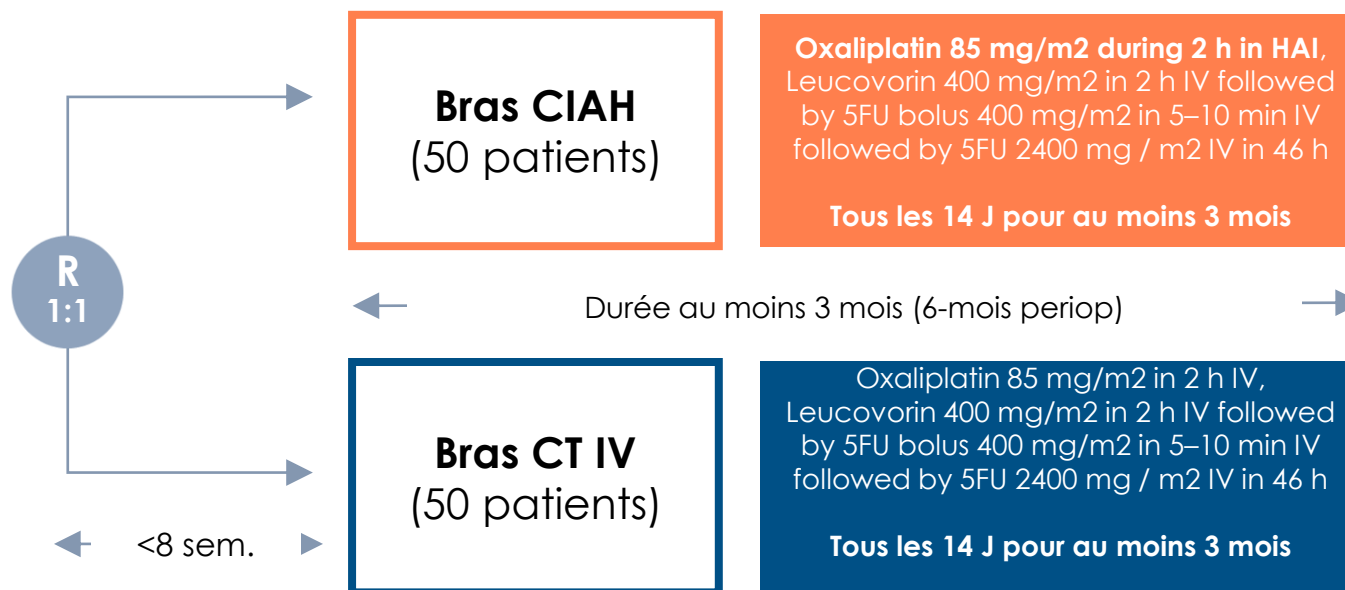


Chimiothérapie intra-artérielle hépatique après résection de métastases hépatiques

Phase IIR PACHA

- Age > 18 ans
- ECOG performance status 0-1
- CCRM histologiquement prouvé
- MH résécables ou potent. résécables**
- Pas de métastase extra-hépatique*
- RP ou SD (RECIST 1.1)) CT preop#
- Chirurgie à visée curatrices ≥4 MH**

*excepté ≤3 métas pulmonaires < 10 mm;
doublet ou triplet +/- TC



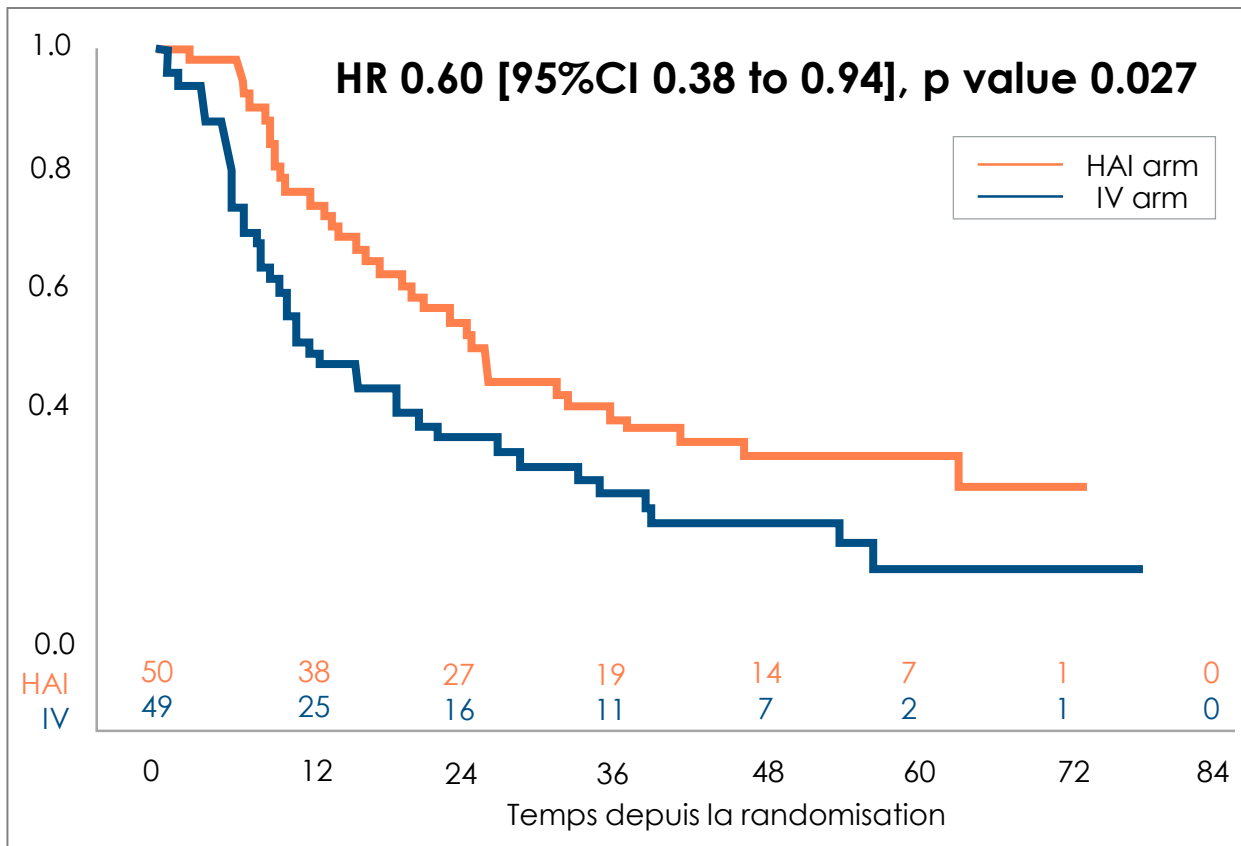
Objectif principal : Survie sans rechute hépatique (RFS)

Objectifs secondaires : Faisabilité pour au moins 4 cycles délivrés, toxicité avec tox du KTIAH, SSM, SG et sites de rechute.

- M+ synchrones ≈ 82%
- Nb métas traitées 4-8 ≈ 74%
- Taille médiane MH ≈ 31-38 mm

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique après résection de métastases hépatiques

Objectif principal : Survie sans rechute hépatique

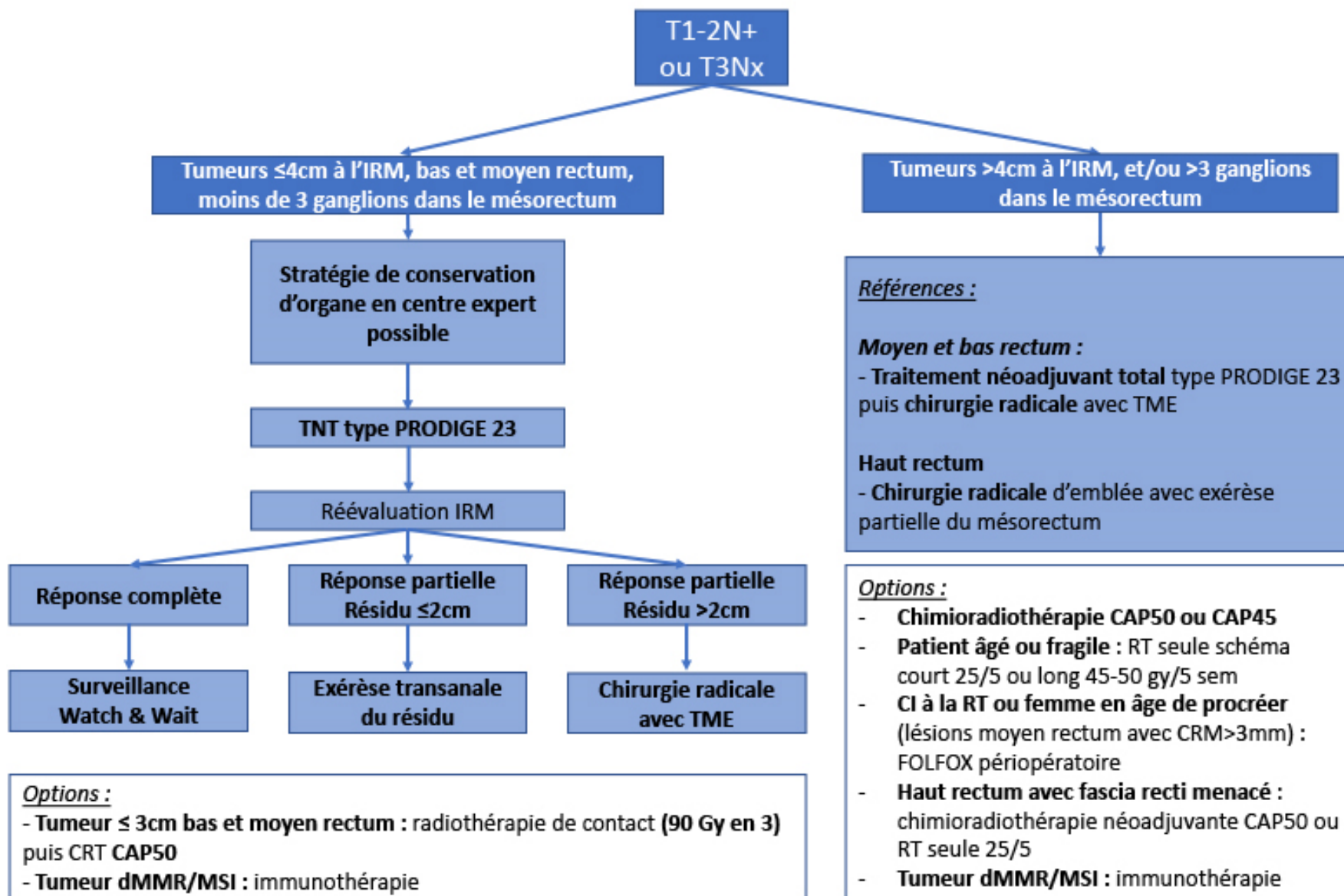


Stratification factors	Events/Total	HR (95% CI)	P value
Bras			
HAI	35/50	0.60 (0.38-0.94)	0.0272
IV	40/49	Référence	
Réponse tum.			
RO	49/65	0.95 (0.59-1.54)	0.8479
RP	26/34	Référence	
Nombre de CRLM			
4 to 8	56/73	0.96 (0.57-1.63)	0.8900
9 or higher	19/26	Référence	

Bras HAI

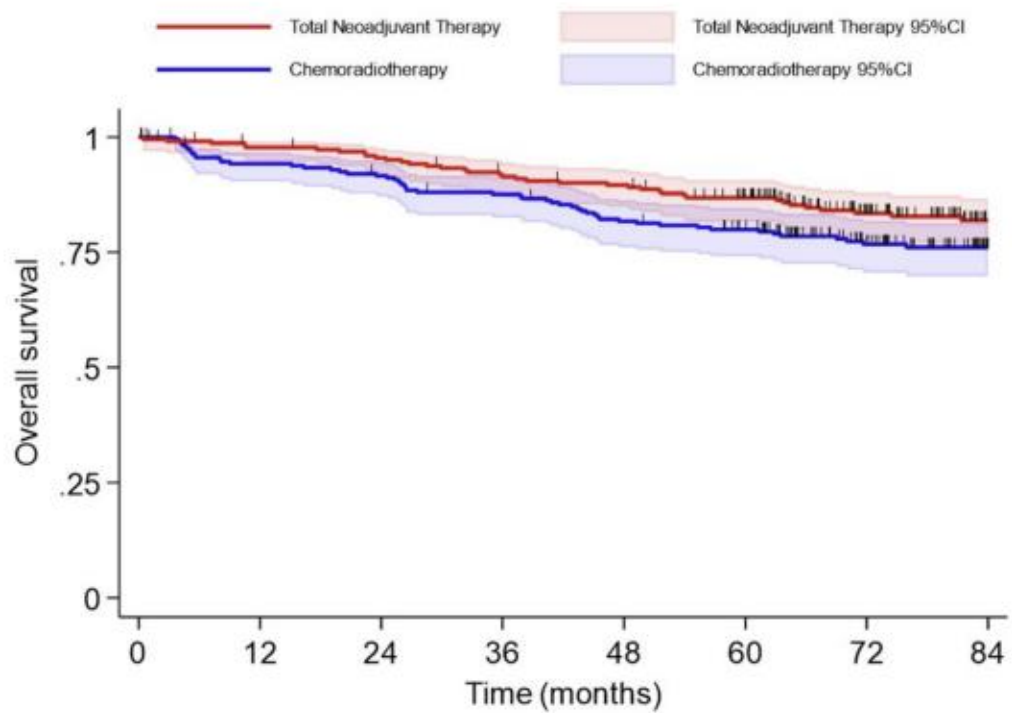
- Doses oxaliplatine et nbre de cycles plus élevés
- Toxicité majorée

Adénocarcinomes du rectum

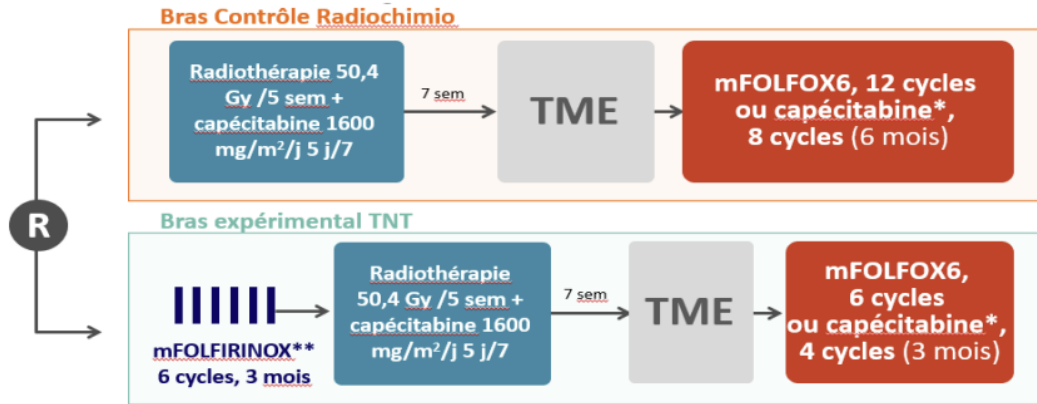


Résultats PRODIGE 23

Overall Survival



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Total Neoadjuvant Therapy	231	218	212	201	196	179	127	79
Chemoradiotherapy	230	213	206	196	182	171	125	79



**mFOLFIRINOX: à J1, oxaliplatine 85 mg/m², leucovorine 400 mg/m², Irinotécan 180 mg/m²; Fluorouracile IV en continu 2,4 g/m² sur 46 heures (pas de bolus)

98 events.

7-yr OS:

- 81.9% [95%CI: 75.8-86.7] TNT arm
- 76.1% [95%CI: 69.8-81.3] SoC arm

5-yr OS:

- 86.9% [95%CI: 81.6-90.7] TNT arm
- 80.0% [95%CI: 74.1-84.6] SoC arm

RMST (7-yr), months:

4.37 [0.35-8.38] benefit for TNT arm
p=0.033



Merci de votre attention

thomas.aparicio@aphp.fr