



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 Fruqintinib
Sunitinib

Inhibiteurs de mTOR

- Évérolimus

Inhibiteurs de c-kit

- Imatinib

Anti-Claudine

- Zolbetuximab

L'immunothérapie

Anti-PD-1

- Nivolumab
Pembrolizumab

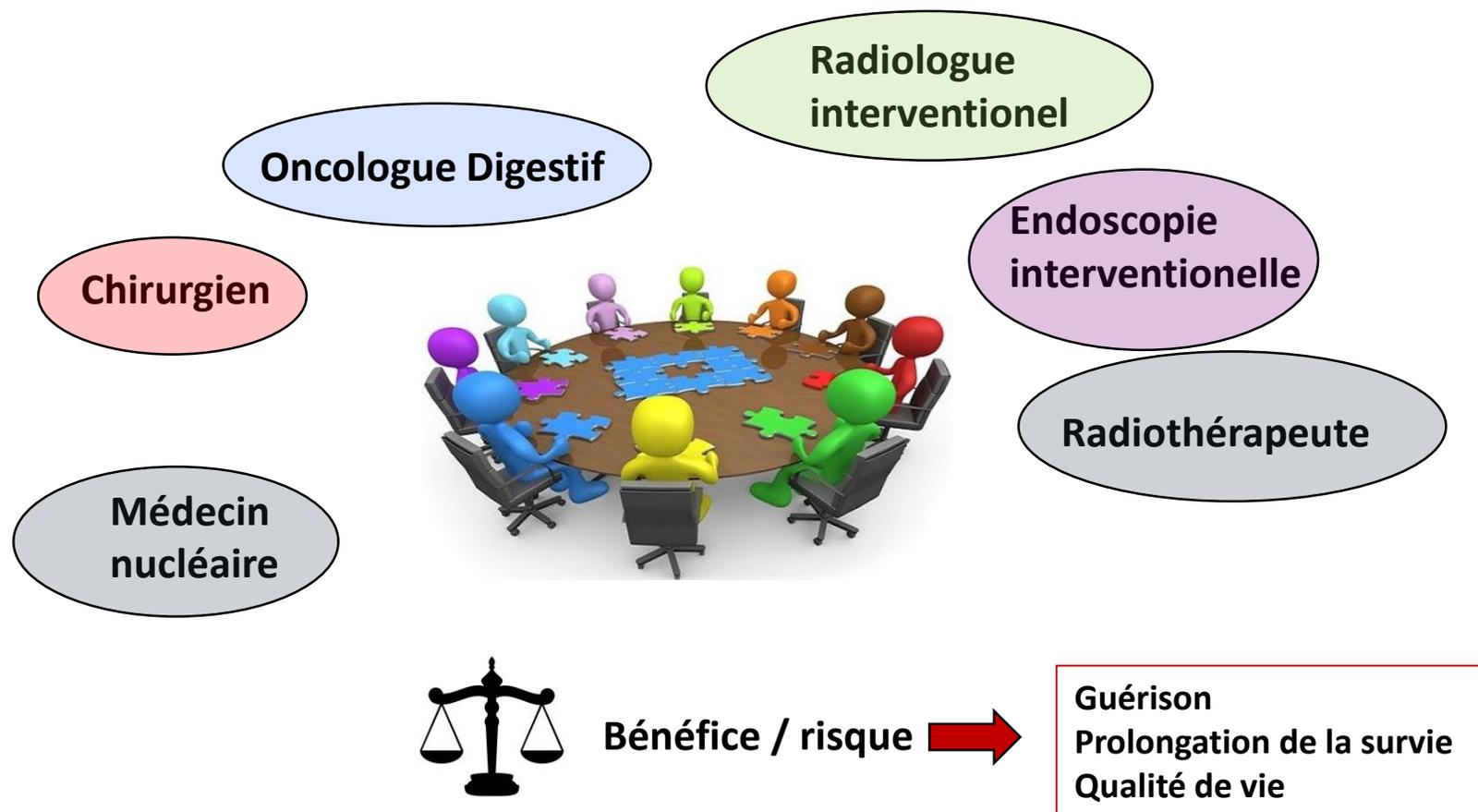
Anti-CTLA4

- Ipilimumab

Anti-PD-L1

- Durvalumab
Atézolizumab
Avélumab

Une prise en charge multidisciplinaire



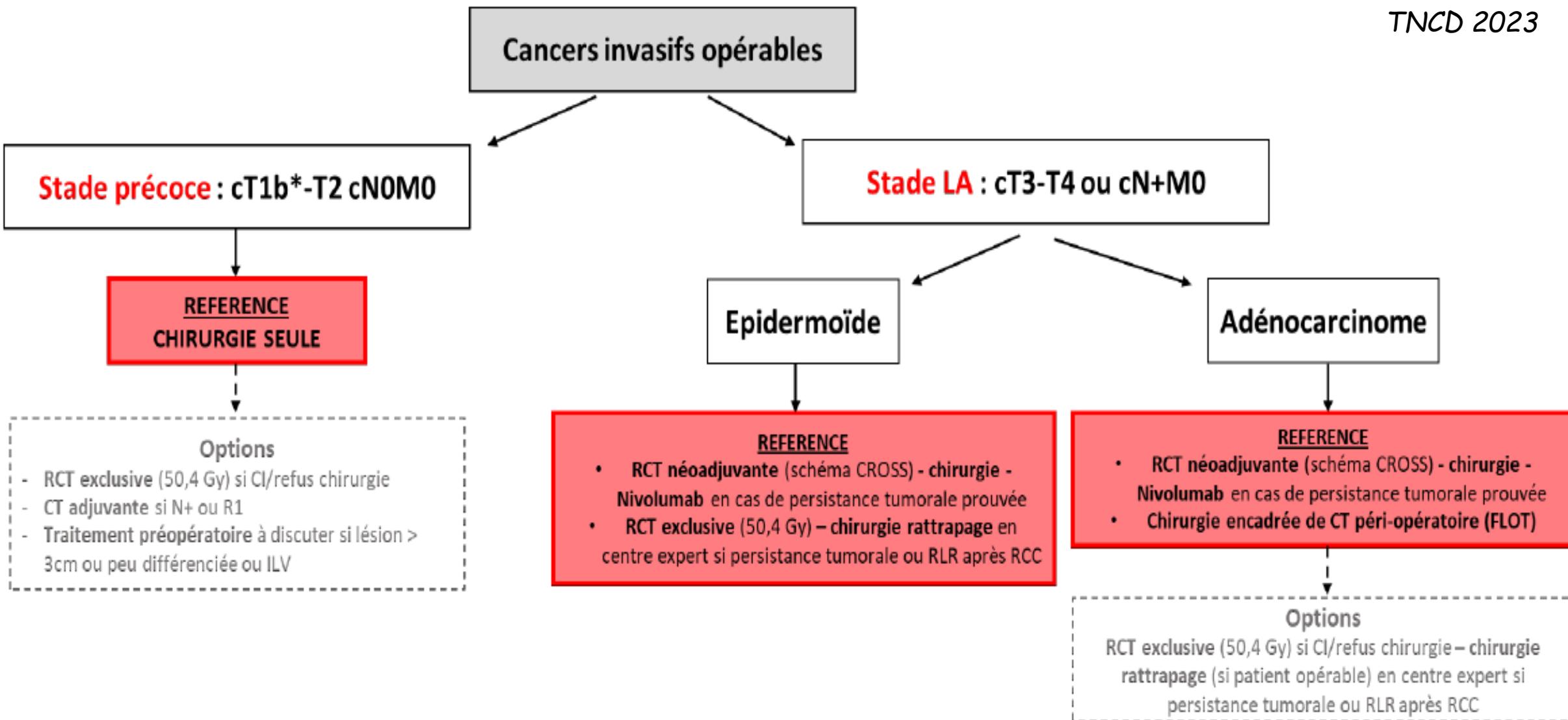


Les nouveautés par organe

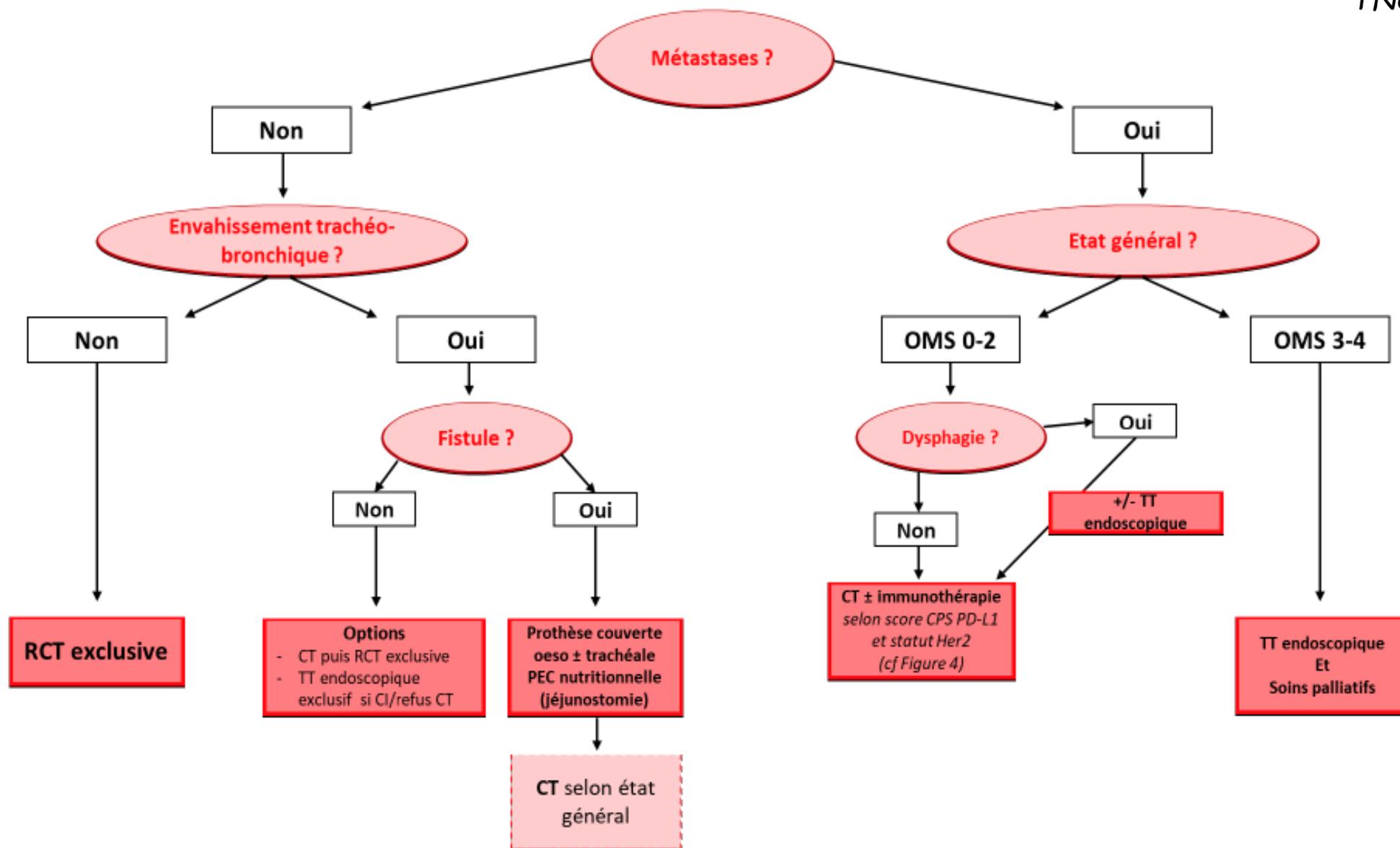


Tumeurs localisées de l'oesophage opérables

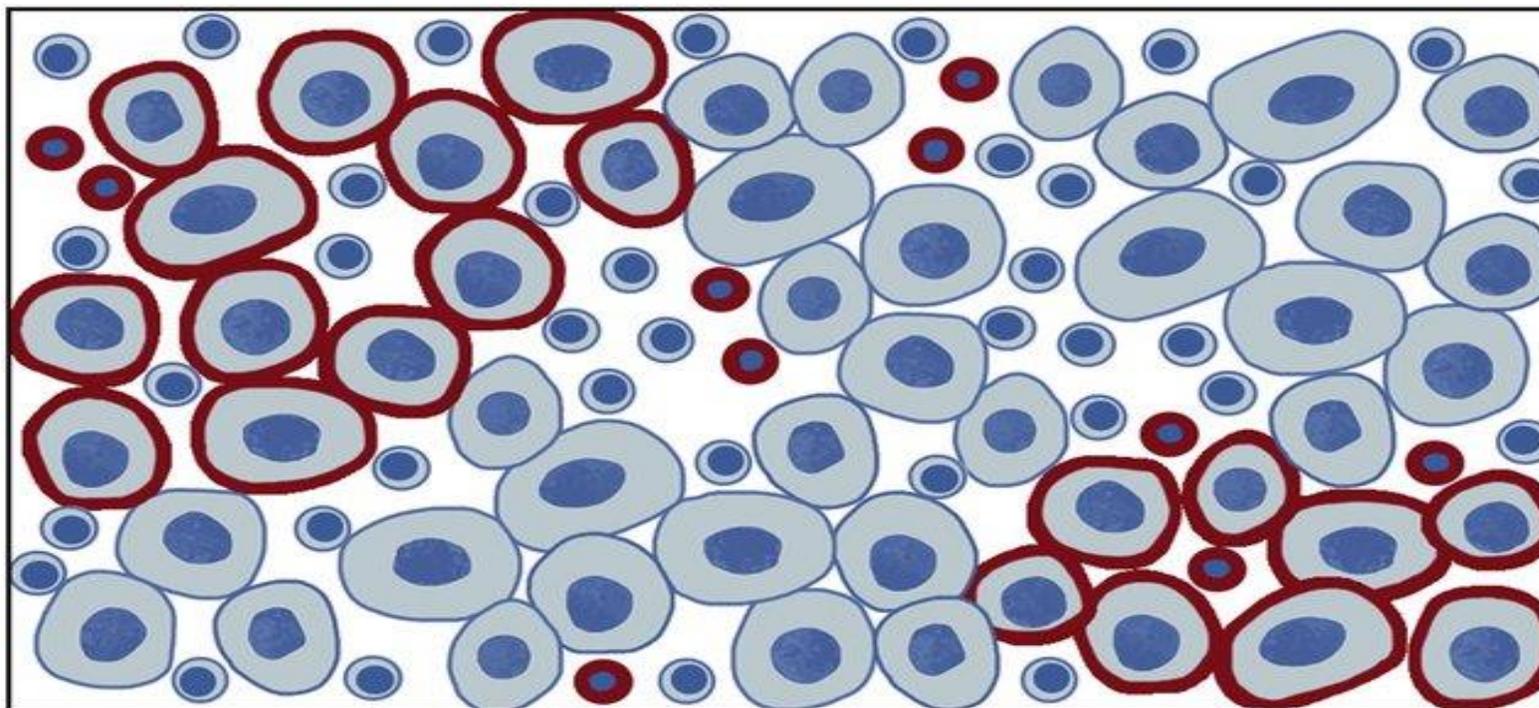
TNCD 2023



Tumeurs localisées de l'oesophage non opérables



CPS versus TPS



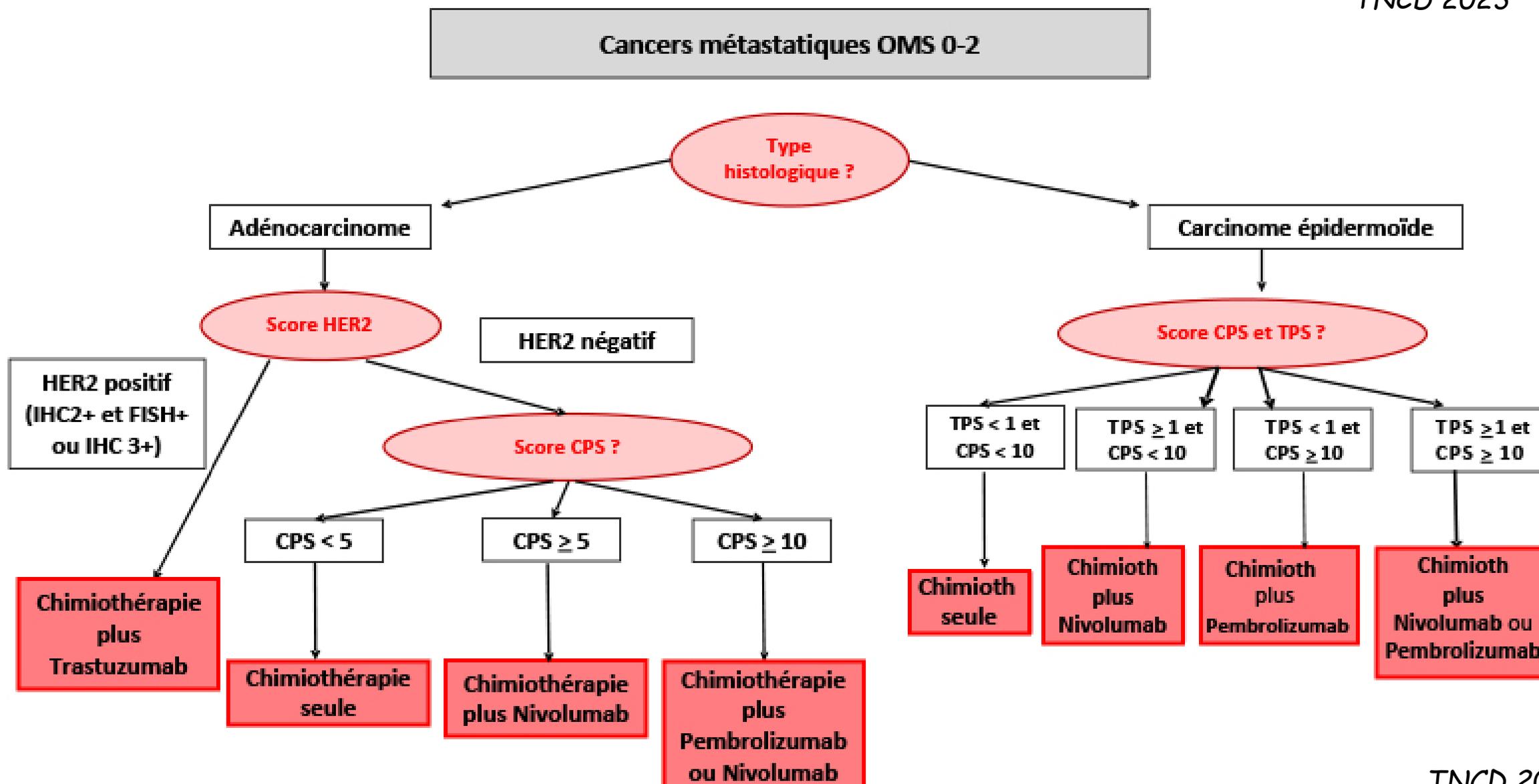
- PD-L1 negative tumor cell
 PD-L1 negative immune cell
- PD-L1 positive tumor cell
 PD-L1 positive immune cell

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

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

Tumeurs métastatiques de l'oesophage

TNCD 2023





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:

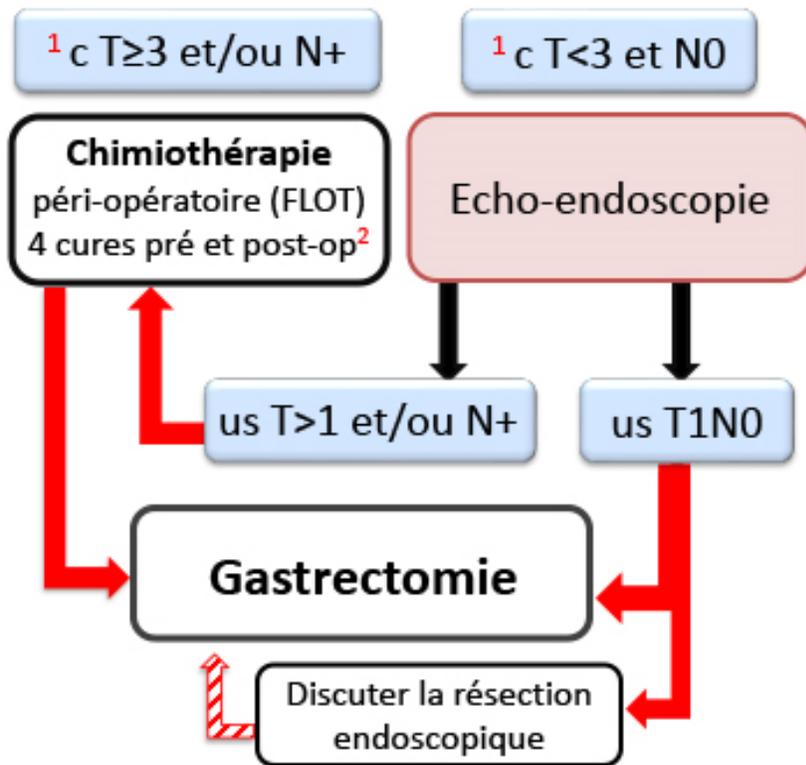
- Overall survival (OS) at 6 months depending on PD-L1 expression
- Overall response rate (ORR)
- Progression-free survival (PFS) at 3 and 6 months
- Patients' health-related quality of life (QoL)
- Geriatric parameters (G-Code)
- Safety
- Prognostic value of immune biomarkers

Adénocarcinome de l'estomac localisé

Traitement de l'adénocarcinome gastrique localisé

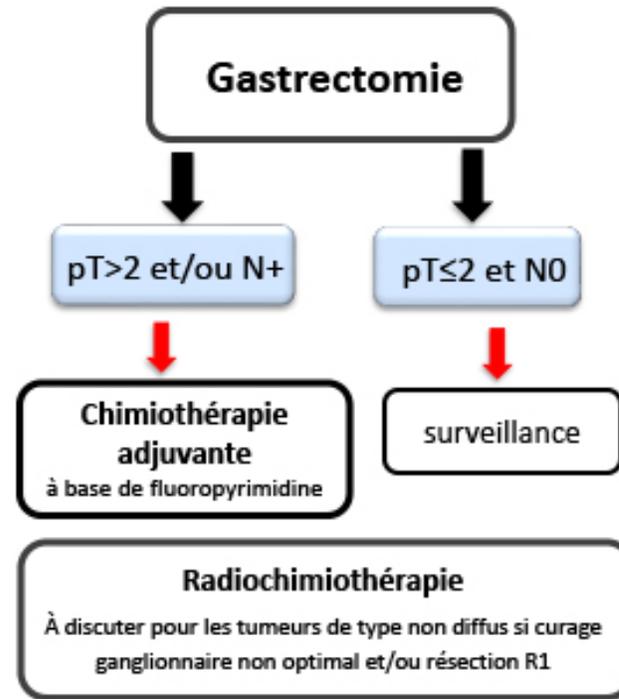
TNCD 2023

Non urgent



Immuno-thérapie en cours d'évaluation

Occlusion³
Hémorragie



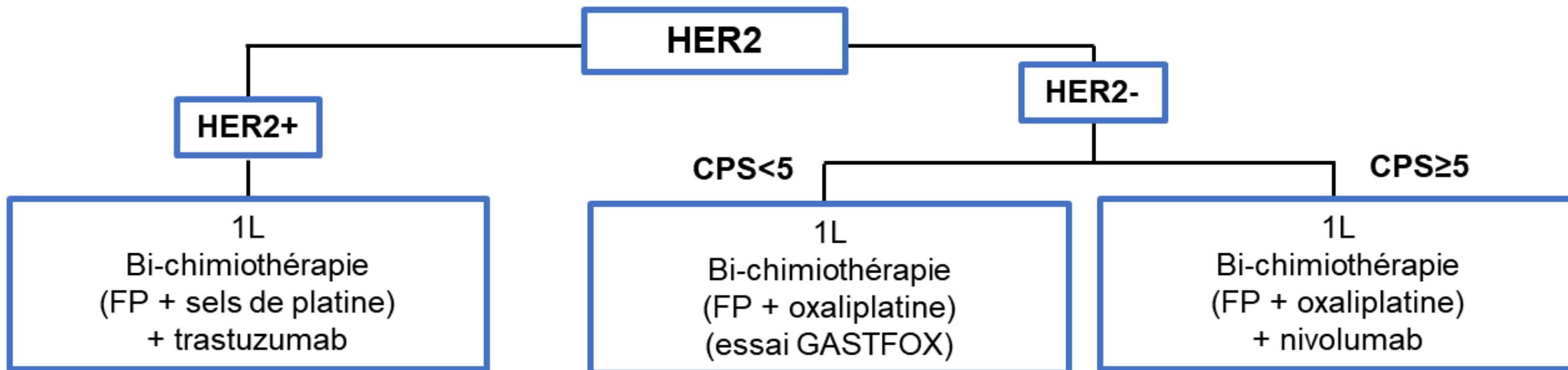
1. cT et cN estimés sur le scanner
2. Pour les tumeurs dMMR/MSI : proposer un traitement par immuno-thérapie à la place de la chimiothérapie
3. Discuter un traitement alternatif par endoscopie

ADK œsogastriques métastatique

TNCD 2023

Traitement des formes avancées du cancer gastrique

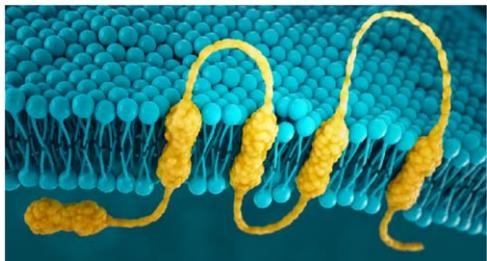
Biomarqueurs indispensables: HER2, PDL1 CPS, MMR



La claudine 18 : une nouvelle cible thérapeutique

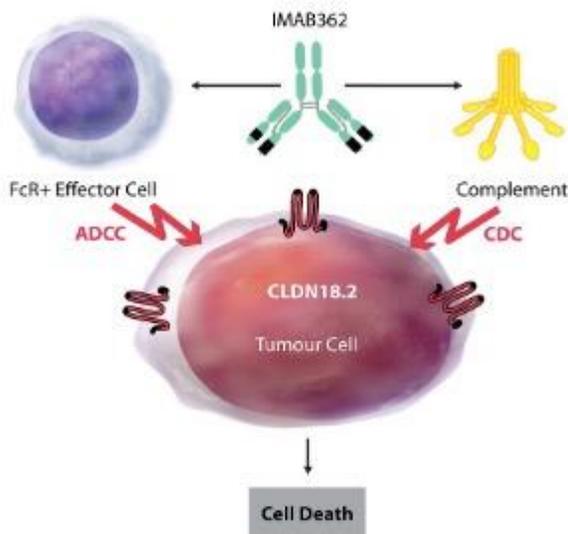


Claudine 18.2

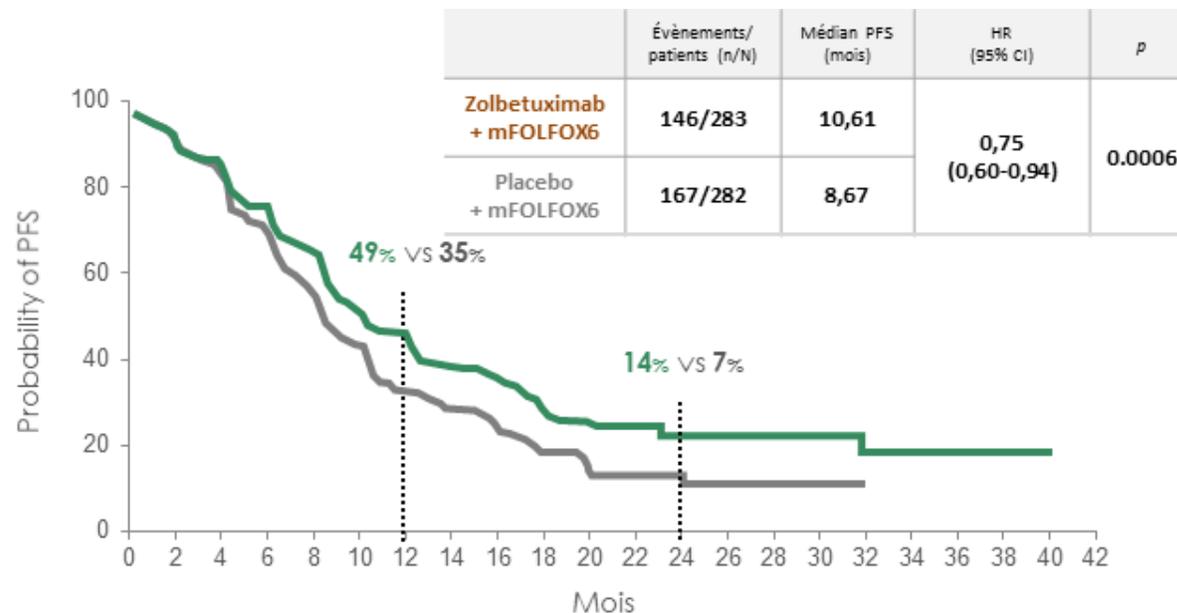


- Claudine 18.2 rôle dans l'adhésion et la perméabilité cellulaire
- Surexprimée dans les cellules tumorale

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

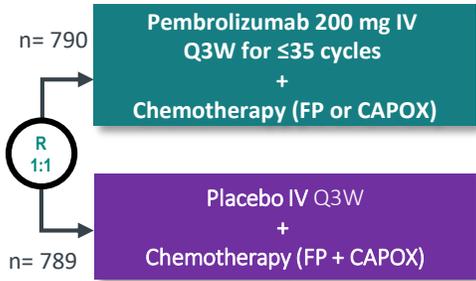
HR=0,78

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

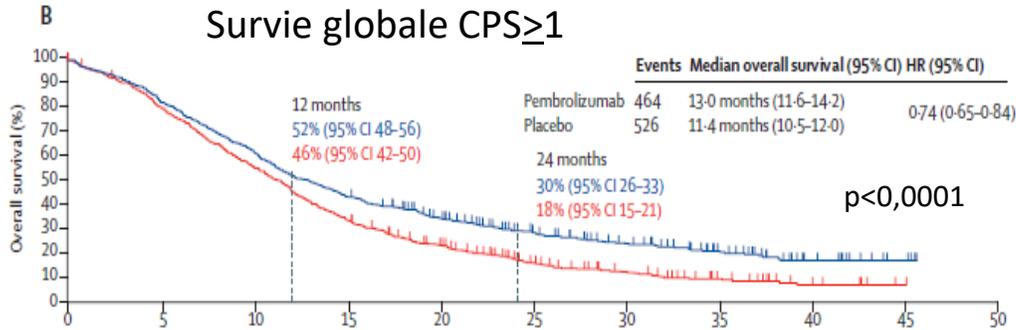


Chimio +/- pembrolizumab pour les tumeurs HER2 négatives en L1

Etude KEYNOTE 859



Asie : 33%
CPS≥1 : 78%



→ 15,7 vs 11,8 mois si CPS ≥10

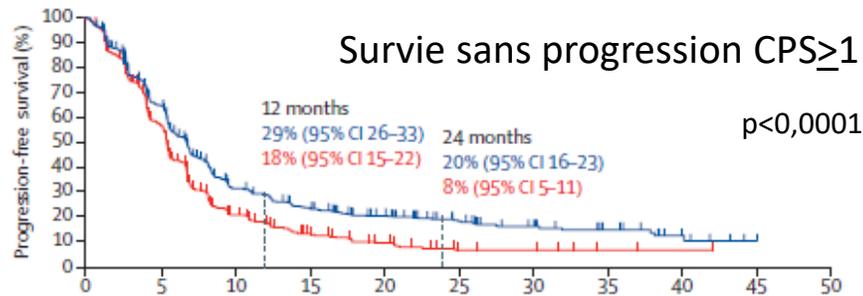
Number at risk (number censored)

	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)

Events Median progression-free survival (95% CI) HR (95% CI)

Pembrolizumab 443	6.9 months (6.0-7.2)	0.72 (0.63-0.82)
Placebo 483	5.6 months (5.4-5.7)	

→ 8,1 vs 5,6 mois si CPS ≥10

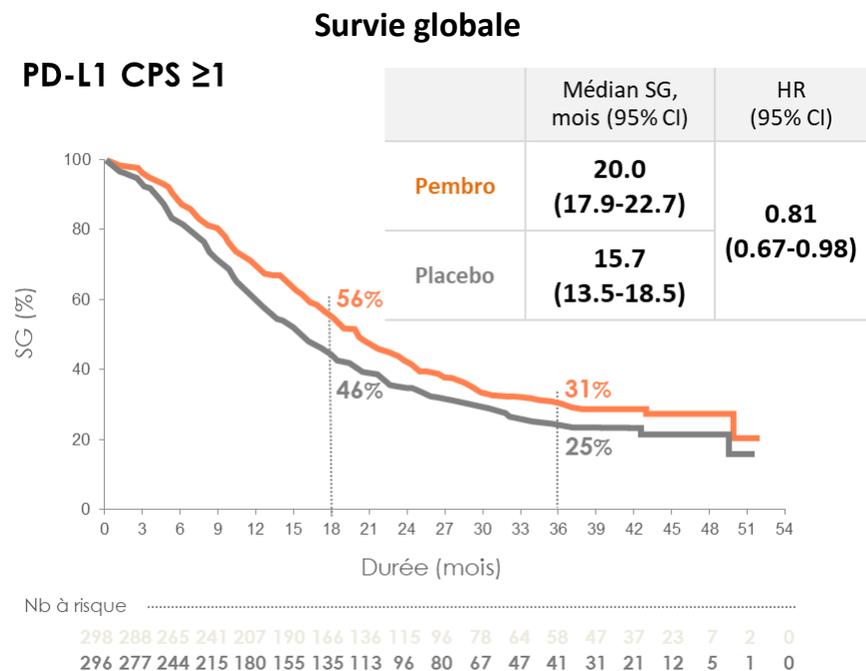
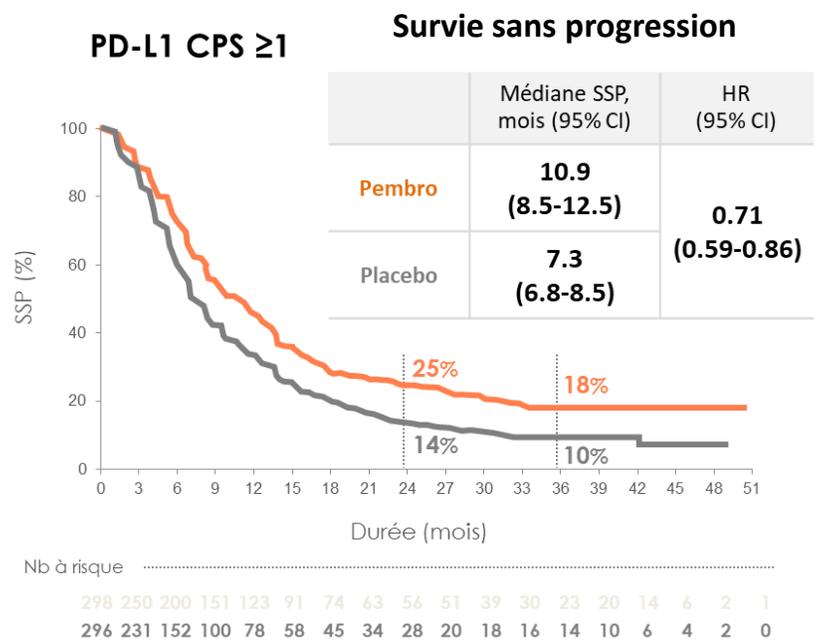
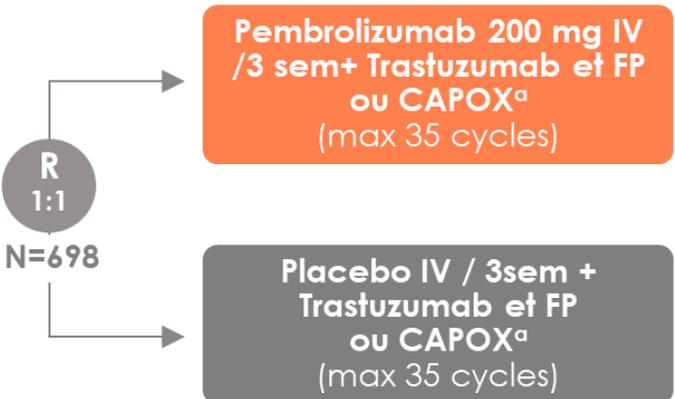


Number at risk (number censored)

	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

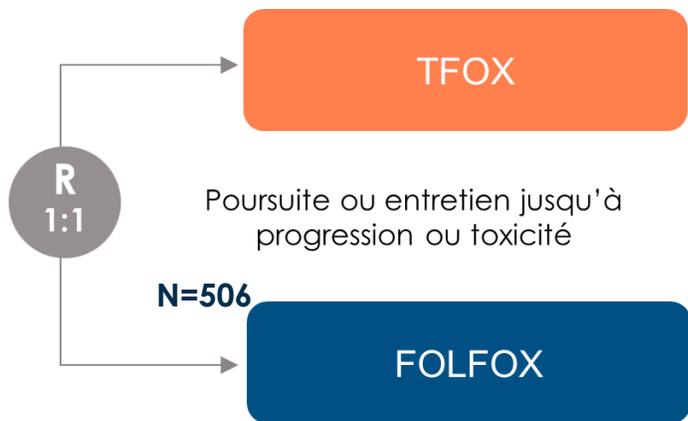


	Pembrolizumab group (N=350)		Placebo group (N=346)	
	Any	Grade ≥3	Any	Grade ≥3
Any adverse event	347 (99%)	248 (71%)	346 (100%)	225 (65%)
Any treatment-related adverse event*	341 (97%)	204 (58%)	334 (97%)	176 (51%)
Serious	88 (25%)	76 (22%)	79 (23%)	66 (19%)
Led to death	4 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	3 (1%)
Led 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

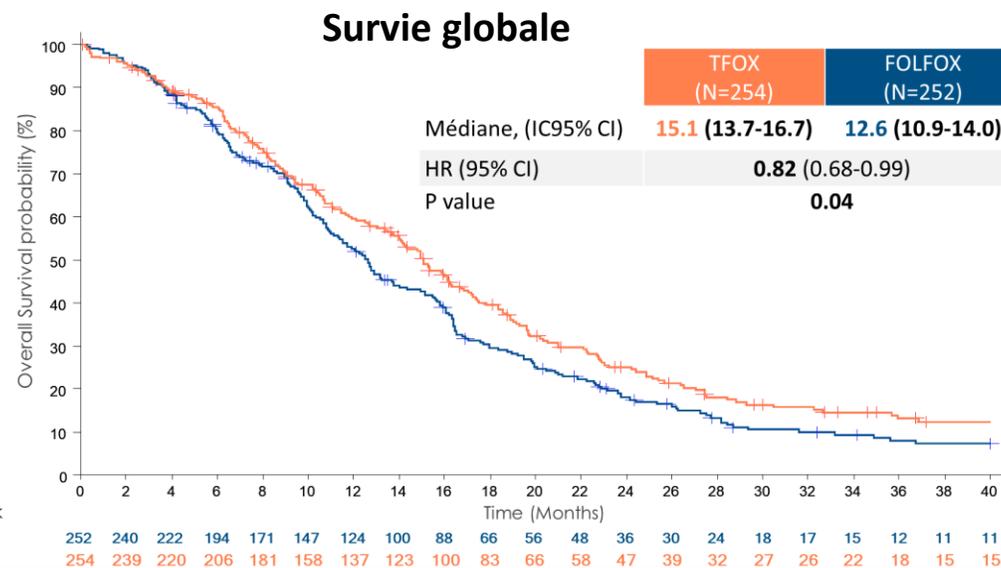
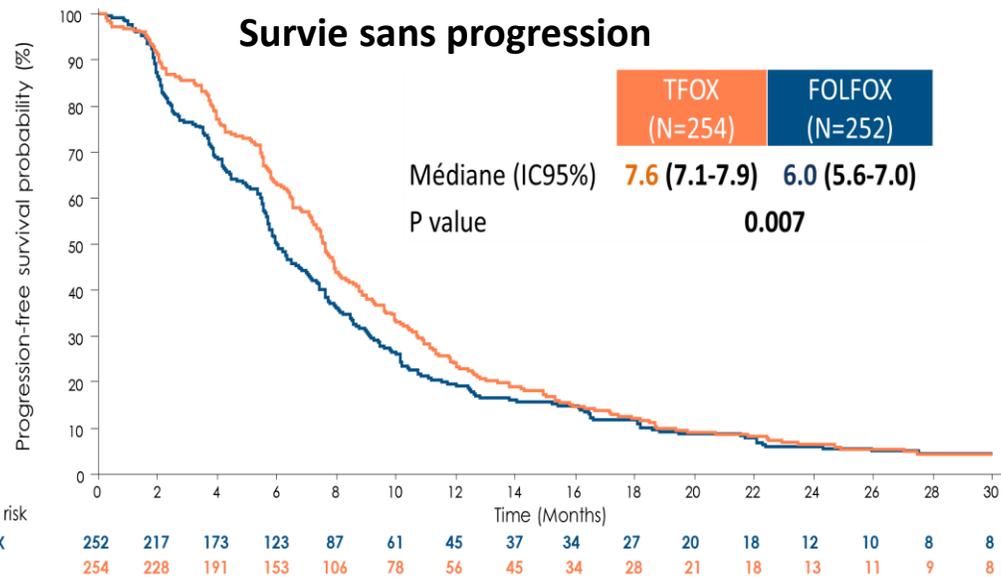
5FU + oxaliplatine +/- docétaxel en L1 des ADK gastriques/JOG métastatiques, HER2 nég. PRODIGE 51-FFCD-GASTFOX



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

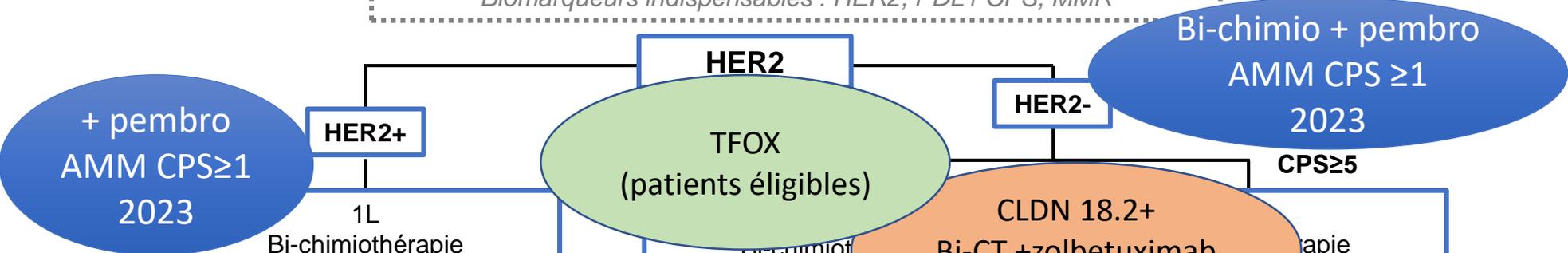
	TFOX N=254	FOLFOX N=252
Patients Evaluables, n (%)	237 (93.3%)	235 (93.2%)
RO, % (95% CI)	66.2 (59.8-72.4)	57.5 (50.9-63.9)
P=0.04		
Meilleure réponse, n (%)		
RC	16 (6.7%)	19 (8.1%)
RP	141 (59.5%)	116 (49.4%)
SD	62 (26.2%)	60 (25.5%)
PD	18 (7.6%)	40 (17.0%)

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



Traitement des formes avancées du cancer gastrique

Biomarqueurs indispensables : HER2, PDL1 CPS, MMR



HER2+
1L
Bi-chimiothérapie (FP + sels de platine) + trastuzumab

TFOX (patients éligibles)
Bi-chimiothérapie (FP + oxaliplatine) (essai GASTFOUR)

HER2- CPS ≥ 5
CLDN 18.2+
Bi-CT +zolbetuximab
AMM en attente

Bi-chimiothérapie (FP + sels de platine) + pembrolizumab

2L
Ramucirumab +/- paclitaxel

2L
irinotecan ou FOLFIRI

2L
Taxanes

≥ 2L
Pembrolizumab
Pour les tumeurs MSI/dMMR et naïfs d'immunothérapie

3L+ (si tumeur HER2+)
Trastuzumab deruxtecan (Accès précoce)

3L+
Trifluridine/Tipiracine

3L+
Trastuzumab/deruxtecan/FOLFIRI (si éligibles avant)

REGORAFENIB
Pas d'AMM

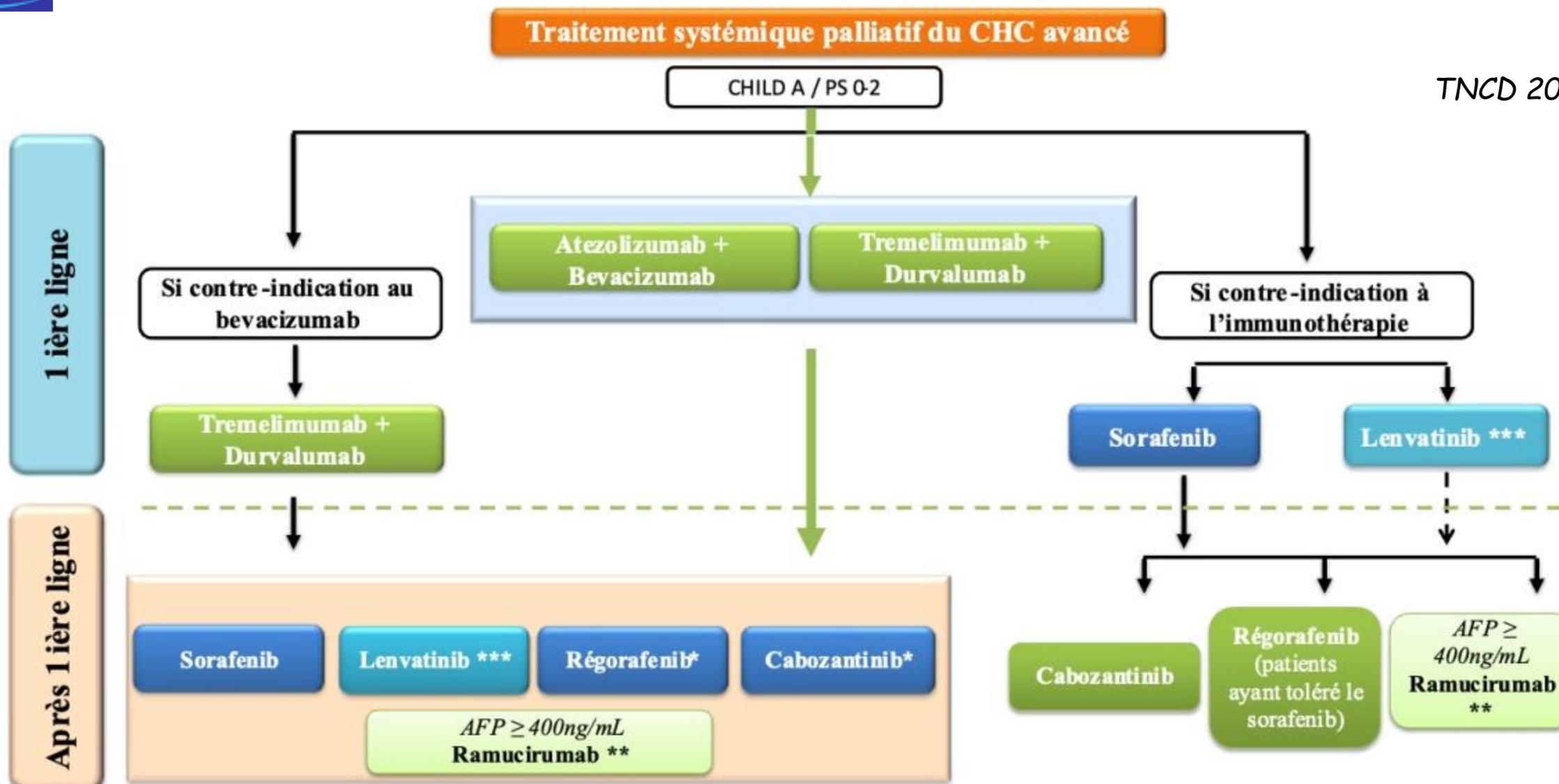
GRADE DE RECOMMANDATION

Grade A (phase III)

expert

Carcinome hépatocellulaire

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

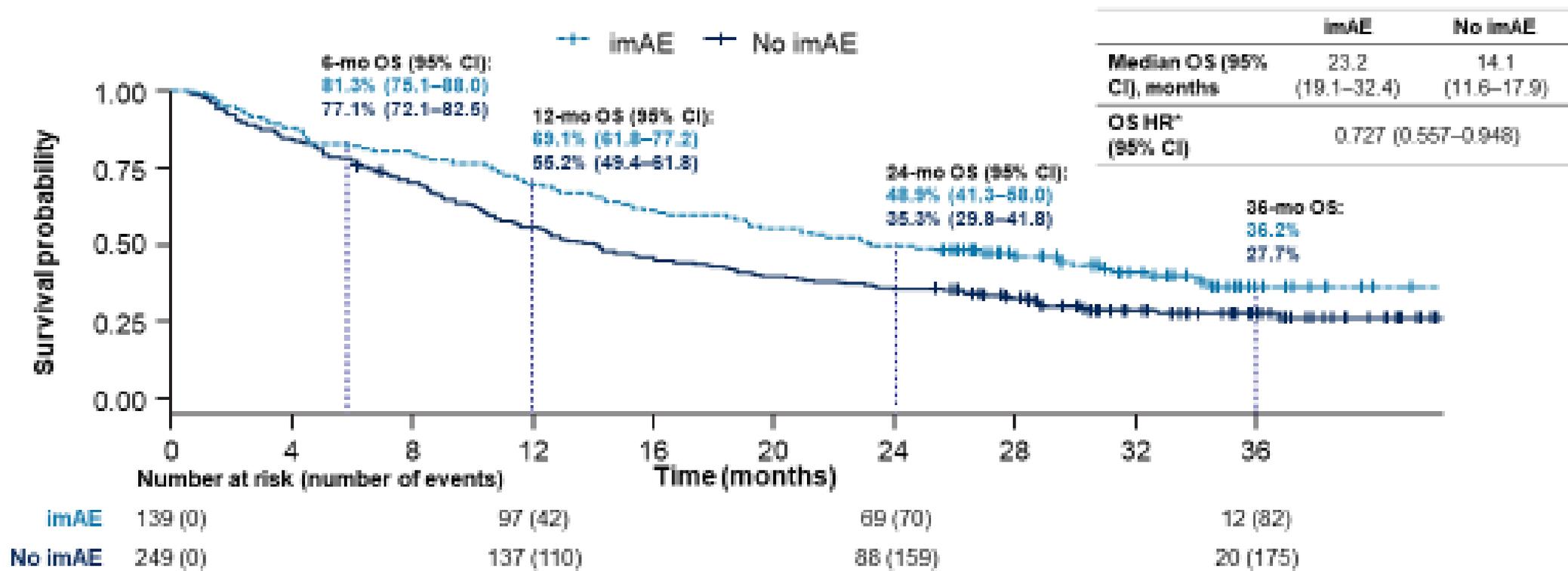


Accès précoce Durvalumab + Tremelimumab

OS by imAE occurrence for STRIDE

Lau, ASCO 2023

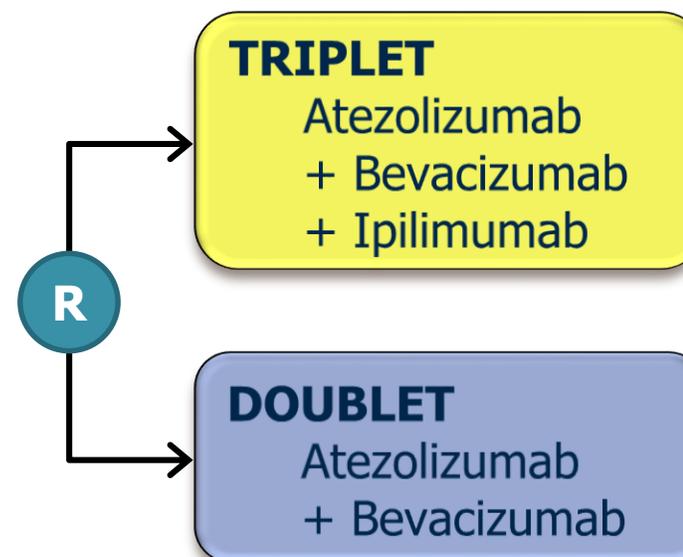
An improvement in OS was observed in participants who had an imAE versus those who did not



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



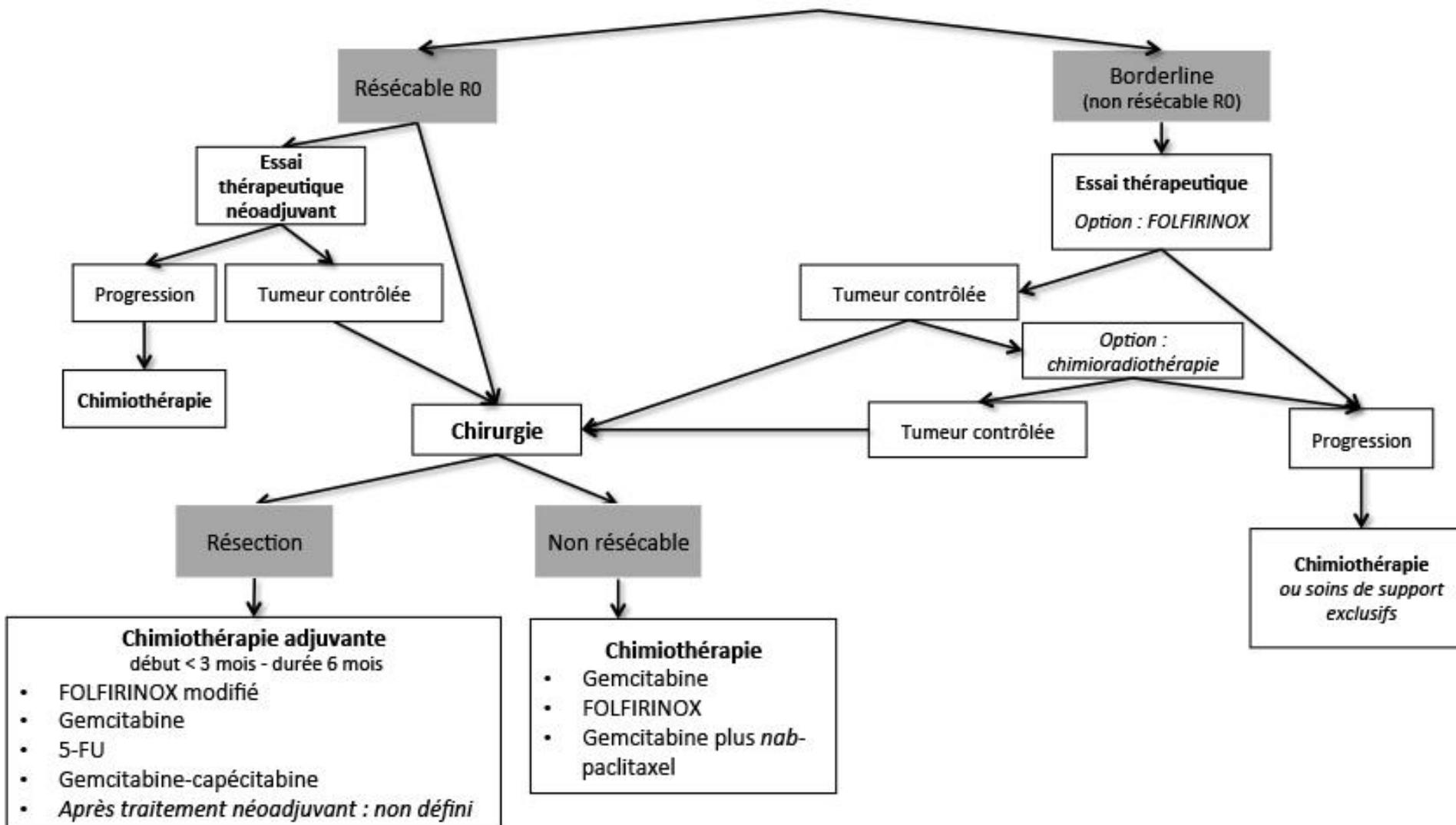
PHASE II : % DE PATIENTS AVEC RÉPONSE OBJECTIVE DANS LES 24 SEMAINES

PHASE III : COMPARER LA SURVIE GLOBALE ENTRE LES 2 BRAS

Adénocarcinome du pancréas localisé

TNCD 2023

Adénocarcinome du pancréas opérable



Adénocarcinome du pancréas localisé

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

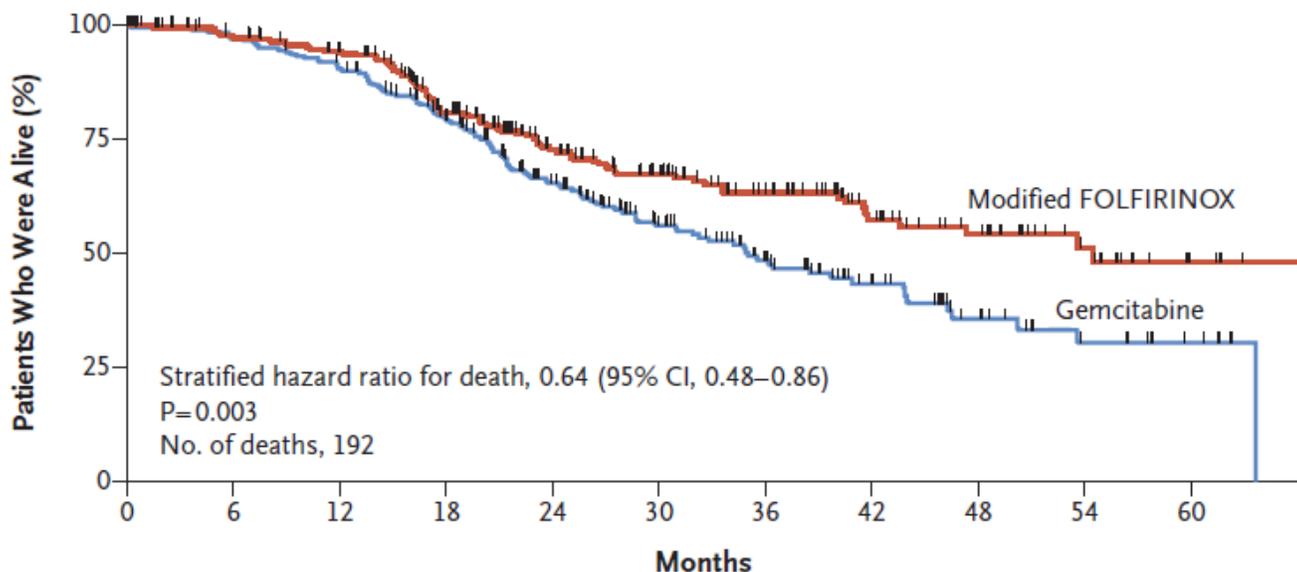
ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 20, 2018

VOL. 379 NO. 25

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*



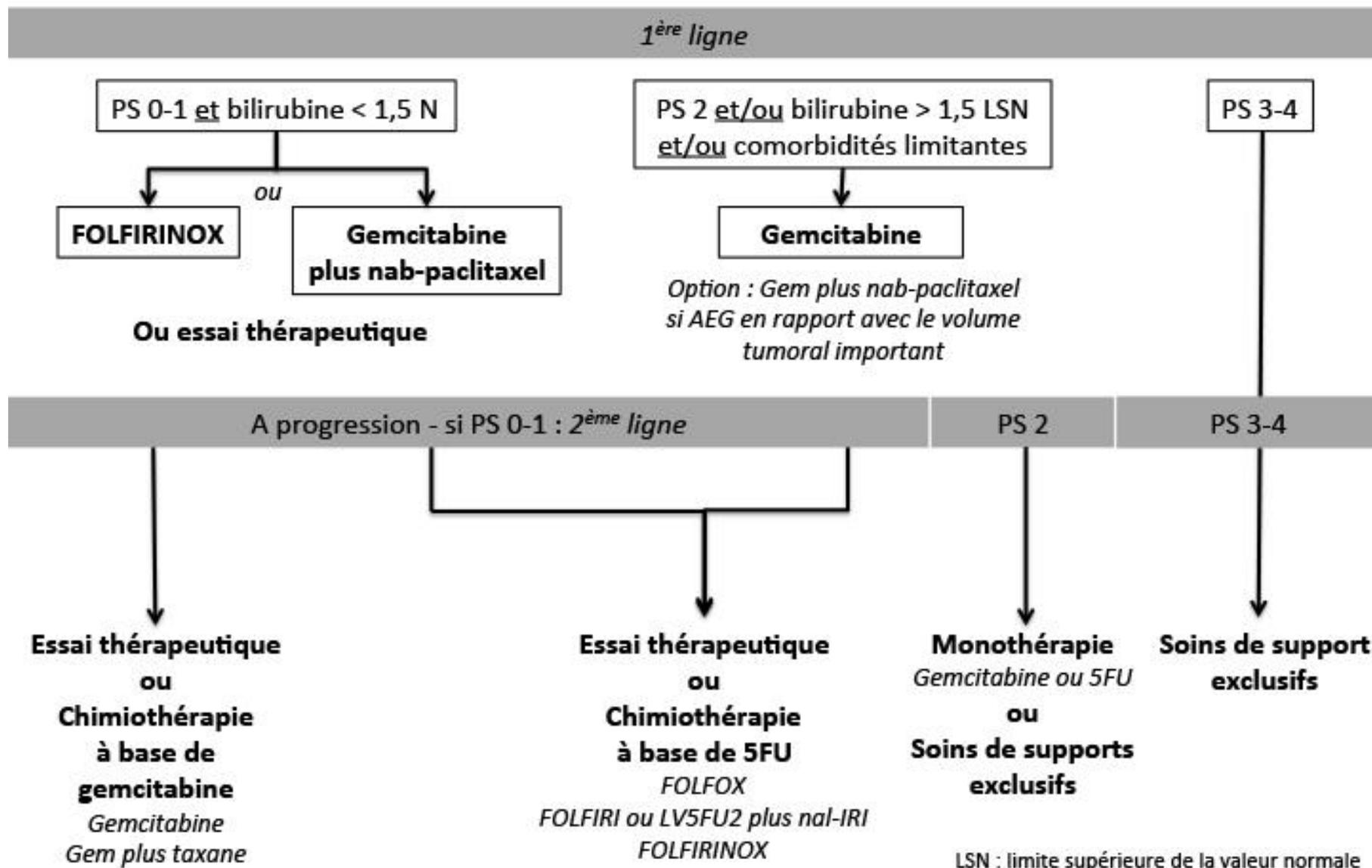
JAMA Oncology | Original Investigation

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

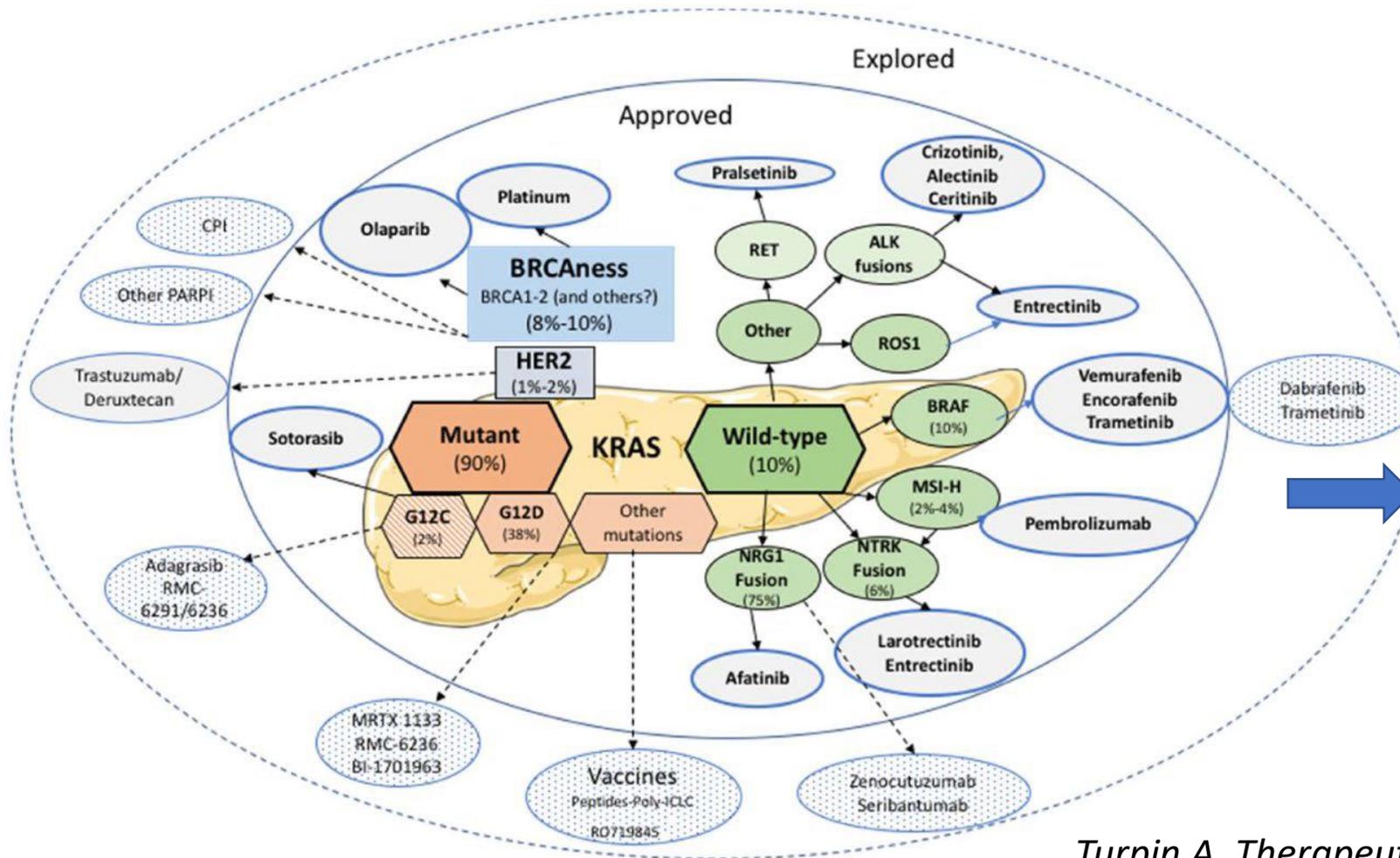
Thierry Conroy, MD; Florence Castan, MSc; Anthony Lopez, MD; Anthony Turpin, MD, PhD; Meher Ben Abdelghani, MD; Alice C. Wei, MD, CM; Emmanuel Mitry, MD, PhD; James J. Biagi, MD; Ludovic Evesque, MD; Pascal Artru, MD; Thierry Lecomte, MD, PhD; Eric Assenat, MD, PhD; Lucile Bauguion, MD; Marc Ychou, MD, 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

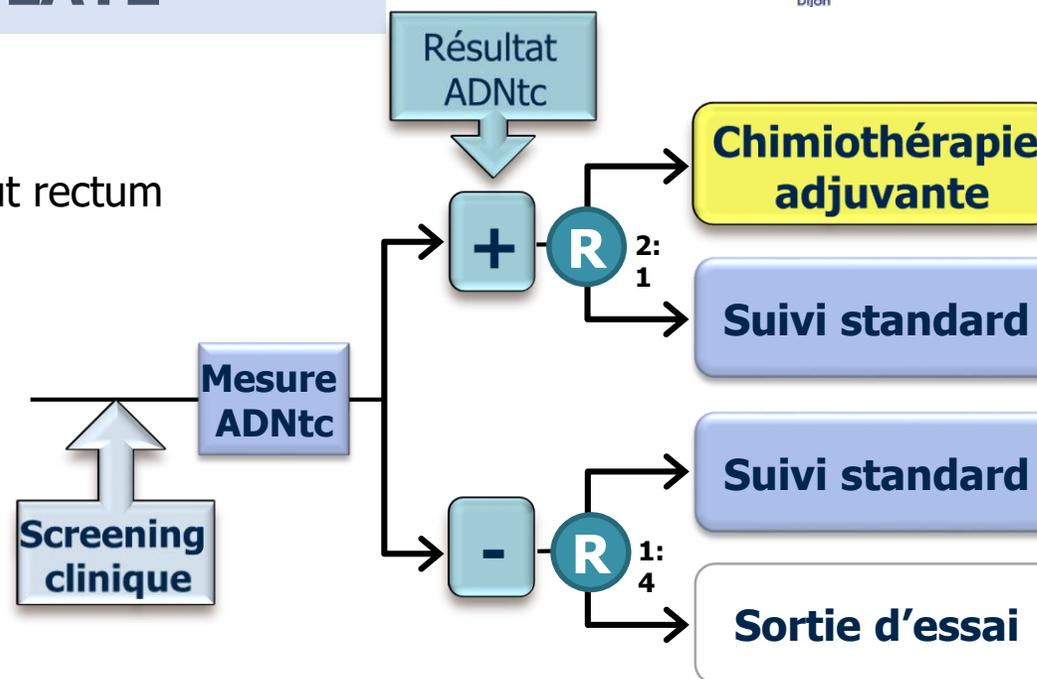
En cas de CI à
l'oxaliplatine : LV5FU2s
ou capécitabine

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
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

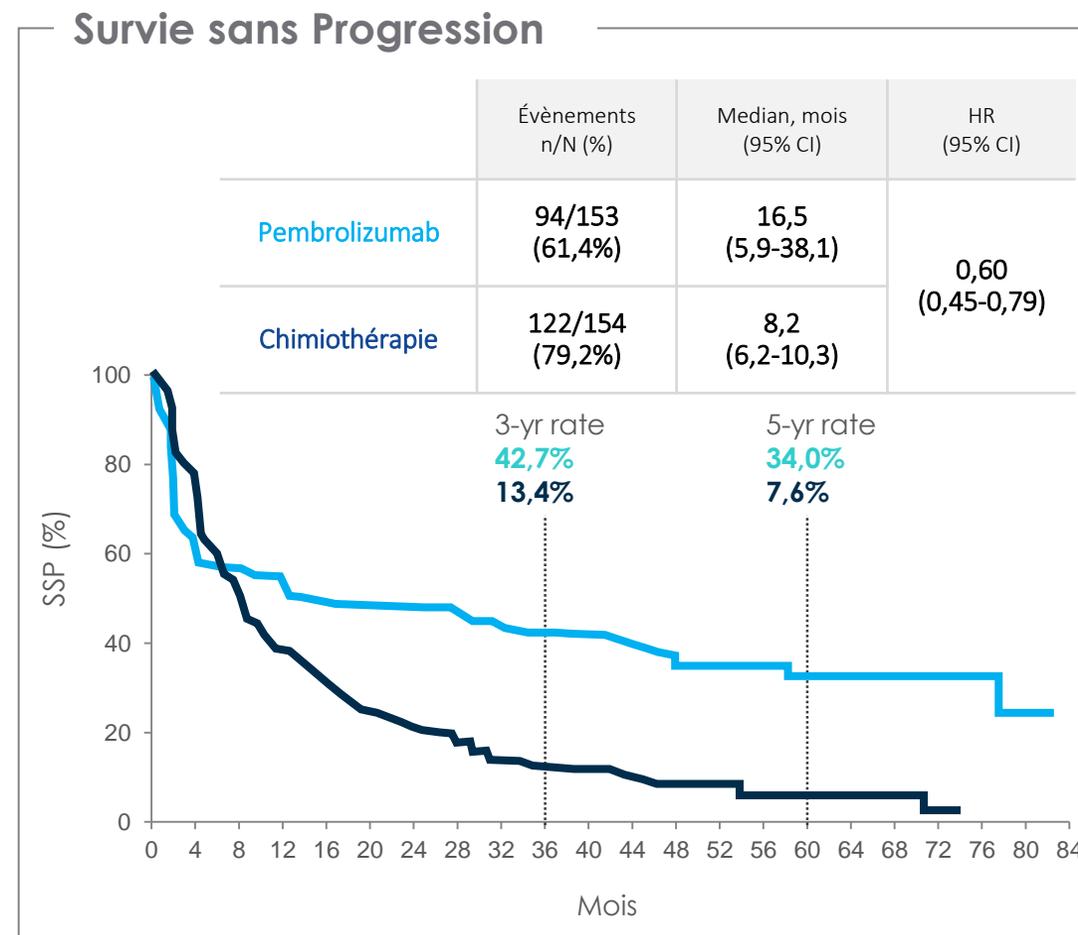
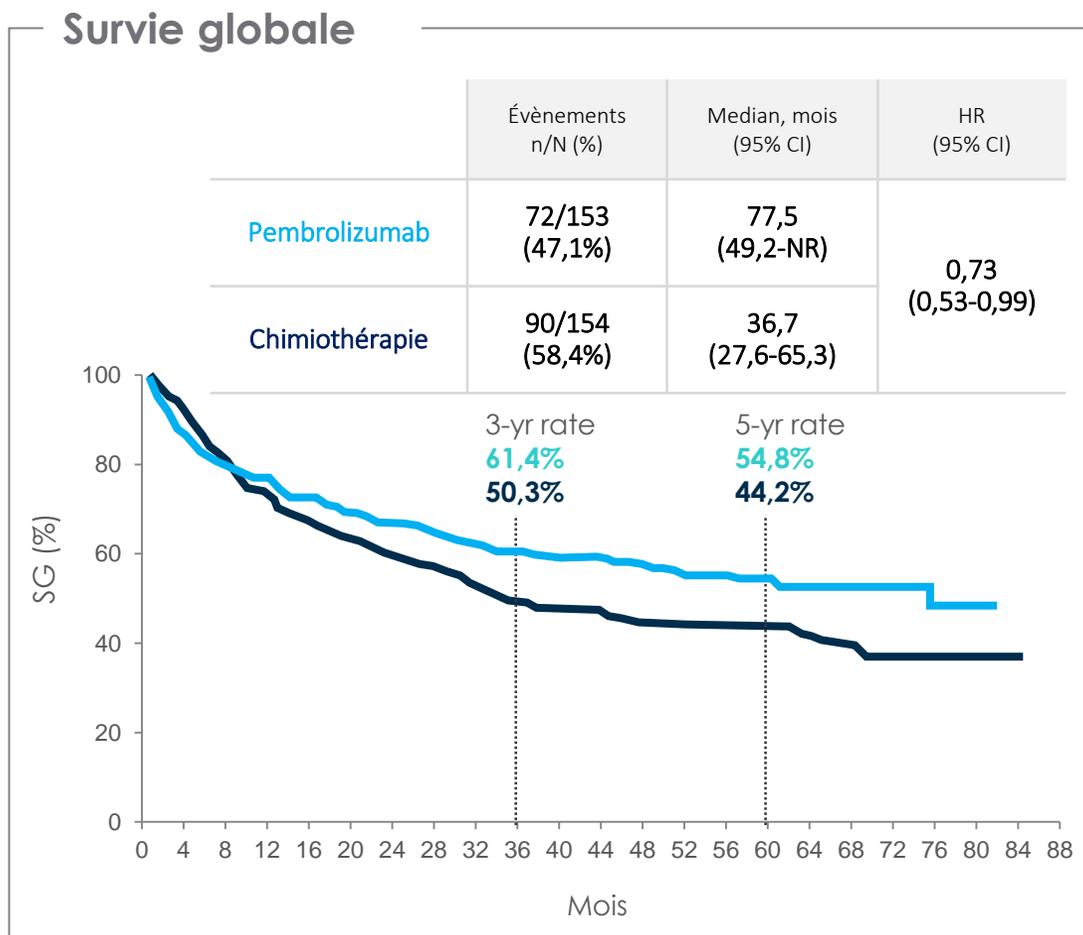
L>3 Trifluridine/Tipiracil + Beva - Option à privilégier (Gr B)	Regorafenib - Seul (Gr A). Option : débiter à dose réduite et augmentation secondaire si tox < Gr 2) (Avis Expert) Ou Trifluridine/Tipiracil - Seul (Gr A).	Si pas d'antiEGFR en L1 ou L2 - Cetux ou Pani seuls ou associés à l'Irinotecan (Gr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

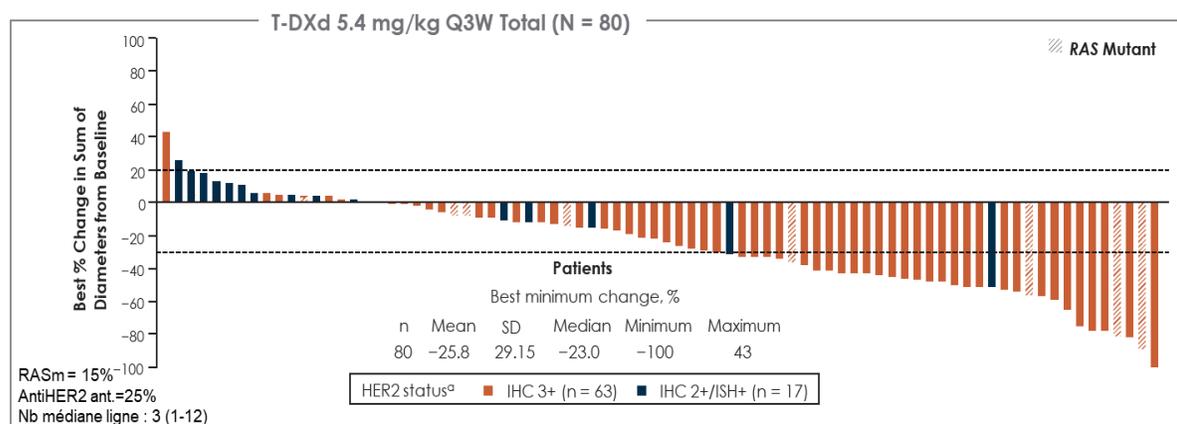
Keynote 177 : amélioration également de la SG à 5 ans





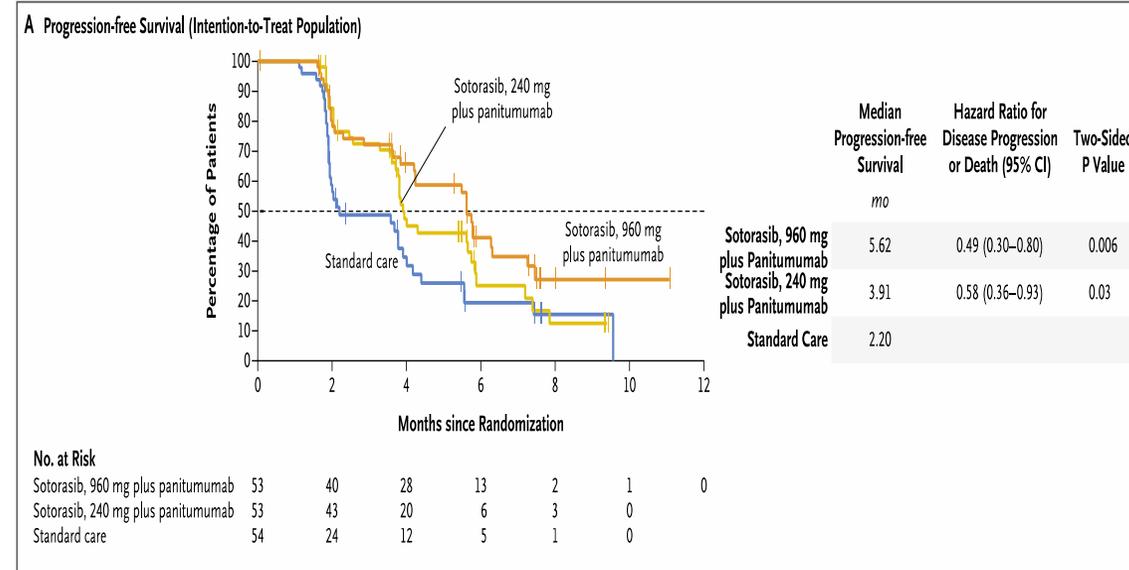
Autres cibles

Surexpression HER2 (3%)



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

Mutation KRAS G12C (3%)

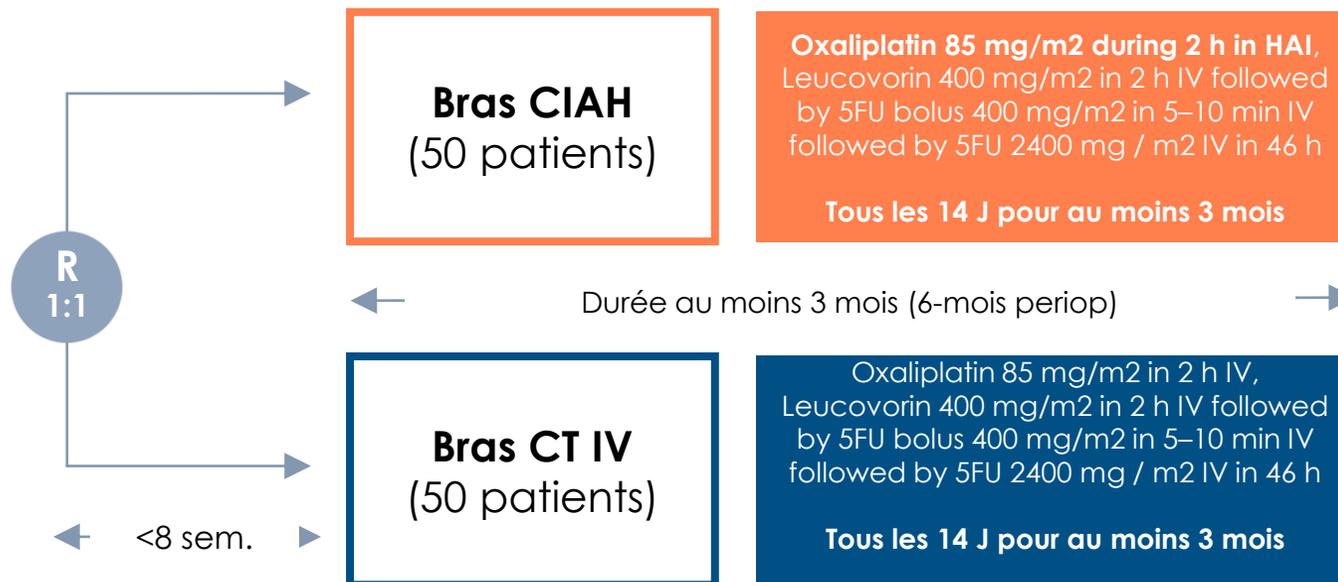


Chimiothérapie intra-artérielle hépatique après résection de métastases hépatiques

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



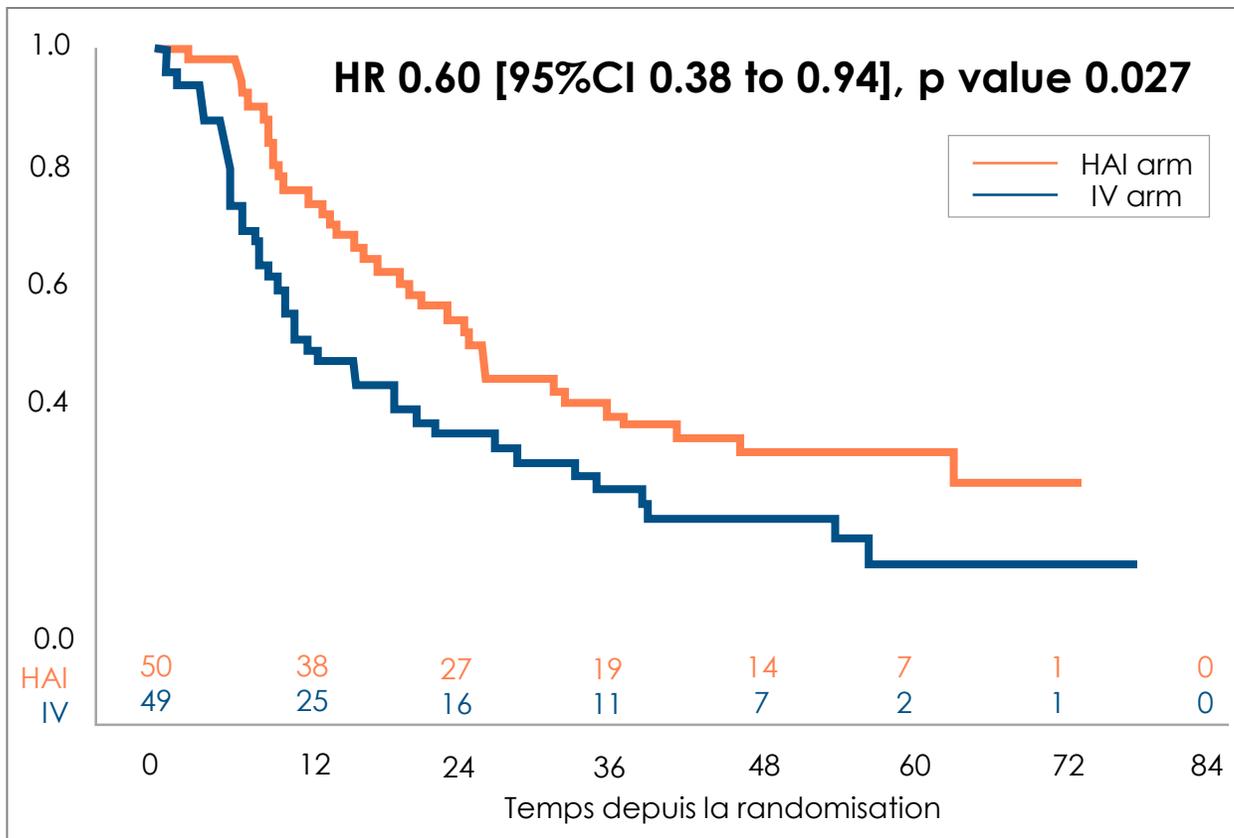
Objectif principal : Survie sans rechute hépatique (RFS)

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

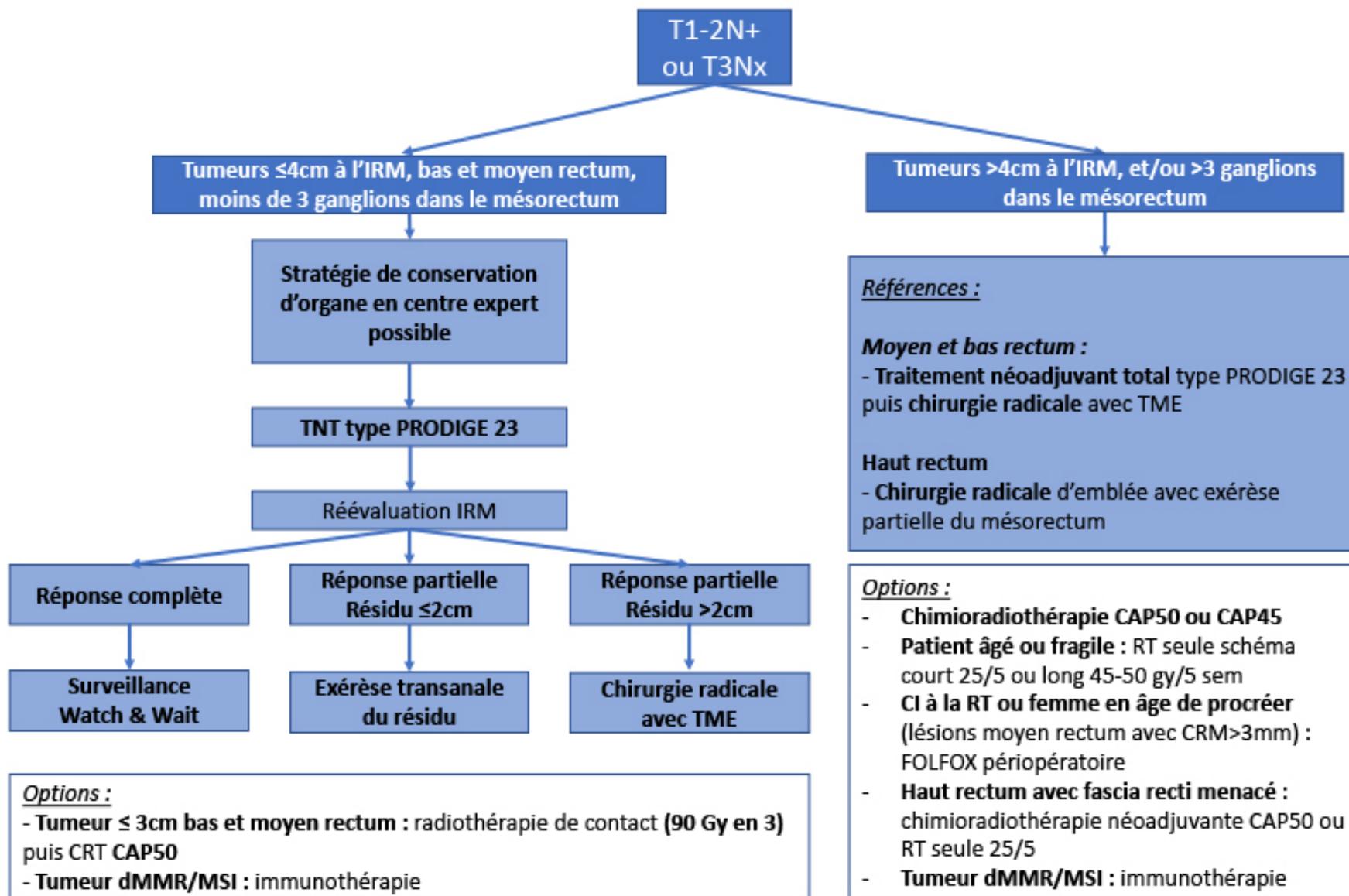


Stratification factors	Events/Total	HR (95% CI)	P value
Bras			
HAI	35/50	0.60 (0.38-0.94)	0.0272
IV	40/49	Référence	
Réponse tum.			
RO	49/65	0.95 (0.59-1.54)	0.8479
RP	26/34	Référence	
Nombre de CRLM			
4 to 8	56/73	0.96 (0.57-1.63)	0.8900
9 or higher	19/26	Référence	

Bras HAI

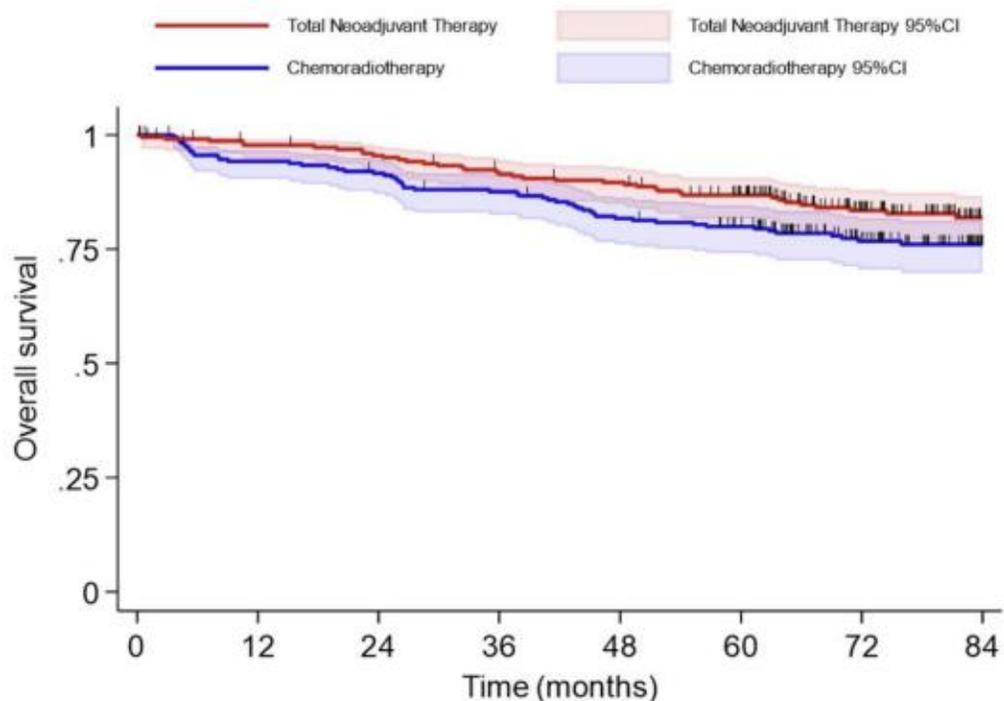
- Doses oxaliplatine et nbre de cycles plus élevés
- Toxicité majorée

Adénocarcinomes du rectum

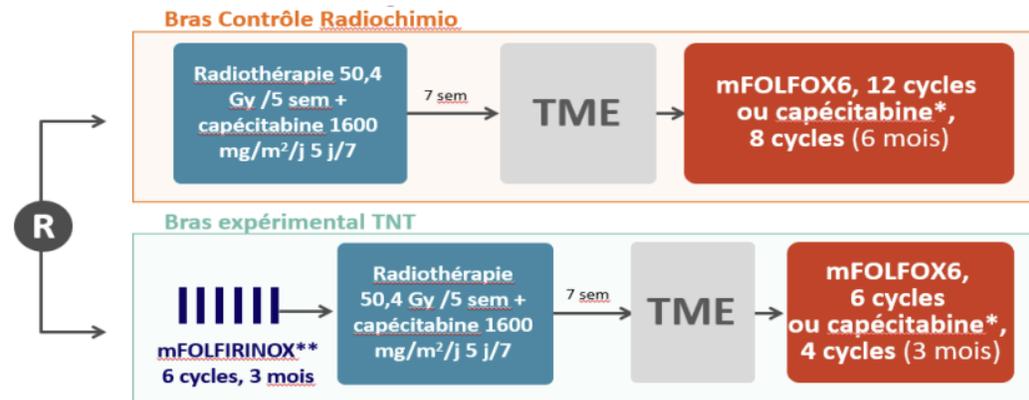


Résultats PRODIGE 23

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